

RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL  
ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN CRÓNICA DE  
ANALGÉSICOS Y/O AINE:

Análisis comparativo de dos estudios de casos y controles  
desarrollados en el Área Metropolitana de Barcelona en  
diferentes períodos de tiempo  
(1980-1983 y 1995-1997)

Memoria presentada por M<sup>a</sup> José Martínez Zapata, Licenciada  
en Medicina y Cirugía para la obtención del título de Doctora  
en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Directora de la Tesis: Dra. Luisa Ibáñez Mora

Marzo, 2006

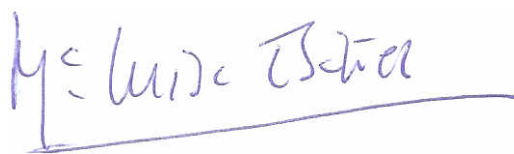
Departamento de Farmacología y Toxicología  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Barcelona

## Certificado de la directora de la Tesis:

La Dra. Luisa Ibáñez Mora, Profesora Asociada de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona certifica: que la tesis doctoral, presentada por M<sup>a</sup> José Martínez Zapata, con el título ***“RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN CRÓNICA DE ANALGÉSICOS Y/O AINE: Análisis comparativo de dos estudios de casos y controles desarrollados en el Área Metropolitana de Barcelona en diferentes períodos de tiempo (1980-1983 y 1995-1997)”***, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento.  
Barcelona, a 20 de marzo de dos mil seis.

Firma

A handwritten signature in blue ink, reading "M<sup>a</sup> Luisa Ibáñez Mora", is written over a horizontal line.

Si cierras tu puerta a todos los errores,  
la verdad quedará excluida.

(Tagore, 1916)

## Agradecimientos

*A la Doctora Luisa Ibáñez Mora por todas las horas dedicadas a la corrección de la presente tesis y su apreciable dirección.*

*Al Doctor Xavier Vidal Guitart por su indispensable soporte estadístico.*

*Al Doctor Joan-Ramón Laporte Rosselló por concederme la oportunidad de trabajar con el grupo de profesionales que lidera y aprender junto a ellos.*

*Al Doctor Marius Morlans Molina por su positiva implicación en los estudios en que se basa la tesis y su colaboración en el desarrollo de la misma resolviendo cuestiones de interpretación clínica.*

*A todos los anteriormente citados por permitir que se haya podido realizar un análisis crítico de los estudios de los que son autores.*

*A las Sras. Eulàlia Pérez Esquirol, Elena Ballarín Alins, Lourdes Vendrell Bosch y María Jesús de las Heras Matellán, monitoras del estudio caso-control de 1995-1997, pues fueron imprescindibles para obtener la información de los pacientes. También, a la Doctora Dolores Cabeza y a la Sra. Carmen Bono que participaron activamente en el trabajo de campo del estudio caso-control de 1980-1983.*

*A todos los profesionales de las Unidades de Diálisis, de los Servicios Hospitalarios y de los Archivos de las historias clínicas que facilitaron la recogida de los datos, así como a los propios pacientes que aceptaron colaborar.*

*Al Doctor Alfonso Casado Collado y a la Doctora Zulema Sainz Beltrán por sus útiles sugerencias en el proceso de revisión de la tesis.*

*A mi familia por proporcionarme el apoyo material y moral necesario, que me ha permitido perseverar en mis objetivos.*

# Índice

<i>Prefacio</i> .....	19
<i>1. Introducción</i> .....	23
<i>1.1 Insuficiencia renal terminal</i> .....	23
<i>1.2 Descripción de los fármacos de estudio</i> .....	28
1.2.1 Antinflamatorios no esteroideos.....	28
1.2.1.1 <i>Farmacocinética de los AINE</i> .....	29
1.2.1.2 <i>Mecanismo de acción de los AINE</i> .....	32
1.2.1.3 <i>Indicaciones</i> .....	35
1.2.1.4 <i>Factores que condicionan algunas propiedades farmacológicas y tóxicas de los AINE</i> .....	36
1.2.1.5 <i>Efectos indeseables</i> .....	38
1.2.2 Derivados del paraaminofenol: acetaminofen y fenacetina.....	40
1.2.2.1 <i>Farmacocinética de la fenacetina</i> .....	43
1.2.2.2 <i>Farmacocinética del acetaminofeno o paracetamol</i> .....	43
1.2.2.3 <i>Mecanismos de acción</i> .....	44
1.2.2.4 <i>Indicaciones</i> .....	45
1.2.2.5 <i>Efectos indeseables</i> .....	45
1.2.3 Pirazononas: metamizol, profifenazona.....	46
1.2.3.1 <i>Farmacocinética</i> .....	46
1.2.3.2 <i>Mecanismo de acción</i> .....	47
1.2.3.3 <i>Indicaciones</i> .....	47
1.2.3.4 <i>Efectos indeseables</i> .....	48
<i>1.3 Alteración de la función renal por sustancias tóxicas y por fármacos</i> .....	49
1.3.1 Nefropatía por sustancias tóxicas.....	49
1.3.2 Nefropatía por fármacos.....	51
1.3.3 Nefropatía crónica por el uso de analgésico y/o AINE.....	53
1.3.3.1 <i>Diagnóstico</i> .....	55
1.3.3.2 <i>Datos experimentales sobre mecanismos etiopatogénicos de la nefropatía analgésica</i> .....	56
1.3.3.3 <i>Estudios epidemiológicos en pacientes con insuficiencia renal</i> .....	63
<i>1.4 Justificación de la tesis</i> .....	83
<i>2. Material y métodos</i> .....	87
<i>2.1 Conceptos teóricos</i> .....	87
2.1.1 Estudios epidemiológicos.....	87
2.1.2 Diseño del estudio de casos y controles.....	90
2.1.2.1 <i>Selección de los casos</i> .....	90
2.1.2.2 <i>Selección de los controles</i> .....	92
2.1.2.3 <i>Definición de la exposición</i> .....	94
2.1.2.4 <i>Identificación de la exposición</i> .....	94
2.1.2.5 <i>Determinación del día índice</i> .....	95
2.1.3 Sesgos del estudio de casos y controles.....	96
2.1.3.1 <i>Sesgos de selección</i> .....	97
2.1.3.2 <i>Sesgos de información</i> .....	98
2.1.3.3 <i>Influencia de los factores de confusión</i> .....	99
2.1.4 Cálculo del tamaño de la muestra.....	101
2.1.5 Conceptos estadísticos aplicados al estudio de casos y controles.....	102
2.1.5.1 <i>Medidas de asociación</i> .....	102

2.1.5.2	<i>Expresión de la odds ratio con sus intervalos de confianza</i>	104
2.1.6	Análisis	105
2.1.6.1	<i>Análisis de datos crudo</i>	105
2.1.6.2	<i>Análisis estratificado</i>	105
2.1.6.3	<i>Análisis multivariante</i>	106
2.1.7	Evaluación de la relación de causalidad	108
2.1.8	Resumen de las cuestiones más relevantes en el diseño de un estudio de casos y controles	110
2.2	<i>Aspectos metodológicos del trabajo de tesis doctoral</i>	112
2.2.1	Hipótesis	112
2.2.2	Objetivos	112
2.2.3	Tamaño de la muestra. Factores de confusión. Análisis de los datos	113
2.2.4	Organización general de los dos estudios	114
2.2.4.1	Organización del estudio 1980-1983	114
2.2.4.2	Organización del estudio 1995-1997	121
2.3	<i>Resumen del diseño de los estudios de casos y controles 1980-83 y 1995-97</i>	133
3.	Resultados	137
3.1	<i>Descripción de la población del estudio de 1997</i>	137
3.1.1	Identificación y selección de los casos	137
3.1.1.1	<i>Fuente de selección de los casos</i>	139
3.1.1.2	<i>Características demográficas de los casos</i>	140
3.1.1.3	<i>Aplicación de los criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica</i>	140
3.1.1.4	<i>Enfermedades renales en los pacientes que iniciaron diálisis durante el período de estudio</i>	143
3.1.1.5	<i>Características demográficas de los casos según las categorías diagnósticas de enfermedad renal crónica</i>	145
3.1.1.6	<i>Otras características clínicas de los casos</i>	147
3.1.2	Identificación y selección de los controles	150
3.1.2.1	<i>Categorías diagnósticas de los controles incluidos</i>	152
3.1.3	Análisis caso-control	152
3.1.3.1	<i>Comparación entre casos y controles según los motivos de exclusión secundaria</i>	152
3.1.3.2	<i>Emparejamiento de casos y de controles</i>	153
3.1.3.3	<i>Fiabilidad de la entrevista en casos y en controles</i>	155
3.1.3.4	<i>Características de los pacientes expuestos crónicamente a analgésicos/AINE</i>	155
3.1.3.5	<i>Exposición según las características demográficas de los pacientes</i>	155
3.1.3.6	<i>Indicación del uso de analgésicos y AINE</i>	156
3.1.3.7	<i>Uso de analgésicos y AINE según el grupo diagnóstico de nefropatía</i>	157
3.1.3.8	<i>Uso de analgésicos y AINE de los controles por el diagnóstico de ingreso hospitalario</i>	158
3.1.3.9	<i>Analgésicos y AINE identificados como exposición en casos y controles</i>	158
3.1.3.10	<i>Estimación del riesgo de IRT asociado al uso de analgésicos y AINE</i>	160
3.2	<i>Comparación de los dos estudios (1980-83 y 1995-97)</i>	164
3.2.1	Identificación y selección de los casos	165

3.2.1.1	<i>Fuente de selección de los casos</i> .....	165
3.2.1.2	<i>Características sociodemográficas de los casos</i> .....	166
3.2.1.3	<i>Diagnóstico de los casos</i> .....	167
3.2.1.4	<i>Intervalo de tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis</i> .....	168
3.2.2	<i>Identificación y selección de los controles</i> .....	169
3.2.2.1	<i>Fuente de selección de los controles</i> .....	169
3.2.2.2	<i>Diagnóstico de ingreso de los controles</i> .....	170
3.2.3	<i>Análisis caso-control</i> .....	171
3.2.3.1	<i>Emparejamiento de casos y de controles</i> .....	171
3.2.3.2	<i>Fiabilidad de la entrevista</i> .....	171
3.2.3.3	<i>Comparación del riesgo de IRT y uso crónico de analgésicos y/o AINE en ambos estudios</i> .....	172
3.2.3.4	<i>Características sociodemográficas</i> .....	173
3.2.3.5	<i>Exposición de la población según los antecedentes patológicos</i> .....	176
3.2.3.6	<i>Tiempo desde la primera manifestación renal y el inicio de la diálisis</i> .....	178
3.2.3.7	<i>Tiempo desde la primera exposición a analgésicos/AINE y el inicio de la diálisis</i> .....	178
3.2.3.8	<i>Motivos de exposición</i> .....	179
3.2.3.9	<i>Exposición a analgésicos y AINE por grupo diagnóstico de los casos</i> .....	180
3.2.3.10	<i>Exposición a analgésicos y/o AINE de los controles según su diagnóstico de ingreso hospitalario</i> .....	181
3.2.3.11	<i>Exposiciones a más de un principio activo</i> .....	182
3.2.3.12	<i>Estimación del riesgo de IRT asociado al uso de analgésicos y AINE</i> .....	183
3.3	<i>Comparación de ambos estudios con el Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña</i> .....	191
4.	<i>Discusión</i> .....	195
5.	<i>Conclusiones</i> .....	221
6.	<i>Bibliografía</i> .....	227
7.	<i>Anexos</i> .....	257
7.1	<i>Cuestionario de la entrevista del estudio de casos y controles 1980-1983</i> ...	257
7.2	<i>Cuestionario de la entrevista del estudio de casos y controles 1995-1997</i> ...	277
7.3	<i>Cuaderno de recogida de datos de las historias clínicas del estudio de casos y controles 1995-1997</i> .....	289
7.4	<i>Adaptación de los diagnósticos de IRC de la European Dialysis Transplantation Association (EDTA) en el estudio de casos y controles 1995-1997</i> .....	293
7.5	<i>Catálogo de analgésicos/AINE del estudio de casos y controles 1995-1997</i>	297

## Índice de tablas

### **Introducción**

Tabla 1 Selectividad de diferentes AINE a la COX.....	37
Tabla 2 Nefrotoxicidad por fármacos.....	51
Tabla 3 Situaciones donde la función renal depende de las prostaglandinas según los resultados de estudios experimentales con animales.....	59
Tabla 4. Estudios de cohortes .....	77
Tabla 5. Resultados de los estudios de cohortes /RR (IC95%).....	78
Tabla 6. Estudios de casos y controles en IRC.....	79
Tabla 7. Estudios de casos y controles en IRT.....	80
Tabla 8. Resultados de los estudios de casos y controles. OR/RR (IC95%).....	81

### **Resultados**

Tabla 9 Motivos de la exclusión de los casos (estudio 1997).....	137
Tabla 10 Distribución de los casos según la Unidad de Diálisis (estudio 1997).....	139
Tabla 11 Distribución de los casos según el sexo (estudio 1997).....	140
Tabla 12 Clasificación diagnóstica de todos los casos (N: 826) según los criterios diagnósticos aplicados (estudio 1997).....	142
Tabla 13 Distribución de los pacientes según los criterios diagnósticos de enfermedades renales del estudio (estudio 1997).....	143
Tabla 14 Antecedentes vasculares en los casos con nefropatía vascular (estudio 1997)...	144
Tabla 15 Distribución de los casos incluidos y excluidos según el tipo de diabetes (estudio 1997).....	144
Tabla 16 Diagnósticos incluidos en la nefropatía indeterminada o mixta (estudio 1997)..	145
Tabla 17 Edad (mediana, años) en hombres y mujeres según el diagnóstico de nefropatía (estudio 1997).....	146
Tabla 18 Distribución de los casos según el sexo en los diferentes diagnósticos de enfermedad renal (estudio 1997).....	147
Tabla 19 Tiempo (media, años) transcurrido desde la primera manifestación de insuficiencia renal crónica y el inicio de la diálisis (estudio 1997).....	148
Tabla 20 Tiempo (media, años) transcurrido desde la primera alteración de la creatinina hasta el inicio de la diálisis (estudio 1997).....	148
Tabla 21 Exclusiones primarias de los controles (estudio 1997).....	150
Tabla 22 Diagnóstico de ingreso de los controles (estudio 1997).....	152
Tabla 23 Exclusiones secundarias de casos y controles (estudio 1997).....	153



<i>Tabla 24 Emparejamiento según características demográficas de la población incluida (estudio 1997)</i> .....	153
<i>Tabla 25 Emparejamiento de casos y controles según la entrevistadora (estudio 1997)</i> ...	154
<i>Tabla 26 Centro hospitalario de los casos y de los controles (estudio 1997)</i> .....	154
<i>Tabla 27 Fiabilidad de la entrevista (estudio 1997)</i> .....	155
<i>Tabla 28 Uso de analgésicos/AINE en casos y controles según el sexo (estudio 1997)</i> .....	156
<i>Tabla 29 Uso de analgésicos/AINE en casos y controles según la edad (1997)</i> .....	156
<i>Tabla 30 Indicaciones del uso de analgésicos/AINE en los casos y en los controles (estudio 1997)</i> .....	157
<i>Tabla 31 Exposición por grupos diagnósticos de enfermedad renal crónica (estudio 1997)</i> .....	157
<i>Tabla 32 Exposición de los controles según el diagnóstico de ingreso (estudio 1997)</i> .....	158
<i>Tabla 33 Exposición a analgésicos y AINE (estudio 1997)</i> .....	158
<i>Tabla 34 Exposición a salicilatos (estudio 1997)</i> .....	159
<i>Tabla 35 Exposición a AINE (estudio 1997)</i> .....	159
<i>Tabla 36 Exposición a pirazonas (estudio 1997)</i> .....	160
<i>Tabla 37 Riesgo de IRT asociado a otros factores diferentes a los fármacos estudiados (estudio 1997)</i> .....	161
<i>Tabla 38 Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y/o AINE (estudio 1997)</i> .....	161
<i>Tabla 39 Riesgo de IRT asociado a la exposición crónica de AINE y/o analgésicos (estudio 1997)</i> .....	162
<i>Tabla 40 Riesgo de IRT asociado a la exposición crónica de salicilatos según la duración y la dosis acumulada (estudio 1997)</i> .....	163
<i>Tabla 41 Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y/o AINE según el grupo diagnóstico de enfermedad renal (estudio 1997)</i> .....	163
<i>Tabla 42 Distribución de los casos según la Unidad de Diálisis</i> .....	165
<i>Tabla 43 Distribución de los pacientes por intervalos de edad</i> .....	166
<i>Tabla 44 Distribución del nivel de estudios en casos y controles</i> .....	167
<i>Tabla 45 Distribución de los casos según los diagnósticos de patología renal</i> .....	168
<i>Tabla 46 Tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis</i> .....	169
<i>Tabla 47 Procedencia hospitalaria de los controles</i> .....	170
<i>Tabla 48 Distribución de los controles según el diagnóstico de ingreso</i> .....	170
<i>Tabla 49 Emparejamiento de los casos con los controles por edad y sexo</i> .....	171
<i>Tabla 50 Fiabilidad de la entrevista</i> .....	172
<i>Tabla 51 Uso crónico de analgésicos y/o AINE en los dos estudios</i> .....	173

<i>Tabla 52 Distribución de los pacientes expuestos a analgésicos y/o AINE por intervalos de edad.....</i>	174
<i>Tabla 53 Distribución de la exposición a analgésicos/AINE en los casos y en los controles atendiendo al sexo (estudio 1983).....</i>	174
<i>Tabla 54 Distribución de la exposición a analgésicos/AINE en los casos y en los controles atendiendo al sexo (estudio 1997).....</i>	175
<i>Tabla 55 Distribución del nivel de educación según la exposición.....</i>	176
<i>Tabla 56 Exposición en los casos y en los controles según los antecedentes patológicos..</i>	177
<i>Tabla 57 Tiempo desde la primera manifestación renal hasta la diálisis en los casos expuestos.....</i>	178
<i>Tabla 58 Intervalos de tiempo transcurrido desde la primera exposición a analgésicos/AINE hasta la diálisis.....</i>	179
<i>Tabla 59 Distribución de los motivos de consumo de analgésicos.....</i>	180
<i>Tabla 60 Exposición por grupo diagnóstico de los casos.....</i>	180
<i>Tabla 61 Distribución de los controles expuestos a analgésicos y/o AINE según el diagnóstico de ingreso.....</i>	181
<i>Tabla 62 Número de analgésicos y/o AINE consumidos por paciente.....</i>	182
<i>Tabla 63 Riesgo de IRT asociado con el uso de analgésicos y/o AINE según la duración de la exposición y la dosis en ambos estudios.....</i>	187
<i>Tabla 64 Riesgo de IRT asociado con el uso a los diferentes analgésicos y/o AINE en ambos estudios.....</i>	188
<i>Tabla 65 Riesgo de IRT asociado con el uso de analgésicos y/o AINE según el diagnóstico específico de enfermedad renal.....</i>	189
<i>Tabla 66 Distribución de los datos de incidencia por diagnósticos de nefropatía terminal en los RERC de 1984, de 1996 y del estudio de 1995-1997.....</i>	192
<i>Tabla 67 Distribución de los datos de prevalencia en el RERC de 1996 y del primer estudio.....</i>	192

## ***Índice de figuras***

<i>Figura 1 Síntesis del ácido araquidónico y sus derivados eicosanóides.....</i>	34
<i>Figura 2 Fenacetina y sus metabolitos.....</i>	41
<i>Figura 3 Identificación y selección de los casos (estudio 1997).....</i>	138
<i>Figura 4 Identificación y selección de los controles (estudio 1997).....</i>	151
<i>Figura 5 Identificación y selección de los casos de ambos estudios.....</i>	164

## ***Listado de las abreviaturas más utilizadas***

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
COX-1	Enzima Ciclooxygenasa 1
COX-2	Enzima Ciclooxygenasa 2
COX-3	Enzima Ciclooxygenasa 3
EDTA	Asociación Europea de Diálisis y Trasplante
GMN	Glomerulonefritis
HTA	Hipertensión Arterial
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IRT	Insuficiencia Renal Terminal
NPR	Necrosis Papilar Renal
OR	Odds Ratio o razón de ventajas
RERC	Registro de Enfermos Renales de Cataluña
RR	Riesgo Relativo

## ***Prefacio***

En 1953, los anatomopatólogos Spülher y Zollinger relacionaron el consumo crónico de grandes cantidades de analgésicos con la nefritis intersticial. Desde entonces se han desarrollado numerosas investigaciones sobre la toxicidad renal de los analgésicos y también de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El daño de los analgésicos y AINE sobre el riñón puede ser:

1) agudo, tras la ingesta por parte del paciente de una o varias dosis terapéuticas. El mecanismo de daño renal puede ser por hipersensibilidad, idiosincrático, por toxicidad directa, o a través de la inhibición de determinadas prostaglandinas renales que en algunos sujetos susceptibles afectaría el mecanismo de filtración renal. La gravedad de este daño puede ser desde leve hasta mortal.

2) crónico, tras el consumo durante largos períodos de tiempo. Es uno de los más estudiados y controvertidos. El mecanismo por el que causan daño renal no es bien conocido, aunque existen hipótesis basadas en estudios experimentales que suponen una toxicidad renal directa y/o por la inhibición de determinadas prostaglandinas necesarias para el correcto funcionamiento del riñón. La localización del daño renal es inicialmente intersticial, pudiéndose producir necrosis papilar renal y con el tiempo atrofia y pérdida de la función, siendo incluso necesaria la diálisis por insuficiencia renal terminal (IRT). El diagnóstico de nefropatía analgésica se realiza cuando se han descartado otras causas de insuficiencia renal crónica (IRC), existe un abuso crónico de analgésicos y las pruebas de imagen (como la radiografía o tomografía axial computarizada) son sugestivas de necrosis papilar renal o existen riñones pequeños.

No obstante, muchos investigadores se han cuestionado si independientemente de que exista la nefropatía analgésica, los analgésicos y AINE pueden ser factores de riesgo para cualquier nefropatía crónica, por ello se han desarrollado numerosos estudios epidemiológicos en pacientes con IRC. Así, existen varios estudios epidemiológicos que muestran un riesgo de nefropatía crónica y/o terminal con el consumo abusivo y prolongado de combinaciones de analgésicos que contienen

fenacetina. En países donde ésta ya no se comercializa han aparecido casos de IRC atribuida a analgésicos, por ello se considera que la fenacetina no es la única causante del daño renal. Sin embargo, los estudios epidemiológicos que han investigado la posible relación causal de los analgésicos (diferentes a la fenacetina) en la IRC, han sido heterogéneos en cuanto a su diseño y a sus resultados, y algunos de ellos no han mostrado dicha asociación de causalidad. Entre estos estudios epidemiológicos se realizó uno de casos y de controles, en Barcelona y su Área Metropolitana entre 1980-83, que halló un riesgo aumentado de IRT con la exposición crónica a analgésicos, y específicamente a la fenacetina y a los salicilatos. En base a los resultados de dicho estudio, se calculó el riesgo atribuible, es decir cuántos casos de IRT serían debidos al consumo crónico de analgésicos, y fue del 11,3% (Vidal, 1993). Evidentemente este porcentaje tiene importancia por las consecuencias individuales y sanitarias que conlleva, especialmente si la causa es prevenible. Años más tarde (1995-97) se realizó un nuevo estudio de casos y controles en la misma área geográfica mejorando algunos aspectos del diseño, con la finalidad de verificar de nuevo y de manera más rigurosa los datos obtenidos con el primer estudio (Ibáñez, 2005).

Los objetivos de este trabajo de investigación han sido: i) a partir del estudio de 1995-1997, establecer si existe asociación entre el uso de paracetamol y AINE y la IRT, que no fue investigada en el primer estudio; ii) estudiar si los resultados del estudio de 1995-1997 confirman la asociación observada ya en el estudio de 1980-1983 entre el consumo crónico de analgésicos y el riesgo de desarrollar nefropatía terminal; iii) comparar las características de la población de ambos estudios con la finalidad de explicar posibles diferencias en sus resultados.

# *Introducción*

## ***1. Introducción***

### ***1.1 Insuficiencia renal terminal***

La insuficiencia renal terminal (IRT) es el resultado de un deterioro crónico, progresivo e irreversible de la función de los riñones, incompatible con la vida sin un tratamiento sustitutivo, sea la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal) o el trasplante renal (Roderick, 2002).

La medida de la función renal más fiable es el porcentaje de filtración glomerular, que sólo puede ser determinado por estudios complejos de aclaramiento renal (por ejemplo utilizando inulina). El aclaramiento renal de la creatinina muscular puede ser también utilizado, aunque es un método menos sensible, ya que cuando la filtración glomerular es baja, el aclaramiento de creatinina puede ser normal debido a la secreción tubular renal y la eliminación intestinal de la creatinina (Roderick, 2002).

Existe insuficiencia renal crónica cuando el filtrado glomerular es inferior a 60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> o hay daño estructural o funcional del riñón (con o sin descenso del filtrado glomerular) durante más de tres meses (National Kidney Foundation, 2002). Mientras que, la insuficiencia renal es terminal cuando la filtración glomerular es inferior a 15 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> o es necesario iniciar un tratamiento renal sustitutivo por complicaciones secundarias al descenso del filtrado glomerular (National Kidney Foundation, 2002).

También, la determinación de los niveles plasmáticos de creatinina igual o superiores a 500 mol/l indican IR avanzada, aunque estos niveles están influidos por la edad, el sexo, el peso, la raza y la masa muscular del individuo. Por ello, es útil la fórmula de Cockroff y Gault que determina la función renal teniendo presente la edad, el sexo, el peso y los niveles de creatinina en sangre (Cockroff, 1976).

La incidencia de la IRT se calcula a partir de los nuevos casos que necesitan tratamiento renal sustitutivo por millón de habitantes y año. Está condicionada por la

edad avanzada, el sexo masculino y el nivel socioeconómico bajo de la población (Fored, 2003; Evans, 2005). Otros factores que la modifican son los niveles de detección de la enfermedad, el grado de derivación de los pacientes al especialista y la aceptación del tratamiento sustitutivo por el enfermo (Roderick, 2002).

La incidencia de IRT ha ido aumentando a lo largo del tiempo, debido a una mayor detección de la enfermedad, mayor grado de derivación de los pacientes al especialista y más aceptación del paciente al tratamiento renal sustitutivo. También los criterios para incluir a los pacientes en un programa de diálisis han variado con los años, haciéndose más amplios (Rodríguez Benítez, 1999). En 1984 se publicaron los resultados de una encuesta realizada en Inglaterra, a médicos de atención primaria y nefrólogos, siendo la edad avanzada, uno de los motivos para no derivar al paciente al especialista e indicar el tratamiento renal sustitutivo (Challah, 1984). Sin embargo, en una encuesta más reciente incluso la edad superior a 80 años, sólo era una contraindicación absoluta cuando existía comorbilidad como demencia senil o metástasis hepáticas (Parry, 1996).

Además el aumento de la incidencia de la IRT se debe a la mayor longevidad de la población y al aumento de la diabetes tipo 2, que son factores de riesgo para la insuficiencia renal (Evans, 2005).

En los últimos años, a partir de estudios epidemiológicos se ha comprobado que la diabetes tipo 2 tiene un riesgo de evolucionar a IRC similar a la diabetes tipo 1 (Hasslacher, 1989). El riesgo acumulado de proteinuria después de 20 años de Diabetes Mellitus tipo 1 es del 28% y de Diabetes Mellitus tipo 2 es del 27% (Hasslacher, 1989).

Debido a que existen más pacientes con diabetes tipo 2 que con diabetes tipo 1, existen más IRT secundarias a diabetes tipo 2. Algunos autores justifican el aumento de pacientes diabéticos con IRT por las mejoras en el tratamiento de la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, con mayor supervivencia de los pacientes diabéticos que las sufren y que posibilita la manifestación y el desarrollo de otras complicaciones como la IRC. Por tanto, la mayor incidencia de pacientes diabéticos



tipo 2 con IRT se podría interpretar como el resultado del progreso en otras áreas médicas (Ritz, 1999).

Según los datos del registro de enfermos renales del Reino Unido en la década de los 80, la incidencia de IRT fue de 20 por millón de habitantes y año, mientras que en 1998 aumentó hasta 92 por millón de habitantes y año. Además a finales de los años 70 sólo entre un uno a un 7% de los nuevos casos eran personas mayores de 65 años, y en 1998 fueron un 47% (Roderick, 2002). En Cataluña, la incidencia también aumentó siendo en 1984 de 72,5 por millón de habitantes y año, mientras que en 1997 fue de 133,8 por millón de habitantes y año, es decir, prácticamente se duplicó. Así mismo la media de edad de los casos incidentes en 1984 fue de 53 años, mientras que en 1997 fue de 62 años (RERC, 1997).

La IRT es más frecuente en la edad avanzada (Fest, 1990; Metcalfe, 1999; Evans, 2005) y en el sexo masculino, 1.5 veces más respecto al sexo femenino (Roderick, 2002; Florakas, 1994; Evans, 2005). La HTA es un factor de riesgo independiente de IRT (Hsu, 2005). También es más frecuente la IRT en personas de raza negra americana, en hindúes y en pacientes con bajo nivel socioeconómico, posiblemente debido a una mayor prevalencia de factores que aceleran el curso de la insuficiencia renal crónica a terminal, como son la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2 (Roderick, 2002). También se han descrito otros factores de riesgo como el tabaco (Ejerblad, 2004; Whelton, 1995), especialmente en pacientes con enfermedad renal primaria (Orth, 1998), nefropatía diabética (Biesenbach, 1997, 1999), glomerulonefritis y nefroangiosclerosis (Ejerblad, 2004).

La identificación de la causa que origina la insuficiencia renal crónica también está condicionada por la capacidad de detección de la enfermedad y la derivación pronta del paciente al especialista. Es notable que en un porcentaje no despreciable de casos la causa sea desconocida debido a algunos de estos factores. Por ejemplo, en el Registro de Enfermos Renales de Cataluña (RERC) el porcentaje de nefropatías desconocidas en 1996 fue del 23,3% y en el del Reino Unido en 1999 fue del 17%. Las condiciones sociodemográficas y las diferencias en los diferentes países de los métodos diagnósticos también pueden influir. Esto conlleva una variabilidad en las

frecuencias de las causas de IRT entre los diferentes registros. Por ejemplo en el Reino Unido, la causa más frecuente de IRT en 1999 fue la glomerulonefritis (32%), seguida de la diabetes (19%), enfermedades renovasculares (10%), pielonefritis (10%), poliquistosis renal (7%) y hipertensión (5%) (Roderick, 2002), mientras que en el RERC de 1996 la causa más frecuente de IRT fue la desconocida (23,3%), seguida de la diabetes (18,1%), vascular (15,9%), glomerulonefritis (15,4%), intersticial (12,6%), poliquistosis (7,7%) y otras (7%) (RERC, 1997).

Dentro de las causas menos frecuentes está la nefropatía analgésica. Los datos de prevalencia de registros de diferentes países en los años 80 a 90, indican una considerable variación entre diferentes zonas geográficas en el porcentaje de pacientes que presentan IRT atribuible a nefropatía analgésica: 0,8% en EEUU, 1% en Canadá, Nueva Zelanda e Inglaterra, 9% en Australia, 11-12% en Suiza y Bélgica y 0,4% en España (Brunner, 1994; De Broe, 1993; Disney, 1995; Fenton, 1995; Wing, 1989).

En nuestro medio, un estudio realizado en el período comprendido entre 1991 y 1996, mostró la existencia de un aumento progresivo de la incidencia de enfermos renales en diálisis, especialmente en edades avanzadas. También halló un incremento relativo de la diabetes como causa primaria de IRC en tratamiento renal sustitutivo (García, 1999).

La prevalencia de la IRT está directamente relacionada con su incidencia y la supervivencia de los pacientes. Las cifras de la prevalencia han ido aumentando desde que se extendió el tratamiento renal sustitutivo y representa un gasto público importante (Roderick, 2002).

Diferentes factores influyen en la supervivencia de los pacientes con IRC como son la causa que la origina, la edad, la comorbilidad, el estado nutricional del paciente y la calidad del tratamiento que recibe. Globalmente, la supervivencia a un año de los pacientes que reciben tratamiento renal sustitutivo es del 77%, siendo a los 5 años del 40% (Roderick, 2002).

La supervivencia en mayores de 55 años ha sido estudiada para los 4 grupos de causas de IRC más frecuentes: diabetes, HTA, GMN y poliquistosis renal (Byrme, 1994). Los pacientes con diabetes tienen peor supervivencia, pues sólo el 18% sobreviven a los 5 años entre 55 y 64 años de edad, mientras que los pacientes con poliquistosis son los que tienen mejor supervivencia, 49,2% a los 5 años en el mismo intervalo de edad. Los pacientes con HTA y GMN tienen una supervivencia intermedia del 34% (Byrme, 1994).

La comorbilidad, especialmente la cardiovascular es la más determinante en el pronóstico de los pacientes (Roderick, 2002). Un análisis realizado de los datos de los registros de enfermos renales de diferentes comunidades autónomas españolas, mostró que la causa mayor de mortalidad de los pacientes en diálisis fue la cardiovascular (entre un 41 y un 45%) (García, 1999).

## ***1.2 Descripción de los fármacos de estudio***

### ***1.2.1 Antinflamatorios no esteroideos***

El término antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se aplicó por primera vez el año 1952, cuando se comercializó la fenilbutazona, el primero de estos fármacos, diferente del ácido acetilsalicílico (AAS) y de la cortisona (Hartd, 1984).

Los AINE son un grupo heterogéneo de fármacos que podemos clasificar según la composición química en los siguientes grupos (Carminchel, 1985; Feria, 2003; Warner, 2004):

#### 1 Ácidos

##### a) Ácidos enólicos

1. Derivados oxicams o amidas benzotiazínicas (como el piroxicam, el isoxicam y el tenoxicam)
2. Pirazolonas con efectos antiinflamatorios (como la fenilbutazona y la feprazona)

##### b) Ácidos carboxílicos

1. Salicilatos (como el ácido acetilsalicílico, el acetilsalicílico de lisina, el salicilato de colina, el clonixinato, el benorilato y el diflunisal)
2. Ácidos propiónicos (como el fenbufeno, el flurbiprofeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno, el tiaprofeno, el ibuproxam y el dexketoprofeno)
3. Ácidos acéticos como los ácidos benzoacéticos (diclofenaco, y aceclofenaco), los ácidos pirrolacéticos (tolmetin y zomepirac) y los indolacéticos (indometacina y sulindac)
4. Ácidos antranílicos o fenamatos (ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido niflúmico)

##### c) Ácido nicotínico (clonixina)

#### 2 No ácidos

##### a) Sulfoanilidas (nimesulida)

b) Alcanonas (nabumetona)

3 Otros

Diariheterocíclicos (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumaricoxib)

### ***1.2.1.1 Farmacocinética de los AINE***

Los AINE cuando se administran por vía oral tienen una absorción rápida en el intestino delgado. Por vía rectal también presentan buena absorción. Incluso para algún AINE como por ejemplo para la indometacina, el pico de concentraciones plasmáticas aparece antes por vía rectal que por vía oral (Brodgen, 1986a).

En general se registra una buena correlación entre la dosis del AINE administrada y su concentración plasmática (Verbeeck, 1988).

La biodisponibilidad de los AINE es muy elevada, con alguna excepción como en el caso del diclofenac que tiene un metabolismo de primer paso importante, de manera que sólo aproximadamente el 60% de la dosis administrada llega a la circulación sistémica (Brodgen, 1986a).

Por su naturaleza ácida, circulan unidos a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada (95-99%) y en consecuencia tienen un volumen de distribución pequeño (0,1-0,2 l/kg). Se unen sobre todo a la albúmina y se acumulan preferentemente en compartimentos ácidos, como los tejidos inflamados, el estómago y el riñón.

La vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ) es muy variable. Algunos autores los han clasificado según el  $t_{1/2}$ , en dos grupos, los de  $t_{1/2}$  inferior a 10 horas (ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, diclofenaco) y los de más de 10 horas (salicilatos, naproxeno, sulindaco, piroxicam) (Day, 1987). El  $t_{1/2}$  del AAS es de 30 minutos, sin embargo la del ácido salicílico es de 2 a 3 horas a dosis analgésicas (pequeñas dosis) y de 12

horas a dosis antiinflamatorias (altas dosis), mientras que en intoxicaciones la vida media puede llegar a ser de 30 horas (Feria, 1997).

Algunos AINE son biotransformados para su eliminación, mientras que otros son profármacos que al metabolizarse adquieren sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, por ejemplo el sulindac y la nabumetona (Feria, 1997). En general son metabolizados en el hígado antes de ser excretados por el riñón y sólo una pequeña proporción se excreta de forma inalterada (Brodgen, 1986a). En el hígado son metabolizados a través de la enzima citocromo P-450 por oxidación y/o glucuroconjugación (Verbeeck, 1988).

Merece especial atención el metabolismo del AAS ya que a nivel intestinal, hepático y plasmático las esterasas hidrolizan rápidamente el AAS a ácido salicílico, de tal manera que a los 30 minutos de una dosis de 650 mg de AAS solamente hay un 27% en el plasma en forma acetilada. La hidrólisis del AAS que se produce en el plasma libera acetato reactivo con capacidad de acetilar proteínas y esto explicaría la mayor capacidad del AAS como antiinflamatorio comparado con otros salicilatos (Simon, 1980) y de determinados efectos como la acetilación de la ciclooxigenasa plaquetaria, que produce un efecto irreversible sobre la agregabilidad plaquetaria (Brunner, 1984). No obstante, el metabolismo del ácido salicílico es fundamentalmente hepático en el retículo endoplasmático y la mitocondria. Los principales metabolitos son el ácido salicilúrico (conjugado con glicina), glucuronato salicilfenólico y glucuronato salicil-acil. Una pequeña fracción es oxidada a ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxi-benzóico), ácido 2,3dihidroxi-benzóico y a 2,3,5-dihidroxi-benzóico. La cinética de cada uno de los procesos metabólicos responsables de la formación de estos compuestos es diferente. Unos siguen una cinética de primer orden como el ácido salicílico, el glucuronato salicil-acil y el ácido gentísico. Los principales metabolitos (ácido salicilúrico y glucuronato salicilfenólico) siguen una cinética de Michaelis-Menten (Mandelli, 1980), es decir, su eliminación depende fundamentalmente de la dosis y está limitada por la capacidad del hígado de formar ácido salicilúrico y glucuronato fenólico. A dosis bajas cuando aumenta las dosis de AAS se produce un incremento proporcional del nivel sérico de ácido salicilúrico, por contra, a dosis altas de AAS se satura la vía

metabólica del ácido salicílico y aumenta la del ácido salicílico (Simon, 1980). La eliminación de los AINE fundamentalmente es urinaria. En el caso del AAS es además muy variable pues depende del pH de la orina; cuando la orina es alcalina se elimina el 30% en forma de ácido salicílico, y cuando es ácida solamente el 2%. Normalmente los metabolitos que se encuentran en la orina son los siguientes: ácido salicílico (75%), glucuronato salicílico (10%) y ácido salicílico (10%). En situaciones donde se altera el filtrado glomerular o la secreción tubular proximal renal se incrementa la concentración plasmática de éstos. Los cambios en el pH urinario también tienen influencia en la eliminación urinaria de los metabolitos del AAS, pues cuando el pH es de 8 el aclaramiento es cuatro veces mayor que cuando es de 6. Los metabolitos conjugados con ácido glucurónico y glicina no son dependientes del pH.

Ciertos AINE se eliminan por vía biliar y aparecen en las heces, como es el caso de la indometacina que es sometida a una importante circulación enterohepática, hecho que algunos autores han relacionado para explicar su amplia variabilidad farmacocinética inter e intraindividual (Verbeeck, 1988). Sulindac, fenamatos y piroxicam también están sometidos a circulación enterohepática (Verbeeck, 1988).

La variabilidad interindividual farmacocinética de cada AINE en particular depende de varios factores como la edad del paciente, la función renal y la hepática:

1. En general, en los pacientes ancianos la velocidad de absorción es lenta y se alarga la vida media de los AINE (Marchant, 1981) pues decrece la rapidez de su metabolismo hepático (Kitani, 1986) y su eliminación renal (Wilkinson, 1983).
2. En las enfermedades hepáticas el metabolismo del AINE se retrasa o está alterado (Day, 1987), mientras que en las enfermedades renales los metabolitos de los AINE se acumulan y éstos pueden ser activos o tóxicos (Verbeeck, 1981).
3. Otros condicionantes son los factores genéticos, el estado nutricional del paciente, el consumo de cafeína o de tabaco (Vessel, 1982).

Debido a la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica, es

posible que un enfermo no responda a un determinado principio activo pero sí a otro del mismo grupo químico-farmacológico (Levy, 1989).

### ***1.2.1.2 Mecanismo de acción de los AINE***

Hasta el año 1970 no se descubrió que los AINE (incluidos los salicilatos) inhiben la enzima ciclooxigenasa que interviene directamente en la vía metabólica del ácido araquidónico (Vane, 1971; Beaver, 1988). El AAS inhibe a la ciclooxigenasa de manera irreversible por su capacidad de acetilar proteínas (Brune, 1984).

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial, el 8,11,14-eicosatetraenoico que se origina a partir de los fosfolípidos por la acción de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> de las membranas celulares, y se transforma en productos denominados eicosanoides (figura 1). Se han descubierto receptores de los eicosanoides en múltiples localizaciones como en el hígado, en el cuerpo lúteo, en las glándulas suprarrenales, en las células adiposas, en los timocitos, en los islotes pancreáticos, en el útero, en las plaquetas y en los hematíes (Robertson, 1994).

Hay dos grandes grupos de eicosanoides, los leucotrienos y los prostanoides:

1. A través de la vía de la enzima lipoxigenasa y en presencia de calcio, se transforma el ácido araquidónico en leucotrienos (LT) con acciones parecidas a la de la histamina, pues son mediadores de la inflamación, producen aumento de la permeabilidad vascular e inducen broncoespasmo (Funk, 2001). Su síntesis tiene lugar en las células inflamatorias como los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y los mastocitos (Funk, 2001).

Los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> están implicados en mecanismos de anafilaxia y se denominan sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), aumentan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción.

El leucotrieno LTB<sub>4</sub> es quimiotáctico, induce la agregación de los



polimorfonucleares, su degranulación y la formación de superóxido (Boynton, 1988).

2. Por acción de la ciclooxigenasa o prostaglandina H sintetasa, se forma la prostaglandina (PG)  $G_2$  que se convierte en la  $PGH_2$ , y ésta será la intermediaria de la formación de sustancias denominadas prostanoides, como son las prostaglandinas activas ( $PGD_2$ ,  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $I_2$ ) y el tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) (Robertson, 2004).

Las prostaglandinas se forman en la mayoría de las células del organismo humano, y actúan como mediadores autocrinos o paracrinos (Funk, 2001). Entre las acciones más conocidas de los prostanoides están:

- a) Inhiben la lipólisis (la  $PGE_2$  estimula la enzima adenilatociclasa que disminuye el AMPc formado en respuesta a la adrenalina, la ACTH, el glucagón y la TSH).
- b) Inhiben la secreción de insulina in vitro ( $PGE_2$ ).
- c) Sobre el estómago reducen la producción de ácido, aumentan el tono del esfínter y mantienen la barrera mucosa (Boynton, 1988).
- d) Inducen la luteólisis ( $PGF_{2a}$ ).
- e) En el útero, la  $PGF_2$  estimula las contracciones de las fibras musculares (Boynton, 1988).
- f) Sobre el sistema nervioso vegetativo inhiben la liberación de noradrenalina en la presinapsis.
- g) Actúan sobre la agregación de las plaquetas. El  $TXA_2$  prostanoides que se sintetiza en las plaquetas, estimula la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La acción vasoconstrictora parece ser que es por un efecto directo sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos. La  $PGI_2$  o prostaciclina, prostanoides de la célula endotelial inhibe la agregación plaquetaria.
- h) La  $PGE_2$ , la  $PGA$  y la  $PGI_2$  actúan sobre la pared vascular y producen vasodilatación, mientras que la  $PGF_{2a}$  y el  $TXA_2$  producen vasoconstricción.
- i) En el riñón las  $PGE_2$  y  $PGI_2$  estimulan el flujo renal y aumentan la

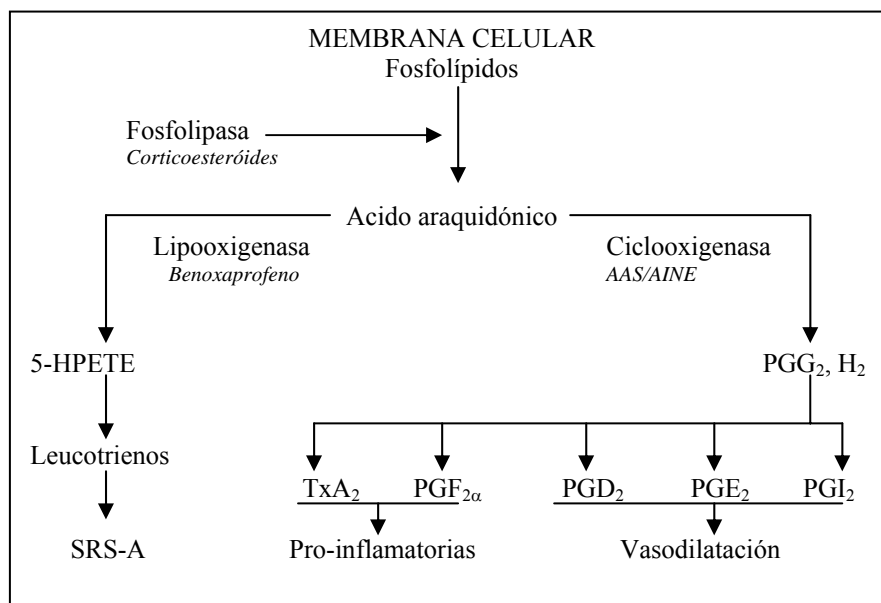
velocidad de la filtración glomerular. La PGE<sub>2</sub> aumenta la excreción de sodio y de agua, interfiriendo con la acción de la vasopresina.

j) Estimulan la liberación de renina, especialmente la PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> (Wilson, 1986).

k) En los tejidos inflamados las prostaglandinas producen vasodilatación, aumentan la permeabilidad y potencian la acción de sustancias proinflamatorias. Participan en la génesis del edema y del dolor y, especialmente la PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub> forman radicales libres de oxígeno. Parece ser que la hiperalgesia inducida por las prostaglandinas sobre los receptores del dolor se desencadena por un estímulo metabólico asociado a un aumento de las concentraciones de AMPc y de calcio en los nociceptores. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) produce hiperalgesia inmediata, de corta duración, y la PGE<sub>2</sub> de larga duración (Ferreira, 1986).

Figura 1

Síntesis del ácido araquidónico y sus derivados eicosanóides



En resumen, las prostaglandinas y el tromboxano son sustancias que intervienen en los procesos de la inflamación y además están implicadas en numerosas funciones fisiológicas cuya alteración puede tener consecuencias importantes (dismenorrea, asma, persistencia del ductus arterioso,

hipertensión arterial, alteración de la mucosa gástrica, etc.).

Los fármacos que inhiben la vía metabólica del ácido araquidónico pueden ser clasificados en cuatro grupos:

- a) Inhibidores de la liberación del ácido araquidónico (corticosteroides)
- b) Inhibidores de la ciclooxigenasa (salicilatos y AINE)
- c) Inhibidores de la lipooxigenasa (benoxaprofeno, zileuton) o de sus receptores CysLT<sub>1</sub> (zafirlukast, montelukast)
- d) Inhibidores selectivos de ciertas prostaglandinas (fenilbutazona)

### ***1.2.1.3 Indicaciones.***

Todos los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios (Roberts, 2001). Los AINE modifican o reducen la inflamación (Simon, 1980); producen una mejoría clínica del dolor y disminuyen la fiebre (Hartd, 1984). Una de las principales indicaciones de los AINE es el alivio de los síntomas de las enfermedades inflamatorias óseas. Así se utilizan en el tratamiento sintomático de alteraciones musculoesqueléticas como la artritis reumatoide, la osteoartrosis y la espondilitis anquilosante (Bensen, 1999; Ehrich, 1999; Emery, 1999; Laine, 1999; Roberts, 2001; Jordan, 2003; Garner, 2004; Watson, 2004).

Los AINE también son útiles en la crisis aguda de gota, excepto el AAS que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Otros usos son el tratamiento del dolor postoperatorio (Roberts, 2001; Barden, 2004; Collins, 2004; Edwards, 2004a), el tratamiento del cólico renal (Holdgate, 2004), del dolor de espalda (Tulder, 2004), de la dismenorrea (Morrison, 1999) y de la persistencia del ductus arteriovenoso de los neonatos (específicamente la indometacina).

El ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario irreversible es utilizado a dosis bajas ( $\leq 320$  mg/d) en la prevención de la trombosis coronaria y cerebral (infarto de miocardio, reinfarto, tromboembolismo cerebral, ataques isquémicos

transitorios) (Patrono, 1994; Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Entre 1,5 g/d y 3 g/d se utiliza para el tratamiento del dolor ligero o moderado y la fiebre. A dosis superiores a 3,5 g/d se utiliza en enfermedades reumáticas por su efecto antiinflamatorio (Roberts, 2001).

#### ***1.2.1.4 Factores que condicionan algunas propiedades farmacológicas y tóxicas de los AINE***

##### ***Isoenzimas de la ciclooxigenasa***

En los últimos años se han descubierto tres isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX): la COX-1, la COX-2 y la COX-3:

1. La COX-1 o constitutiva es la responsable de la síntesis de prostaglandinas con funciones domésticas, por ejemplo, reduce la secreción gástrica al estimular la secreción de bicarbonato y moco y ejerce así una protección de la mucosa gástrica. También a nivel renal la COX-1 se expresa en los vasos sanguíneos, en el glomérulo renal y en los túbulos colectores sintetizando prostaglandinas que mantienen la homeostasis renal, especialmente en situaciones de depleción de volumen o de disminución de la presión de perfusión renal.
2. Inicialmente se pensó que la COX-2 sólo se expresaba cuando existía una inflamación y se la denominó COX-2 inducida. La fiebre endógena producida por la PGE<sub>2</sub> está relacionada con el estímulo de la COX-2 por lipopolisacáridos e interleucina-1 en las células endoteliales de los vasos cerebrales (Cao, 1996). La COX-2 también está implicada en enfermedades degenerativas como el Alzheimer (Pusinetti, 1998) y el adenocarcinoma de colon (Tsuji, 1997). Al final del embarazo existe un aumento de la COX-2 en la placenta y en el amnios, por ello se cree que tiene un papel importante en el inicio de las contracciones uterinas y en el parto (Gibb, 1996). En el hueso la COX-2 sintetiza PG con una función osteoclástica (Macial, 1997). Actualmente se sabe que además de la COX-2 inducida existe una COX-2 constitutiva en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en la mácula densa a

nivel renal (Harris, 1998). En el SNC se localiza en la médula espinal y está implicada en la transmisión de estímulos nociceptivos (Beiche, 1996).

3. La COX-3 es la de más reciente descubrimiento, se localiza principalmente en el cerebro humano, aunque también en el corazón y su función todavía es desconocida (Chandrasekharan, 2002). El paracetamol y la dipirona son inhibidores de la COX-3, y ejercen un efecto muy débil sobre la inhibición de la COX-1 y de la COX-2 (Wickekgren, 2002). También los inhibidores no selectivos de la COX-2 como el ketoprofeno, el naproxeno o la indometacina inhiben la COX-3. No sucede esto con los inhibidores selectivos de la COX-2 que no ejercen ningún efecto sobre la COX-3 (Chandrasekharan, 2002).

Todos los AINE pueden inhibir las isoenzimas COX-1 y COX-2, aunque con diferente grado. La medición de este grado de selectividad se realiza en modelos experimentales, y para cada AINE se define la razón entre la concentración necesaria para inhibir la COX-2 en un 50% (CI<sub>50</sub>) y la necesaria para inhibir la COX-1 en un 50% (Vane, 1996).

Entre los fármacos que inhiben selectivamente a la COX-2 se encuentran el lumiracoxib, rofecoxib, etoricoxib, el valdecoxib, parecoxib y celecoxib. Otros fármacos la inhiben en un grado inferior (tabla 1).

*Tabla 1 Selectividad de diferentes AINE a la COX*

Muy selectivos a la COX-1	Relativamente selectivos a la COX-1	Igualmente selectivos	Relativamente selectivos a la COX-2	Muy selectivos a la COX-2
Flurbiprofen	Fenoprofen	Aspirina	Etodolac	Lumiracoxib
Ketoprofen	Piroxicam	Ibuprofen	Meloxicam	Rofecoxib
	Sulindac	Indometacina	Nabumetona	Etoricoxib
		Ketorolac	Nimesulide	Valdecoxib
		Naproxen		Parecoxib
		Oxaprosin		Celecoxib
		Tenoxicam		
		Tolmetín		

Adaptado de KulKarni, 2000

### ***Estereoselectividad de los AINE***

Otro factor que puede condicionar las propiedades farmacológicas y tóxicas de

algunos AINE como los derivados del ácido propiónico (por ejemplo el ibuprofeno) es que poseen estereoselectividad (Verbeeck, 1988). La mayoría de estos AINE están en forma de racematos, que son una mezcla 50/50 de dos enantiómeros, D y L que se diferencian en la posición derecha o izquierda, respectivamente, de un radical de carbono asimétrico (Verbeeck, 1988). Dichos enantiómeros presentan espontáneamente una inversión conformacional del uno en otro. Los racematos inhiben de manera marcada la ciclooxigenasa por el enantiómero L, mientras que la inhiben débilmente por el enantiómero D (Carabaza, 1996), por tanto, el enantiómero L tiene más efectos antiinflamatorios que el D. Por otra parte, el enantiómero D tiene propiedades analgésicas por un mecanismo diferente a la inhibición de la ciclooxigenasa pero que no es bien conocido (Handley, 1998).

#### ***1.2.1.5 Efectos indeseables***

La causa más importante de morbilidad y mortalidad por AINE es la patología gastrointestinal como dispepsia, microsangrado gástrico, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal alta y lesiones sobre el intestino delgado distal. El descubrimiento de la COX-1 y la COX-2 y su mecanismo de acción, condujo a formular la hipótesis de que los efectos adversos gastrointestinales que presentan los AINE están ligados fundamentalmente, a la inhibición de la COX-1 (Lane, 1997). Por ello, los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 teóricamente deberían presentar un perfil de seguridad gastrointestinal mejor que los AINE convencionales. Sin embargo, existen dudas acerca de su perfil de seguridad pues los resultados de dos ensayos clínicos que compararon respectivamente, el celecoxib con el ibuprofen y el diclofenac (Silverstein, 2000), no mostraron diferencias significativas en la incidencia de úlceras complicadas a los 12 meses (Jüni, 2002a). Por otra parte, un estudio de casos y de controles mostró que los inhibidores selectivos de la COX-2 presentan un riesgo intermedio de hemorragia gastrointestinal comparados con otros AINE no selectivos (Laporte, 2004).

Otro efecto indeseable de los AINE es la insuficiencia cardíaca (Page, 2000) e hipertensión arterial (Aw, 2005; Sowers, 2005). Además, se ha comprobado la

existencia de un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado al uso de determinados inhibidores selectivos de la COX-2 (Jüni, 2002b; Golstein MR, 2002; Solomon, 2002a). El mecanismo fisiopatológico que originaría el IAM, sería el efecto inhibitor que ejercen estos fármacos sobre la síntesis de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que aumentaría la agregación plaquetaria (FitzGerald, 2004b). Se ha observado un aumento de IAM con el uso de varios inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib (Solomon, 2005), rofecoxib (Bombardier, 2000; Jüni, 2004; Solomon 2004; Graham, 2005; Bresalier, 2005; Kimmel, 2005; Levesque, 2005) y valdecoxib (Furberg, 2005), por este motivo, está en discusión si el riesgo de IAM es un efecto indeseado de grupo (Anónimo, 2005; Antman, 2005). También está en discusión, si este efecto secundario es común a los AINE convencionales tras observarse un riesgo aumentado de eventos trombóticos en algunos estudios (National Institutes of Health, 2004; Hippisley-Cox, 2005).

Los efectos indeseables de los AINE sobre el riñón se detallarán en el apartado 1.3. Los inhibidores específicos de la COX-2 parecen comportarse de manera similar al resto de AINE y pueden producir un descenso del filtrado glomerular, retención de sodio, edema, insuficiencia cardíaca, hipertensión e insuficiencia renal aguda (IRA) (Krämer, 2004).

La mayoría de los AINE tienen capacidad de alterar la función hepática de forma moderada durante las primeras semanas de tratamiento, aunque el potencial hepatotóxico no es el mismo para todos. Algunos de ellos como el ibufenac, el fenclofenac y el benoxaprofeno fueron retirados del mercado por toxicidad hepática grave. Los datos procedentes de series de casos y de sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas sugieren que sulindac, diclofenac y fenilbutazona son potencialmente más hepatotóxicos que el resto de AINE (Prescott, 1986a, 1986b). También la nabumetona y la nimesulida, que son inhibidores relativamente selectivos de la COX-2, se han relacionado con alteraciones hepáticas graves (Grignola 1998; McCormick 1999; Villa 1999). Un estudio de cohortes que se realizó en Italia mostró un bajo riesgo pero significativo de hepatopatía grave en pacientes expuestos a la nimesulida y no a otros AINE (RR: 2,2, IC95% 1,3-3,9) (Traversa, 2003).

Los AINE pueden producir broncoconstricción (Bonta, 1992) especialmente en pacientes con antecedentes de rinitis alérgica, pólipos nasales, asma bronquial o urticaria. También se han descrito diversos tipos de cuadros cutáneos, de gravedad muy variable, desde urticaria ligera hasta necrólisis epidérmica tóxica (Albers, 1992). Hasta un 10% de los enfermos tratados con AINE presentan en algún momento cefalea, depresión, tinnitus o mareo (la indometacina es uno de los analgésicos que produce con más frecuencia este síntoma). El AAS se ha relacionado en niños, con una insuficiencia hepática grave que se acompaña de encefalopatía y que puede ser mortal (Síndrome de Reye) (Insel, 1996).

Otro efecto adverso infrecuente pero grave relacionado con algunos AINE es la capacidad de inducir agranulocitosis (indometacina y butazonas) y anemia aplásica (indometacina, diclofenac y butazonas) (The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group, 1986).

### ***1.2.2 Derivados del paraaminofenol: acetaminofen y fenacetina***

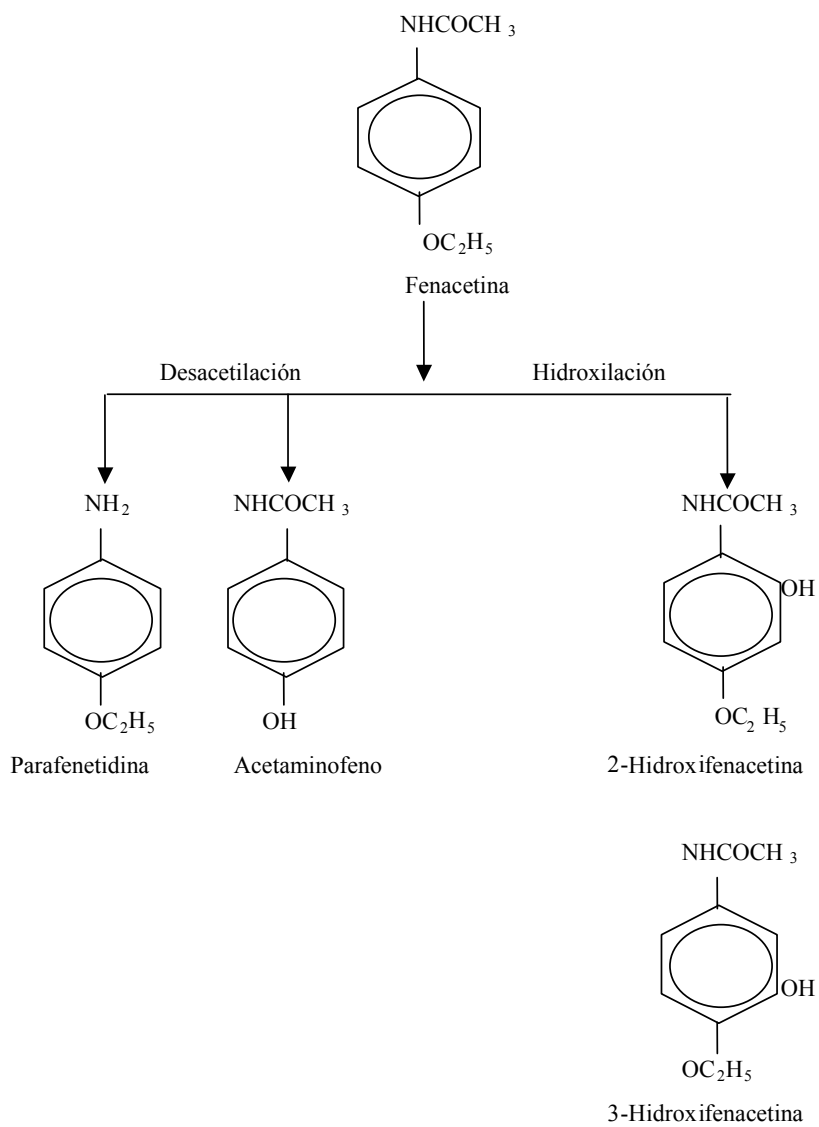
Aunque no es un paraaminofenol, la acetanilida se considera miembro original de este grupo. Fue introducida en el año 1886 con el nombre de antifebrina por Cann y Hepp, los descubridores de su acción antipirética. Debido a su toxicidad pronto se retiró del mercado. Esto motivó la búsqueda de nuevos fármacos antipiréticos. Se experimentó con el paraaminofenol con la hipótesis de que el organismo lo oxidaba a acetanilida, pero como también era tóxico se investigó con otros derivados químicos de éste, así nacieron la fenacetina y el acetaminofeno (paracetamol o N-acetil-p-aminofenol) que fueron introducidos en medicina en los años 1887 y 1893 respectivamente. La fenacetina fue muy utilizada en terapéutica junto con otros analgésicos y antiinflamatorios. No obstante, desde su implicación con la nefropatía crónica en 1953, se retiró de diversos países como Suecia y Dinamarca en el año 1961, Canadá en 1973, Australia en 1975, Inglaterra en 1980, Estados Unidos en 1983 (Schwart, 1987) y Suiza, Bélgica y España a principios de la década de los años noventa (Brunner, 1994; Buckalew, 1996).



El acetaminofeno o paracetamol se comenzó a conocer realmente en el año 1949, cuando se reconoció que era el principal metabolito de la fenacetina y actualmente, su uso está muy extendido.

La relación entre estos fármacos y sus metabolitos se puede observar en la figura 2. El efecto antipirético de estos compuestos está en la estructura del aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del paraaminofenol y en el amino de la anilina reduce la toxicidad sin perder el efecto antipirético, sobre todo cuando se introduce un grupo alquilo en el OH (fenacetina) o un grupo ácido en el NH<sub>2</sub> de la anilina (fenacetina, acetaminofeno).

Figura 2  
Fenacetina y sus metabolitos



Adaptado de Buch, 1967

### ***1.2.2.1 Farmacocinética de la fenacetina***

La absorción intestinal de la fenacetina es variable. La concentración plasmática máxima de ésta, se produce a la hora de su absorción.

El metabolismo de la fenacetina es fundamentalmente hepático. El 75-80% de la fenacetina administrada experimenta rápidamente una transformación a acetaminofeno en el hígado, el resto se convierte en una docena de otros metabolitos, algunos de los cuales son hidroxilados. Los metabolitos en la orina se convierten en un pigmento que puede adquirir una coloración marrón, roja o negra. Menos de un 1% de la fenacetina se excreta de forma inalterada por la orina.

El metabolismo de la fenacetina es dependiente de la dosis (Raaflaub, 1969). Cuando la dosis aumenta de 500 mg a 2.500 mg se ha comprobado que se forman más metabolitos hidroxilados que podrían favorecer su toxicidad. En individuos con problemas para la degradación hepática de la fenacetina a acetaminofeno se forman más metabolitos hidroxilados (Insel, 1991). En pacientes con la función renal alterada se produce una acumulación de acetaminofeno conjugado en el plasma, y sólo existen pequeñas concentraciones de fenacetina y acetaminofeno libre (Prescott, 1969).

### ***1.2.2.2 Farmacocinética del acetaminofeno o paracetamol***

El acetaminofeno o paracetamol se absorbe prácticamente todo y rápidamente en el tubo digestivo. La concentración plasmática máxima se produce a los 30-60 minutos. La vida media es de 2 horas. La conjugación con las proteínas plasmáticas es variable (20-50%). Se distribuye uniformemente por los fluidos del cuerpo humano.

El metabolismo es fundamentalmente hepático y solamente el 3% se excreta inalterado por la orina. El 80% se conjuga en el hígado, principalmente con ácido glucurónico (60%) y menos con ácido sulfúrico (35%). También hay otros

metabolitos conjugados con cisteína (3%) y otros productos por desacetilación y hidroxilación.

Una pequeña proporción de acetaminofeno se metaboliza por el citocromo P<sub>450</sub> mediante una N-hidroxilación y se forma un metabolito intermediario muy reactivo, la N-acetil-benzoquinoneimida. Este metabolito reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión. Cuando se ingieren dosis tóxicas de paracetamol, la producción de N-acetil-benzoquinoneimina está aumentada y depleciona el hígado de glutatión. Bajo esta circunstancia reacciona con grupos sulfhidrilos de proteínas hepáticas que producen necrosis celular, ya que se acumula calcio intracelular y se activan endonucleasas dependientes del calcio que fragmentan el DNA (Insel, 1996).

La eliminación del paracetamol es renal. En pacientes con insuficiencia renal, los metabolitos conjugados se acumulan en el plasma, aunque no tanto como sería previsible, por lo que se supone que puede haber una eliminación enterohepática o una depleción de sustratos hacia sulfatos inorgánicos cuando se administra crónicamente (Martin, 1993).

### ***1.2.2.3 Mecanismos de acción***

La fenacetina y el paracetamol son analgésicos, antipiréticos y débilmente antiinflamatorios (Roberts, 2001). La poca capacidad antiinflamatoria es debida a que inhiben débilmente la ciclooxigenasa (Clissold, 1986; Botting, 2000). El efecto antipirético del paracetamol, aunque no se conoce con certeza, parece localizarse en el sistema nervioso central, en el centro termoregulador hipotalámico, inhibiendo el pirógeno endógeno (Clark, 1972; Botting, 2005) y no actúa sobre el pirógeno que liberan los leucocitos. Recientemente se ha descubierto la COX-3, una isoforma de la COX diferente de la COX-1 y de la COX-2, que existe especialmente a nivel cerebral y en la médula espinal, sobre la que el paracetamol ejerce una acción inhibitoria y que podría explicar su mecanismo de acción (Chandrasekharan, 2002; Wickekgren, 2002).

#### **1.2.2.4 Indicaciones**

El paracetamol está indicado para el tratamiento de la fiebre y del dolor leve y moderado. Se usa como tratamiento de primera línea en la osteoartritis (Jordan, 2003). Es especialmente útil cuando el AAS o los AINE están contraindicados por sus efectos adversos gastrointestinales (Zhang, 2004; Wegman, 2004). La dosis convencional es de 325 a 1.000 mg, no excediendo el total de dosis diaria de 4.000 mg en adultos (Roberts, 2001).

#### **1.2.2.5 Efectos indeseables**

La fenacetina se ha relacionado estrechamente con la nefrotoxicidad crónica y esto ha motivado su retirada de numerosos países. También, la fenacetina por efecto de sus metabolitos hidroxilados puede producir metahemoglobinemia y anemia hemolítica.

A dosis terapéuticas, el paracetamol generalmente es bien tolerado. Puede producir reacciones alérgicas y fiebre. Se ha relacionado con coma hipoglucémico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Cuando hay sobredosis, la reacción aguda más grave e incluso mortal, es la necrosis hepática, aunque se han descrito casos con dosis terapéuticas de paracetamol junto a la ingesta de alcohol (Andrade, 1997).

Hasta el presente, aunque se ha relacionado al paracetamol con la necrosis tubular renal, no se ha probado de manera concluyente esta asociación.

### **1.2.3 Pirazolonas: metamizol, profifenazona**

La dipirona o metamizol fue introducida en 1922 y tiene acción analgésica, antipirética y antiespasmódica. La acción antiinflamatoria aunque demostrada a nivel experimental no manifiesta relevancia clínica.

#### **1.2.3.1 Farmacocinética**

1. La administración oral de la dipirona hace que se hidrolice rápidamente en el estómago a 4-metil-amino-antipirina (MAA) y sea absorbida de esta forma. La biodisponibilidad es de un 85-89% por vía oral y de 54% por vía rectal.

El pico de concentración máxima plasmática es de 1,5 horas (Volz, 1980). El transporte por proteínas plasmáticas es del 40-60% y el volumen de distribución es de 1,15 l/kg de masa corporal. El MAA tiene un  $t_{1/2}$  de 2 a 3 horas (Volz, 1980) y es metabolizado a nivel hepático (por la vía de los isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub>) principalmente a 4-formil-amino-antipirina (FAA) y 4-amino-antipirina (AA). La AA es acetilada a 4-acetil-amino-antipirina (AAA) por el enzima N-acetil-transferasa. El polimorfismo de la N-acetil-transferasa hace que haya variabilidad interindividual en la vida media del AA entre los acetiladores rápidos y los lentos (de 3 horas a 6 horas). Parece ser que el metabolismo es saturable y que al aumentar la dosis aumentan las concentraciones plasmáticas de AA y FAA.

La eliminación de la dipirona es principalmente renal (90%) y los principales metabolitos son el FAA y la AAA. También, un 10% de ésta se elimina por las heces.

La dipirona presenta una amplia variabilidad interindividual farmacocinética que depende de la edad y el sexo de los individuos, su metabolismo saturable, la existencia de polimorfismo genético en la N-acetilación y la presencia de insuficiencia hepática o renal (Levy, 1995).

2. La propifenazona tras la administración oral alcanza la concentración plasmática máxima a los 30 minutos y su volumen de distribución es de 2 l/Kg (Volz, 1980). La vida media es de 1-1,5 horas. Se metaboliza por desmetilación y se elimina por la orina (Volz, 1980).

### ***1.2.3.2 Mecanismo de acción***

1. La dipirona tiene una acción analgésica que está correlacionada con las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos MAA y AA (Rohdewald, 1983). Sin embargo, la dipirona no posee un efecto antiinflamatorio a dosis terapéuticas ya que inhibe débilmente a la ciclooxigenasa (Coersmeier, 1986; Schwab, 2003) y tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria (Schwab, 2003).

Recientemente se ha comprobado que la dipirona inhibe a la COX-3 (Chandrasekharan, 2002). Este hecho podría explicar su mecanismo de acción y sus efectos fundamentalmente analgésicos (Chandrasekharan, 2002; Wickekgren, 2002).

2. La propifenazona tiene un efecto analgésico (Kraetsch, 1996) y antipirético.

### ***1.2.3.3 Indicaciones***

1. La dipirona está indicada en el tratamiento del dolor leve o moderado, particularmente si es dolor cólico (espasmo de músculo liso), y también para la fiebre refractaria a otros antitérmicos. Es eficaz en el dolor postoperatorio (Edwards, 2004b) y en el tratamiento de la cefalea (Martínez-Martín, 2001; Bigal, 2001).

2. La propifenazona es eficaz en el tratamiento del dolor por cirugía oral (Boerlin, 1986). Se utiliza en niños, principalmente por vía rectal (Feria, 1997).

#### ***1.2.3.4 Efectos indeseables***

1. La dipirona puede producir erupciones exantemáticas, reacción anafiláctica y disnea (vía parenteral); rubefacciones, palpitaciones o náuseas (vía intravenosa), enfermedad del suero y vasculitis, hepatitis y síndrome hemolítico-urémico (Offerhaus, 1987). Se asocia con la producción de anemia aplásica (Offerhaus, 1987) aunque ciertos estudios han sido negativos (Mary, 1996). En algunos países como Estados Unidos e Inglaterra no está autorizada su comercialización por el riesgo de producir agranulocitosis (The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group, 1986; Van der Klauw, 1999), presentando una incidencia de una por 20.000 personas tratadas al año (Schönhöfer, 2003).

Se han descrito casos de oliguria o anuria, proteinuria y nefritis asociados al uso de dipirona. No obstante un estudio de casos y controles no halló un incremento de insuficiencia renal con la exposición a la dipirona (Pommer, 1989).

2. La propifenazona presenta menos toxicidad hematológica que la dipirona y fundamentalmente produce reacciones de hipersensibilidad (Feria, 1997).



### ***1.3 Alteración de la función renal por sustancias tóxicas y por fármacos***

Existen numerosas publicaciones que describen cuadros agudos de afectación renal atribuible a diversos fármacos y también a sustancias tóxicas (muchas de origen laboral), generalmente son series de casos o de un caso en concreto. La afectación renal crónica es más difícil de demostrar si no es por el desarrollo de estudios epidemiológicos. Según la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EDTA), el 3% de los nuevos casos de IRT son consecuencia de agentes tóxicos, incluyendo los analgésicos (Nuyts, 1995).

#### ***1.3.1 Nefropatía por sustancias tóxicas***

La nefropatía por metales más antigua que se conoce es la causada por plomo (Sanz-Gallén, 1991). Todavía, es el metal que causa más enfermedades laborales. No obstante, su incidencia ha disminuido con la prevención de la exposición laboral, pues en España la incidencia de enfermedad laboral por plomo fue del 22% en 1978, mientras que en 1989 fue del 4%. La exposición al plomo se presenta en actividades laborales relacionadas con la fundición de plomo, los esmaltes, las cerámicas, los vidrios emplomados, el plástico, la fabricación y la reparación de acumuladores, la recuperación de baterías y el "desguace" de plomo (Sanz-Gallén, 1991, 1995; Barbee, 1994). Desde hace tiempo, la mayor preocupación es prevenir los efectos crónicos de exposiciones bajas (toxicidad subclínica), como alteraciones de las células tubulares renales, hipertensión arterial, oligospermia, disminución de la conducción nerviosa y alteraciones del SNC.

También se ha descrito toxicidad renal asociada a la exposición del cadmio que se utiliza en aleaciones con otros metales, estabilizantes, pigmentos, baterías, tabaco y alimentos contaminados. En la intoxicación crónica por cadmio, el órgano diana es el riñón ya que altera los túbulos proximales y los glomérulos (Fels, 1999).

Otros metales de la industria metalúrgica como el mercurio, el cromo, el uranio, el bismuto y el manganeso aunque afectan predominantemente a otros órganos se depositan también en el riñón (Sanz-Gallén, 1991; Ratcliffe, 1996). Otras intoxicaciones están producidas por sales de plata (en reveladores de fotografías), hierro y talio.

La 2-amino-antraquinona es un tóxico renal que se utiliza en trabajos como la aerografía textil (Sanz-Gallén, 1991).

Otras sustancias que pueden producir toxicidad renal son los herbicidas como el paraquat, así como los compuestos arsenicales que se encuentran de manera natural en aguas de consumo humano (como en los Andes, la India, Taiwán o África del Norte), también cuando se utilizan como pesticidas o herbicidas y en la industria para la conservación de pieles, fabricación de vidrios coloreados y esmaltes, fabricación de colorantes para tejidos, papeles, imprenta, fuegos artificiales, perdigones y gases bélicos (Sanz, 1989; Simonato 1994).

Los disolventes orgánicos como el etilenglicol (anticongelante), el dietilenglicol y el hidrotetracloro de carbono utilizados en la industria química y el tricloroetileno utilizados en productos de limpieza pueden producir toxicidad renal (Stengel, 1995; Yaqoob, 1994).

Hay pocos estudios epidemiológicos de casos y de controles que estudien la relación de exposiciones a tóxicos laborales con la insuficiencia renal crónica. Un estudio (Steenland, 1990) realizado en Michigan (EEUU) incluyó a 325 hombres con IRC en tratamiento con hemodiálisis y 325 controles extrahospitalarios. Se encontró un riesgo aumentado de insuficiencia renal crónica por exposición a los disolventes (OR: 1,51, IC95% 1,03-2,22) y a la sílice (OR: 1,67, IC95% 1,02-2,74). Los disolventes fueron utilizados en productos de limpieza, mientras que la exposición de sílice procedía de la fundición y factorías de la construcción. Este estudio incluyó solamente pacientes con GMN, nefropatía vascular y nefropatía intersticial. En otro estudio de casos y controles realizado en Suecia, que incluyó 926 casos recién diagnosticados de IRC y 998 controles escogidos aleatoriamente de una base de

datos poblacional, no se halló un aumento del riesgo de IRC con la exposición crónica a disolventes orgánicos (Fored, 2004).

Otro estudio (Nuyts, 1995) realizado en Bélgica, con 272 casos con insuficiencia renal crónica y 272 controles extrahospitalarios, encontró un riesgo aumentado en la exposición al plomo (OR:2,11, IC95% 1,23-4,36), cobre (OR:2,54, IC95% 1,16-5,53), cromo (OR:2,77, IC95% 1,21-6,33), estaño (OR:3,72, IC95% 1,22-11,31), mercurio (OR:5,13, IC95% 1,02-25,7), sílica (OR:2,51, IC95% 1,37-4,60) e hidrocarburos oxigenados (OR:5,45, IC95% 1,84-16,2).

La incidencia de nefropatía crónica por metales y otras sustancias tóxicas de origen laboral en nuestro medio es prácticamente desconocida. Un estudio realizado en Barcelona entre 1987 y 1991, apreció una infranotificación de enfermedades de origen laboral (Franqués, 1995). En este estudio los diagnósticos de enfermedades de origen laboral más frecuentes fueron las neumoconiosis (silicosis, asbestosis y neumoconiosis por carbón) con 249 casos (49,9%), dermatopatías de contacto con 108 casos (19,5%) y alteraciones musculares y tendinosas con 72 casos (12,6%). Los principales agentes causales de dichas enfermedades fueron la sílice con 171 casos (30,8%), el asbesto con 87 casos (15,7%) y el cromo con 72 casos (13%). Es de destacar que no había ningún caso de nefropatía de causa laboral.

### ***1.3.2 Nefropatía por fármacos***

Muchos medicamentos pueden producir insuficiencia renal aguda por diferentes mecanismos como isquemia renal, toxicidad celular tubular o por reacciones inmunológicas. Excepto en pocos casos (ciclosporina, cisplatino), se ha establecido relación de causalidad entre el uso de fármacos y la IRC (Ronco, 1994). Las lesiones anatomopatológicas que desencadenan los fármacos que dañan al riñón pueden ser muy diferentes (tabla 2). La glomerulonefritis (GMN) la pueden producir por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, los AINE (GMN de cambios mínimos), la heroína y la penicilamina. La vasculitis puede ser producida por el alopurinol, las anfetaminas y las sulfamidas. La nefritis intersticial aguda se asocia con la exposición a hierbas

chinas (Vanherweghem, 1993), indometacina, fenilbutazona, naproxeno, tolmetín, fenoprofeno, ibuprofeno y diversos antibióticos.

Otros fármacos que ocasionan afectación renal son la anfotericina B, el proguanil, la bacitracina, la dapsona, la hexamina, el ácido mandélico, la intoxicación por vitamina A, los antidepresivos tricíclicos, el cisplatino, la estreptozotocina, agentes de radiocontraste (sobre todo los de alto peso molecular y en pacientes con nefropatía previa) y anestésicos halogenados (metoxifluorano y halotano) (Barret, 1994).

*Tabla 2 Nefrotoxicidad por fármacos*

Alteración renal	Fármaco
Glomerulonefritis	AAS
	AINE
	Captopril
	Heroína
	Mesalantoína
	Penicilamina
	Probenecid
Vasculitis	Sales de oro
	Alopurinol
	Anfetaminas
	Anticonceptivos
	Barbitúricos
	Estreptomina
	Fenitoína
	Levamisol
	Penicilinas
	Procainamida
Sulfamidas	
Microangiopatía trombótica	Fluorouracilo
	Mitomicina C
Nefritis intersticial aguda	Acetazolamida
	AINE
	Alopurinol
	Ampicilina
	Cefalosporinas
	Cimetidina
	Fenindiona
	Furosemida
	Meticilina
	Rifampicinas
	Sulfamidas
Tiacidas	
Nefritis intersticial crónica	Analgésicos
	Litio
Obstrucción intrarenal	Aciclovir
	Indinavir
	Sulfamidas
	Metotrexato

Adaptado de Alatiar, 2001

Generalmente, la función renal se recupera, aunque pueden permanecer lesiones

renales irreparables. Debido a la gran capacidad de compensación que tienen las nefronas sanas es necesario que el daño sea muy considerable para que la función renal se afecte. Entre los factores que más favorecen que ciertos medicamentos alteren la función renal y la perpetúen están la edad avanzada, la diabetes, la cirrosis, combinaciones de medicamentos nefrotóxicos, contrastes radiológicos y lesiones preexistentes renales. En un estudio, el seguimiento de una serie de pacientes que sufrieron IRA por medicamentos (incluidos los contrastes radiológicos) se observó que el 23% de los pacientes no recobraron totalmente la función renal, aunque sólo dos pacientes requirieron diálisis (Kleinknecht, 1986).

Ciertos fármacos provocan obstrucción intrarenal como las sulfamidas (sulfadiazina, sulfatiazol, sulfapiridina) y el metotrexato ya que tienen una baja solubilidad a PH ácido y precipitan. Otros fármacos ocasionan cristaluria, como el aciclovir y el indinavir (Perazella, 2003).

Dentro del grupo de fármacos que producen nefritis intersticial crónica está el litio, que también se relaciona con resistencia a la vasopresina alterando la capacidad de concentración urinaria crónica. Sin embargo, los fármacos más frecuentemente asociados a la nefritis intersticial crónica son los analgésicos, que pueden provocar necrosis papilar. Los bifosfonatos, como el pamidronato se han relacionado con la necrosis tubular, al igual que el cidovidir, adefovir y tenofovir (Perazella, 2003).

### ***1.3.3 Nefropatía crónica por el uso de analgésico y/o AINE***

De las diferentes nefropatías inducidas por medicamentos, la nefropatía analgésica se ha descrito típicamente como un cuadro túbulointersticial con afectación predominante de la médula renal, asociada a la ingesta crónica de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos utilizados generalmente en combinación (Cove-Smith, 1981).

Los enfermos afectados por este tipo de nefropatía se les denominaron hace unos

años “abusadores de analgésicos”. Actualmente se habla de nefropatía asociada al uso de analgésicos porque afecta también a pacientes que siguen una pauta terapéutica recomendada, pero prolongada en el tiempo.

La necrosis papilar renal es la lesión que se encuentra en la autopsia de manera característica aunque no siempre acompaña a la nefritis intersticial crónica. Algunos estudios han comparado la incidencia de necrosis papilar renal procedente de autopsias, con datos de consumo de analgésicos en diferentes países, y se ha comprobado que cuando el consumo es elevado, la incidencia de necrosis papilar renal también lo es. En Australia se registró una incidencia de necrosis papilar renal de un 4% a un 9% en autopsias. En Inglaterra y los Estados Unidos esta incidencia osciló entre el 0,1% y el 0,6%. Estas diferencias se podrían atribuir a que el consumo de analgésicos durante el período de estudio, era cuatro veces superior en Australia que en Estados Unidos (Kincaid-Smith, 1979; Gault, 1968). No obstante, este tipo de datos no permite establecer una relación de causalidad entre el uso de analgésicos y la incidencia de necrosis papilar.

Una prueba de la existencia de variaciones geográficas en la incidencia de dicha entidad, la dan los datos sobre la incidencia de la insuficiencia renal crónica asociada a analgésicos que precisa tratamiento renal sustitutivo. Los criterios diagnósticos y las formas de uso de los analgésicos pueden explicar en parte las diferencias en la incidencia de nefropatía analgésica entre diferentes países. Australia ha estado durante muchos años en primera línea, con una incidencia de nefropatía analgésica de las más elevadas, aunque desde hace algunos años está descendiendo, ya que en 1992 la incidencia en los pacientes dializados era del 9% (Disney, 1995) y en el año 2003 fue del 4% (Excell, 2004).

La variabilidad geográfica también puede apreciarse dentro de un mismo estado, por ejemplo en Bélgica, entre 1973 y 1979, el 44% de los pacientes con insuficiencia renal crónica en una región determinada presentaban un cuadro atribuido a nefropatía analgésica, mientras que en otras regiones del país era infrecuente (Lornoy, 1979). Vanherweghem y cols. (1993), propusieron que la variación en la incidencia de la nefropatía analgésica en Bélgica, podría ser debida a la presencia de fábricas de

analgésicos en la zona donde ésta era más frecuente.

En resumen, la variabilidad de la incidencia de la nefropatía por analgésicos puede ser debida a diferencias en las poblaciones, al consumo de analgésicos y al reconocimiento sanitario de la entidad. También hay otros factores que pueden condicionarla como hábitos alimentarios, factores genéticos y ambientales (Prescott, 1976; Nanra, 1970).

### ***1.3.3.1 Diagnóstico***

La nefropatía analgésica es una enfermedad renal progresiva y lenta, que generalmente permanece asintomática hasta que la función renal se pierde de un 75 a un 85% (Rastegar, 1998). Se asocia a un consumo prolongado de analgésicos que oscila entre 5 y 55 años (Elseviers, 1992; Nanra, 1993).

Hasta la década de los 90 el diagnóstico de la nefropatía crónica por analgésicos o AINE se basaba en la exclusión de otros factores causales, junto al antecedente del uso prolongado o el abuso de estos fármacos. Con posterioridad, se ha comprobado que la Tomografía Axial Computarizada o TC proporciona datos suficientes para el diagnóstico de dicha patología pues la observación de la disminución del tamaño renal combinada con alteraciones de los contornos de los cálices renales (3 o más indentaciones) o calcificaciones papilares tienen una especificidad diagnóstica del 95% y una sensibilidad diagnóstica del 90% (Elseviers, 1995a, 1995b).

Otras pruebas también pueden orientar al diagnóstico, como la biopsia, la radiología convencional, la pielografía o la ecografía.

La anatomía patológica del riñón afectado, en fases iniciales muestra alteraciones de la papila como necrosis de las células intersticiales, adelgazamiento de la membrana basal de los túbulos renales, presencia de células inflamatorias y deterioro progresivo de todos los elementos celulares de la médula en especial de la unión corticomédular. La principal lesión anatomopatológica de la nefropatía por analgésicos es la necrosis

papilar. La corteza próxima a la papila no desprendida presenta alteraciones atróficas, los túbulos renales están degenerados y se observa fibrosis intersticial con un número variado de células inflamatorias. Los cambios glomerulares son variables y dependen del grado de gravedad de la obstrucción y del tiempo de evolución. Éstos, también pueden no afectarse o presentar un patrón parecido al que existe en la isquemia renal (Meadows, 1978).

Los datos obtenidos por pielografía intravenosa o por pielografía retrógrada son diagnósticos de necrosis papilar renal (NPR), lesión típica de la nefropatía analgésica, si permiten ver de manera bilateral las deformaciones de los cálices y de las cavidades medulares que se forman por el desprendimiento total o parcial de la papila. Cuando la papila está necrosada pero no se ha desprendido (“necrosis in situ”) se puede sospechar la lesión si esta zona presenta calcificaciones (Lindvall, 1978; Hartman, 1984). La radiología y la ecografía también permiten la identificación de la NPR, aunque esta lesión puede deberse a otras causas como: diabetes mellitus, anemia falciforme, uropatía obstructiva, tuberculosis renal, pielonefritis crónica secundaria a reflujo vesicoureteral y lesiones renales agudas de causa vascular. También, la NPR se ha descrito en la gota y en el rechazo del riñón transplantado (Meadows, 1978).

### ***1.3.3.2 Datos experimentales sobre mecanismos etiopatogénicos de la nefropatía analgésica***

#### ***1.3.3.2.1 Inducción de necrosis papilar***

La NPR se ha reproducido en estudios experimentales con animales:

1. Administrando altas dosis de fenacetina, paracetamol y AAS (Fordham, 1965; Boy, 1966; Prescott, 1982; Burrell, 1991).
2. Administrando dosis bajas de paracetamol y AAS, crónicamente durante meses (Eder, 1964; Abraham, 1967; Burrell, 1991).
3. Combinando diferentes analgésicos como la fenacetina y el AAS o el paracetamol y el AAS, a altas dosis y durante tiempo prolongado (Nanra,



1970).

4. Utilizando animales con defectos congénitos del metabolismo que desarrollan fácilmente y en poco tiempo una NPR tras la administración de analgésicos (fenacetina, paracetamol, AAS o combinaciones de éstos) a altas dosis y en una única administración o durante un período corto de tiempo (de 1 a 4 semanas) (Axelsen, 1980; Nanra, 1992).

*Toxicidad por fenacetina.* En animales de experimentación se han realizado numerosos estudios de toxicidad aguda y a largo término, con fenacetina (Molland, 1978; Shelley, 1978; Gloor, 1986).

En las ratas Gunn que poseen una capacidad deficiente de glucuroconjugación determinada genéticamente, después de la administración de una dosis única de 1150 mg/kg se encontró una incidencia de necrosis papilar del 33% (Axelsen, 1976). Algunos primeros estudios de toxicidad a largo término fueron negativos con dosis que oscilaban entre 300 y 500 mg/kg en períodos de 6 a 9 meses (Brown, 1968; Eder, 1964; Schnitzer, 1965; Saker, 1969). Sin embargo, con dosis de 300 mg/kg/día (dosis muy próximas a la  $DL_{50}$ ) durante 4 semanas, en ratas Sprague-Dawley se registró necrosis papilar en un 8% de los animales (Fordham, 1965). En otro estudio después de tratar a ratas con 137 mg/Kg de fenacetina al día durante 36 a 54 semanas, se observó que un 80% de los animales presentaban necrosis papilar (Shelley, 1978). Cuando la fenacetina se utilizó conjuntamente con AAS, la proporción de animales afectados con necrosis papilar fue muy superior a las que se habían descrito con la fenacetina sola (Abraham, 1967; Nanra, 1970). Estos datos sugirieron que la fenacetina sola no fue el único fármaco en la génesis de la NPR (Prescott, 1982).

*Toxicidad por paracetamol.* El hecho de que el paracetamol sea el principal metabolito de la fenacetina originó la hipótesis de que también podría tener un efecto lesivo sobre el riñón. De la misma manera que con la fenacetina sola no se ha podido confirmar experimentalmente de manera absoluta la aparición de la lesión típica de la nefropatía analgésica en animales, tampoco ha sido posible con el paracetamol que tiene pocos estudios de toxicidad renal demostrada.

Estudios de nefrotoxicidad aguda han mostrado lesiones tubulares con dosis únicas casi letales de paracetamol (2000 a 7000 mg/kg) (Boy, 1966). En ratas Fisher una sola dosis subcutánea de 750 mg/kg produjo necrosis tubular proximal (McMurtry, 1978), mientras que con dosis de 300 mg/kg en otras especies no se observaron lesiones renales (Calder, 1971). En estudios de toxicidad crónica, dosis entre 50 y 400 mg/kg/día de paracetamol en períodos que variaban entre 13 y 40 semanas administradas a diferentes especies animales no produjeron afectación renal (Eder, 1964; Schnitzer, 1965). Sin embargo, en ratas Gunn el paracetamol ha producido necrosis papilar cuando se ha administrado a una dosis entre 268 y 420 mg/Kg/día durante 4 semanas (Molland, 1978; Axelsen, 1976).

*Toxicidad por AAS.* Los estudios experimentales con AAS en animales han demostrado que puede producir necrosis tubular proximal aguda o cambios patológicos en el sedimento urinario (Arnold, 1973a, 1973b, 1973c). También en ratas Fisher cuando se administraron dosis bajas (de 120 a 230 mg/ Kg/ día) de AAS, durante períodos prolongados (de 18 a 24 semanas) se produjo NPR (Burrell, 1991). Con dosis de 250 a 500 mg/kg de AAS en períodos que oscilaron entre 8 y 66 semanas, se observó una necrosis papilar de un 33% a un 63% de los animales tratados (Prescott, 1982; Axelsen, 1976; Burrell, 1991). En ratas se comprobó que la deshidratación potenció la nefrotoxicidad del AAS administrado a dosis de 500 mg/kg (Nanra, 1970).

*Toxicidad por otros analgésicos y AINE.* Se han publicado estudios con otros analgésicos diferentes a los citados anteriormente y AINE, y se ha comprobado que pueden lesionar el riñón (Aosima, 1940; Arnold, 1974).

La aminofenazona, la fenazona, la fenilbutazona, la indometacina, el ácido mefenámico, el ibuprofeno, el naproxeno y el fenoprofeno pueden producir lesión renal del tipo de la necrosis tubular, insuficiencia renal y necrosis papilar en animales de experimentación (Brown, 1968; Arnold, 1974; Hardy, 1970; Hallesy, 1973; Ingram, 1979; Adams, 1969; Emmerson, 1973).

### ***1.3.3.2 Inducción de la inhibición de las prostaglandinas***

De todos los mecanismos propuestos, el que actualmente se considera más plausible en relación a los AINE y al AAS es el de la hipoxia y vasoconstricción producida por la inhibición de las prostaglandinas en la médula renal. La tensión de oxígeno en condiciones normales, pasa de 100 mmHg en la corteza renal a 20 mmHg en la papila. Debido a esta diferencia, la corteza renal es más sensible a la isquemia.

Los AINE y también el AAS, inhiben a las PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> (sintetizadas por elementos de la nefrona), que en la médula tienen un efecto vasodilatador directo. Las PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> atenúan el efecto de la angiotensina II, de la actividad simpática y de las catecolaminas circulantes que son las que influyen en el tono de la arteriola aferente. Los efectos de estas prostaglandinas son los siguientes:

- a) Aumentan la capilaridad y la permeabilidad glomerular
- b) Inhiben la reabsorción tubular de sodio
- c) Limitan el transporte de cloro
- d) Alteran el flujo medular
- e) Antagonizan el efecto de la arginina-vasopresina

La inhibición de las PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> produce una disminución del filtrado glomerular y un aumento de la reabsorción de sodio y agua, y en definitiva, contribuye a desencadenar una isquemia. Con la isquemia se lesionan los "vasa recta" de manera selectiva ya que en éstos existe la máxima concentración de los metabolitos nefrotóxicos. La lesión de los "vasa recta" conduce a la obstrucción de los túbulos colectores y a la interrupción de las asas de Henle, afectándose la nefrona correspondiente situada en la corteza renal (Nanra, 1973; Molland, 1978; Gloor, 1986). Existen estudios experimentales en animales y en humanos sobre los efectos de las prostaglandinas en el riñón que a continuación se detallarán.

#### *Estudios de experimentación en animales*

A través de estudios experimentales en animales se ha observado que los efectos de los AINE en la función renal dependen de varios factores (Zambraski, 1995), como

son:

1. En animales sanos, sin stress de cirugía o anestesia, los AINE no tienen influencia significativa sobre las prostaglandinas.
2. En situaciones donde las prostaglandinas están elevadas y/o hay un gran estímulo vasoconstrictor (actividad simpática adrenérgica o angiotensina II) una disminución de la síntesis de éstas altera la función renal dramáticamente. Esta situación se ha citado como estados dependientes de la función de las prostaglandinas renales (*renal PG-dependent states*). En la tabla 3 se describen situaciones de aumento de las prostaglandinas en experimentación animal.
3. Cuanto mayor es la potencia del AINE mayor es la capacidad de inhibición de la secreción o excreción renal de prostaglandinas.

*Tabla 3 Situaciones donde la función renal depende de las prostaglandinas según los resultados de estudios experimentales con animales*

---

Cirrosis hepática, con o sin ascitis
Deplección de sodio/hipovolemia
Diabetes
Disminución de la presión de perfusión renal
Edad avanzada
Hipertensión
Ictericia obstructiva
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal aguda
Isquemia renal
Nefrectomía unilateral
Nefrotoxicidad por ciclosporina
Obstrucción ureteral
Toxicidad por aminoglucósidos

---

Adaptado de Zambraski, 1995

*Estudios de experimentación en humanos*

En humanos se ha investigado el efecto de los AINE en diferentes situaciones clínicas:

1. En los ancianos los AINE producen un aumento en el TxA<sub>2</sub> (vasoconstrictor), no hay cambios en la PGE<sub>2</sub> y disminuye la excreción renal de la PGI<sub>2</sub>. En un ensayo clínico, abierto, no randomizado y con un grupo control, realizado en 83 ancianos con niveles de creatinina normales a la inclusión, se probó el efecto sobre la función renal al administrar una dosis de AAS de 100 mg/d durante 2 semanas y se comparó con un grupo de 40 ancianos a los que no se les administró. Las características basales de ambos grupos fueron similares exceptuando que en el grupo control había proporcionalmente más pacientes diabéticos y presentaban un aclaramiento de creatinina inferior. Se observó un deterioro de la función renal en el 72% de los ancianos que habían ingerido AAS versus el 35% del grupo control. Con la retirada del AAS se mejoró la función renal, aunque a las 3 semanas, todavía el 48% de los ancianos tratados con AAS seguían presentando resultados alterados de la función renal versus el 8% del grupo control (Segal, 2003).
2. No está claro el papel de la inhibición de las prostaglandinas en individuos con nefrectomía unilateral ya que la respuesta a la administración de un AINE no parece ser diferente a la de la población general (Mizuri, 1993).
3. En pacientes con enfermedad glomerular crónica se ha determinado la excreción urinaria de la PGE<sub>2</sub> y no se han observado cambios en el grupo experimental cuando se ha administrado un AINE respecto al grupo control, sí se han observado diferencias significativas de la disminución urinaria de un metabolito, la 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (Ciabattoni, 1984).
4. En la insuficiencia cardiaca se ha comprobado que la administración de un AINE produce una disminución de la PGE<sub>2</sub> urinaria y un aumento de la secreción cuando éste se retira (Walshe, 1979). Otros estudios han reafirmado lo mismo en otras patologías como la cirrosis hepática (Zipser, 1979) y en el

lupus (Kimberly, 1978).

5. En patologías de gran prevalencia como la hipertensión y la diabetes se ha comprobado que la inhibición de prostaglandinas influye en el control de las mismas:
  - a) Un ensayo clínico en enfermos hipertensos tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I a II (IECAS) mostró un aumento de la tensión arterial de los pacientes al administrarles 300 mg de AAS (Guazzi, 1998). Los IECAS, entre otras acciones, favorecían la liberación de prostaglandinas con acciones vasodilatadoras y la inhibición de la acción de éstas por el AAS provocaría un mal control de la presión arterial.
  - b) Un ensayo clínico realizado en pacientes mayores de 60 años con hipertensión tratada con un diurético (hidroclorotiazida) demostró que al añadir un AINE (1800 mg/d de ibuprofeno) se aumentaba la presión sistólica de manera significativa (Gurtwitz, 1996).
6. Tanto en la diabetes tipo I (Harvey, 1992) como en la tipo II (Xiao, 1996) se han hecho diversos estudios, que han mostrado que con la administración de un AINE se produce un aumento de la excreción urinaria de  $PE_2$  o de sus metabolitos.

Otros estudios en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente demostraron que la administración de un AINE (naproxeno) disminuía la excreción urinaria de  $PGE_2$  (Nilsen, 1991; Linné, 1991).

Los diversos estudios experimentales anteriormente citados muestran que existe una relación entre el efecto inhibitorio de los AINE sobre las prostaglandinas y sus posibles consecuencias sobre el riñón, especialmente, en situaciones donde la función renal para mantenerse dentro de los límites de normalidad depende de la acción de las prostaglandinas.

### ***1.3.3.3 Estudios epidemiológicos en pacientes con insuficiencia renal***

En los años cincuenta, Spühler y Zollinger, observaron en autopsias de pacientes una nefritis intersticial que asociaron con el consumo de grandes cantidades de combinaciones de analgésicos que contenían fenacetina (Spühler, 1950, 1953). A partir de esta observación se extendió el concepto de que la fenacetina era nefrotóxica, sobre todo si se utilizaba de manera crónica. Posteriormente la experiencia clínica fue sumando indicios de que otros analgésicos diferentes a la fenacetina y también presentes en las combinaciones a dosis fijas -fundamentalmente AAS y pirazolonas- podían jugar un papel en la génesis de los cuadros crónicos de afectación intersticial renal (Shelley, 1967; Prescott, 1965; Gilman, 1963; Larsen, 1959). De hecho, la fenacetina siempre estuvo asociada a otros principios activos que no se cuestionaron en cuanto a su relación con el daño renal.

Los primeros estudios publicados sobre la denominada nefropatía analgésica consistieron en su mayoría en informes de casos o de series de casos (Abel, 1971), estudios de autopsias de pacientes (Clausen, 1961; Lawson, 1961; Burry, 1966, Nanra, 1975; Arnold, 1977) y estudios de enfermos con patologías que precisaban un consumo crónico de estos fármacos (Larsen, 1959; Ferguson, 1977). Con posterioridad surgieron otros estudios tras la retirada del mercado de la fenacetina, que analizaron la influencia de su retirada en la prevalencia de la enfermedad renal (Murray, 1972; Wilson, 1982). También se han realizado otros estudios en la población general (Grimlund, 1963; Dubach, 1968), en pacientes hospitalarios y consumidores importantes de analgésicos (Segasothy, 1994) y en pacientes con patologías articulares dolorosas que precisaban el uso crónico de analgésicos (Stürmer, 2001). El problema común a estos estudios ha sido la falta de un grupo control de referencia o que si existió, no se pudo establecer una relación causa-efecto debido a limitaciones en la recogida de la información necesaria para determinar correctamente la secuencia temporal entre exposición y enfermedad.

Se han realizado otros estudios epidemiológicos más rigurosos desde el punto de vista metodológico, con diferentes diseños: de cohortes, de casos y de controles; y en diferentes estadios de insuficiencia renal: aguda, crónica y terminal subsidiaria de

tratamiento renal sustitutivo. Se han desarrollado en distintas poblaciones y áreas geográficas. A pesar de ello, las pruebas de que los analgésicos (excluyendo las combinaciones de fenacetina) y los AINE puedan ser causa de IRC siguen siendo discutibles por la falta de coincidencia en los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos realizados (Feinstein, 2000; Dezell, 1998; McLaughlin, 1998). Algunos investigadores basándose en los resultados de ciertos estudios, han sugerido que las combinaciones analgésicas que no contienen fenacetina también pueden producir daño renal (De Broe, 1993, 1996; Elseviers, 1996, 1999; Porter 1996).

#### ***1.3.3.3.1 Estudio de cohortes***

Entre los estudios de cohortes destacan tres por su importancia:

1. El estudio de Dubach se realizó en Suiza y se inició en 1968 (Dubach, 1983, 1991a). Fue un estudio de cohortes prospectivo, con una duración del seguimiento de las pacientes de 20 años. Se definió la exposición como la presencia en la orina de un metabolito de la fenacetina, el N-acetil-p-aminofenol (NAPAD o paracetamol) y una densidad urinaria aumentada. Se identificaron 623 mujeres consumidoras de analgésicos y 621 mujeres no consumidoras que fueron emparejadas por edad, paridad, tipo de trabajo y estado civil. Además, las mujeres consumidoras se clasificaron en dos grupos según el grado de densidad urinaria: consumidoras y grandes consumidoras. La finalidad del estudio fue identificar si existía asociación entre el consumo de analgésicos que contenían fenacetina con el aumento de la creatinina en sangre, las alteraciones urinarias (defectos en la capacidad renal de concentrar la orina, bacteriuria, proteinuria, hematuria) y con el aumento de la mortalidad por cualquier causa (tablas 4 y 5).

Tras un seguimiento de 11 años, el estudio de Dubach halló una asociación estadísticamente significativa entre el consumo prolongado de fenacetina y la afectación renal. Además, tras un seguimiento de 20 años (1968-1987), en la cohorte de mujeres consumidoras de fenacetina se comprobó un aumento significativo de la mortalidad general y también por causas específicas como



fueron enfermedades urológicas, renales, cardiovasculares y neoplasias (Dubach, 1991a).

El estudio de Dubach presentó una limitación importante, pues no se examinaron inicialmente metabolitos de otros analgésicos que estaban combinados con la fenacetina y en consecuencia, se hace imposible saber el grado de contribución de éstos al proceso de afectación renal. Esta consideración tiene importancia ya que la fenacetina ha estado siempre comercializada en forma de combinaciones a dosis fijas, con otros analgésicos y con cafeína. Tampoco se consideró el consumo de otros analgésicos no combinados con la fenacetina que se pudo producir a lo largo del estudio. Por otro lado, la cohorte de mujeres expuestas tenía más antecedentes de enfermedades del tracto urinario (40%) al inicio del estudio que la cohorte de mujeres no expuestas (29%), por lo que pudo existir un sesgo protopático, es decir que el consumo de analgésicos fuera posterior al inicio de la afectación renal objeto de estudio.

2. El estudio de Elseviers se desarrolló en Bélgica de 1984 a 1992 (Elseviers, 1995c). Fue un estudio de cohortes prospectivo. Se definió la exposición como el consumo de analgésicos (AAS, fenacetina, paracetamol y pirazolonas) diariamente durante al menos un año o de dosis acumuladas de 1.000 unidades o más a lo largo de la vida. Los expuestos fueron 200 individuos y se seleccionaron de consultas de atención primaria o de las oficinas de farmacia. Los no expuestos o controles fueron 246 individuos identificados de la lista de votantes de la población general. Se realizó un emparejamiento de la cohorte de los expuestos con los controles por edad, sexo, categoría profesional y área de residencia.

El objetivo del estudio fue verificar si el consumo de analgésicos se asociaba a una disminución de la función renal. Dicho objetivo era conocido por los entrevistadores y por la cohorte de expuestos, pero no por la cohorte de no expuestos (grupo control) lo que pudo dar lugar a un sesgo de información. En el análisis de los datos no se controlaron factores de confusión,

exceptuando el consumo de tabaco y el de AINE. Tras un seguimiento de 7 años, se observó una asociación entre la insuficiencia renal y la exposición a cualquier analgésico, especialmente de combinaciones analgésicas (tablas 4 y 5).

La mayoría de los expuestos consumieron 2 o más combinaciones de analgésicos (188 de 200) que contenían además cafeína, codeína, barbitúricos u otros principios activos.

Una de las críticas a este estudio ha sido que los grupos no fueron comparables en cuanto a sus características basales, pues la cohorte de expuestos presentaba mayor morbilidad que la de no expuestos, y las enfermedades concomitantes (por ejemplo, la HTA) pudieron influir más en el desarrollo de la enfermedad renal que el abuso de analgésicos (Dezell, 1998).

3. El estudio de Rexrode se realizó en Estados Unidos y se inició en 1982 (Rexrode, 2001). El seguimiento de los participantes fue de 14 años (hasta 1995). Fue un estudio de cohortes, anidado en un ensayo clínico de prevención primaria de enfermedad coronaria y cáncer en hombres (*Physician's Health Study Group*, 1998). El ensayo clínico constaba de cuatro brazos de tratamiento: AAS (325 mg a días alternos), betacaroteno (50 mg a días alternos), asociación de los anteriores y placebo.

Aunque el brazo de tratamiento de AAS se interrumpió en 1988 por demostrar una clara eficacia de éste en la prevención primaria de enfermedad coronaria, se continuó el ensayo clínico con las otras ramas de betacaroteno y placebo, hasta el año 1995. El número total de participantes del ensayo clínico fue de 22.071, de los que se incluyó para el estudio de cohortes 11.032 pacientes (el 50% de la muestra inicial) (Rexrode, 2001). La muestra inicial de participantes se restringió a aquéllos que habían respondido al cuestionario de exposición realizado al final del seguimiento y disponían del valor de creatinina al inicio y al final de dicho ensayo clínico (tabla 4).

La recogida de la información sobre la exposición se efectuó de manera retrospectiva al final del seguimiento de los pacientes, mediante un cuestionario enviado por correo. A los participantes se les preguntó sobre el uso de AAS, combinaciones analgésicas conteniendo AAS, paracetamol, combinaciones analgésicas conteniendo paracetamol, combinaciones de AAS y paracetamol, AINE, otros tratamientos para el dolor y combinaciones de otros tratamientos para el dolor. Se definió la exposición para cada categoría como la toma de 12 o más unidades desde que se inició el ensayo clínico en 1982 hasta la finalización del mismo. La exposición se estratificó en cinco categorías: no expuestos (exposición de menos de 12 comprimidos durante 14 años), de 12 a 1499 comprimidos, de 1500 a 2499 comprimidos, de 2500 a 6999 comprimidos y de más de 7000 comprimidos.

El objetivo fue determinar si existía asociación entre el consumo de los analgésicos y/o AINE con el deterioro de la función renal, valorada como creatinina en sangre igual o superior a 1,5 mg/dl y/ o un aclaramiento de creatinina inferior o igual a 55 ml/min.

Se establecieron 2 cohortes, una de hombres consumidores de AAS, paracetamol y/o AINE, y otra de hombres no consumidores. En el análisis de los datos, la exposición se agrupó en tres categorías: AAS y/o combinaciones de analgésicos conteniendo AAS, paracetamol y/o combinaciones de analgésicos conteniendo paracetamol y AINE y/o combinaciones de analgésicos conteniendo AINE. No se consideraron otros grupos porque fueron poco frecuentes.

El estudio de Rexrode no halló asociación entre la exposición a AAS, paracetamol o AINE y la insuficiencia renal crónica (tablas 4 y 5).

Con posterioridad se realizó otra publicación del mismo estudio (Kurth, 2003) que limitó la inclusión de los participantes, a aquéllos que no tenían antecedentes de insuficiencia renal, los que al inicio del ensayo clínico (1982) tenían un valor normal de la creatinina en sangre y que además, disponían del

valor de la creatinina en sangre al finalizar el seguimiento. La definición de la exposición y los fármacos analizados fueron idénticos a la publicación de Rexrode (Rexrode, 2001). La alteración renal fue definida como el aumento de creatinina de 0,3 mg/dl en sangre o un filtrado glomerular igual o inferior a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En total, se incluyeron 4.517 participantes (el 20% de la muestra inicial). El análisis de los datos tampoco mostró asociación de la exposición a analgésicos y AINE con la insuficiencia renal crónica (tabla 5). En un subanálisis realizado con los individuos sin antecedentes cardiovasculares, el uso de AAS se asoció con una reducción significativa del riesgo de IRC en todas las categorías de dosis acumuladas (OR: 0,27, IC 95% 0,10-0,73, para la categoría de un consumo de AAS de 2.500 g o más a lo largo de la vida), mientras que en los individuos con antecedentes cardiovasculares hubo un aumento del riesgo de IRC aunque no llegó a ser estadísticamente significativo (OR: 1,65, IC95% 0,50-5,48, para la categoría de un consumo de AAS de 2.500g o más a lo largo de la vida).

Tanto en la publicación de Rexrode como en la de Kurth la recogida de la información de la exposición a analgésicos fue retrospectiva, mediante un cuestionario enviado por correo y no se apoyó de un catálogo fotográfico de medicamentos, por lo que no se evitó un posible sesgo de memoria e imprecisión en la recogida de la información.

#### ***1.3.3.3.2 Estudios de casos y de controles***

Se han realizado varios estudios de casos y de controles con la finalidad de identificar la existencia de asociación de uso crónico de analgésicos y/o AINE con el daño renal. A continuación se detallarán aspectos de los estudios que han incluido pacientes con necrosis papilar renal (McCredie, 1982), IR crónica (Sandler 1989, Forel 1991) y enfermedad renal terminal subsidiaria de tratamiento renal sustitutivo (Murray, 1983; Pommer, 1989; Morlans, 1990; Perneger, 1994; Steeland, 1990) que es el ámbito de la presente tesis.

***Estudio en pacientes con necrosis papilar renal***

El estudio de McCredie se realizó en Australia entre 1978 y 1980 (McCredie, 1982). Fue un estudio de casos y controles. Los casos procedieron de consultas externas hospitalarias y habían sido recién diagnosticados de necrosis papilar renal (NPR) o de probable NPR. Fueron 91 casos (80 mujeres y 11 hombres) con NPR y 38 casos (33 mujeres y 5 hombres) con probable NPR emparejados por edad con un grupo de controles sin enfermedad renal (113 mujeres amigas de los pacientes o personal hospitalario) y con otro grupo de controles con enfermedad renal como glomerulonefritis, necrosis tubular renal, quistes renales simples o poliquistosis renal y enfermedades sistémicas con afectación renal (120 controles; 57 mujeres y 63 hombres).

El objetivo principal del estudio fue conocer si el consumo de analgésicos (fenacetina en combinación con analgésicos, AAS, paracetamol o combinaciones de éstos) estaba relacionado con la NPR. También se investigó sobre la relación del consumo de tabaco y la NPR.

Se definió la exposición como el consumo igual o mayor a 0,1 Kg de analgésicos (equivalente a una exposición de 3 o más comprimidos a la semana durante 1 año), o el consumo igual o mayor de 1 Kg de tabaco (equivalente al consumo de 3 o más cigarrillos de tabaco al día durante 1 año). El día índice se consideró la fecha del diagnóstico de NPR.

El resultado del estudio mostró una asociación de la NPR con la exposición a cualquier analgésico y combinaciones de analgésicos con fenacetina y sin fenacetina (tablas 6 y 8). Cuando se analizaron todos los pacientes, el resultado del análisis mostró una asociación significativa del consumo de tabaco con la NPR (RR: 2,5, IC95% 1,3-4,9). Sin embargo, cuando se analizaron sólo las mujeres la asociación no fue significativa (RR: 1,7, IC95% 0,7-3,9).

Como limitaciones de este estudio podemos destacar que uno de los grupos control presentaba patologías renales como glomerulonefritis, necrosis tubular renal y enfermedades sistémicas que podían asociarse con la exposición de analgésicos.

Tampoco se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo de IRC a parte del consumo de analgésicos y tabaco.

***Estudios en pacientes con insuficiencia renal crónica***

1. El estudio de Sandler se realizó en Estados Unidos entre 1980 y 1982 (Sandler, 1989, 1991). Fue un estudio de casos y controles. Los casos eran 554 pacientes con IRC de reciente diagnóstico o fallo renal, identificados en los registros de informes de alta de hospitales de North Carolina. Los diagnósticos de los casos se clasificaron en seis grupos de nefropatía crónica: nefropatía diabética (20%), nefrosclerosis (19%), nefritis intersticial (19%), GMN (14%), otras (21%) e IRT (7%). Los controles (516) fueron escogidos aleatoriamente de la población general a partir de los listines telefónicos. Se emparejaron con los casos por edad, sexo, raza y proximidad al centro hospitalario de referencia del caso. Los más ancianos se identificaron y se seleccionaron de la lista de la Seguridad Social. La obtención de la información fue mediante una entrevista telefónica a los participantes o a sus familiares. En el 55% de los casos y en el 10% de los controles, la entrevista se realizó a los familiares. Para el recuerdo se utilizó un listado de los analgésicos comercializados en los años 60 y 70. Se estudió la exposición a fenacetina, paracetamol, AAS, AINE y combinaciones con cafeína. La exposición se definió como el uso diario o semanalmente de analgésicos durante 1 año.

En el estudio de Sandler se realizó un análisis logístico incondicionado. Para minimizar el sesgo de información se efectuó un análisis incluyendo sólo a pacientes con un consumo superior a 2 años. Se observó un riesgo aumentado de IRC con la exposición a cualquier analgésico, paracetamol y combinaciones de analgésicos con fenacetina. Sin embargo no hubo asociación entre la exposición crónica a AAS y la IRC (tablas 6 y 8). El estudio de Sandler también mostró un riesgo significativamente aumentado de IRC con la exposición crónica de AINE (OR: 2,1, IC95% 1,1-4,1), que fue mayor en hombres de más de 65 años (OR: 10,0, IC95% 1,2-82,7), con

antecedentes de infarto agudo de miocardio (OR: 13,0, IC95% 1,7-272,0), uso de diuréticos (OR: 15,5, IC95% 2,0-123) y edema o insuficiencia cardíaca (OR: 15,8, IC95% 2,0-125). También evaluó la asociación del consumo diario de AINE y cafeína en la dieta, con el riesgo de IRC, y halló una asociación significativa en los mayores de 65 años cuando el consumo de cafeína de la dieta era superior a dos tazas de café al día (OR: 7,3, IC95% 1,6-33,9).

Entre las limitaciones de este estudio se puede destacar la utilización de familiares en el 55% de los casos y en el 10% de los controles para realizar la entrevista, lo que pudo producir un sesgo de información. No obstante, en dicho estudio se realizó un análisis de la exposición de los pacientes estratificado según la fuente de información (entrevista a los pacientes frente a entrevista a los familiares) y no hubo diferencias significativas en el grado de exposición entre ambos grupos.

A pesar de que fue un estudio en pacientes con IRC de reciente diagnóstico, el 55% de los casos estaban demasiado enfermos para ser entrevistados o murieron, algunos pacientes tenían un nivel de creatinina en sangre elevado y otros desarrollaron una IRT. Esta heterogeneidad en el grado de IRC pudo comportar niveles de respuesta diferente entre los casos. Asimismo, como el día índice coincidió con la fecha de inclusión del caso en el estudio, no se descarta que existiera un cierto sesgo protopático en el grupo de los pacientes con IRC avanzada, es decir que la exposición a los analgésicos y/o AINE fuera posterior al inicio de la enfermedad renal.

2. El estudio de Forede se realizó en Suecia entre 1996 y 1998 (Forede, 2001). Fue un estudio de casos y controles. Los casos fueron 918 pacientes de reciente diagnóstico de IRC, con un nivel de creatinina superior a 4,4 mg/dl en los hombres y de 2,8 mg/dl en las mujeres, que se identificaron del Registro de la población de Suecia, base de datos poblacional de 5,3 millones de habitantes. Los casos se emparejaron con controles comunitarios.

Se envió un cuestionario por correo a 1.189 casos y a 1.330 controles, de los que se obtuvo respuesta de 918 (77%) casos y de 980 (74%) controles. Posteriormente, se realizó una entrevista personal. Para el recuerdo se utilizó un libro que contenía fotografías en color de los analgésicos. Ni pacientes ni entrevistadores conocían la hipótesis de estudio, aunque los entrevistadores conocían quién era caso y quién control. Se realizó un análisis logístico incondicionado, en el que se incluyó como factores, la edad, el sexo, el nivel de educación y el uso regular de analgésicos. En el análisis de los datos se consideró como el día índice la fecha de la entrevista, aunque también se realizó un análisis secundario ignorando los 5-10 años anteriores a la entrevista para evitar el sesgo protopático. El resultado del estudio mostró un riesgo aumentado de IRC con cualquier exposición de AAS, no obstante, cuando se descartaron las exposiciones durante los 10 años previos a la realización de la entrevista, sólo las dosis de 500 a 2999 g de AAS se asociaron significativamente con la IRC. También dicho estudio mostró una asociación con la exposición de paracetamol superior a 500 g o más por año (equivalente a 1,4 g/d o más) y la IRC, que se ratificó cuando se consideró el día índice 10 años antes de la entrevista al paciente (tablas 6 y 8). Sin embargo, no mostró asociación de otros analgésicos como el propoxifeno, la codeína y las pirazolonas con la IRC.

El estudio de Fored analizó la asociación del consumo de analgésicos con diferentes nefropatías crónicas (diabética, GMN, nefrosclerosis, enfermedades renales hereditarias, enfermedades sistémicas o vasculitis y otras). La exposición crónica de paracetamol sólo se asoció a la nefropatía diabética, mientras que el uso crónico de AAS se asoció a todos los grupos diagnósticos excepto las enfermedades sistémicas o vasculitis.

En este estudio no se puede descartar que la exposición a analgésicos se produjera para aliviar los síntomas de enfermedades que predisponen a la IRC pues los casos tenían más antecedentes de cefaleas y dolor articular (sesgo de indicación) (Fored, 2001). También es posible que existiera un cierto sesgo protopático al no definirse el día índice como el inicio de la enfermedad renal



crónica.

### ***Estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal***

1. El estudio de Steeland se realizó en Estados Unidos entre 1976 y 1984 (Steeland, 1990). Fue un estudio de casos y controles, de prevalencia. Los casos fueron 325 pacientes (hombres) con IR en tratamiento renal sustitutivo del Registro Renal de Michigan. Los casos se emparejaron por edad, sexo raza y área de residencia con 325 controles comunitarios escogidos aleatoriamente del área geográfica de los casos. La entrevista a los participantes fue telefónica. El objetivo principal fue estudiar la exposición laboral de diferentes agentes potencialmente tóxicos para el riñón con la IRT, incluyendo la exposición a fenacetina y paracetamol. El día índice se consideró la fecha del diagnóstico de IRT, aunque también se realizó un análisis considerando sólo la exposición anterior a los 5 años previos al diagnóstico de los casos. El paracetamol y la fenacetina fueron analizados conjuntamente. No se determinó “*a priori*” un criterio de exposición. Para el análisis, la exposición se definió como el uso regular de 1 comprimido por semana durante 2 o más años. Se mostró una asociación de IRT con la exposición crónica de ciertos tóxicos laborales (disolventes, sílice) y, con la fenacetina y el paracetamol, aunque al limitar el análisis a la exposición anterior a los 5 años previos al diagnóstico de IRT de los casos, la asociación de la fenacetina y el paracetamol con la IRT no fue significativa (tablas 7 y 8).

Tampoco se estudiaron otros analgésicos diferentes a la fenacetina y paracetamol, y además estos fueron analizados conjuntamente y no se estableció el riesgo individual de cada uno de ellos.

2. El estudio de Murray se realizó en EEUU entre 1978 y 1979 (Murray, 1983). Fue un estudio de casos y de controles, de prevalencia. Los casos fueron 527 pacientes con IRC en tratamiento renal sustitutivo. Se escogió aleatoriamente el 55% de los pacientes de 18 centros participantes del área de estudio. Los

controles fueron 1.047 pacientes hospitalarios escogidos de las listas de admisión y se excluyeron pacientes que ingresaron por determinadas causas (obstétricas, psiquiátricas, cáncer, radioterapia e investigación clínica). El emparejamiento de los casos con los controles se realizó según el sexo, la edad, la raza y el centro hospitalario. La entrevista fue realizada por personal entrenado. Se consideró como exposición el consumo diario de AAS, paracetamol, fenacetina o cualquier combinación de éstos, al menos durante 1 mes a lo largo de la vida del paciente. El día índice fue la fecha en que se inició el tratamiento renal sustitutivo. El resultado del estudio no mostró que hubiera un aumento del riesgo de IRT con la exposición crónica de combinaciones analgésicas con fenacetina, AAS, paracetamol o combinaciones de los anteriores (tablas 7 y 8).

En este estudio se incluyeron controles con ingreso por patologías asociadas al uso de analgésicos como artritis y úlcera, que pudieron infraestimar los resultados del mismo. También pudo existir un sesgo de selección que afectó a los controles ya que hubo un 39% de falta de respuesta y a los casos, ya que al ser un estudio de prevalencia se recogió información de los pacientes con mayor posibilidad de supervivencia. Además, sólo se incluyeron pacientes en diálisis y no se consideraron los pacientes con IRT trasplantados. Por último, no se restringió el análisis a la exposición anterior al inicio de la IRC y no fueron controlados otros factores de riesgo de IRC como HTA o enfermedades del tracto urinario.

3. El estudio de Morlans se realizó entre 1980 y 1983 (Morlans, 1990). Fue un estudio de casos y controles, de prevalencia. Los casos fueron 340 pacientes en tratamiento renal sustitutivo escogidos aleatoriamente de los centros de diálisis del área metropolitana de Barcelona. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para clasificar la nefropatía renal en cinco grupos diagnósticos: nefritis intersticial, GMN, poliquistosis renal, nefropatía indeterminada y desconocida. Los casos se emparejaron con controles hospitalarios por edad y sexo. Se definió la exposición como el consumo de analgésicos a días alternos al menos durante 30 días en cualquier momento de

la vida. El día índice fue establecido por un nefrólogo que desconocía si el caso estaba expuesto o no a los fármacos de estudio. Se consideró como día índice, la fecha referida por el enfermo, en la que por primera vez había presentado hematuria, albuminuria o enfermedad renal. Se analizaron los datos mediante un análisis de regresión logístico condicionado. El resultado del análisis mostró un riesgo aumentado de IRT con la exposición a cualquier analgésico, fenacetina y AAS (tablas 7 y 8). También se halló una asociación significativa entre el consumo crónico de cualquier analgésico y las diferentes categorías diagnósticas de IRT, exceptuando la poliquistosis renal.

En el estudio de Morlans pudo existir un sesgo de selección al ser un estudio de prevalencia, ya que en este tipo de estudios se recoge información de los pacientes con mayor posibilidad de supervivencia y además no incluyó pacientes con IRT trasplantados.

El grupo de pacientes con nefropatías desconocidas fue importante (40,6%) y el día índice para este grupo se determinó como la fecha del inicio de la diálisis, por lo que no se puede descartar que la exposición registrada fuera posterior al inicio de la enfermedad renal (sesgo protopático).

4. El estudio de Pommer se realizó en Alemania de 1984 a 1986 (Pommer, 1989a). Fue un estudio de casos y controles, de prevalencia. Los casos fueron 517 pacientes en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal). Se revisaron las historias clínicas para clasificar los casos en ocho grupos diagnósticos de enfermedad renal crónica: nefritis intersticial, GMN, nefropatía analgésica, poliquistosis renal, enfermedad vascular, nefropatía diabética, otras y desconocidas. Los casos se emparejaron por edad, sexo y nacionalidad con 517 controles. Los controles fueron pacientes ambulatorios de la “Universidad Libre de Berlín”, de los departamentos de oftalmología, cirugía, obstetricia, dermatología, medicina interna, neurología, radioterapia y urología. Se realizó una entrevista personal para la recogida de la información y durante ésta se enseñó un listado de especialidades farmacéuticas para ayudar al recuerdo. El día índice fue la

fecha de inicio del tratamiento renal sustitutivo. Se consideró exposición el consumo de 15 o más dosis de analgésicos por mes durante al menos 1 año.

La mayoría de las exposiciones (88% en los casos y 82% en los controles expuestos) fueron a combinaciones analgésicas. Los grupos diagnósticos de enfermedad renal crónica se establecieron según la historia clínica, y los de mayor exposición a analgésicos fueron la nefropatía analgésica (73,6%), la nefropatía diabética (38,5%), la nefritis intersticial (34,9%) y la nefropatía desconocida (31,6%). El resultado del análisis de regresión logístico condicionado mostró un riesgo aumentado de IRT asociado con el consumo de cualquier analgésico, cualquier combinación de analgésicos, combinaciones que contenían fenacetina, dosis entre 2000 y 4999 mg de combinaciones analgésicas que no contenían fenacetina, dosis entre 2000 y 4999 mg de paracetamol y fenazonas, y dosis superiores a 5.000 mg de AAS (tablas 7 y 8). Tanto el paracetamol, como las fenazonas, como el AAS estaban combinados con cafeína. No se halló relación entre la exposición crónica de metamizol y la IRT. El aumento del riesgo de IRT con la exposición crónica a analgésicos se debió al uso de combinaciones de analgésicos o con cafeína y no al consumo de analgésicos solos (tabla 8). El 87,8% de los sujetos expuestos utilizaron analgésicos en combinación con cafeína. Así también se halló un aumento del riesgo de IRT con dosis acumuladas de 25 g o superiores de cafeína asociada a preparaciones analgésicas (RR: 1,70, IC95% 1,27-2,27), y el aumento del riesgo fue dosis dependiente.

Como limitación de este estudio se puede decir que no se restringió el análisis a la exposición anterior al inicio de la IRC, por lo que pudo existir un sesgo protopático. También, la relación de la cafeína con la IRT es difícil de valorar pues estuvo combinada con analgésicos y tampoco se determinó el riesgo de IRT con la exposición crónica de analgésicos no asociados a la cafeína.

5. El estudio de Perneger se realizó en Estado Unidos, de enero a julio de 1991 (Perneger, 1994). Fue un estudio de casos y controles. Los casos fueron 716

pacientes que iniciaron tratamiento renal sustitutivo durante el período de estudio, que se emparejaron por edad con 361 controles comunitarios escogidos aleatoriamente de la misma área geográfica. Se consideró como exposición la ingesta en más de 10 ocasiones en la vida, de analgésicos como el paracetamol, el AAS y los AINE. Estos tres grupos de fármacos estaban solos o en combinación con otros analgésicos que no fuera la fenacetina. El día índice fue la fecha de inicio de la diálisis. La entrevista fue telefónica. Se realizó un análisis de regresión logístico incondicionado, teniendo presente la edad, el sexo, la raza y la exposición a analgésicos. El resultado del estudio mostró una asociación de IRT con el consumo de 105 unidades al año o más de paracetamol y dosis acumuladas superiores a 5000 unidades de AINE (tablas 7 y 8).

El estudio de Perneger presentó ciertas limitaciones, entre ellas que el emparejamiento no se realizó por sexo ni por raza, de tal manera que el porcentaje de mujeres en los casos fue de un 42%, mientras que en los controles fue de un 65%, y por otra parte, el porcentaje de blancos en los casos fue de un 54% mientras que en los controles fue de un 84%. Otra limitación fue que no se restringió el análisis a la exposición anterior al inicio de la IRC, por lo que pudo existir un sesgo protopático. Es posible que los pacientes aconsejados por su médico evitaran el uso de AAS y de AINE, y utilizaran más el paracetamol. Esto lo apoya el hecho de que el consumo mayor de paracetamol se produjo principalmente durante los 5 años previos al inicio de la diálisis de los pacientes.

Tabla 4. Estudios de cohortes

	Período de estudio/ Lugar	Expuestos	No expuestos	Exposición	Variables de análisis
Dubach	1968-79/88 Suiza/	623 mujeres trabajadoras de la industria relojera, farmacéutica, química, etc.	621 mujeres trabajadoras de la industria relojera, farmacéutica, química, etc.	Presencia en la orina de NAPAD, metabolito de la fenacetina	Creatinina en sangre, densidad de la orina, bacteriuria, proteinuria, hematuria (1968-79). Mortalidad general, por enfermedades renales, del tracto urinario y cardiovasculares (1968-88).
Elseviers	1984-92 Bélgica/	246 personas procedentes de atención primaria o de las oficinas de farmacia	200 personas escogidas de la lista de votantes y que hablaban holandés	Consumo de analgésicos diario durante al menos 1 año o consumo de más de 1.000 unidades	Depresión de la función renal
Rexrode*	1982-95 EEUU	Médicos varones sanos, participantes de un ensayo clínico de profilaxis primaria de la cardiopatía isquémica y/o cáncer, para evaluar la eficacia del AAS y/o $\beta$ -caroteno y/o placebo	Médicos varones sanos, participantes de un ensayo clínico de profilaxis primaria de la cardiopatía isquémica y/o cáncer, para evaluar la eficacia del AAS y/o $\beta$ -caroteno y/o placebo	Consumo de 12 unidades o más, de AAS y/o paracetamol y/o AINE a partir de la fecha de inicio del ensayo clínico	Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl o aclaramiento de creatinina $\leq 55$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Kurth*	1982-95 EEUU	194 Médicos varones sanos, participantes de un ensayo clínico de profilaxis primaria de la cardiopatía isquémica y/o cáncer, para evaluar la eficacia del AAS y/o $\beta$ -caroteno y/o placebo	3400 Médicos varones sanos, participantes de un ensayo clínico de profilaxis primaria de la cardiopatía isquémica y/o cáncer, para evaluar la eficacia del AAS y/o $\beta$ -caroteno y/o placebo	Consumo de 12 unidades o más, de AAS y/o paracetamol y/o AINE a partir de la fecha de inicio del ensayo clínico	Creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o aclaramiento de creatinina $\leq 29$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Nota: (\*) Son el mismo estudio pero con criterios de inclusión para el análisis diferentes. En la publicación de Rexrode no se especifica la N de la población incluida en el análisis

Tabla 5. Resultados de los estudios de cohortes /RR (IC95%)

	Cualquier analgésico	Combinaciones con FCT	AINE	AAS	Paracetamol
<b>Dubach*</b>					
Densidad urinaria alterada	-	4,4 (2,4-5,0)	-	-	-
Aumento de la creatinina sérica	-	7,6 (2,7-21,4)	-	-	-
Bacteriuria	-	1,6 (0,9-2,8)	-	-	-
Mortalidad general	-	2,2 (1,5-3,3)	-	-	-
<b>Elseviers†</b>					
Disminución de la función renal	6,1 (1,4-25,9)	-	-	-	-
Mortalidad general	1,8 (0,8-4,2)	-	-	-	-
<b>Rexrode§</b>					
Aumento de la creatinina sérica (Consumo ≥2.500 u)	-	-	1,1 (0,7-1,6)	0,9 (0,53-1,8)	0,8 (0,5-1,4)
<b>Kurth§</b>					
Aumento de la creatinina sérica (Consumo ≥2.500 u)	-	-	1,3 (0,6-2,5)	1,1 (0,4-2,7)	1,1 (0,5-2,4)

Nota: (\*) Se ha calculado el RR crudo según los datos proporcionados en la publicación. (†) La mayoría de las exposiciones fueron de combinaciones de analgésicos. (§) Son el mismo estudio pero con criterios de análisis de la población diferentes

Tabla 6. Estudios de casos y controles en IRC

Estudio	Período de estudio/ Lugar	Casos	Controles	Exposición	Día índice
McCredie	1978-80/ Australia	91 Pacientes diagnosticados de necrosis papilar renal (NPR) o de probable NPR	120 (57 M y 63 H) Controles con enfermedad renal y 113 controles femeninos sanos	Consumo de $\geq 0,1$ Kg o 3 unidades/semana/1 año de analgésicos ó $\geq 1$ Kg o 3 cigarros/d/1 año de tabaco	Fecha del diagnóstico de la necrosis papilar renal
Sandler	1980-82/ EEUU	554 Pacientes con IRC, de reciente diagnóstico. Niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl	516 Individuos comunitarios <65 a sin IRC	Uso diario al menos durante 1 año de fenacetina, paracetamol, AAS y combinaciones con cafeína.	No se especifica. Posiblemente fue la fecha del primer diagnóstico hospitalario de IRC
Fored	1996-98/ Suecia	1189 Pacientes seleccionados (918 incluidos) con reciente IRC identificados a partir de una base de datos de la población Sueca con niveles de creatinina sérica $\geq 3,4$ mg/dl en hombres y $\geq 2,8$ mg/dl en mujeres	1330 Individuos comunitarios seleccionados (980 incluidos)	Consumo de $>20$ unidades de analgésicos o al menos 2 veces a la semana durante 2 meses.	Fecha de la entrevista. En un análisis secundario, el día índice se estableció 5-10 años antes de la fecha de la entrevista.



Tabla 7. Estudios de casos y controles en IRT

Estudios	Período de estudio/ Lugar	Casos	Controles	Exposición	Día índice
Murray	1978-79/ EEUU	527 pacientes con IRT y en diálisis	1047 pacientes hospitalarios	Consumo diario, al menos durante 1 mes de AAS, paracetamol, fenacetina o cualquier combinación de éstos.	Fecha de inicio de la diálisis
Morlans	1980- 83/ Area metropolitana de Barcelona/	340 p con IRT; muestra aleatoria del 50% de los pacientes de los centros de diálisis	673 pacientes hospitalarios	Consumo de analgésicos a días alternos al menos durante 30 días, antes del primer síntoma de enfermedad renal.	Fecha de inicio de la IRC
Steeland	1976-84/ EEUU	325 hombres con IRT subsidiaria de tratamiento renal sustitutivo	325 comunitarios	Exposición a agentes tóxicos laborales y analgésicos (más de un comprimido a la semana durante 2 o más años).	Fecha del diagnóstico de la IRT. En un análisis secundario, el día índice se estableció 5 años antes del diagnóstico de IRT.
Pommer	1984-86/ Alemania	517 (56% mujeres) con IRT y tributarios de diálisis o de trasplante renal	517 pacientes de las consultas extrahospitalarias	Consumo de 15 o más dosis de analgésicos por mes durante al menos 1 año	Fecha del inicio del tratamiento renal sustitutivo
Perneger	1991/ EEUU	716 p con IRT subsidiaria de tratamiento renal sustitutivo	361 comunitarios	Ingesta en más de 10 ocasiones de AAS o AINE o Acetamifen	Fecha del inicio de la diálisis

Tabla 8. Resultados de los estudios de casos y controles. OR/RR (IC95%).

Estudios	Cualquier analgésico	Combinaciones analgésicas	Combinaciones con FCT	Combinaciones sin FCT	FCT y AAS	FCT y paracetamol	AAS y paracetamol	AINE	AAS	Paracetamol	Pirazolonas
Fored	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4 (1,1-1,7)	>500g 3,3 (2,0-5,5)	-
McCredie	17,2 (8,5-34,7)	-	17,7 (9,0-35,1)	3,0 (1,5-5,8)	-	-	-	-	-	-	-
Morlans	2,9 (1,8-4,7)	-	19,0 (2,3-157,4)	1,3 (0,6-3,0)	-	-	-	-	2,54 (1,2-5,2)	-	2,16 (0,8-5,3)
Murray	1,1 (0,8-1,5)	-	1,2 (0,7-1,9)	-	1,0 (0,6-1,7)	-	1,86 (0,8-4,6)	-	0,84 (0,5-1,5)	0,35 (0,4-1,5)	-
Perneger <sup>§</sup>	-	-	-	-	-	-	-	> 5000u 8,8 (1,1-71,8)	>366u 1,1 (0,7-1,9)	>366u 2,1 (1,1-3,7)	-
Pommer	2,4 (1,8-3,4)	2,6 (1,9-3,7)	FCT >1000g 4,5 (2,6-7,7)	2000-4999 1,6 (2,8-4,5)	-	-	-	-	>5000g <sup>†</sup> 4,4 (1,4-13,5)	>1000g <sup>†</sup> 2,4 (1,4-4,2)	>1000g <sup>†</sup> 3,6 (2,3-5,6)
Sandler	2,8 (1,8-4,2)	-	5,1 (1,7-14,9)	-	-	-	-	2,1 (1,1-4,1) Hombres >65 a 10,0 (1,2-82,7)	1,32 (0,7-2,5)	3,21 (1,05-9,8)	-
Steeland	-	-	-	-	-	2,7 (1,0-6,8) 2,5 (0,7-7,1)*	-	-	-	-	-

Nota: (\*) Resultado cuando se desconsidera la exposición de los 5 años previos al diagnóstico de IRT. (†) En el estudio de Pommer el AAS, el paracetamol y las pirazolonas (fenazonas) estaban combinados con cafeína. (§) En el estudio de Perneger los AINE, el AAS y el paracetamol estaban solos o en combinaciones que no incluían a la fenacetina.

### ***1.4 Justificación de la tesis***

El número de pacientes con insuficiencia renal crónica que inician diálisis ha ido aumentando a lo largo de los años. En Cataluña la prevalencia en el año 1984 fue de 415 pacientes por millón de población, mientras que en el año 1996 fue aproximadamente el doble (853 por millón de población). Para evitar el creciente número de pacientes que llegan a estadios avanzados y necesitan tratamiento renal sustitutivo es preciso identificar todas las causas prevenibles de IRC.

Los analgésicos y AINE potencialmente pueden producir efectos indeseables a nivel del riñón por su mecanismo de acción y porque su principal vía de eliminación es renal. Sin embargo, existen diversos estudios, en animales de experimentación y epidemiológicos, con resultados controvertidos que no han permitido aclarar esta cuestión.

Un estudio de casos y de controles, que se realizó en Cataluña en 1980-1983 (Morlans, 1990), mostró una asociación de la IRT con el consumo crónico de analgésicos y halló un riesgo atribuible del 11,3 % (Vidal, 1993). Posteriormente se ha realizado otro estudio (de 1995 a 1997) de similares características con el objetivo de verificar los resultados previamente obtenidos, mejorando aspectos del diseño del anterior estudio, así como de investigar si el consumo crónico de paracetamol y de AINE puede asociarse a la IRT (Ibáñez, 2005). El análisis comparativo de ambos estudios puede clarificar el papel de los analgésicos y AINE en la IRC en nuestro medio y también, puede proporcionar información que mejore el diseño de los futuros estudios epidemiológicos que investiguen esta posible asociación.

# *Material y métodos*

## **2. Material y métodos**

### **2.1 Conceptos teóricos**

#### **2.1.1 Estudios epidemiológicos**

Los dos métodos epidemiológicos más utilizados para detectar reacciones adversas por medicamentos después de su comercialización son:

- 1) El estudio de cohortes
- 2) El estudio de casos y controles

1) El estudio de cohortes se basa en la comparación de un grupo de personas expuestas a un factor de riesgo o personas tratadas con un medicamento, con otro grupo de personas no expuestas al mismo factor o no tratadas. Se sigue la evolución de los dos grupos, principalmente en lo relacionado a las enfermedades que aparecen a lo largo del tiempo.

Existen cohortes de dos tipos (Rothman, 1998) en función de si se considera (o no) la exposición para escoger a los individuos que la constituirán:

- Cohortes de población general. Se escoge *a priori* a la población sin considerar si ha estado expuesta o no al factor que se estudia. Evalúa exposiciones que haya experimentado un porcentaje importante de personas y permite estudiar un amplio abanico de enfermedades resultantes de más de una exposición. Ha sido útil por ejemplo, para estudiar los efectos del tabaco (Doll, 2005), los anticonceptivos hormonales (Beral, 1999) y la dieta (Hu, 2001).
- Cohortes de exposición especial. En ellas se escoge una determinada población que ha sufrido exposición al factor de interés, a fin de valorar los posibles efectos sobre la salud. Por ejemplo, las víctimas de la bomba atómica expuestas a radiaciones ionizantes (Sasaki, 2002).

El estudio de cohortes presenta las siguientes características:

- Es útil para conocer la historia natural de una enfermedad y la incidencia de la misma. Generalmente, la secuencia temporal entre la causa y el efecto es clara (Grimes, 2002a).
- Es útil en la investigación de múltiples efectos asociados a una única exposición. Por ejemplo, se puede estudiar la exposición a cigarrillos y la relación con el accidente vasculocerebral, el enfisema, el cáncer oral y la cardiopatía isquémica (Grimes, 2002a).
- Para detectar reacciones poco frecuentes, se necesitan poblaciones muy grandes o un seguimiento prolongado en el tiempo, lo que supone un gasto económico no despreciable. No obstante, existen grandes estudios de cohortes, por ejemplo el de Framingham, que han contribuido importantemente al conocimiento de enfermedades (Grimes, 2002a).

El estudio de cohortes puede presentar tres tipos de sesgos:

- a) de selección- cuando las dos poblaciones comparadas difieren no sólo en la exposición al factor que se estudia sino también en otras variables pronosticas asociadas.
- b) de migración- ya que las exposiciones se pueden modificar con el tiempo cuando los pacientes de una cohorte migran de su cohorte original, bien a alguna otra de las cohortes del estudio o fuera del mismo. Por ejemplo, dentro de un estudio de cohortes de mujeres que utilizan como método contraceptivo el tratamiento hormonal, una proporción de ellas puede cambiar su uso por dispositivos intrauterinos y viceversa. Si esos cambios son importantes pueden afectar la validez de las conclusiones (Fletcher, 1989).
- c) de observación- el grupo de pacientes expuestos puede ser más observado que el grupo que no lo está a consecuencia del conocimiento de la exposición que determina una búsqueda de las variables clínicas objeto de evaluación.

2) En el estudio de casos y de controles se comparan dos grupos de individuos, unos afectados por una determinada enfermedad (casos) y otros libres de ésta (controles). En los grupos se estudia la exposición a un factor o más de riesgo (uno o más fármacos en el caso de las reacciones adversas a medicamentos) y se comparan. Si los casos y los

controles tienen la misma distribución de exposición al factor en estudio, se puede inferir que éste no afecta la enfermedad. Si los casos tienen significativamente una exposición (previa a la aparición de la enfermedad) superior al factor estudiado o bien, una exposición más larga, se puede inferir que existe una asociación del factor sobre la enfermedad.

En este tipo de estudio es necesaria una hipótesis previa, por ello se considera que son útiles para cuantificar riesgos pero no para descubrirlos. En la necesidad de establecer una hipótesis previa el estudio de casos y de controles coincide con el ensayo clínico. Se diferencian en que el ensayo clínico es un estudio experimental, controla las condiciones en que se producen los efectos de la intervención y está limitado en la detección de reacciones adversas debido a que:

- La población del ensayo clínico es necesariamente reducida y no es representativa de la población general, por tanto solamente puede detectar efectos adversos con un período de latencia relativamente corto y frecuentes (normalmente con una incidencia superior a uno por mil pacientes tratados) (Lewis, 1981).
- No puede evaluar reacciones que requieren la administración continuada y prolongada del fármaco (por ejemplo retinopatía por cloroquina) y/o presentan un período de latencia prolongado (por ejemplo cáncer de vagina en la menarquia en hijas de madres que tomaron dietilestilbestrol durante el embarazo).

Resumiendo, los estudios de casos y controles constituyen el método más factible para estudiar efectos indeseables poco frecuentes; son relativamente sencillos de realizar, rápidos y económicos.

3) En determinadas circunstancias, dentro de un estudio de cohortes, se puede realizar un estudio de casos y controles. Generalmente este tipo de estudios de casos y controles basados en una población o “anidados“, en una cohorte, se realizan cuando algún factor de exposición requiere para su cuantificación una técnica especial y/o costosa. Entonces se escogen todos los individuos de la cohorte que desarrollan la enfermedad (casos) y una muestra aleatoria de individuos de la cohorte que no la han desarrollado (controles).

En Estados Unidos en 1974 se desarrolló un estudio de cohortes que investigó diversos factores de exposición y la aparición de linfoma no Hodgkin. Para determinar la relación de los organoclorados con dicha enfermedad se había de realizar una prueba sanguínea costosa a los individuos que participaban, por ello se realizó un estudio de casos y controles anidado en el estudio de cohortes. Así de 25.802 individuos que participaron en el estudio de cohortes, sólo se incluyeron en el estudio de casos y controles, 74 casos que habían presentado linfoma no Hodgkin y 174 controles escogidos al azar, a los cuales se les realizó la prueba sanguínea para determinar niveles de organoclorados, y determinar si había (o no) asociación de éstos con la enfermedad (Rothman, 1997). El realizar este estudio de casos y controles dentro del estudio de cohortes evitó molestias para la mayoría de los individuos participantes y un gasto considerable (Grimes, 2002a).

### ***2.1.2 Diseño del estudio de casos y controles***

Hay cuatro aspectos de importancia metodológica en el diseño de los estudios de casos y controles, y su correcta definición evita la aparición de sesgos que pueden alterar los resultados (Rothman, 1998):

- Selección de los casos
- Selección de los controles
- Identificación de la exposición y determinación del período de exposición relevante
- Identificación de los factores de confusión

#### ***2.1.2.1 Selección de los casos***

En un estudio de casos y de controles, los casos son los individuos que padecen una determinada enfermedad. Debido a ello, es importante:



1. Definir la enfermedad correctamente mediante criterios diagnósticos concretos y estandarizados, evitando la ambigüedad.
2. Se han de detallar los criterios de selección de los pacientes (inclusión y de exclusión), así como el rango de edad y su procedencia. Es esencial estar seguro de no excluir arbitrariamente posibles casos.
3. La selección de los casos ha de ser independiente de la exposición que se quiere estudiar.

Así mismo, si se estudian enfermedades transitorias o bien rápidamente mortales si el estudio es de ámbito hospitalario, es posible que exista una menor representación de los casos porque no llegan al hospital, hecho que también puede distorsionar los resultados.

La fuente de selección o procedencia de los casos puede ser hospitalaria o comunitaria. La selección de pacientes hospitalarios aunque es más factible, tiene el inconveniente que puede ser una muestra sesgada de las personas de la comunidad a la cual se les aplicará las conclusiones de los resultados (Fletcher, 1989). Sólo es apropiada si puede asumirse que una elevada proporción de los pacientes que presentan la enfermedad irán al hospital para su diagnóstico y/o tratamiento. En caso contrario existirá una dificultad en la generalización de los resultados a la población general (validez externa) ya que no se consideran los pacientes que presentando la enfermedad no acuden al hospital porque son admitidos en otro diferente, mueren o se recuperan (Elwood, 1998).

Los casos pueden ser seleccionados de dos formas con respecto al curso de la enfermedad (Fletcher, 1989):

- Una es la selección de casos nuevos o incidentes, es decir, casos de la enfermedad a medida que aparecen.
- La otra forma es mediante la selección de casos existentes o prevalentes de una población definida. Primero se define una población y luego, en un momento determinado del tiempo se identifican los casos y se determina la exposición. Esto implica la inclusión de pacientes de diagnóstico antiguo y reciente.

Es más conveniente que los casos sean incidentes que no prevalentes, ya que los casos prevalentes están condicionados por la incidencia de la enfermedad y la duración en el tiempo de ésta. La duración a su vez está determinada por la velocidad a la cual los

pacientes dejan de ser enfermos (por recuperación o muerte) o persisten en la enfermedad debido a un curso lento o a una paliación eficaz de la misma. Esto significa que la prevalencia está determinada por los casos de mejor pronóstico que tendrán mayor supervivencia, y por la vida media de la enfermedad. Enfermedades rápidamente fatales o las que se curan estarán infrarepresentadas y las de más larga supervivencia suprarepresentadas (Fletcher, 1996). Por otra parte, la secuencia de causalidad es más difícil de establecer, porque ha transcurrido más tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el punto del tiempo en que se estudia y existe un sesgo de memoria más importante que en un estudio de incidencia. También se ha de considerar que los procedimientos diagnósticos cambian con el tiempo y los más recientes son más precisos y están más desarrollados que los más antiguos, por lo que la enfermedad en éstos se identifica mejor y en estadios menos evolucionados.

#### ***2.1.2.2 Selección de los controles***

Las condiciones que han de cumplir los controles son las siguientes (Rothman, 1998):

1. No presentan la enfermedad objeto de estudio.
2. Los criterios de inclusión y exclusión de los controles han de ser precisos como en los casos.
3. Son individuos representativos de aquellos que, de haber desarrollado la enfermedad, habrían sido seleccionados como casos.
4. La selección de los mismos ha de ser independiente de la exposición (igual que en los casos).

Los controles pueden escogerse mediante unos criterios de emparejamiento con los casos. Esto sucede cuando previamente se conoce el factor de exposición y factores que pueden influir tanto en la aparición de la enfermedad como en la exposición (factores de confusión) y que son difíciles de controlar de otro modo. Los factores por los que generalmente se emparejan son la edad, el sexo y el lugar de residencia. Cuando no existe este conocimiento previo, se suele realizar un estudio de casos y controles sin emparejamiento (Elwood, 1998).

Los controles pueden ser de origen comunitario o intrahospitalario. Si los controles son comunitarios, representarán la población base de la que provienen los casos y la aplicación de los resultados a la población general será más adecuada que si son hospitalarios (Elwood, 1998). Los resultados serán más fácilmente de interpretar porque en general no estarán sujetos a sesgos asociados al ingreso de los pacientes, al aumento del uso de fármacos y de la morbilidad. No obstante, los controles comunitarios también presentan inconvenientes, como que están menos motivados en participar porque no obtienen ningún beneficio por su colaboración y que en ocasiones, es necesaria una determinada información clínica para el estudio que no siempre es posible obtener (Elwood, 1998).

Si los controles son hospitalarios la comparación con los casos será más compleja porque pueden estar relacionados con la exposición que se estudia (Elwood, 1988). Una manera de prevenir este hecho, es escoger controles hospitalarios con un amplio rango de diagnósticos y que no estén relacionados con la exposición (Elwood, 1998).

La selección de los controles adecuados es una de las tareas más difíciles en el diseño de los estudios de casos y de controles. Por ejemplo, si se desea realizar un estudio de casos y de controles para demostrar la hipótesis de que los AINE pueden prevenir el cáncer colon-rectal, y se escogen controles del Servicio de Reumatología, el estudio estará sesgado, ya que los pacientes con artritis utilizan más a menudo AINE que la población general de la cual se han escogido los casos de cáncer colon-rectal y por tanto, el resultado del análisis no será correcto, pues se obtendrá una *odds ratio* baja, en contra de la hipótesis. Por el contrario sucederá si se escogen los controles del Servicio de Gastroenterología, donde muchos de los pacientes presentan enfermedad ulcerosa y están prevenidos por su médico de que eviten la ingesta de AINE (Schultz, 2002).

Por todo ello, se recomienda la mínima restricción al determinar la población de origen de los controles y que la selección sea independiente de la exposición al factor que se estudia (Schultz, 2002).

### **2.1.2.3 Definición de la exposición**

En un estudio de casos y controles es conveniente concretar qué fármacos se estudiarán y cuál será la dosis mínima para identificar que ha existido exposición.

Otro aspecto importante, que se debe considerar ‘a priori’ es la *determinación del período de exposición* al factor de riesgo estudiado (McLaughlin, 1998). Es decir, se ha de especificar el tiempo mínimo, pero relevante para que el factor de riesgo induzca la enfermedad.

Si la definición de exposición es ambigua o poco relevante, es posible que no se establezcan diferencias entre casos y controles y los resultados tiendan hacia el valor nulo (Rothman, 1987).

### **2.1.2.4 Identificación de la exposición**

En el diseño del estudio es necesario especificar la manera en que se recogerá la información, qué información, quién la recogerá y de quién se obtendrá.

La recogida de la información puede realizarse a partir de una entrevista presencial o telefónica, de un cuestionario enviado por correo al domicilio del paciente, etc.

La entrevista o el cuestionario, se pueden aplicar al paciente y/o a sus familiares. Para evitar al máximo el sesgo de información, es preferible que la entrevista sea al paciente y presencial.

Es imprescindible que la obtención de la información de los pacientes sea óptima. Para ello es necesario que la entrevista se desarrolle en un ambiente tranquilo y que el paciente colabore durante la misma con las condiciones psíquicas y físicas adecuadas. Por otro lado, para evitar asimetrías en la recogida de la información (sesgo de observación) es necesario utilizar un cuestionario estandarizado y el personal que ejecuta la entrevista ha de estar suficientemente entrenado utilizando un tono emotivo neutro que no influya en las respuestas del paciente, por lo que también es preferible

que los entrevistadores estén cegados a la hipótesis de trabajo y/o al 'status' caso-control (Elwood, 1998).

En los estudios de casos y controles, un punto esencial es la información referente a la exposición al fármaco o fármacos de interés. Habitualmente esta información ha de ser detallada (dosis, vía de administración, frecuencia de exposición, período de exposición, última exposición), tanto para el fármaco objeto de estudio como para la medicación concomitante que puede interaccionar con la estudiada.

Un problema al identificar la exposición es el recuerdo de la misma por parte de los individuos que participan. Los casos que sufren la enfermedad, posiblemente estén más sensibilizados y recuerden mejor que los controles. Por ello, es importante aplicar un cuestionario estructurado en la entrevista y que el monitor esté adecuadamente entrenado. Sirve de apoyo mostrar al paciente un catálogo fotográfico de las especialidades farmacéuticas comercializadas durante el período de estudio, o una lista de los nombres de éstas (Schulz, 2002).

También se ha de recoger la información de otros factores que pueden tener relevancia en el curso clínico del paciente desde el punto de vista fisiopatológico, clínico o epidemiológico (Hayden, 1982).

#### ***2.1.2.5 Determinación del día índice***

Para establecer relaciones de causalidad con el fármaco es muy importante establecer el "día índice". Éste, es la fecha en que aparece el primer signo o síntoma atribuible a la enfermedad estudiada. Será el punto de referencia para el análisis de los datos, ya que se considerará que hay exposición "positiva" cuando el fármaco se ha consumido antes del "día índice". Si no se determina correctamente el día índice, se puede producir el sesgo protopático, en el cual se relaciona erróneamente como agente causal de la enfermedad que se estudia a un determinado factor (por ejemplo fármacos), cuando en realidad la exposición se ha producido para aliviar los síntomas producidos por dicha enfermedad. Por ello es tan importante que se definan los criterios de inicio de la enfermedad

estudiada en el protocolo del estudio y que se determine el día índice de manera cegada por los investigadores, es decir sin el conocimiento previo de si los individuos han estado expuestos al factor que se estudia, tanto en los casos como en los controles.

Evitar el sesgo protopático representa un problema, especialmente en las enfermedades crónicas, en las cuales es difícil identificar el inicio de la enfermedad, porque se suman la capacidad de recuerdo del paciente (que puede ser limitada) y las primeras manifestaciones de la enfermedad que son silentes con frecuencia. Generalmente los pacientes suelen explicar las exposiciones de uso más común porque las recuerdan mejor (McLaughlin, 1998).

### ***2.1.3 Sesgos del estudio de casos y controles***

El sesgo es cualquier error sistemático en el diseño, conducción o análisis de un estudio que conduce a un error en la estimación del efecto de la exposición sobre el riesgo de padecer la enfermedad (Schelesselman, 1982).

La existencia de sesgos representa un daño irreparable por falta de validez interna del estudio (Grimes, 2002b). En el diseño y en la conducción del estudio de casos y controles se han de hacer esfuerzos para reducir o eliminar los sesgos. No siempre es posible. Es necesario por ello, reconocerlos y tenerlos presentes al interpretar los resultados del estudio.

Se han descrito numerosos sesgos. Sackett (1979) describió hasta 35 sesgos diferentes. Lo más habitual es agruparlos en tres grandes categorías: de selección, de información y de confusión. A diferencia de los sesgos de confusión, los sesgos de selección y de información no se pueden corregir con la aplicación de técnicas estadísticas.

### **2.1.3.1 Sesgos de selección**

En los estudios de casos y controles, el sesgo de selección significa que los casos y los controles difieren no sólo en que unos presentan la enfermedad y otros no, sino también en otros aspectos relacionados con el procedimiento de elección de los dos grupos.

Sesgo de selección de Berkson o sesgo de la frecuencia de admisión, debido a un índice diferente de admisión para casos y controles, dicho de otro modo: Las personas expuestas al factor de interés que padecen la enfermedad tienen más posibilidades de ingresar en el hospital que las personas con la enfermedad pero no expuestas al mismo. Es decir, el conocimiento de la exposición de interés puede conducir a un aumento de ingresos hospitalarios. Por ejemplo, en las mujeres con salpingitis portadoras de un dispositivo intrauterino, ingresan más fácilmente en el hospital que las que no son portadoras. Si se realizase un estudio de casos y controles habría una alta proporción de casos con dispositivos intrauterinos, con una falsa asociación de éstos a la salpingitis (Grimes, 2002b).

Sesgo de selección de Neyman o sesgo de incidencia-prevalencia: Ocurre cuando existe un intervalo de tiempo suficientemente prolongado entre la exposición y la selección de los casos, como para que se cree un grupo no representativo de los casos de la comunidad. Por ejemplo, si en un estudio hospitalario de casos y controles se estudian enfermedades transitorias o bien rápidamente mortales, es posible que exista una menor representación de los casos porque no llegan al hospital, hecho que distorsiona los resultados.

Un problema que afecta tanto a la selección de los casos como de los controles, es la imposibilidad de incluir a todos los pacientes potencialmente válidos debido al rechazo del paciente a participar en el estudio o a limitaciones físicas o psicológicas. Se puede producir un sesgo de selección si los excluidos presentan diferencias en el uso de los fármacos estudiados con relación a los incluidos (Delzell, 1998).

### 2.1.3.2 Sesgos de información

El sesgo de información resulta de una identificación de la exposición o del efecto, o ambos, incorrecto e implica una clasificación errónea de la exposición o de la enfermedad (Schelesselman, 1982; Grimes, 2002b).

Existen dos sesgos de clasificación (Rothman, 1987):

- a) El sesgo de clasificación incorrecta diferencial. Se producen errores en la clasificación de la exposición o de la enfermedad que son interdependientes, resultando que un grupo está falsamente más expuesto que el otro grupo al factor de riesgo. El resultado en la estimación de la *odds ratio* (OR) puede subestimar o sobreestimar el riesgo.

Uno de los sesgos característicos de este tipo es el sesgo de memoria (Rothman, 1987). Hay dos factores determinantes en el recuerdo de la exposición:

- El intervalo de tiempo transcurrido entre el episodio clínico y la entrevista
- El impacto de la enfermedad sobre la vida del enfermo. Es evidente que la sensibilización para recordar fármacos no es simétrica, pues es más fácil que el caso recuerde más los fármacos que ha tomado, por el hecho de que sufre la enfermedad.

El sesgo de diagnóstico es otro ejemplo de clasificación incorrecta diferencial. Se produce cuando el conocimiento de una supuesta causa de enfermedad hace que se haga una búsqueda más intensiva de la enfermedad en los expuestos a esta causa que en los no expuestos. Y viceversa, la presencia de la enfermedad puede hacer más intensa la búsqueda del factor de exposición en los individuos que la tienen que en los que no la tienen (Grimes, 2002b).

El monitor o entrevistador es el que decide la inclusión o exclusión de los diferentes casos y controles, y puede presionar más al caso que al control, si conoce la relación entre el factor de riesgo y la enfermedad. Por este motivo, lo ideal es que los monitores desconozcan cuáles son casos y cuáles controles (que desconozcan el 'status' caso-control) o la hipótesis de estudio. A veces es difícil



este tipo de enmascaramiento y se sustituye por un adecuado entrenamiento y el diseño de un cuestionario bien estructurado, para asegurar la máxima simetría en la recogida de información de casos y controles

- b) En el sesgo de clasificación incorrecta no diferencial existen errores de ambigüedad o de falta de relevancia, en la clasificación de la exposición o de la enfermedad que hacen que exista una proporción de exposición similar en ambos grupos de comparación. Por ello, no se detectan diferencias y el resultado va siempre en dirección al valor nulo (Rothman, 1987).

También existe un sesgo de información cuando se entrevista no al paciente sino a un sustituto, que generalmente es un familiar próximo (la esposa, el esposo o un hijo). El conocimiento de éste sobre la historia del paciente no es tan profundo, y pueden también influir otros factores como una mayor valoración o una idealización si se ha muerto (Gordis, 2000).

El sesgo de demanda se produce cuando el paciente no quiere reconocer que su enfermedad puede estar relacionada con su estilo de vida (fumar, beber), porque está en litigio (por ejemplo) y le interesa que relacionen su enfermedad con sus condiciones laborales. Entonces niega algunas exposiciones y enfatiza otras que le interesan para su fin (Gordis, 2000).

### ***2.1.3.3 Influencia de los factores de confusión***

Se considera que los factores de confusión son la causa más importante de error en los estudios no experimentales (Shapiro, 1993). Los factores de confusión son variables ligadas a la exposición, pero que también predisponen de modo independiente a sufrir la enfermedad. Un factor de confusión es por tanto:

1. Un factor de riesgo de la enfermedad que se estudia incluso entre los sujetos no expuestos
2. Ha de estar asociado con la exposición al fármaco y/o fármacos que se estudian

3. No ha de ser un paso intermedio en la secuencia causal entre la exposición y la enfermedad

La distorsión introducida por un factor de confusión puede conducir a la subestimación o una mayor estimación del efecto que se estudia. Es un sesgo que el investigador puede prevenir con un diseño adecuado del estudio, por ejemplo restringiendo la selección de los pacientes, o mediante el emparejamiento de los casos y los controles según factores de confusión previsibles (edad, sexo, centro hospitalario, algún indicador de clase social). En el análisis de los datos se considera su identificación y control previa recogida de la información en el cuestionario.

Un tipo de factor de confusión es el que está ligado a la indicación del fármaco que consideramos. De modo que la indicación de uso de este medicamento es además un factor de riesgo para la misma.

Para minimizar la confusión por indicación es necesario un conocimiento de la influencia de la enfermedad sobre la exposición, también de los posibles factores pronósticos de la misma que afectan al tratamiento que se ha indicado. Implica investigar sobre los motivos de indicación del fármaco en casos y controles ya que se pueden asociar a la exposición y/o ser un factor de riesgo de la enfermedad objeto de estudio.

Existen diferentes procedimientos para controlar los factores de confusión (Schulz, 2002) en los estudios de casos y de controles y cuyo objetivo es obtener homogeneidad entre los grupos de estudio para dichos factores de confusión:

- La restricción. Es decir establecer criterios muy estrictos de inclusión y de exclusión; si se conoce que un determinado factor es un factor de confusión, se seleccionarán para el estudio sólo aquellos individuos que no lo manifiesten. Aumenta la validez interna del estudio, pero disminuye la externa (será más difícil aplicar sus conclusiones a la población general).
- El emparejamiento por determinadas características de casos y controles que puedan ser posibles factores de confusión. Sólo es posible cuando se han identificado en estudios previos (Elwood, 1998). El emparejamiento proporciona

comparabilidad entre casos y controles en términos de la información recogida, siempre y cuando el número de variables emparejadas sea pequeño, pues en caso contrario será difícil encontrar controles que se puedan emparejar con los casos.

Los inconvenientes del emparejamiento son: a) que el estudio se encarece y es más difícil de desarrollar; b) en el análisis se puede perder información si uno de los individuos del par no responde adecuadamente; c) el factor por el que se realiza el emparejamiento no se puede evaluar en el análisis en relación con la enfermedad; d) se puede producir un apareamiento innecesario si el factor no es un verdadero factor de confusión.

- Control de los factores de confusión en el análisis, mediante: a) La estratificación. Se dividen los datos en estratos definidos por niveles de un determinado factor de confusión y se calcula la medida de asociación para cada estrato (Elwood, 1998). De esta manera se controla el efecto de dicho factor, aunque no de otros que pueden estar también confundiendo. b) La aplicación de técnicas multivariantes, en las cuales se examina el efecto de una variable controlando simultáneamente el efecto de otras.

Se valora el grado de confusión cuando se compara la estimación bruta del efecto con la que se obtiene cuando se ha eliminado el efecto de las variables de confusión mediante el análisis estratificado o el multivariante (Rothman, 1987).

#### ***2.1.4 Cálculo del tamaño de la muestra***

Cuando se diseña un estudio de casos y de controles, el cálculo del tamaño de la muestra tiene importancia en la precisión del estudio y evita en gran parte, el error debido al azar.

El cálculo se realiza a partir de fórmulas estadísticas (Schlesselman 1974; Rothman, 1982). Dichas fórmulas relacionan el tamaño del estudio con los siguientes factores:

- a) Nivel de significación estadística (error alfa)
- b) Probabilidad de no detectar un efecto real (error beta)
- c) Magnitud del efecto

- d) Tasa de la enfermedad en ausencia de exposición o prevalencia de la exposición en ausencia de la enfermedad
- e) Tamaño relativo de los grupos comparados, es decir, razón de sujetos expuestos a no expuestos, o de casos a controles

Generalmente el error alfa y beta son arbitrarios. La magnitud del efecto, también es arbitraria, a menos que la investigación sobre el tema que se estudia sea bastante sólida. Por último, el tamaño relativo de los grupos comparados, es un problema de costo-efectividad del estudio y también lo han de definir los investigadores sopesando el valor de una mayor precisión en los resultados del estudio frente a un costo elevado.

Según algunos autores la cuestión del tamaño de la muestra de un estudio no es una decisión técnica, sino que constituye un juicio, y son la experiencia, la intuición y el discernimiento quienes lo realizan (Rothman, 1987).

## ***2.1.5 Conceptos estadísticos aplicados al estudio de casos y controles***

### ***2.1.5.1 Medidas de asociación***

Para determinar si una enfermedad concreta, está asociada con un factor de exposición específico, existen dos medidas: el cálculo del riesgo relativo (RR) y la razón de ventajas u *odds ratio* (OR).

La *odds ratio* o *razón de ventajas* (OR), es un cociente en el que el numerador es la probabilidad (p) de que ocurra un suceso (S) y el denominador es la probabilidad de que no ocurra (1-p):

$$OR(S) = p(S) / 1 - p$$

La división de una *odds* por otra *odds* es una razón de *odds* u OR (Martínez-González 1999).

El RR es una razón de riesgos; es el cociente entre la incidencia de padecer la enfermedad en los individuos expuestos (Re) al factor que se estudia y la incidencia de padecer la enfermedad en los individuos no expuestos (Ro) a dicho factor:

$$RR = Re / Ro = a/a+b / c/c+d$$

	Presencia de enfermedad		Total
	Sí	No	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Un valor de riesgo relativo superior a 1 y con intervalos de confianza que no lo incluyan, va a favor del carácter causal de la exposición al factor de riesgo. Si es igual a 1 no hay asociación de la enfermedad con dicho factor. Si es inferior a 1, la exposición al factor “protege de la enfermedad” pues la incidencia en los expuestos es inferior a la de los no expuestos.

Generalmente, el RR es empleado en los estudios de cohortes, donde sí se puede conocer la incidencia de la enfermedad. Mientras que la OR se puede utilizar en los estudios de cohortes y de casos y controles.

Si disponemos los datos de un estudio de casos y controles en una tabla 2x2, obtenemos:

	Presencia de enfermedad		Total
	Sí (Casos)	No (Controles)	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Expresada mediante una fórmula matemática, la “*odds ratio*” es equivalente a la razón de productos cruzados:

$$OR = (a / c) / (b / d) = a \times d / b \times c$$

Se considera que la OR obtenida en un estudio de casos y de controles es una buena aproximación al RR en una población, cuando:

- a) Los casos estudiados son representativos (en relación a la historia de exposición), de todos los que padecen la enfermedad en la población de la que se han obtenido (Gordis, 2000)
- b) Los controles son representativos (en relación a la historia de exposición), de todos los que no padecen la enfermedad en la población de la que provienen los casos (Gordis, 2000)
- c) El RR para la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad estudiada es inferior al 20% (Huw, 1998).

#### ***2.1.5.2 Expresión de la odds ratio con sus intervalos de confianza***

El valor nulo para la OR es el 1, ya que implica que las dos categorías comparadas son iguales. El valor mínimo posible es 0 y el máximo teóricamente posible el infinito (Martínez-González, 1999; Bland, 2000).

Una OR superior a 1 va a favor del carácter causal de la exposición al factor de riesgo. Si es inferior a 1 indica que el fenómeno de desenlace o enfermedad es menos frecuente en la categoría o grupo que está expuesto al factor que se estudia (Gordis, 2000).

Para interpretar correctamente la OR necesitamos conocer su intervalo de confianza, ya que si los límites del mismo incluyen el valor 1, los resultados no son significativos ni concluyentes (Hartzema, 1992).

Si la muestra es suficientemente grande, el IC para una OR se puede calcular por una aproximación a la distribución normal, mediante el método de Woolf (1995). En dicho método primero se transforma la OR logarítmicamente:

$$\text{Factor de error} = \ln(\text{OR}) + z_{\alpha/2} \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

$$\text{IC } (1-\alpha) \text{ para la OR} = e^{\text{Factor de error}}$$

Donde  $z_{\alpha/2}$  es el valor de la distribución normal para el error alfa que se desee (generalmente el valor alfa es del 5%, siendo por tanto el valor de z de 1,96). Los valores a, b, c y d corresponden a los de la tabla 2x2 descrita anteriormente.

## 2.1.6 Análisis

### 2.1.6.1 Análisis de datos crudo

El análisis basado en datos brutos o crudos calcula la *odds ratio* considerando únicamente la exposición y la enfermedad (Rothman, 1987). No considera los factores de confusión o variables modificadoras del efecto que se estudia y que están ligadas también a la exposición y a la enfermedad. Es el análisis epidemiológico más sencillo.

### 2.1.6.2 Análisis estratificado

En un análisis estratificado, se comparan casos y controles dentro de categorías homogéneas (o estratos) del factor que se quiere controlar (sexo, edad, clase social, etc.) para evitar el efecto de éste como posible factor de confusión.

Existen métodos estadísticos que pueden combinar los resultados de cada estrato en una única estimación global (Piédrola, 2001): la estandarización interna (teniendo en cuenta la distribución del factor de confusión en los expuestos), la estandarización externa (con

la distribución en los no expuestos), la ponderación por el inverso de la varianza y el Método de Mantel-Haenszel (el más usado).

A efectos prácticos, se valora que hay confusión por un factor al comparar las estimaciones cruda y ajustada (Piédrola, 2001). Si en la estimación hay un cambio superior al 10% (dividiendo el valor ajustado por el crudo y multiplicando por 100), se acuerda que hay confusión.

El análisis estratificado tiene la ventaja de que permite un mejor conocimiento de los datos y posibles interacciones entre diversos factores. Sus inconvenientes son que se complica extraordinariamente cuando se quieren controlar varios factores a la vez, y también que, cuando se trabaja con variables continuas se han de categorizar, lo que puede condicionar una confusión residual.

### ***2.1.6.3 Análisis multivariante***

El análisis multivariante considera los datos siguiendo un modelo matemático siendo el efecto que se estudia (por ejemplo la aparición de una determinada enfermedad), la variable dependiente y el posible factor causal y los factores de confusión variables independientes.

Para las variables continuas, el modelo multivariado de regresión múltiple es útil. Sin embargo para las variables dicotómicas (presencia de enfermedad o no, curación o no) la regresión logística es la más adecuada. En ésta la variable dependiente es el logaritmo neperiano o *logit* de la *odds ratio* que mantiene una relación lineal con las variables independientes (Elwood, 1998):

$$\text{Logit} = \ln (P / 1-P) = \ln \text{OR}$$

$$\ln (P / 1-P) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 \dots$$



Donde “a” es una constante análoga a la ordenada en el origen, “ $x_i$ ” es la variable independiente o predictora, y representa a los factores de exposición y los de confusión, y “ $b_i$ ” es el coeficiente de “ $x_i$ ” (análogo a la pendiente de la recta).

La interpretación de la regresión logística es que cada coeficiente de regresión ( $b_i$ ) expresa el ln de la OR de que ocurra un fenómeno por cada unidad de incremento del factor de riesgo ( $x_i$ ).

La OR sería el antilogaritmo del coeficiente de regresión:

$$OR = \text{antilog}(b_i) = e^{b_i}$$

En los estudios de casos y controles generalmente se utiliza el modelo multivariante de regresión logístico múltiple, donde la variable es generalmente binaria, como caso *versus* control (Concato, 1993). Sirve para estimar la fuerza de asociación de los factores que se estudian con el efecto de manera independiente, es decir eliminando la posibilidad de que un factor confunda a otro (Martínez-González, 1999).

El análisis de regresión logístico múltiple exige la construcción de modelos matemáticos que describan simultáneamente el efecto de la exposición que se estudia y de otros factores que pueden estar confundiendo o modificando aquel. Para construirlos, el primer paso es definir la variable dependiente. Posteriormente se procederá a definir el término o términos de exposición y a continuación los factores de confusión (Rothman, 1987).

Los factores de confusión se pueden identificar a partir del conocimiento existente y a través del análisis estratificado (si una variable se ha identificado en estudios anteriores como factor de riesgo es candidata a ser confusora) (Piédrola, 2001). También, los factores de confusión se pueden determinar en un análisis multivariado, progresivo paso a paso. En cada etapa, el modelo incorpora un factor. Finalmente sólo se mantendrán en el modelo multivariado aquellos factores que modifican el resultado inicial de manera apreciable (10%) (Piédrola, 2001).

Un análisis específico de regresión logístico múltiple es el condicionado. Se aplica en estudios de casos y de controles emparejados por alguna o algunas características que pueden ser factores de confusión (sexo, edad, etc.). En el análisis no se trabaja con individuos sino con parejas (Martínez-González, 1999). Cada pareja (caso-control) es transformada en una observación única en relación a las variables estudiadas. En el análisis se consideran aquellas parejas que difieren en los correspondientes valores para el caso y el control (Preisser, 1997).

### ***2.1.7 Evaluación de la relación de causalidad***

Hill (1965) describió una serie de criterios para establecer la relación de causalidad entre un factor y una enfermedad, dado que no siempre que existe una asociación estadística implica una relación causal. Existen unos criterios más importantes que otros (Grimes, 2002b). Los cuatro criterios fundamentales son:

- 1) Secuencia temporal. La exposición ha de preceder a la enfermedad.
- 2) Fuerza de asociación. Viene determinada por el valor de RR o de la OR. Cuanto mayor es, más probable es que refleje una verdadera relación e causalidad.
- 3) Consistencia de la asociación. Significa que el mismo efecto ha sido observado por otros de manera independiente, en diferentes estratos de la población estudiada, bajo circunstancias diferentes y con diversos diseños de estudio.
- 4) Relación dosis-respuesta o existencia de gradiente biológico. Es decir, a mayor cantidad de exposición mayor el efecto.

Otros criterios propuestos por Hill no se consideran hoy tan claramente:

- 1) Especificidad- La exposición al factor de riesgo conduce a un solo efecto.  
Pero no siempre es así. Por ejemplo, con la exposición al tabaco se pueden producir diferentes efectos: bronquitis, cáncer pulmonar, enfermedades cardiovasculares.
- 2) Plausibilidad biológica- Con el conocimiento científico existente se puede argumentar o no, si puede estar relacionado el factor de exposición con el efecto.  
Por tanto este criterio está limitado por el estado actual del conocimiento.
- 3) Coherencia- La interpretación de causa y efecto no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la historia natural y la biología de la enfermedad.

De nuevo los conocimientos actuales de la enfermedad pueden limitar cualquier aseveración que no vaya de acuerdo a ellos.

- 4) Evidencia experimental a partir de ensayos clínicos- Prácticamente imposible obtenerla de seres humanos cuando se trata de demostrar relación de causalidad entre determinados factores con efectos adversos. Este criterio sólo es aplicable éticamente cuando un primer estudio observacional ha sugerido que una determinada intervención es preventiva o curativa, entonces se puede plantear comprobarla a partir de un ensayo clínico.
- 5) Razonamiento por analogía- Si un factor causal puede producir un efecto, se puede pensar que cualquier otro (de similares características) también lo puede producir.

No obstante, el criterio más válido de todos es la presencia de una secuencia temporal. Aparte de esta condición, no hay criterios fiables para determinar si una asociación es causal (Rothman, 1987).

### ***2.1.8 Resumen de las cuestiones más relevantes en el diseño de un estudio de casos y controles***

#### A) Selección de los casos

1. Definición concreta de la enfermedad de estudio
2. Criterios de selección: de inclusión y de exclusión
3. Selección de los casos independiente de la exposición que se estudia
4. Fuente de selección: hospitalaria, comunitaria, base de datos, etc.
5. Período de inclusión

#### B) Selección de los controles

1. Ausencia de la enfermedad que se estudia
2. Criterios de selección: de inclusión y de exclusión
3. Selección de los controles independiente de la exposición que se estudia
4. Fuente de selección: hospitalaria, comunitaria, base de datos, etc.
5. Período de inclusión

#### C) Recogida de la información

1. Método de recogida de la información: entrevista presencial o telefónica, cuestionario enviado por correo, base de datos, etc.
2. Si el método de recogida de la información es a partir de una entrevista: a) cegamiento de los entrevistadores a la hipótesis de estudio; b) cegamiento de los entrevistadores al 'status' caso-control; c) entrenamiento de los entrevistadores
3. Cuestionario estructurado
4. Listado de fármacos o catálogo fotográfico
5. De quién se obtiene la información: a) del paciente; b) de la familia; c) de ambos

#### D) Definición de la exposición

#### E) Determinación del día índice

1. Criterios para establecer el día índice
2. Cegamiento de los investigadores con respecto a la exposición en la determinación del día índice

F) Cálculo del tamaño muestral

G) Factores de confusión

1. Emparejamiento de los casos y controles, ¿por qué factores?
2. Restricción en la selección, ¿se excluyen pacientes con factores de confusión conocidos?
3. ¿Se realiza un análisis estratificado según los factores de confusión?
4. ¿Se realiza un análisis multivariado incluyendo los factores de confusión?

H) Análisis de los datos

1. Análisis bruto
2. Análisis estratificado por factores de confusión
3. Análisis multivariado incluyendo los factores de confusión: condicionado, no condicionado
4. Medidas de efecto
5. Intervalos de confianza

I) Resultados

1. Medidas de efecto e intervalos de confianza de los factores de confusión
2. Medidas de efecto intervalos de confianza de los factores de exposición: general, estratificado por tiempo de exposición, estratificado por cantidad de exposición

## ***2.2 Aspectos metodológicos del trabajo de tesis doctoral***

### ***2.2.1 Hipótesis***

1. El uso crónico de AINE y/o paracetamol se asocia con un aumento del riesgo de insuficiencia renal terminal.
2. El estudio de casos y de controles de 1995-1997 confirmará lo observado en el estudio de casos y controles de 1980-1983, es decir, que el uso crónico de analgésicos aumenta el riesgo de IRT.
3. La comparación del estudio de 1995-1997 con el estudio de 1980-1983, desde el punto de vista del diseño y de las poblaciones incluidas, será útil para explicar las posibles diferencias entre ellos y aportará información adicional sobre cuestiones metodológicas que se podrán aplicar a futuros estudios de casos y de controles.

### ***2.2.2 Objetivos***

- 1) Estimar el riesgo de insuficiencia renal terminal asociado al consumo crónico de paracetamol y de AINE, a partir del estudio de casos y controles de 1995-1997.
- 2) Confirmar si existe un riesgo de insuficiencia renal terminal asociado al uso crónico de analgésicos, a partir del estudio de casos y controles de 1995-1997.
- 3) Determinar las similitudes y diferencias en cuanto al diseño y las poblaciones incluidas, entre el estudio de 1995-1997 y el estudio de 1980-1983, con la finalidad de explicar las diferencias de resultados entre ambos y aportar información metodológica útil en el diseño de futuros estudios.

### **2.2.3 Tamaño de la muestra. Factores de confusión. Análisis de los datos**

En el estudio de 1980-1983, de 632 casos de IRT del área estudiada que estaban en tratamiento crónico con hemodiálisis se escogieron aleatoriamente 418 (66,1%) pacientes, de los que se incluyeron en el análisis 340 (50,5%) casos. Éstos se emparejaron por edad y sexo con 673 controles hospitalarios. Se efectuó un análisis multivariado de regresión logístico condicionado y en el modelo de análisis se consideraron los factores de riesgo de IRC y/o posibles factores de confusión como la exposición a diferentes categorías de analgésicos y AINE, antecedentes de diabetes, HTA, gota, litiasis renal, cefalea y artritis.

En el estudio de 1995-1997 se incluyeron pacientes con un diagnóstico reciente de IRT y que iniciaban diálisis. El cálculo del tamaño muestral se determinó considerando una prevalencia de uso del paracetamol en la población general de un 1,2% y superior a un 1% la de AINE (diclofenaco). Se escogieron dos controles por caso. Se consideró un error  $\alpha$  de 0.05, un poder del 80% y una OR significativa de 3. El tamaño de la muestra que se determinó fue de 532 casos de IRT y 1064 controles.

En el análisis multivariado de regresión logístico condicionado del estudio de 1997, los factores de riesgo de IRC y/o posibles factores de confusión que se incluyeron fueron la exposición a diferentes categorías de analgésicos y AINE, antecedentes de tabaquismo, arteriopatía periférica, diabetes, hipertensión arterial, gota y litiasis renal. Para un subanálisis de asociación entre el uso de ácido acetilsalicílico y la nefropatía vascular, fueron añadidos al modelo como variables independientes, los antecedentes de enfermedad coronaria y de accidente vasculocerebral.

En ambos estudios, se incluyeron variables adicionales cuando se calculó el uso, duración y dosis acumuladas (en kilogramos) para diferentes categorías de analgésicos y/o AINE. Los valores de la OR y sus límites de confianza (95%) se calcularon mediante un modelo de regresión logístico condicionado (en el análisis general) y no condicionado (en el análisis de subgrupos). Para cada análisis, los pacientes fueron incluidos si existía una información completa de las variables incluidas en el modelo.

Para hacer la comparación de las variables descriptivas entre el primer y el segundo estudio, se aplicó el test t-Student para variables continuas y el chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para variables dicotómicas.

## ***2.2.4 Organización general de los dos estudios***

### ***2.2.4.1 Organización del estudio 1980-1983***

#### ***Población estudiada***

Los casos eran pacientes con nefropatía terminal que estaban en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis en diversos centros del Área Metropolitana de Barcelona. Los controles fueron pacientes ingresados por patologías agudas en el hospital durante el período de estudio.

#### ***Período de estudio***

En el segundo semestre de 1980 se seleccionaron los casos, que se entrevistaron entre septiembre de 1980 y marzo de 1983. De 1980 a 1983 se entrevistaron los controles.

#### ***Identificación de los casos***

Se seleccionaron al azar el 50% de los casos de cada centro de las 10 unidades de diálisis del área estudiada.

Los centros participantes fueron los siguientes:

- Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- Hospital Universitario Clínico de Barcelona
- Centro de diálisis Verge de Montserrat
- Fundación Puigvert
- Centro de diálisis Nephros I



- Centro de diálisis Nephros II
- Clínica Renal Dr. Rotellar
- Instituto Dexeus
- Centro de Diálisis CETIRSA

Los *criterios de exclusión* de los pacientes fueron:

- rechazo del propio paciente a ser entrevistado
- ingreso en otro hospital en el momento de la entrevista
- existencia de circunstancias que impedían una buena anamnesis: desorientación, demencia, sordera, o alteraciones psiquiátricas.

### ***Selección de los controles***

Los controles se escogieron de manera aleatoria de las listas de admisión del Hospital Universitario Vall d'Hebron, con exclusión de los servicios de Obstetricia, Oncología, Psiquiatría y Radioterapia.

Los enfermos que no se pudieron entrevistar porque presentaban desorientación, demencia, sordera, o alteraciones psiquiátricas fueron sustituidos por otros. Los controles se incluyeron aunque tuvieran entre sus antecedentes, un diagnóstico de enfermedad renal (excepto si era terminal) o un antecedente de una patología asociada a una alta probabilidad de uso de analgésicos (por ejemplo, artritis o úlcera péptica).

Se incluyeron dos controles por caso, emparejados según el sexo y la edad ( $\pm 5$  años).

### ***Definición de la exposición***

Consumo de analgésicos diariamente o a días alternos durante al menos 30 días a lo largo de la vida.

### ***Recogida de la información***

1. Entrevista a los pacientes
2. Revisión de historias clínicas

De la entrevista con el paciente y de la historia clínica se recogió información de interés para evitar posibles factores de confusión en el momento del análisis de los datos, como antecedentes patológicos, familiares y personales. Dentro de los antecedentes patológicos se obtuvo información detallada de las cefaleas y artritis como causas importantes de exposición a analgésicos y AINE. También se investigó sobre enfermedades que potencialmente son factores de confusión como la diabetes, la HTA, la gota y la litiasis renal. Así como se realizó una anamnesis sobre exposición al tabaco y tóxicos de origen laboral.

### ***Entrevista a los pacientes***

El cuestionario de la entrevista se diseñó conjuntamente con el Departamento de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pennsylvania (Profesor Paul Stolley).

Una enfermera especialmente entrenada entrevistó a los casos y a los controles. En la entrevista con los casos desconocía cual era la causa de la Insuficiencia Renal Terminal.

Se formularon las preguntas de manera neutra para no influir en la respuesta de los pacientes, tanto en el grupo de los casos como en el de los controles.

La entrevista incluyó de manera estructurada y estandarizada, una revisión de síntomas y motivos que hubieran llevado al consumo de analgésicos en algún momento de la vida del paciente (por ejemplo, cefalea, lumbalgia, neuralgias, otalgias, odontalgias, traumatismos, artritis). Cuando la respuesta era afirmativa se leían posibles tratamientos, y, si el entrevistado reconocía un consumo de medicamentos, se le leía una lista con el nombre comercial de los analgésicos más vendidos en los últimos 20 años.

Se registraban el nombre del medicamento, la indicación por la que se lo había tomado, la dosis, el año de inicio del consumo y la duración del tratamiento.

Si de los datos se desprendía que el caso o el control habían consumido un analgésico diariamente o a días alternos durante 30 días o más, se clasificaba como "utilizador". Para cada medicamento que cumpliera estos criterios se recogían los siguientes datos:

- el o los principio/s activo/s
- la fecha de inicio de consumo
- la duración total de uso
- la dosis diaria media
- la dosis total consumida

Al final de la entrevista la monitora evaluó de manera subjetiva el grado de fiabilidad de la misma, en alta, media o baja.

En Anexos se detalla el cuestionario de la entrevista.

### ***Revisión de historias clínicas***

La información clínica y anatómo-patológica de los casos, la recogió un médico a partir de los datos de la historia clínica del hospital donde el caso fue diagnosticado, o en su defecto, de la unidad de diálisis.

En función de los datos recogidos en la historia clínica se clasificó la enfermedad renal primaria en los siguientes grupos: nefritis intersticial, glomerulonefritis, poliquistosis, nefropatía indeterminada y desconocida.

Esta clasificación se basó en unos criterios diagnósticos aplicados en un estudio anterior de casos y de controles (Murray, 1975).

La nefritis intersticial y la glomerulonefritis se subdividieron según los datos anatómo-patológicos, clínicos y etiológicos en tres grupos: definitiva, probable o posible.

*Criterios diagnósticos*

*1. Glomerulonefritis (GMN):*

- a) Biopsia con lesiones características de la GMN.
- b) Criterios clínicos:

*Glomerulonefritis definida-*

- Cilindros hemáticos en orina.
- Proteinuria de 24 h, superior o igual a 4 g.
- Proteinuria igual o superior a 3 g e inferior a 3,9 g, junto con un valor de tira reactiva superior o igual a 3, hematíes en orina superior o igual a 20 y creatinina superior o igual a 6 mg/100 ml.
- Proteinuria superior o igual a 3 g, junto con un valor de tira reactiva superior o igual a 3 y progresión de la enfermedad renal inferior a 1 año.

*Glomerulonefritis probable-*

- Valor de tira reactiva superior o igual a 3, junto con hematíes en orina superior o igual a 20 y progresión de la enfermedad renal inferior a 1 año.
- Proteinuria superior a 4 g, junto con un valor de tira reactiva menor o igual a 2 o no disponible, y hematíes en orina superior o igual a 20.
- Proteinuria igual o superior a 3 g e inferior a 3,9 g, junto con un valor de tira reactiva superior o igual a 3 y hematíes en orina superior o igual a 20.
- Proteinuria igual o superior a 2 g o inferior a 2,9 g, junto con una creatinina menor a 6 mg/100 ml, o un valor de tira reactiva superior o igual a 3 y hematíes en orina superior o igual a 20.
- Proteinuria superior a 4 g y alguna enfermedad relacionada con glomerulonefritis (diabetes, enfermedades del tejido conectivo, glomerulonefritis aguda, amiloidosis, hipertensión severa o historia de uso de drogas por vía intravenosa).

*Glomerulonefritis posible-*

- Proteinuria superior a 3 g o no disponible, junto con un valor de tira reactiva superior o igual a 3 y progresión de la enfermedad renal inferior a 1 año.
- Proteinuria menor a 3 g o no disponible, junto con hematuria superior o igual a 10 y progresión de la enfermedad renal inferior a 1 año.

- Presencia de alguna enfermedad relacionada con glomerulonefritis y alguna de las siguientes condiciones:

Valor de tira reactiva superior o igual a 3 junto con hematuria superior o igual a 20.

Progresión de la enfermedad renal inferior a 1 año.

## 2. Nefritis intersticial

a) Biopsia con anatomía patológica de nefritis intersticial.

b) Datos clínicos y de laboratorio:

### *Nefritis intersticial definida-*

- Pielografía intravenosa y/o arteriografía con signos de nefropatía intersticial y distorsiones caliciliales, cicatrices renales, riñones asimétricos y/o necrosis papilar.
- Creatinina inferior a 6 mg/100 ml y potasio superior a 5,5 mg/100 ml.
- Potasio superior a 5,5 mg/100 ml junto con una creatinina igual o superior a 6 mg/100 ml o inferior a 7,9 mg/100 ml, o bien, potasio inferior, igual o superior a 5,5 mg/100 ml, junto con una creatinina inferior a 6 mg/100 ml y alguna de las siguientes condiciones:

(A) cilindros leucocitarios en orina.

(B) leucocituria superior o igual a 20, y hematíes en orina inferior o igual a 20.

(C) CO<sub>2</sub> en sangre inferior o igual a 22, junto con un anión gap inferior 15.

(D) progresión de la enfermedad renal superior a 10 años.

(E) medida renal inferior a 8 cm, junto con una creatinina inferior a 6 mg/100 ml.

(A ó B) + C + (D ó E).

### *Nefritis intersticial probable*

- D + E
- (A ó E) + C
- A + B + E
- (A ó B) + C + progresión de la enfermedad renal de 6 a 10 años

## *Material y Métodos*

- (A ó B) + D

### *Nefritis intersticial posible-*

- Presencia de alguna enfermedad relacionada con nefritis intersticial (hipertensión esencial, anemia de células falciformes, gota, uropatía obstructiva o anomalías anatómicas, hipertrofia prostática, cálculos renales, tuberculosis o toxicidad por plomo) y alguna de las siguientes condiciones:
  - (A ó B) + (C ó D ó E)
  - C + (D ó E)
  - D
  - Progresión de 6 a 10 años de la enfermedad renal + C

*Poliquistosis-* Cuando había confirmación por pielografía intravenosa.

*Nefropatía indeterminada-* Cuando no podía clasificarse en glomerulonefritis o en intersticial y había alguna de las alteraciones siguientes:

- Proteinuria inferior a 3 g o Un valor de tira reactiva superior o igual a 3.
- Hematíes en orina superior o igual a 10.
- Presencia de alguna enfermedad relacionada con glomerulonefritis y alguna de las siguientes condiciones:

Proteinuria igual o superior a 3 g e inferior a 3,9 g.

Proteinuria igual o superior a 2 g e inferior a 2,9 g junto con creatinina superior o igual a 6 mg/100 ml.

Hematíes en orina superior o igual a 20.

Un valor de tira reactiva superior o igual a 3.

*Nefropatía desconocida-* Cuando no se disponía de suficientes criterios diagnósticos para clasificar la nefropatía crónica o el valor de la primera creatinina era igual o superior a 8 mg/100 ml en el momento del diagnóstico de la insuficiencia renal.

### ***Determinación del día índice***

Sólo se consideró el uso de analgésicos previo a la fecha de inicio de la enfermedad renal. Esta “fecha índice” fue determinada por un nefrólogo sin el conocimiento previo de la exposición a fármacos, sobre la base de algunas preguntas del cuestionario como:

- ¿ha presentado sangre en la orina? ¿edad en la que la notó por primera vez?
- ¿ha presentado albúmina en la orina? ¿edad en la que la notó por primera vez?

La fecha índice de cada caso se aplicó a los controles respectivos.

### ***2.2.4.2 Organización del estudio 1995-1997***

#### ***Población estudiada***

La población estudiada fueron pacientes con nefropatía crónica que iniciaban diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) de manera periódica en Barcelona Ciudad, Barcelona Centro, Costa de Poniente y Maresme, durante el período de estudio.

#### ***Período de estudio***

La inclusión de los pacientes se inició el 1 de mayo de 1995 y finalizó el 20 de julio de 1997 para los casos, y en noviembre de 1997 para los controles.

#### ***Identificación de los casos***

Pacientes con enfermedad renal avanzada que iniciaron diálisis periódica durante el período de estudio. La selección de los casos se realizó a partir de las notificaciones de ingresos en las diferentes unidades de diálisis.

Los centros participantes fueron los siguientes:

- Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Vall d’Hebron
- Servicio de Nefrología de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge

## *Material y Métodos*

- Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Clínico
- Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Nuestra Señora del Mar
- Servicio de Nefrología del Hospital de la Cruz Roja
- Hospital Sant Gervasi
- Centro de diálisis "Fundación Puigvert/Hospital de la Santa Creu i Sant Pau"
- Servicio de Nefrología del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona
- Institut Dexeus
- Clínica Renal Rotellar
- Centro Nefrológico Diagonal
- Centro de diálisis Virgen de Montserrat
- Centro de diálisis Nephros
- Centro de diálisis CETIRSA
- Centro de diálisis Verdum
- Centro Médico Barcelona
- Centro Nefrológico Barcelona
- Centro Nefrológico del Baix Llobregat
- Centro Nefrológico Hospitalet
- Centro de diálisis Mataró.

### ***Criterios de inclusión y exclusión de los casos***

Como ya se ha mencionado se incluyeron todos los pacientes con insuficiencia renal terminal que iniciaban diálisis periódica en el área de estudio desde el 1 de mayo de 1995 hasta el 20 de julio de 1997. Los nacidos fuera del área del estudio se incluyeron si su lugar de residencia era ésta, antes del inicio de la diálisis.

Se excluyeron los enfermos que:

- Presentaban las limitaciones físicas siguientes:
  - desorientación, demencia, ceguera, sordera y los que la gravedad de su estado impedía responder al cuestionario.
- Presentaban alteraciones psiquiátricas
- Analfabetismo



- No pertenecían al área de estudio

### ***Selección de controles***

Se seleccionaron dos controles por caso. Los controles se identificaron a partir de las listas de admisión de los hospitales de origen de los casos con diagnósticos de patologías médicas y quirúrgicas agudas, que en principio no se asociaban al consumo de analgésicos y/o AINE y se emparejaron por edad ( $\pm 5$  años), sexo, entrevistadoras y hospital de origen del caso.

### ***Criterios de inclusión y exclusión de los controles***

Se incluyeron pacientes con los siguientes diagnósticos:

- Infección aguda (neumonía, bronconeumonía, gastroenteritis)
- Traumatismo (no relacionado con el consumo de alcohol u osteoporosis)
- Abdomen agudo (apendicitis, hernia estrangulada, rotura o torsión de un quiste ovárico)
- Enfermedad inflamatoria pélvica (de inicio agudo, primer episodio)
- Neumotórax espontáneo (primer episodio)
- Migraña (primer episodio)
- Osteomielitis (primer episodio)
- Convulsiones (primer episodio)
- Adenoma de próstata (hiperplasia prostática)
- Prolapso uterino

Como segunda opción también se incluyeron:

- Hernia inguinal programada y *hallux valgus* (si no habían presentado dolor en las últimas tres semanas)
- Cirugía estética
- Cataratas (si no impedían la visión del catálogo de medicamentos importantemente)

## *Material y Métodos*

- Pacientes con cáncer, pero con un diagnóstico de ingreso no relacionado con éste, siempre que no hubieran recibido quimioterapia o radioterapia en los últimos tres meses

Se excluyeron principalmente controles con diagnóstico de ingreso hospitalario que se asociaban al consumo de analgésicos y/o AINE, o con incapacidad de responder el cuestionario:

- Traumatismo craneal
- Infecciones renales
- Colecistitis aguda
- Úlceras gastroduodenales
- Diabetes
- Accidente vasculocerebral (AVC)
- Fracturas de cadera
- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)
- Cardiopatía isquémica
- Hipertensión arterial (HTA)
- Hernia de hiatus
- Pérdida de conciencia antes del ingreso
- Pacientes oncológicos que hubieran recibido tratamiento (quimioterapia o radioterapia) en los últimos tres meses

### ***Definición de la exposición***

Consumo de analgésicos o AINE diariamente o a días alternos durante al menos 30 días a lo largo de la vida.

### ***Recogida de la información***

La recogida de información se realizó mediante:

- Entrevista a los pacientes
- Revisión de historias clínicas

### ***Entrevista a los pacientes***

El contenido del cuestionario tomó como base la experiencia correspondiente al estudio de casos y controles descrito anteriormente (Morlans, 1990), que se diseñó conjuntamente con el departamento de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania (Prof. Stolley). Sin embargo, la recogida de la información, específicamente la farmacológica, fue diferente. La diferencia más notable fue mostrar a los pacientes un catálogo fotográfico con las presentaciones de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos comercializadas en los últimos 20 años previos a la fecha del estudio, para ayudar al recuerdo de la exposición a éstos (véase en Anexos).

El consentimiento informado fue oral y la información que se transmitió al paciente fue textualmente la siguiente:

*"Somos del Servicio de Farmacología de l'Hospital Vall d'Hebrón y estamos realizando un estudio sobre la salud y enfermedad de los pacientes antes de ingresar al hospital o de comenzar la diálisis. Nos gustaría hacerle algunas preguntas si usted está de acuerdo en colaborar".*

Se entrevistaron a los pacientes renales (casos) preferiblemente, en su propio centro y mientras realizaban la diálisis. Los controles se entrevistaron durante su ingreso.

Las entrevistas fueron realizadas por cuatro monitoras (enfermeras entrenadas especialmente para llevar a cabo esta actividad).

La entrevista a los pacientes (casos y controles) se realizó mediante un cuestionario estructurado y estandarizado, con un intervalo de tiempo de  $\pm 2$  meses. El objetivo principal fue detectar el consumo de analgésicos previo a la enfermedad en los últimos 20 años. El cuestionario se construyó de manera que no resultaran más reforzadas las

## *Material y Métodos*

preguntas de uno de los grupos, y de manera que la respuesta no estuviera implícita en la pregunta.

El cuestionario constó de:

Página 1:

Recogía datos que permitían identificar la entrevista (número de protocolo, entrevistador, fecha de la entrevista, nombre y apellidos del paciente, número de historia clínica), momento del día y lugar de la entrevista, fiabilidad de la entrevista (a criterio de la monitora: alta, media, baja y desconocida -en estas dos últimas se especificó el motivo-), educación de los pacientes, datos referentes a la diálisis (centro, turno).

Página 2:

Tenía dos apartados

El apartado A- Registraba la historia de la enfermedad renal (casos) o la que motivó el ingreso hospitalario (controles) explicada por el paciente.

El apartado B- Contenía preguntas sobre los primeros signos de la enfermedad (sangre, nicturia) o primeras analíticas patológicas (albuminuria y/o proteinuria, creatinina), fechas y la causa. Se rellenaba sólo para los casos.

Página 3:

Se recogía información sobre la historia de evolución de la enfermedad renal (casos) y síntomas que motivaron el ingreso del paciente en el hospital (controles) extraídas de la historia clínica.

También se codificaba la enfermedad renal del caso según la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EDTA) y los criterios diagnósticos del estudio (se explican en el apartado de revisión de historias clínicas) y el día índice.

Página 4:

Recogía información sobre los antecedentes patológicos del paciente a partir de su historia clínica y del cuestionario personal.

Se incluían datos de enfermedades cardiovasculares o de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, accidente vasculocerebral, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, diabetes), urológicas o renales (litiasis, cólico nefrítico, tuberculosis, tumor urogenital) datos de la biopsia renal en caso de que se hubiese realizado, gota y enfermedades sistémicas autoinmunes; se hizo una pregunta abierta al paciente acerca de si había presentado alguna enfermedad importante o que hubiese durado más de un mes. Asimismo, se preguntó sobre si alguna vez le habían realizado alguna exploración radiológica con contraste, cuándo y cuantas veces.

Página 5:

Hacía referencia a molestias concretas que hubiera podido sufrir el paciente a lo largo de su vida y la edad en que las presentó por primera vez. En caso de respuesta afirmativa, se le preguntaba por los remedios que había utilizado para aliviarlas (véase en Anexos). Finalmente, se preguntaba al paciente si alguna vez le habían dicho que no tomase medicamentos por sus efectos nocivos sobre el riñón, qué medicamentos y cuándo.

Página 6:

Recogía información sobre exposición a fármacos siempre y cuando se hubieran tomado durante un mes seguido o a días alternos en algún momento de la vida. Se hacía una pregunta abierta al paciente sobre las maneras de tratar sus problemas de salud referidos en las páginas 4 y 5 de la entrevista. Sólo se recogía información relacionada con medicamentos. Si el paciente no citaba espontáneamente ningún medicamento para aliviar las molestias, se insistía más concretamente "*¿Se tomaba algo?*". Si todavía la respuesta era negativa se le hacía la pregunta: "*¿Se tomaba algún medicamento?*"

En la anamnesis farmacológica constaba el consumo de fármacos referente al período anterior al inicio de la diálisis. Sólo se recogía la exposición relevante, es decir, el consumo de medicamentos, diario o a días alternos durante un mes o más, de manera continuada en algún momento de la vida.

Se abría una línea nueva de exposición para cada exposición a un mismo fármaco pero diferente en frecuencia de administración, dosis, forma farmacéutica o indicación.

## *Material y Métodos*

Al final de la anamnesis farmacológica, se mostraba un catálogo con fotografías (véase en Anexos) de las 140 especialidades farmacéuticas más vendidas de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos tal como estaban comercializados durante el período 1970-90. El paciente había de identificar y verificar las que había consumido.

### *Página 7*

Anamnesis sobre los hábitos tóxicos del paciente: tabaco, alcohol, café y colas.

### *Página 8*

Se anotaban datos sobre el último trabajo o el actual y la condición socioeconómica del paciente.

### *Página 9*

Se recogía información sobre la exposición laboral a tóxicos renales. Esta página se complementaba con el anexo 3, donde se citaban los tóxicos más frecuentes (mercurio, plomo, cromo y cadmio) y las industrias donde éstos se hallan habitualmente.

### *Página 10*

Constaba información sobre el caso o control no entrevistado, su diagnóstico y motivo de exclusión.

En Anexos se muestra el cuestionario completo de la entrevista.

## ***Revisión de historias clínicas***

El diseño del protocolo de recogida de datos a partir de la historia clínica fue realizado por un especialista en nefrología.

Un médico recogió datos de las historias clínicas de los casos incluidos y excluidos para clasificarlos según los criterios diagnósticos que se aplicaron en este estudio, basados en pruebas analíticas, anatomopatológicas, y de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada, etc). Los datos de la historia clínica procedían del hospital de referencia preferentemente y en su ausencia del centro de diálisis.

El protocolo de recogida de datos tenía una primera página donde se identificaba el caso (número de protocolo, de historia clínica, nombre del paciente, sexo, fecha de nacimiento), servicio de nefrología donde habitualmente se controlaba el paciente y centro de diálisis. Constaba el diagnóstico de la enfermedad renal con el código de EDTA (véase en Anexos) y la fecha del informe.

Las páginas 2, 3, 4 y 5, recogían datos sobre síntomas (claudicación, angina), signos (presión arterial, amputación de extremidades) y pruebas diagnósticas (analíticas, anatomo-patológicas -biopsia renal- y de la imagen) relacionadas con la enfermedad renal.

Únicamente se registraron aquellos datos imprescindibles para determinar uno o más diagnósticos de enfermedad renal. Por ejemplo si el caso tenía una biopsia diagnóstica de glomerulonefritis, no se recogía más información y se clasificaba como nefropatía por glomerulonefritis. Sin embargo, antes de catalogar la enfermedad renal como inclasificable se investigaban todos los posibles datos que pudieran aclarar su origen.

En la página 6 constaba la primera manifestación de la enfermedad renal, así como la fecha de aparición. Finalmente se anotaba el diagnóstico definitivo aplicando los criterios de este estudio.

En Anexos se detalla el cuaderno de recogida de datos de la historia clínica.

Los criterios diagnósticos aplicados para la clasificación de historias se basaron en los estudios previos de Murray y Golberg, 1975, que clasificaban la enfermedad renal terminal en cinco tipos (nefritis intersticial, glomerulonefritis, poliquistosis renal, nefropatía indeterminada y desconocidas), pero se modificaron de modo que se añadieron dos nuevos grupos diagnósticos: nefropatía vascular y nefropatía diabética.

Así se clasificaron las historias en siete tipos de nefropatías terminales según la lesión estructural observada por biopsia o teniendo como base diagnósticos por la imagen (Ecografía, Tomografía axial computarizada -TC-, Resonancia nuclear magnética -RM-, Urografía intravenosa -UIV-, Pielografía, Angiografía por sustracción digital -DIVAS-), criterios bioquímicos y signos físicos como especificaremos a continuación.

Las categorías diagnósticas consideradas fueron:

- Glomerulonefritis primarias y secundarias
- Nefropatía diabética
- Poliquistosis renal
- Nefropatía intersticial
- Nefropatía vascular o hipertensiva
- Indeterminada (o mixta)
- Desconocida o inclasificable.

*Criterios diagnósticos:*

*1. Glomerulonefritis:*

- Demostrada por biopsia renal
- Síndrome nefrótico (Proteinuria superior o igual a 3,5 g/d, albuminemia inferior a 4 g/dl y/o proteinemia total inferior a 6 g/dl).

*2. Nefropatía diabética:*

- Insuficiencia renal con diabetes insulino dependiente y retinopatía diabética (cualquier grado) con o sin proteinuria demostrada.
- Demostrada por biopsia renal.

*3. Poliquistosis:*

- Múltiples quistes bilaterales visualizados con cualquiera de estos medios de diagnóstico por la imagen: ecografía, urografía, píelografía, Tomografía Axial computarizada (TC), Resonancia Nuclear Magnética (RM), Arteriografía de Sustracción Digital (DIVAS), arteriografía.

*4. Nefropatía intersticial:*

- Reflujo vesico-ureteral diagnosticado por cistografía o urografía intravenosa (UIV).
- Hidronefrosis bilateral diagnosticada por ecografía (ECO), UIV o píelografía, TC o RM.
- Demostrada por biopsia renal.
- Dos o más de los siguientes criterios detectados con cualquiera de los medios diagnósticos por la imagen mencionados o en la bioquímica:



- a) Cicatrices corticales
- b) Distorsión o deformación por cicatrices de los cálices renales.
- c) Deformación ampular de los cálices.
- d) Necrosis papilar.
- e) Calcificaciones parenquimatosas.
- f) Diámetro longitudinal renal medido por ecografía inferior a 8 cm cuando la creatinina plasmática era inferior a 6 mg/dl.
- g) Potasemia superior a 5,5 mEq/l cuando la creatinina era inferior a 6 mg/dl.
- h) Bicarbonato plasmático inferior a 22 mEq/l y anión gap ([sodio + potasio]-[bicarbonato + cloro]) inferior a 15 mEq/l.

##### 5. Nefropatía vascular/hipertensiva.

En este apartado hemos de definir previamente dos conceptos:

- Hipertensión arterial (HTA): persistencia de cifras de presión arterial superior o igual a 140/90 mmHg.
- Insuficiencia renal crónica (IRC): persistencia de cifras de creatinina superior o igual a 1,5 mg/dl en hombres y superior o igual a 1,3 mg/dl en mujeres.

Los criterios de clasificación como nefropatía vascular fueron los siguientes:

- HTA diagnosticada previamente a la insuficiencia renal crónica (IRC), en ausencia de criterios que permitieran la clasificación en uno de los otros grupos.
- Lesión vascular renal diagnosticada por DIVAS, arteriografía o biopsia renal.
- Cuando no podía ser clasificada en ninguno de los otros grupos y presentaba o había presentado alguna de estas patologías o intervenciones antes o coincidiendo con una creatinina inferior a 2,5 mg/dl:
  - a) HTA severa definida por la presencia de cardiopatía hipertensiva y/o fondo de ojo con hemorragias, exudados y/o edema.
  - b) Claudicación intermitente, lesiones isquémicas en las piernas, pontaje vascular o amputación por isquemia.
  - c) Accidente vascular cerebral, infarto o hemorragia cerebral diagnosticados por TC o RM.

- d) Cardiopatía isquémica confirmada por electrocardiograma (ECG), gammagrafía cardíaca o coronariografía.
- e) Lesiones de troncos supraaórticos diagnosticados por ECO Doppler o DIVAS.
- f) Aneurisma aórtico diagnosticado por DIVAS, TC o arteriografía.

*6. Nefropatía indeterminada o mixta*

Cuando en la historia clínica había criterios de clasificación en dos o más patologías, se incluyó en un grupo de indeterminada o mixta.

*7. Nefropatía desconocida o inclasificable*

Cuando no se pudo clasificar la nefropatía por falta de datos a la hora del diagnóstico.

***Determinación del día índice***

El día índice de la enfermedad, se estableció a partir de los primeros signos de ésta (sangre, nicturia) o primeras analíticas alteradas (albuminuria y/o proteinuria, aumento de creatinina), (página 2) o de la primera manifestación renal, tal y como habían sido referidas por el paciente.

Cuando existía discordancia entre los datos aportados por el paciente y la historia clínica se escogió la alteración renal con fecha más antigua.

El día índice fue establecido de manera ciega con respecto a la exposición a fármacos a partir de la revisión conjunta de un nefrólogo y una farmacóloga clínica.

## 2.3 Resumen del diseño de los estudios de casos y controles 1980-83 y 1995-97

	<u>Estudio de 1980-1983</u>	<u>Estudio de 1995-1997</u>
<u>Selección de los casos</u>	Prevalentes IRT Selección aleatoria del 50% de las unidades de diálisis	Incidentes IRT Selección de todos los nuevos casos de las unidades de diálisis
<u>Selección de los controles</u>	Hospitalarios	Hospitalarios
<u>Emparejamiento</u>	Edad, sexo	Edad, sexo, entrevistadoras y hospital de referencia
<u>Recogida de la información</u>	Entrevista presencial al paciente No cegamiento de la entrevistadora Entrenamiento de la entrevistadora Cuestionario estructurado Listado de fármacos	Entrevista presencial al paciente No cegamiento de las entrevistadoras Entrenamiento de las entrevistadoras Cuestionario estructurado Catálogo fotográfico en color
<u>Definición de exposición</u>	Ingesta de analgésicos diariamente o a días alternos durante al menos 30 días	Ingesta de analgésicos y/o AINE diariamente o a días alternos durante al menos 30 días
<u>Determinación del día índice</u>	Primera manifestación renal (hematuria, albuminuria, etc.) Cegamiento de los investigadores	Primera manifestación renal (hematuria, albuminuria, etc.) Cegamiento de los investigadores
<u>Cálculo del tamaño muestral</u>	No consta	Sí consta
<u>Factores de confusión</u>	Cefalea, artritis, litiasis renal, HTA, diabetes, AAS, pirazonas, fenacetina y cualquier combinación analgésica	Litiasis renal, HTA, diabetes, gota, arteriopatía periférica, tabaco, AAS, AINE, paracetamol, pirazonas, fenacetina y cualquier combinación analgésica
<u>Análisis</u>	Regresión logística múltiple condicionada	Regresión logística múltiple condicionada
<u>Medidas de efecto e intervalo de confianza (IC)</u>	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)

# ***Resultados***

### 3. Resultados

La exposición de los resultados se ha dividido en tres apartados: el primero de ellos describe con detalle los aspectos más significativos del estudio de 1997 (o segundo estudio) y tiene la finalidad de hacer comprender los aspectos fundamentales del mismo. El segundo apartado compara los resultados de variables comunes del estudio de 1983 (o primer estudio) con las del estudio de 1997. Y por último, el tercer apartado compara los datos de ambos estudios con los del Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña (RERC).

#### 3.1 Descripción de la población del estudio de 1997

##### 3.1.1 Identificación y selección de los casos

En el estudio de 1997, los casos se identificaron a través del listado de ingresos de los centros participantes, y fueron confirmados posteriormente a partir de las notificaciones de nuevos pacientes que iniciaban diálisis y que se añadían al Registro de Enfermos Renales de Cataluña. El número de pacientes que inició diálisis por insuficiencia renal terminal fue de 826 durante el período comprendido entre junio de 1995 y noviembre de 1997. De los 826 pacientes, 227 (27,5%) tuvieron que ser excluidos por las causas referidas en la tabla 9.

Tabla 9 Motivos de la exclusión de los casos (estudio 1997)

	Casos excluidos	
	n	(%)
Incapacidad física	65	(7,9)
Incapacidad psíquica	55	(6,7)
Analfabetismo	42	(5,1)
Rechazo de la entrevista	31	(3,7)
Muerte antes de la entrevista	27	(3,3)
Criterio médico	6	(0,7)
SIDA	1	(0,1)
Total	227	(27,5)

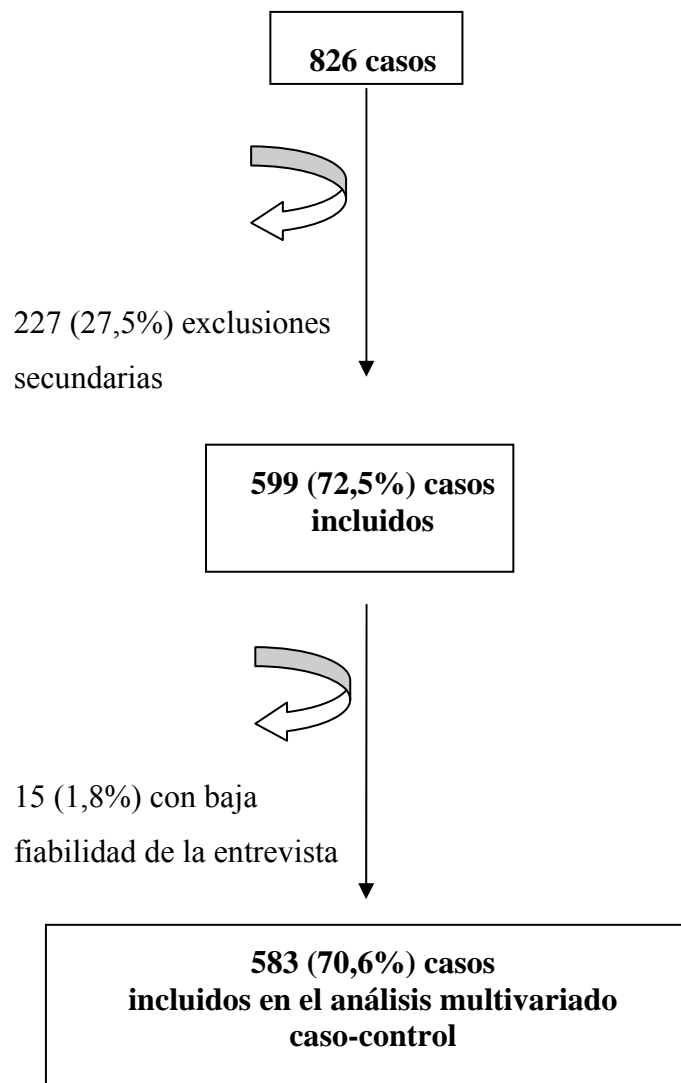
*Nota: SIDA- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.  
El % se ha calculado sobre el total de los casos (N=826)*

*Resultados*

La causa más importante de exclusión del estudio fue la limitación física como la hipoacusia y la ceguera, seguida de la causa psíquica como la demencia y la desorientación temporoespacial. El analfabetismo representó el 18,6% de todas las exclusiones (tabla 9).

*Figura 3*

*Identificación y selección de los casos (estudio 1997)*



### 3.1.1.1 Fuente de selección de los casos

En la tabla 10 se presenta la distribución de los casos incluidos y excluidos según la Unidad de Diálisis.

Tabla 10 Distribución de los casos según la Unidad de Diálisis (estudio 1997)

Centro de diálisis	Casos incluidos		Casos* excluidos	
	n	(%)	n	(%)
Centro de Diálisis Bonanova	37	(6,2)	7	(3,1)
Centro de Diálisis de Mataró	30	(5,0)	8	(3,5)
Centro de Diálisis Diagonal	35	(5,8)	2	(0,9)
Centro de Hemodiálisis Verdum	13	(2,2)	1	(0,4)
Centro Nefrológico del Baix Llobregat	73	(12,2)	16	(7,0)
Centro Nefrológico Virgen de Montserrat	30	(5,0)	9	(4,0)
CETIRSA	87	(14,5)	26	(11,4)
Clínica Nephros	15	(2,5)	8	(3,5)
Fundación Puigvert/ H. de la Santa Cruz y San Pablo	22	(3,7)	17	(7,5)
Clínica Rotellar	35	(5,8)	12	(5,3)
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	18	(3,0)	15	(6,6)
Hospital Cruz Roja	40	(6,7)	11	(4,8)
Hospital de Sant Gervasi	10	(1,7)	5	(2,2)
Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona	17	(2,8)	14	(6,2)
Hospital de Ntra. Sra. del Mar	4	(0,7)	14	(6,2)
Hospital Universitario Príncipes de España	26	(4,3)	34	(15,0)
Hospital Vall d'Hebron	59	(9,8)	5	(2,2)
Instituto Médico de Barcelona	19	(3,2)	6	(2,6)
Instituto Nefrológico de Barcelona	19	(3,2)	3	(1,4)
Instituto Nefrológico de Hospitalet	10	(1,7)	3	(1,4)
Desconocido	0		11	(4,8)
Total	599	(100)	227	(100)

\* La información sobre la Unidad de Diálisis de los casos excluidos se obtuvo de la revisión de la historia clínica, por ello la información no es tan completa como en los casos incluidos, pues para 11 de los casos excluidos se desconoce el centro de diálisis.

### 3.1.1.2 Características demográficas de los casos

La mediana (mín., máx.) de edad de los casos incluidos fue de 64,5 (14,7, 88,8) años y la de los excluidos de 68,5 (16,5, 89,8) años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

La mediana (mín., máx.) de edad de los hombres fue muy similar a la de las mujeres (64,7 [16,1, 88,8] años y 64,1 [14,7, 87,8] años, respectivamente) en los casos incluidos. En los casos excluidos la mediana de edad de los hombres fue también similar a la de las mujeres (68,5 [23,5, 88,6] años y 68,6 [16,5, 89,8] años, respectivamente).

Como se observa en la tabla 11, se excluyeron proporcionalmente más mujeres que hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Tabla 11 Distribución de los casos según el sexo (estudio 1997)

	Casos incluidos		Casos excluidos		Total de casos	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hombres	412	(76,8)	124	(23,1)	536	(100)
Mujeres	187	(64,5)	103	(35,5)	290	(100)
Total	599	(72,5)	227	(27,5)	826	(100)

### 3.1.1.3 Aplicación de los criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica

La clasificación según el diagnóstico de la enfermedad renal de los casos se llevó a cabo a partir de la revisión de las historias clínicas y aplicando los criterios expuestos en el capítulo de Material y Métodos.

En la tabla 12 se resumen las pruebas diagnósticas en que se basó la clasificación de los casos (incluidos y excluidos) en los diferentes grupos de nefropatías crónicas. Dado que 12 historias clínicas no se pudieron localizar, los casos correspondientes no se incluyeron en ninguna de las categorías diagnósticas.



Como se observa en la tabla 12, el grupo diagnóstico de nefropatía más numeroso fue la de origen vascular en la que se incluyeron 262 casos. Casi en la mayoría (92,4%) de los casos de este grupo diagnóstico existió el antecedente de hipertensión arterial previa a la alteración de la función renal, y fue el único criterio de clasificación para más de la mitad (56,1%) de dichos casos. Algunos pacientes también presentaron alteraciones de las arterias renales (por ejemplo estenosis) o patología cardiovascular asociada (por ejemplo cardiopatía isquémica, aneurisma de aorta y accidente vasculocerebral) antes del inicio de la insuficiencia renal. En sólo 18 (6,9%) casos la nefropatía de origen vascular fue confirmada mediante una biopsia renal.

El segundo grupo más numeroso fue el de la glomerulonefritis (128 casos) diagnosticada en su mayoría a partir de la biopsia renal (114, 89,1%).

La nefropatía diabética fue el tercer grupo más numeroso (104 casos). La mayoría de los pacientes eran insulino dependientes (102, 97,1%) antes del inicio de la insuficiencia renal. Solo 10 (9,6%) pacientes tenían realizada una biopsia renal confirmatoria de glomerulopatía diabética.

La nefritis intersticial (101 casos) se identificó a partir de informes de biopsia (30,7%), informes de diagnóstico por imagen con evidencia de hidronefrosis (32,7%), reflujo (15,8%) o diferentes combinaciones de alteraciones en la estructura renal más inespecíficas y trastornos analíticos (27,7%). Para más detalle véanse los criterios diagnósticos en el capítulo de Material y Métodos.

La poliquistosis (64 casos) fue el grupo diagnóstico menos numeroso. Se diagnosticó principalmente por las pruebas de imagen, en especial la ecografía renal (60, 93,7%).

A pesar de una revisión exhaustiva de las historias clínicas, 114 (13,8%) pacientes no pudieron incluirse en ninguno de los grupos anteriores por falta de datos o porque a pesar de éstos las pruebas diagnósticas no eran concluyentes, por tanto, se clasificaron en el grupo diagnóstico de nefropatía desconocida.

Resultados

Tabla 12 Clasificación diagnóstica de todos los casos (N: 826) según los criterios diagnósticos aplicados (estudio 1997)

Grupos diagnósticos	Pruebas diagnósticas	n	(%)
Nefropatía vascular (N=262)	Antecedente de HTA*	242	(92,4)
	Patología cardiovascular previa con creatinina < 2,5 mg/dl	60	(22,9)
	Lesiones de arterias renales	42	(16,0)
	Biopsia renal	18	(6,9)
Glomerulonefritis (N=128)	Biopsia renal	114	(89,1)
	Proteinuria	64	(50,0)
Nefropatía diabética (N=104)	Insulinoterapia	102	(97,1)
	Proteinuria	70	(67,3)
	Retinopatía	98	(94,2)
	Biopsia renal	10	(9,6)
Nefropatía intersticial (N=101)	Hidronefrosis	33	(32,7)
	Biopsia renal	31	(30,7)
	Dos o más de los criterios siguientes: -Potasio elevado -Eje renal alterado -Bicarbonato bajo -Deformaciones de los cálices -Calcificaciones -Cicatrices	28	(27,7)
	Reflujo vesico-ureteral	16	(15,8)
	Ecografía	60	(93,7)
	TC**	11	(17,2)
Poliquistosis renal (N=64)	Urografía intravenosa	7	(10,9)
	Arteriografía	1	(1,5)
	DIVAS***	1	(1,5)
Nefropatía desconocida		114	(100)
Sin diagnóstico		12	(100)

Nota: El porcentaje está referido a la N total de cada grupo diagnóstico. \*HTA: Hipertensión Arterial;  
\*\*TC: Tomografía Axial Computarizada; \*\*\*DIVAS: Arteriografía de Sustracción Digital

### 3.1.1.4 Enfermedades renales en los pacientes que iniciaron diálisis durante el período de estudio

Los porcentajes de exclusiones de pacientes según los diferentes diagnósticos de enfermedad renal crónica no fueron homogéneos ( $p=0.011$ ), especialmente se destacó el grupo de la nefropatía diabética y el grupo de pacientes sin clasificación diagnóstica que presentaron mayor porcentaje de exclusiones (38,4% y 50%, respectivamente).

Tabla 13 Distribución de los pacientes según los criterios diagnósticos de enfermedades renales del estudio (estudio 1997)

Nefropatía	Casos incluidos		Casos excluidos		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular	197	(75,2)	65	(24,8)	262	(100)
Glomerulonefritis	100	(78,1)	28	(21,9)	128	(100)
Intersticial	76	(75,2)	25	(24,8)	101	(100)
Diabética	64	(61,6)	40	(38,4)	104	(100)
Poliquistosis	51	(79,7)	13	(20,3)	64	(100)
Mixta	20	(69,0)	9	(31,0)	29	(100)
Desconocida	79	(69,3)	35	(30,7)	114	(100)
Sin diagnóstico	12	(50,0)	12	(50,0)	24	(100)
Total	599	(72,5)	227	(27,5)	826	(100)

#### *Nefropatía vascular*

Bajo el concepto de nefropatía vascular se agruparon diversas patologías que pueden ser causa de insuficiencia renal crónica. Éstas son la hipertensión arterial, la estenosis de la arteria renal y la enfermedad vascular renal inespecífica. En la tabla 14 se exponen los antecedentes vasculares considerados como origen de la nefropatía vascular en los pacientes del estudio.

Tabla 14 Antecedentes vasculares en los casos con nefropatía vascular (estudio 1997)

	Casos incluidos N = 197		Casos excluidos N = 65		Total N = 262	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hipertensión arterial	193	(98,0)	57	(87,7)	242	(92,4)
Enfermedad vasculorenal inespecífica	25	(12,6)	6	(9,2)	31	(11,8)
Estenosis arteria renal	4	(2,0)	7	(10,8)	11	(4,2)

Nota: Un paciente podía tener más de un antecedente

La hipertensión arterial fue el antecedente vascular más frecuente tanto entre los pacientes incluidos como excluidos diagnosticados de nefropatía vascular. En menor medida se observó el antecedente de estenosis de la arteria renal y de enfermedad vasculorenal inespecífica.

### ***Nefropatía diabética***

Dentro de este grupo se incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. La distribución de los pacientes según este diagnóstico entre los casos incluidos y excluidos se presenta en la tabla 15. Es de destacar que predominó la diabetes tipo 2 en ambos grupos y que hubo una mayor proporción de diabetes tipo 2 en los casos excluidos que en los incluidos.

Tabla 15 Distribución de los casos incluidos y excluidos según el tipo de diabetes (estudio 1997)

Nefropatía Diabética	Casos incluidos		Casos excluidos		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diabetes tipo 1	16	(80,0)	4	(20,0)	20	(100)
Diabetes tipo 2	48	(57,1)	36	(42,9)	84	(100)
Total	64	(61,6)	40	(38,4)	104	(100)

***Nefropatía mixta***

El grupo de nefropatía mixta o indeterminada fue el resultado de la combinación de dos o más grupos de nefropatías crónicas cuando existían criterios suficientes para atribuir la insuficiencia renal del paciente a dos o más causas independientes. En la tabla 16, se describen las diferentes combinaciones de diagnósticos que se incluyeron en esta categoría. La mayoría de los pacientes presentaron nefropatía vascular junto con otro diagnóstico.

*Tabla 16 Diagnósticos incluidos en la nefropatía indeterminada o mixta (estudio 1997)*

	Casos incluidos		Casos excluidos		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Glomerulonefritis + Vascular	7	(43,7)	4	(44,5)	11	(44,0)
Intersticial + Vascular	5	(31,1)	2	(22,2)	7	(28,0)
Intersticial + Diabética	1	(6,3)	3	(33,3)	4	(16,0)
Diabética + Vascular	1	(6,3)	0		1	(0,6)
Intersticial + Amiloidosis	1	(6,3)	0		1	(0,6)
Tumor renal + Vascular	1	(6,3)	0		1	(0,6)
Total	16	(100)	9	(100)	25	(100)

### ***3.1.1.5 Características demográficas de los casos según las categorías diagnósticas de enfermedad renal crónica***

#### ***Edad***

La edad de los casos incluidos fue menor que la de los excluidos en todas las categorías diagnósticas para hombres y mujeres, excepto en la nefropatía diabética y en la intersticial en las mujeres (tabla 17).

La mediana de edad de los casos incluidos y excluidos, así como la distribución según el sexo para las diferentes categorías diagnósticas se puede observar en la tabla 17.

## Resultados

Tabla 17 Edad (mediana, años) en hombres y mujeres según el diagnóstico de nefropatía (estudio 1997)

	Casos incluidos				Casos excluidos			
	mediana de edad		(mín.-máx.)		mediana de edad		(mín.-máx.)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Vascular	70	(32-87)	71	(25-84)	73	(33-86)	74	(44-90)
Glomerulonefritis	54	(16-84)	57	(23-83)	66	(33-83)	64	(16-88)
Desconocida	68	(24-84)	63	(15-88)	73	(24-89)	71	(31-82)
Intersticial	64	(25-82)	65	(27-87)	69	(24-84)	64	(46-79)
Diabética	62	(59-83)	70	(25-73)	58	(37-82)	66	(47-77)
Poliquistosis	51	(21-71)	60	(31-79)	70	(52-85)	68	(51-84)
Mixta	67	(37-89)	62	(57-68)	68	(56-74)	67	(63-80)
Total	65	(16-89)	64	(15-88)	68	(23-89)	69	(16-90)

## Sexo

En cada categoría diagnóstica, tanto en los casos incluidos como excluidos, predominaron los hombres (tabla 18). Sin embargo, la distribución de éstos en los casos incluidos y excluidos fue significativamente diferente, ya que el porcentaje de hombres excluidos (23,1%) fue inferior al de mujeres excluidas (35,5%) ( $p < 0.001$ ), especialmente en los diagnósticos de nefropatía vascular ( $p = 0.001$ ) y nefropatía diabética ( $p = 0.046$ ), que presentaron proporcionalmente más mujeres excluidas que hombres (tabla 18).

Tabla 18 Distribución de los casos según el sexo en los diferentes diagnósticos de enfermedad renal (estudio 1997)

	Hombres				Mujeres					
	Total N	Incluidos n	(%)	Excluidos n	(%)	Total N	Incluidas n	(%)	Excluidas n	(%)
Vascular	189	153	(82,0)	36	(18,0)	73	44	(60,3)	29	(39,7)
Glomerulonefritis	84	67	(79,8)	17	(20,2)	44	33	(75,0)	11	(25,0)
Intersticial	58	45	(77,6)	13	(22,4)	43	31	(72,1)	12	(27,9)
Diabética	67	46	(68,6)	21	(31,4)	37	18	(48,6)	19	(51,4)
Poliquistosis	35	28	(80,0)	7	(20,0)	29	23	(79,3)	6	(20,7)
Mixta	20	16	(80,0)	4	(20,0)	9	4	(44,4)	5	(55,6)
Desconocida	68	48	(70,6)	20	(29,4)	46	31	(67,4)	15	(32,6)
No diagnóstico	15	9	(60,0)	6	(40,0)	29	3	(10,3)	26	(89,7)
Total	536	412	(76,9)	124	(23,1)	290	187	(64,5)	103	(35,5)

Nota: El porcentaje se ha calculado con relación a la N de cada grupo diagnóstico

### 3.1.1.6 Otras características clínicas de los casos

Con la finalidad de conocer la rapidez de evolución de la enfermedad renal crónica, a partir de los datos de la entrevista a los pacientes y de la revisión de la historia clínica, se han considerado los siguientes parámetros:

- 1) El tiempo de evolución desde el inicio de insuficiencia renal crónica por parte del paciente (o día índice) al inicio de la diálisis
- 2) El tiempo de evolución desde la primera alteración de la creatinina al inicio de la diálisis

La media de años transcurridos desde el inicio de la insuficiencia renal crónica al inicio de la diálisis para los casos incluidos fue de 5,9 (IC95% 5,4-6,4) años y para los excluidos fue de 4,3 (IC95% 3,5-5,1) años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ). Tal y como se muestra en la tabla 19, el tiempo de evolución para los diferentes grupos diagnósticos fue similar en los casos incluidos y en los excluidos, exceptuando en las nefropatías diabética y mixta que fue mayor en los casos incluidos que excluidos ( $p=0.005$  y  $p=0.021$ , respectivamente).

Tabla 19 Tiempo (media, años) transcurrido desde la primera manifestación de insuficiencia renal crónica y el inicio de la diálisis (estudio 1997)

	Casos incluidos		Casos excluidos	
	media	(IC95%)	media	(IC95%)
Vascular	5,1	(4,3-5,9)	4,1	(3,0-5,2)
Glomerulonefritis	7,4	(5,5-9,3)	5,0	(2,5-7,6)
Desconocida	4,7	(3,5-6,0)	2,8	(1,6-4,1)
Intersticial	6,2	(4,6-7,7)	5,8	(2,7-8,9)
Diabética	5,3	(4,2-6,4)	2,8	(1,6-4,1)
Poliquistosis	8,8	(6,7-10,8)	9,8	(3,2-16,4)
Mixta	6,9	(4,5-9,3)	3,4	(1,4-5,3)

La media de años de evolución desde la primera alteración de la creatinina al inicio de la diálisis para los casos incluidos fue de 4,5 (IC95% 4,1-4,9) y para los excluidos fue de 3,4 (IC95% 2,8-4,0) (tabla 20), diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.002$ ).

Tabla 20 Tiempo (media, años) transcurrido desde la primera alteración de la creatinina hasta el inicio de la diálisis (estudio 1997)

	Casos incluidos		Casos excluidos	
	media	(IC95%)	media	(IC95%)
Vascular	4,3	(3,7-5,0)	4,0	(2,8-5,1)
Glomerulonefritis	4,7	(3,6-5,9)	2,3	(0,9-3,7)
Desconocida	3,7	(2,9-4,5)	3,2	(1,8-4,5)
Intersticial	5,1	(3,9-6,2)	4,5	(2,1-6,9)
Diabética	4,3	(3,3-5,2)	2,1	(1,0-3,1)
Poliquistosis	5,0	(4,0-5,9)	5,3	(2,5-8,0)
Mixta	5,4	(2,8-7,9)	3,1	(1,3-4,8)

No hubo diferencias significativas con relación a esta variable en los diferentes diagnósticos de nefropatía vascular, desconocida, intersticial, mixta, ni poliquistosis renal. Sólo se observaron diferencias significativas en la glomerulonefritis ( $p=0.038$ ) y nefropatía diabética ( $p=0.003$ ), con un tiempo desde la primera alteración de la creatinina hasta el inicio de la diálisis más corto en los casos excluidos.



También se determinaron otros parámetros evolutivos a partir de la historia clínica de los pacientes:

- 1) En los casos diagnosticados de nefropatía diabética, se calculó el tiempo desde el inicio de la terapia con insulina hasta el inicio de la diálisis (tiempo de insulinización).
- 2) En los casos diagnosticados de nefropatía vascular, se calculó el tiempo desde el inicio de la alteración de la presión diastólica y/o de la presión sistólica hasta el comienzo de la diálisis:

La media del tiempo de insulinización de los casos incluidos con nefropatía diabética fue de 11,8 (IC95% 9,1-14,6) y la media correspondiente a los casos excluidos fue de 9,9 (IC95% 7,5-12,3), diferencias no estadísticamente significativas.

La media de años desde el inicio de la alteración de la presión sistólica en los casos con nefropatía vascular fue similar en los casos incluidos y excluidos, de 8,3 (IC95% 6,7-9,9) y de 8,1 (IC95% 5,7-10,4) respectivamente. La media de años desde el inicio de la alteración de la presión diastólica para los casos incluidos y excluidos también fue similar, de 8,2 (IC95% 6,5-9,8) y de 8,1 (IC95% 5,7-10,5) respectivamente.

### 3.1.2 Identificación y selección de los controles

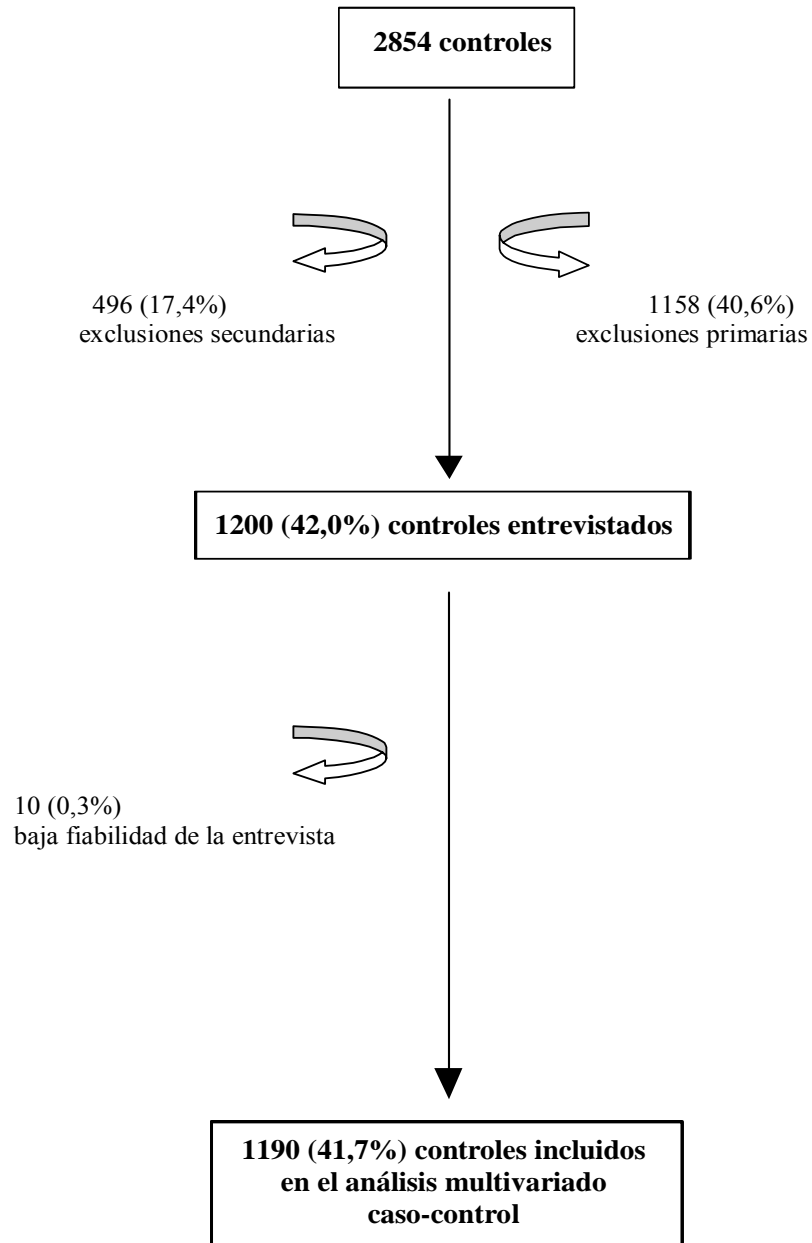
De los 2854 controles potenciales finalmente se incluyeron 1200 (figura 4) y se excluyeron 1654 (57,9%) pacientes de los cuales:

- a) 1158 (40,6%) fueron exclusiones primarias, es decir, tuvieron algún criterio de exclusión según el protocolo (tabla 21). Las causas más frecuentes de exclusión dentro de este grupo, fueron la hernia dolorosa (19,1%) y el dolor abdominal prolongado (15,1%).
- b) 496 (17,4%) fueron exclusiones secundarias, es decir, aunque eran sujetos válidos como controles no pudieron ser entrevistados por diferentes motivos (tabla 23).

*Tabla 21 Exclusiones primarias de los controles (estudio 1997)*

	Controles	
	n	(%)
Hernia dolorosa	221	(19,1)
Dolor abdominal prolongado	178	(15,1)
Pneumonia grave	154	(13,3)
Adenoma de próstata sondado >30 d	137	(11,8)
Traumatismo craneal	111	(9,6)
Hospitalización >30 días	98	(8,4)
Fractura patológica	56	(4,8)
Analfabetismo	55	(4,7)
Pneumotórax 2º episodio	35	(3,1)
Prolapso uterino doloroso	30	(2,6)
Otros	83	(7,2)
Total	1158	(100)

Figura 4  
Identificación y selección de los controles (estudio 1997)



### 3.1.2.1 Categorías diagnósticas de los controles incluidos

El diagnóstico más frecuente entre los controles fue el traumatológico (45,3%), seguido de diagnósticos de cirugía digestiva (24,3%) y de adenoma de próstata (14,7%) (tabla 22).

Tabla 22 Diagnóstico de ingreso de los controles (estudio 1997)

	Controles	
	n	(%)
Fracturas, heridas y contusiones	544	(45,3)
Cirugía digestiva*	292	(24,3)
Adenoma de próstata	177	(14,7)
Neumonía	75	(6,4)
Cataratas	58	(4,8)
Prolapso uterino	28	(2,3)
Digestivo**	14	(1,2)
Neumotórax espontáneo	12	(1,0)
Total	1200	(100)

Nota: \*Apendicitis (147) y Hernia abdominal (145);  
 \*\*Gastroenteritis (12), periodontitis (1) y sialoadenitis (1)

### 3.1.3 Análisis caso-control

#### 3.1.3.1 Comparación entre casos y controles según los motivos de exclusión secundaria

En la tabla 23 se detallan los motivos más comunes de exclusión de los casos y de los controles, los más frecuentes fueron la incapacidad física (como hipoacusia y disminución de la agudeza visual) y la incapacidad psíquica. El deterioro físico fue la causa de exclusión más importante en los casos, mientras que la de deterioro psíquico fue la de mayor importancia en los controles. Existió un 15,2% de casos que murieron antes de la entrevista.

El porcentaje de rechazo a la entrevista fue similar en casos y controles con exclusiones secundarias (tabla 23).

*Tabla 23 Exclusiones secundarias de casos y controles (estudio 1997)*

	Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)
Incapacidad física	65	(35,2)	103	(20,8)
Incapacidad psíquica	55	(29,7)	177	(35,7)
Rechazo de la entrevista	31	(16,8)	81	(16,3)
Muerte antes de la entrevista	28	(15,1)	0	
Criterio médico	6	(3,2)	135	(27,2)
Total	184	(100)	496	(100)

### 3.1.3.2 Emparejamiento de casos y de controles

Se escogieron 2 controles por caso y se emparejaron por edad, sexo, entrevistadora y centro hospitalario de referencia del caso.

En las tablas 24 y 25 se dan los datos sobre el emparejamiento por edad, sexo y entrevistadora. No hubo diferencias significativas entre ellos.

*Tabla 24 Emparejamiento según características demográficas de la población incluida (estudio 1997)*

	Casos N=599		Controles N=1200	
	n	(%)	n	(%)
<b>Sexo</b>				
Hombres	406	(67,8)	812	(67,7)
Mujeres	193	(32,2)	388	(32,3)
<b>Intervalo de edad (años)</b>				
14-30	33	(5,5)	67	(5,6)
31-45	67	(11,2)	139	(11,5)
46-60	145	(24,2)	308	(25,7)
61-75	270	(45,1)	522	(43,5)
>75	84	(14,0)	164	(13,7)

Tabla 25 Emparejamiento de casos y controles según la entrevistadora (estudio 1997)

Entrevistadora	Casos N=599		Controles N=1200	
	n	(%)	n	(%)
1	156	(26,0)	302	(25,2)
2	83	(13,9)	172	(14,3)
3	206	(34,4)	405	(33,7)
4	154	(25,7)	321	(26,8)

Como se observa en la tabla 26, el emparejamiento de los casos por el centro hospitalario no fue homogéneo siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). Casi la mitad de los controles se seleccionaron de un único centro (Hospital Vall d'Hebron).

Tabla 26 Centro hospitalario de los casos y de los controles (estudio 1997)

Centro de referencia	Caso		Control	
	n	(%)	n	(%)
H. Vall d'Hebron	127	(21,2)	560	(46,7)
H. Clínico	126	(21,0)	226	(18,8)
H. Bellvitge	102	(17,0)	144	(12,0)
H. Creu Roja	36	(6,0)	100	(8,3)
F. Puigvert/H. Santa Creu i Sant Pau	91	(15,2)	71	(5,9)
H. de Ntra. Sra. del Mar	40	(6,7)	55	(4,6)
H. Germans Trias i Pujol	77	(12,9)	44	(3,7)
Total	599	(100)	1200	(100)

### 3.1.3.3 Fiabilidad de la entrevista en casos y en controles

El porcentaje de fiabilidad alta de la entrevista fue superior al 80% en la población incluida del estudio, y significativamente mayor en los controles que en los casos ( $p < 0.001$ ).

Tabla 27 Fiabilidad de la entrevista (estudio 1997)

	Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)
Alta	485	(80,9)	1094	(91,0)
Media	98	(16,4)	93	(8,0)
Baja	16	(2,7)	10	(0,8)
Desconocida	0		3	(0,2)
Total	599	(100)	1200	(100)

### 3.1.3.4 Características de los pacientes expuestos crónicamente a analgésicos/ AINE

En el análisis caso-control multivariado, sólo se consideraron los pacientes con una fiabilidad alta o media en la entrevista. Por tanto, se incluyeron 583 casos y 1190 controles. De los 599 casos entrevistados se incluyeron 583 (97,3%) y de los 1200 controles entrevistados se incluyeron 1190 (99,2%). De estos pacientes, 137 (16,5%) casos y 196 (23,5%) controles, estuvieron expuestos a algún analgésico o AINE durante su vida antes del inicio de la insuficiencia renal crónica.

### 3.1.3.5 Exposición según las características demográficas de los pacientes

Entre los casos la exposición en hombres y mujeres fue muy similar ( $p = 0.208$ ), mientras que entre los controles los hombres estuvieron proporcionalmente menos expuestos que las mujeres ( $p = 0.001$ ) (tabla 28).

Tabla 28 Uso de analgésicos/AINE en casos y controles según el sexo (estudio 1997)

	Casos				Controles			
	Expuesto		No expuesto		Expuesto		No expuesto	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hombre	86	(21,7)	310	(78,3)	113	(14,0)	694	(86,0)
Mujer	51	(27,3)	136	(72,7)	83	(21,7)	300	(78,3)
Total	137	(23,5)	446	(76,5)	196	(16,5)	994	(83,5)

Como se observa en la tabla 29, los intervalos de edad con mayor exposición fueron los que correspondieron a los mayores de 60 años. En los controles se observa un incremento casi lineal de la exposición con el aumento de la edad de los pacientes, mientras que en los casos no hay tanta correspondencia.

Tabla 29 Uso de analgésicos/AINE en casos y controles según la edad (estudio 1997)

Edad (años)	Casos			Controles		
	Total N	Expuestos n	(%)	Total N	Expuestos n	(%)
<=30	33	2	(6,1)	67	5	(7,5)
31 - 45	67	11	(16,4)	138	12	(8,7)
46 - 60	143	21	(14,7)	307	43	(14,0)
61 - 75	260	82	(31,5)	516	99	(19,2)
> 75	80	21	(26,2)	162	37	(22,8)

Nota: El porcentaje se ha calculado en relación al número total (N) de pacientes de cada intervalo de edad.

### 3.1.3.6 Indicación del uso de analgésicos y AINE

Las indicaciones más frecuentes de la ingesta de analgésicos fueron la cefalea o migraña y el dolor muscular y óseo, tanto en los casos como en los controles. Destaca la indicación cardiovascular en los casos como tercera causa (tabla 30).



*Tabla 30 Indicaciones del uso de analgésicos/AINE en los casos y en los controles (estudio 1997)*

	Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)
Cefalea / Migraña	75	(36,2)	99	(32,3)
Dolor muscular y óseo	73	(35,3)	130	(42,3)
Cardiovascular	31	(15,0)	24	(7,8)
Malestar y fatiga	6	(3,0)	15	(4,9)
Depresión, insomnio	2	(0,9)	7	(2,3)
Infección	3	(1,4)	9	(2,9)
Otros	17	(8,2)	23	(7,5)
Total	207	(100)	307	(100)

Nota: Un mismo paciente pudo tener más de un motivo de indicación de analgésicos y/o AINE.

### **3.1.3.7 Uso de analgésicos y AINE según el grupo diagnóstico de nefropatía**

En la tabla 31 se presentan los datos acerca de la exposición a los analgésicos / AINE de los casos correspondientes al segundo estudio por grupos diagnósticos. Destaca que los casos de nefropatía mixta, de nefropatía diabética, de nefropatía vascular y sin diagnóstico presentaron exposiciones mucho más elevadas que los controles.

*Tabla 31 Exposición por grupos diagnósticos de enfermedad renal crónica (estudio 1997)*

Nefropatía	Casos			Controles		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Diabética	62	17	(27,4)	128	18	(14,0)
Mixta	20	6	(30,0)	40	2	(5,0)
Vascular	193	47	(24,3)	391	58	(14,8)
Intersticial	72	14	(19,4)	150	19	(12,7)
Poliquistosis	49	8	(16,3)	102	13	(12,7)
Glomerulonefritis	98	10	(10,2)	198	28	(14,1)
Desconocida	77	15	(19,5)	158	23	(14,5)
Sin diagnóstico	12	7	(58,3)	23	5	(21,7)

Nota: El porcentaje se ha calculado en relación al número total (N) de pacientes con la entrevista fiable de cada grupo diagnóstico.

### 3.1.3.8 Uso de analgésicos y AINE de los controles por el diagnóstico de ingreso hospitalario

Existió una variabilidad de la exposición de los controles según el diagnóstico de ingreso que osciló del 13% al 24% y que no fue estadísticamente significativa ( $p=0.203$ ).

Tabla 32 Exposición de los controles según el diagnóstico de ingreso (estudio 1997)

	Total	Expuestos	
	N	n	(%)
Fracturas, heridas y contusiones	539	85	(15,8)
Adenoma de próstata	176	34	(19,3)
Hernias abdominales	146	19	(13,0)
Apendicitis	144	21	(14,6)
Neumonías 1 <sup>er</sup> episodio	74	16	(21,6)
Cataratas	58	14	(24,1)
Otros	53	7	(13,2)
Total	1190	196	(16,5)

### 3.1.3.9 Analgésicos y AINE identificados como exposición en casos y controles

La exposición a los diferentes analgésicos y AINE se especifican en las tablas 33, 34, 35 y 36.

Tabla 33 Exposición a analgésicos y AINE (estudio 1997)

	Casos N=583		Controles N=1190	
	n	(%)	n	(%)
Salicilatos	93	(15,9)	113	(9,4)
AINE	46	(7,9)	83	(6,9)
Pirazolonas	42	(7,2)	65	(5,4)
Paracetamol	20	(3,4)	39	(3,3)
Fenacetina	8	(1,4)	10	(0,8)

En general los porcentajes de exposición a los principios activos fueron muy similares en los casos y en los controles, exceptuando la exposición a los salicilatos que casi se duplicó en los casos con respecto a los controles. Como se observa en la tabla 33 y 34, los salicilatos (especialmente el ácido acetilsalicílico) fueron los más frecuentes.

*Tabla 34 Exposición a salicilatos (estudio 1997)*

	Casos N=583		Controles N=1190	
	n	(%)	n	(%)
AAS	87	(14,9)	111	(9,4)
Salicilato de salicilamina	3	(0,5)	2	(0,2)
Clonixilinato de lisina	3	(0,5)	0	

Los AINE fueron el segundo grupo en importancia y dentro de éstos, el diclofenaco destacó como el fármaco con mayor número de pacientes expuestos (tabla 35).

*Tabla 35 Exposición a AINE (estudio 1997)*

	Casos N=583		Controles N=1190	
	n	(%)	n	(%)
Diclofenaco	22	(3,8)	40	(3,4)
Indometacina	9	(1,5)	11	(0,9)
Fenilbutazona	3	(0,5)	3	(0,3)
Piroxicam	3	(0,5)	11	(0,9)
Aceclofenaco	1	(0,2)	4	(0,3)
Ibuprofeno	1	(0,2)	2	(0,2)
Naproxeno	1	(0,2)	3	(0,3)
Tenoxicam	0		1	(0,2)
AINE inespecífico	6	(1,0)	9	(0,8)

## Resultados

En el grupo de las pirazonas el fármaco con mayor exposición fue la propifenazona.

*Tabla 36 Exposición a pirazonas (estudio 1997)*

	Casos N=583		Controles N=1190	
	n	(%)	n	(%)
Propifenazona	23	(3,9)	30	(2,5)
Metamizol	11	(1,9)	22	(1,9)
Fenazona	7	(1,2)	10	(0,8)
Amidopirina	1	(0,2)	3	(0,3)

### **3.1.3.10 Estimación del riesgo de IRT asociado al uso de analgésicos y AINE**

Cuando se aplicó el modelo multivariado de regresión logístico condicionado, 63 casos y 208 controles fueron excluidos porque no se disponía de información para algunas variables incluidas en el modelo. Por tanto se analizaron 520 casos y 982 controles. De éstos reunieron los criterios de exposición (consumo diario o a días alternos durante 30 o más días de analgésicos y/o AINE), 122 y 166 pacientes respectivamente.

#### ***Variables clínicas incluidas en el modelo multivariado de regresión logístico condicionado***

Las variables o factores para los que se encontró asociación con la IRT y que se incluyeron en el modelo de regresión logístico condicionado, fueron la hipertensión arterial, la arteriopatía periférica, la diabetes, la gota, la litiasis renal y el consumo de tabaco actual o pasado. Las medidas de riesgo de estas variables se especifican en la tabla 37.

Tabla 37 Riesgo de IRT asociado a otros factores diferentes a los fármacos estudiados  
(estudio 1997)

	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR	(IC 95%)
Hipertensión arterial	186	154	3,07	(2,28-4,15)
Gota	64	40	3,61	(2,23-5,84)
Diabetes	85	62	3,02	(2,01-4,54)
Litiasis renal	107	147	1,52	(1,11-2,07)
Arteriopatía periférica	20	11	3,74	(1,54-9,06)
Consumo de tabaco (actual o pasado)	320	557	1,54	(1,14-2,07)

Nota: La categoría de referencia para cada estimación individual de riesgo estaba formada por los casos y los controles que no presentaron exposición al factor de confusión analizado

### **Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y AINE**

En la tabla 38 y 39 se puede apreciar el riesgo de IRT asociado al uso crónico de AINE y/o analgésicos. Como se observa en la tabla 38, los resultados no fueron estadísticamente significativos globalmente, y estratificando por diferentes niveles de dosis acumulada ( $p=0.133$ ) y de tiempo de exposición ( $p=0.135$ ).

Tabla 38 Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y/o AINE (estudio 1997)

	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR	(IC 95%)
No exposición	398	816	1,00	categoría de referencia
Exposición	122	166	1,22	(0,89-1,66)
Duración (años)				
<1	39	64	0,96	(0,61-1,54)
1-5	33	46	1,30	(0,75-2,25)
>5	47	54	1,41	(0,87-2,27)
Dosis acumulada (kg)				
<1	78	129	1,03	(0,70-1,50)
1-3	19	28	1,30	(0,64-2,64)
>3	23	25	1,46	(0,69-3,09)

## Resultados

En la tabla 39, las medidas de efecto no fueron estadísticamente significativas para los diferentes fármacos estudiados, excepto para los salicilatos (AAS y salicilamida) que se asociaron con un ligero aumento de riesgo de IRT.

*Tabla 39 Riesgo de IRT asociado a la exposición crónica de AINE y/o analgésicos (estudio 1997)*

	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR (IC 95%)
Pirazonas	34	51	1,03 (0,60-1,76)
Salicilatos	81	94	1,56 (1,05-2,30)
Paracetamol	18	31	0,80 (0,39-1,63)
AINE	37	51	0,94 (0,57-1,56)
Combinaciones con fenacetina	7	9	1,22 (0,33-4,56)
Combinaciones con cafeína	38	48	1,11 (0,86-2,30)
Otras combinaciones	12	18	1,09 (0,48-2,47)

Como se puede apreciar en la tabla 40, en el grupo farmacológico de los salicilatos hubo un aumento del riesgo de IRT estadísticamente significativo con las dosis acumuladas superiores a 3 Kg y una duración de la exposición mayor a cinco años.

En el resto de grupos farmacológicos, no hubo un aumento del riesgo de IRT estadísticamente significativo, según la dosis acumulada y la duración de la exposición.

*Tabla 40 Riesgo de IRT asociado a la exposición crónica de salicilatos según la duración y la dosis acumulada (estudio 1997)*

	Casos n	Controles n	OR	(IC 95%)
<b>Duración (años)</b>				
≤1 año	19	23	1,24	(0,60-2,57)
>1-5 años	21	33	1,37	(0,72-2,61)
>5 años	37	36	2,07	(1,16-3,70)
<b>Dosis acumulada (kg)</b>				
<1	50	74	1,38	(0,84-2,29)
1-3	14	19	1,94	(0,84-4,45)
>3	17	17	2,67	(1,03-6,93)

***Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y AINE en los diferentes grupos diagnósticos de enfermedad renal***

El riesgo de IRT de los pacientes expuestos a AINE y/o analgésicos según la patología renal primaria estuvo aumentado en la IRC mixta, en la diabética y en la vascular, aunque los intervalos de confianza no fueron estadísticamente significativos, como se puede observar en la tabla 41.

*Tabla 41 Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y/o AINE según el grupo diagnóstico de enfermedad renal (estudio 1997)*

	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR	(IC 95%)
Vascular	47	58	1,40	(0,78-2,52)
Glomerulonefritis	10	28	0,47	(0,20-1,13)
Desconocida	15	23	1,43	(0,60-3,39)
Intersticial	14	19	0,80	(0,30-2,18)
Diabética	17	18	3,15	(0,48-20,86)
Poliquistosis	8	13	0,98	(0,34-2,82)
Mixta	6	2	10,71	(0,94-121,7)

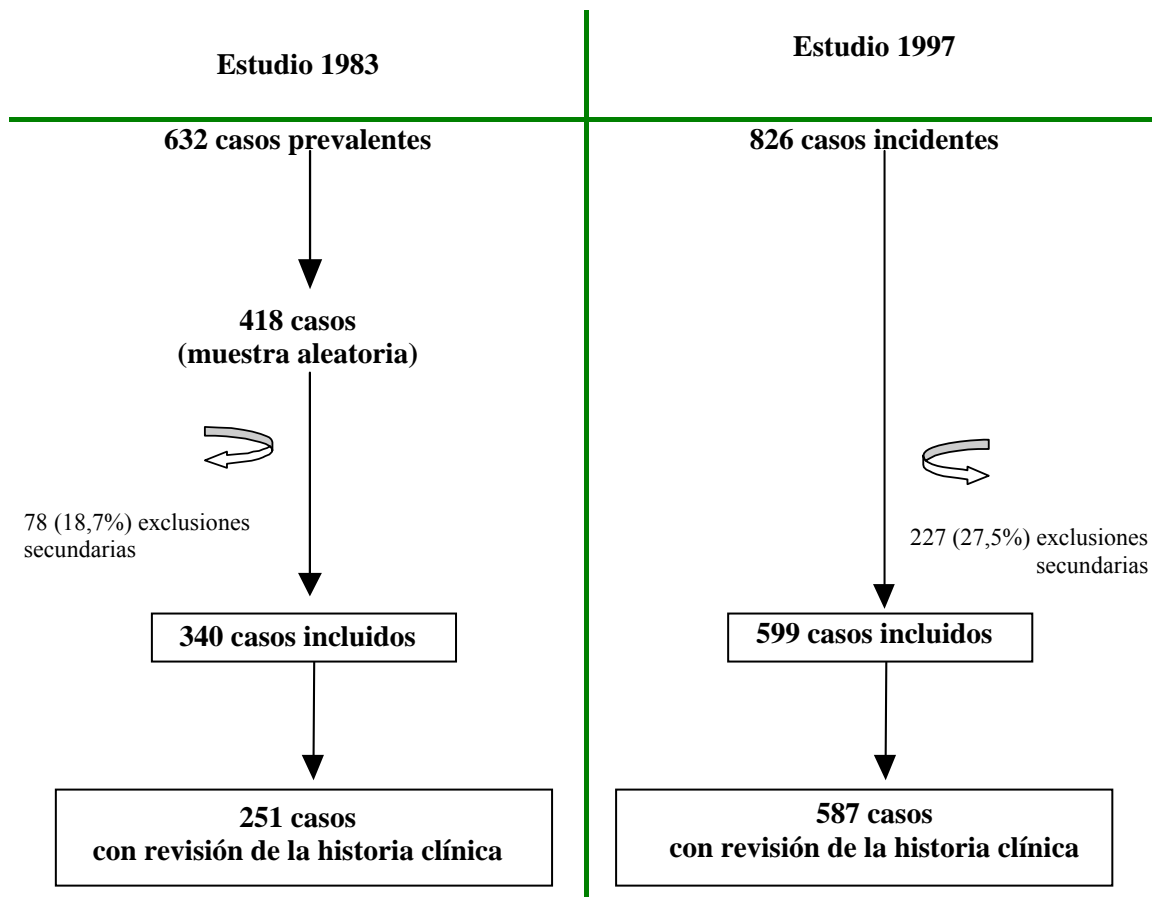
Nota: para 11 pacientes no se pudo determinar el grupo diagnóstico porque la historia clínica no estuvo disponible

### 3.2 Comparación de los dos estudios (1980-83 y 1995-97)

Como se observa en la figura 5, en el estudio de 1983 se seleccionaron aleatoriamente 418 casos de los 632 casos que estaban en hemodiálisis crónica en el área de estudio, de los que se incluyeron 340 casos (81,4%). En el estudio de 1997, se seleccionaron todos los casos (826) que iniciaron diálisis durante el período de estudio, de los que se incluyeron 599 (72,5%).

Figura 5

Identificación y selección de los casos de ambos estudios





### 3.2.1 Identificación y selección de los casos

#### 3.2.1.1 Fuente de selección de los casos

El número de centros de diálisis participantes en el segundo estudio fue mayor que en el primero y también aumentó el número de pacientes incluidos en algunos de los centros que ya participaron en el estudio de 1983 (tabla 42).

Tabla 42 Distribución de los casos según la Unidad de Diálisis

Centro de diálisis	Estudio 1983		Estudio 1997	
	n	(%)	n	(%)
Centro de Diálisis Bonanova	-		37	(6,2)
Centro de Diálisis de Mataró	-		30	(5,0)
Centro de Diálisis Diagonal	-		35	(5,8)
Centro de Hemodiálisis Verdum	27	(7,9)	13	(2,2)
Centro Nefrológico del Baix Llobregat	-		73	(12,2)
Centro Nefrológico Virgen de Montserrat	-		30	(5,0)
CETIRSA	41	(12,1)	87	(14,5)
Clínica Nephros	143	(42,1)	15	(2,5)
Fundación Puigvert/ Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	17	(5,0)	22	(3,7)
Clínica Rotellar	26	(7,6)	35	(5,8)
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	14	(4,2)	18	(3,0)
Hospital Cruz Roja	-		40	(6,7)
Hospital de Sant Gervasi	-		10	(1,7)
Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona	-		17	(2,8)
Hospital de Ntra. Sra. del Mar	-		4	(0,7)
Hospital Universitario Príncipes de España	9	(2,6)	26	(4,3)
Hospital Vall d'Hebron	26	(7,6)	59	(9,8)
Instituto Médico de Barcelona	37	(10,9)	19	(3,2)
Instituto Nefrológico de Barcelona	-		19	(3,2)
Instituto Nefrológico de Hospitalet	-		10	(1,7)
Total	340	(100)	599	(100)

### 3.2.1.2 Características sociodemográficas de los casos

#### Edad

La mediana (mín., máx.) de edad de los casos del primer estudio fue de 48,0 años (18,0, 82,0) y la del segundo estudio fue de 64,5 años (14,7, 88,8). La tabla 43 muestra la diferente distribución de los casos por intervalos de edad en el primero y en el segundo estudio, que fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ). En el primer estudio, el 40% de los pacientes tenían menos de 40 años y en cambio el 48,3% de los del segundo estudio eran mayores a 64 años.

Tabla 43 Distribución de los pacientes por intervalos de edad

Edad (años)	Estudio 1983 N=340		Estudio 1997 N=599	
	n	(%)	n	(%)
14-44	136	(40,0)	96	(16,0)
45-64	178	(52,4)	214	(35,7)
> 64	26	(7,6)	289	(48,3)

#### Edad y sexo

Existió un predominio de hombres en ambos estudios siendo la proporción del 60,9% en el primer estudio y del 67,8% en el segundo.

En el primer estudio, los hombres (N: 207) fueron más jóvenes que las mujeres (N: 133), siendo la mediana (mín., máx.) de 46 (18, 78) y 52 (18, 82) años respectivamente, ( $p=0.001$ ). Mientras que en el segundo estudio no hubieron diferencias de edad entre hombres y mujeres, siendo la mediana de 64 (16, 89) y 64 (16, 87) años respectivamente.

**Nivel de estudios**

Una proporción superior de casos (26,2%) del primer estudio realizó más estudios de bachillerato y universitarios que los controles (11,9%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (tabla 44).

En el segundo estudio no hubo diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al nivel de estudios.

En comparación con el primer estudio, el segundo estudio tuvo proporcionalmente más casos con estudios primarios ( $p = 0.018$ ) y más controles con estudios superiores ( $p < 0.001$ ) (tabla 44).

*Tabla 44 Distribución del nivel de estudios en casos y controles*

Nivel de estudios	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Estudios primarios	243	(71,5)	585	(86,9)	479	(80,0)	958	(79,8)
Bachillerato, Universitarios	89	(26,2)	80	(11,9)	120	(20,0)	239	(19,9)
No consta	8	(2,3)	8	(1,2)	0		3	(0,3)
Total	340	(100)	673	(100)	599	(100)	1200	(100)

**3.2.1.3 Diagnóstico de los casos**

A partir de la revisión de las 251 (73,8%) historias clínicas de los 340 casos incluidos en el primer estudio, éstos se clasificaron en cinco grupos diagnósticos de enfermedad renal.

En el segundo estudio se revisaron 587 (97,9%) historias clínicas de los 599 casos incluidos y se clasificaron en siete grupos diagnósticos de enfermedad renal.

Con la finalidad de comparar los dos estudios, los casos del segundo estudio diagnosticados de nefropatía vascular se incluyeron dentro de las nefropatías

intersticiales, mientras que los casos diagnosticados de nefropatía diabética se incluyeron dentro del grupo de las glomerulonefritis (tabla 45).

*Tabla 45 Distribución de los casos según los diagnósticos de patología renal*

	Estudio 1983 n (%)	Estudio 1997 n (%)
Glomerulonefritis	50 (20,0)	164 (28,0)
Nefropatía Intersticial	49 (19,5)	273 (46,5)
Poliquistosis	41 (16,3)	51 (8,6)
Nefropatía Mixta	9 (3,6)	20 (3,4)
Nefropatía Desconocida	102 (40,6)	79 (13,5)
Total	251 (100)	587 (100)

La distribución de los diagnósticos del primer estudio fue diferente de la del segundo estudio ( $p < 0.001$ ). El diagnóstico de nefropatía desconocida fue más frecuente en el primer estudio (40,6%) que en el segundo estudio (13,5%), así como existió más poliquistosis en el primer estudio (16,3%) que en el segundo (8,6%). Sin embargo, el porcentaje de nefropatía intersticial fue mayor en el segundo estudio (46,5%) que en el primero (19,5%).

#### **3.2.1.4 Intervalo de tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis**

En el primer estudio el tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis no se calculó para la totalidad de los casos (340), sino sólo para 244. Esto fue debido a que la fecha de inicio de la diálisis se obtuvo de las historias clínicas que se pudieron revisar (251). Además en siete historias clínicas no existía dicho dato. Sin embargo, en el segundo estudio el tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis se pudo obtener para todos los pacientes a partir de su entrevista.

Como se observa en la tabla 46, el tiempo de evolución de la enfermedad renal crónica desde su diagnóstico hasta el inicio de la diálisis fue significativamente diferente entre

ambos estudios ( $p < 0.001$ ). En el primer estudio, dicho tiempo fue inferior a 5 años para el 86,4% de los casos; mientras que en el segundo estudio, fue inferior a 10 años para el 73,0% de los casos.

*Tabla 46 Tiempo desde la primera manifestación renal al inicio de la diálisis*

Intervalo de tiempo (años)	Casos 1983		Casos 1997	
	n	(%)	n	(%)
0-1	146	(59,8)	117	(19,5)
>1-5	65	(26,6)	194	(32,5)
>5-10	21	(8,6)	126	(21,0)
>10	12	(5,0)	162	(27,0)
Total	244*	(100)	599	(100)

Nota: \*En el primer estudio sólo se obtuvo información de la fecha de inicio de la diálisis en 244 casos

### **3.2.2 Identificación y selección de los controles**

#### **3.2.2.1 Fuente de selección de los controles**

Como se puede observar en la tabla 47 todos los controles del primer estudio fueron escogidos de un único centro, el Hospital Vall d' Hebron (HVH). Mientras que en el segundo estudio el origen de los controles estuvo más diversificado, pues más de la mitad (53,2%) procedieron de diferentes hospitales.

Tabla 47 Procedencia hospitalaria de los controles

	Estudio 1983		Estudio 1997	
	n	(%)	n	(%)
Fundación Puigvert, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo			71	(5,9)
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona			226	(18,8)
Hospital Cruz Roja de Barcelona			100	(8,3)
Hospital Universitario Príncipes de España			144	(12,0)
Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona			44	(3,7)
Hospital de Ntra. Sra. del Mar			55	(4,6)
Hospital Vall d'Hebron	673	(100)	560	(46,7)
Total	673	(100)	1200	(100)

### 3.2.2.2 Diagnóstico de ingreso de los controles

Como se puede observar en la tabla 48, el diagnóstico de ingreso de los controles hospitalarios presenta diferencias estadísticamente significativas entre los dos períodos de estudio ( $p < 0.001$ ). En el primer estudio las patologías que motivaron ingreso en los controles fueron médicas fundamentalmente, mientras que en el segundo fueron quirúrgicas y traumatológicas.

Tabla 48 Distribución de los controles según el diagnóstico de ingreso

Diagnóstico	Estudio 1983		Estudio 1997	
	n	(%)	n	(%)
Médicas	461	(68,5)	101	(8,4)
Cirugía	187	(27,8)	555	(46,3)
Traumatología	25	(3,7)	544	(45,3)
Total	673	(100)	1200	(100)

### 3.2.3 Análisis caso-control

#### 3.2.3.1 Emparejamiento de casos y de controles

Como se observa en la tabla 49, la edad y la distribución por sexo de los casos y los controles fueron similares entre sí, tanto en el estudio de 1983 como en el estudio de 1997.

Tabla 49 Emparejamiento de los casos con los controles por edad y sexo

	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Edad (años) mediana (mín., máx.)	48	(18, 82)	48	(14, 82)	64	(16, 89)	63	(13, 91)
Sexo								
Hombre	207	(60,8)	403	(59,8)	406	(67,8)	812	(67,7)
Mujer	133	(39,1)	270	(40,2)	193	(32,2)	388	(32,3)
Total	340	(100)	673	(100)	599	(100)	1200	(100)

#### 3.2.3.2 Fiabilidad de la entrevista

Al comparar la fiabilidad de la entrevista entre los casos y los controles del primer estudio, ésta fue mayor en los controles que en los casos, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.007$ ). Igualmente sucedió en el segundo estudio ( $p<0.001$ ), cuando se realizó la misma comparación. Es de destacar que la entrevista fue mucho más fiable en el segundo estudio que en el primero (tabla 50), tanto entre los casos ( $p<0.001$ ) como entre los controles ( $p<0.001$ ).

Tabla 50 Fiabilidad de la entrevista

	Estudio 1983		Estudio 1997	
	Casos n (%)	Controles n (%)	Casos n (%)	Controles n (%)
Alta	169 (49,7)	384 (57,1)	485 (81,0)	1094 (91,4)
Media	142 (41,8)	260 (38,6)	99 (16,5)	93 (7,8)
Baja	29 (8,5)	29 (4,3)	15 (2,5)	10 (0,8)
Total	340 (100)	673 (100)	599 (100)	1197 (100)

Nota: En tres pacientes del estudio de 1997, la fiabilidad de la entrevista fue desconocida.

En general, en ambos estudios el porcentaje de entrevistas con fiabilidad baja fue pequeño. A diferencia del primer estudio, en el segundo estudio dichas entrevistas fueron excluidas del análisis de exposición.

### 3.2.3.3 Comparación del riesgo de IRT y uso crónico de analgésicos y/o AINE en ambos estudios

En el primer estudio se entrevistaron 340 casos y 673 controles de los cuales presentaron historia de exposición a analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos según los criterios definidos anteriormente en material y métodos, 70 (20,6%) casos y 59 (8,8%) controles.

De las 251 historias clínicas que se revisaron, se obtuvo información relevante sobre el día índice o inicio de la enfermedad renal. De estas historias clínicas, 48 pertenecían a casos con exposición a los fármacos estudiados. El resto de los casos expuestos en que no fue posible revisar su historia clínica, la información fue incompleta para algunas variables analizadas. Las entrevistas con una baja fiabilidad no fueron motivo de exclusión en el análisis de exposición en el primer estudio.

En el segundo estudio se entrevistaron 599 casos y 1200 controles, de los cuales 16 casos y 10 controles tuvieron una entrevista poco fiable y fueron excluidos del análisis de caso-control. Por tanto, para el análisis sólo se consideraron 583 casos y 1190 controles con entrevista fiable, de los cuales 137 (23,5%) casos y 196 (16,5%) controles



estuvieron expuestos a analgésicos y/o AINE según los criterios del estudio (véase material y métodos). La revisión de la historia clínica fue revisada en casi todos los casos, excepto en 12 casos en los cuales no estuvo disponible.

*Tabla 51 Uso crónico de analgésicos y/o AINE en los dos estudios*

	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Expuestos	70	(20,6)	59	(8,8)	137	(23,5)	196	(16,5)
No expuestos	270	(79,4)	614	(91,2)	446	(76,5)	994	(83,5)
Total	340	(100)	673	(100)	583	(100)	1190	(100)

La exposición fue diferente en el segundo estudio en comparación con el primero, ya que en los casos el porcentaje prácticamente no varió, del 20,6% al 23,5% respectivamente y en cambio, en los controles casi se duplicó, del 9% al 16% respectivamente ( $p < 0.001$ ).

### **3.2.3.4 Características sociodemográficas**

#### ***Edad***

Como se observa en la tabla 52, en el primer estudio la mayor parte de la exposición (30,0% en los casos) se produjo en el intervalo de edad de 46 a 60 años, mientras que en el segundo estudio, los pacientes con mayor edad fueron los que tuvieron una mayor frecuencia de exposición, predominando el intervalo de 61 a 75 años (31,5% en los casos).

## Resultados

*Tabla 52 Distribución de los pacientes expuestos a analgésicos y/o AINE por intervalos de edad*

Edad (años)	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos expuestos		Controles expuestos		Casos expuestos		Controles expuestos	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<=30	50	5 (10,0)	125	3 (2,4)	33	2 (6,1)	67	5 (7,5)
31 - 45	98	17 (17,3)	178	15 (8,4)	67	11 (16,4)	138	12 (8,7)
46 - 60	140	42 (30,0)	242	32 (13,2)	143	21 (14,7)	307	43 (14,0)
61 - 75	49	5 (10,2)	123	8 (6,5)	260	82 (31,5)	516	99 (19,2)
> 75	3	1 (33,3)	5	1 (20,0)	80	21 (26,2)	162	37 (22,8)

Nota: El porcentaje se ha calculado en relación al número total (N) de pacientes de cada grupo de edad.

## Sexo

En ambos estudio, y entre los casos, las mujeres presentaron proporcionalmente más exposición a analgésicos y/ o AINE que los hombres, pero sin diferencias significativas. Sin embargo, en los controles de ambos estudios, las mujeres presentaron proporcionalmente mayor exposición que los hombres siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos estudios ( $p < 0.001$  en el primer estudio;  $p = 0.001$  en el segundo estudio) (tablas 53 y 54).

*Tabla 53 Distribución de la exposición a analgésicos/AINE en los casos y en los controles atendiendo al sexo (estudio 1983)*

	Casos expuestos 1983			Controles expuestos 1983		
	N	n (%)		N	n (%)	
Hombre	207	40 (19,3)		403	19 (4,7)	
Mujer	133	30 (22,5)		270	40 (14,8)	
Total	340	70 (20,6)		673	59 (8,8)	

*Tabla 54 Distribución de la exposición a analgésicos/AINE en los casos y en los controles atendiendo al sexo (estudio 1997)*

	Casos expuestos 1997			Controles expuestos 1997		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Hombre	396	86	(21,7)	807	113	(14,0)
Mujer	187	51	(27,3)	383	83	(21,7)
Total	583	137	(23,5)	1190	196	(16,5)

### ***Nivel de estudios***

En ambos estudios la mayoría de los pacientes tuvieron educación primaria como se observa en la tabla 55. La distribución de la exposición en el estudio de 1983, fue similar entre los casos con estudios primarios y los casos con estudios superiores, sin diferencias significativas. Sin embargo, la exposición entre los controles fue diferente según el nivel de educación, pues hubo mayor proporción de controles expuestos con estudios primarios que controles expuestos con estudios superiores ( $p=0.009$ ).

En el segundo estudio, hubo más casos con estudios primarios que secundarios ( $p=0.003$ ). Igualmente sucedió en la distribución de la exposición de los controles según el nivel de educación ( $p=0.042$ ).

Al comparar la distribución de la exposición entre los casos de ambos estudios según el nivel de educación, no existieron diferencias significativas. Sin embargo, sí que existieron diferencias significativas al comparar los controles de ambos estudios entre sí, pues la proporción de controles expuestos en el estudio de 1997 fue superior al estudio de 1983, tanto en el grupo con estudios primarios como en el grupo con estudios secundarios ( $p<0.001$ ).

Tabla 55 Distribución del nivel de educación según la exposición

Educación	Estudio 1983					Estudio 1997						
	Casos expuestos			Controles expuestos		Casos expuestos			Controles expuestos			
	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Primaria	243	52	(21,4)	585	57	(9,7)	355	99	(27,8)	752	137	(18,2)
Superior	89	17	(19,3)	80	1	(1,3)	228	38	(16,6)	435	59	(13,6)
Total	332	69	(20,7)	665	58	(8,7)	583	137	(23,5)	1187	196	(16,5)

Nota: La población analizada ha sido la que disponía información sobre los estudios recibidos. El nivel de educación Superior incluyó Bachillerato, Formación Profesional y/o Universidad. El nivel de estudios fue desconocido en un caso expuesto y en un control expuesto del estudio de 1983.

### 3.2.3.5 Exposición de la población según los antecedentes patológicos

En la tabla 56 se describe la distribución de los antecedentes patológicos antes del inicio de la enfermedad renal o día índice para casos y controles expuestos de ambos estudios. En el primer estudio se observa que los antecedentes más frecuentes en los casos fueron la HTA, la cefalea, la infección urinaria, la artritis y la gota. Al comparar los casos con los controles, los casos presentaron más HTA y cefalea, y tuvieron menos antecedentes de ulcus que los controles expuestos, diferencias estadísticamente significativas.

En el segundo estudio se observa que en los casos expuestos los antecedentes más frecuentes fueron la HTA, la diabetes, la litiasis y la infección urinaria. Al comparar los casos con los controles, los casos expuestos presentaron más HTA, diabetes y gota, y tuvieron menos antecedentes de ulcus que los controles expuestos.

Al comparar el número de antecedentes patológicos que tenían los pacientes expuestos antes del inicio de la enfermedad renal, se observa que eran más numerosos en el segundo estudio que en el primero, tanto en los casos como en los controles.

Tabla 56 Exposición en los casos y en los controles según los antecedentes patológicos

Antecedentes patológicos	Estudio 1983			Estudio 1997		
	Casos (N=70)		p	Casos (N=137)		p
	n	(%)		n	(%)	
HTA	28	(40,0)	<0.001	70	(51,0)	<0.001
Litiasis	6	(8,6)		31	(22,6)	ns
Diabetes	1	(1,4)		34	(24,8)	<0.001
Infección urinaria	15	(21,4)	ns	31	(22,6)	ns
Gota	7	(10,0)		23	(16,8)	0.001
Cardiopatía isquémica	1	(1,4)		20	(14,6)	ns
Adenoma de próstata	0			8	(5,8)	ns
Tumor urogenital	-			7	(5,1)	ns
Artritis	10	(14,3)	ns	-		
Cefalea	45	(64,3)	0.035	49	(35,8)	ns
Úlcus	4	(5,7)	0.016	20	(14,6)	0.007
Arteriopatía	-			6	(4,4)	
AVC	-			10	(7,3)	ns
Aneurisma de Aorta	-			2	(1,5)	
Enfermedad Sistémica	-			1	(0,7)	
Tuberculosis renal	2	(2,8)		7	(5,1)	ns

Nota: El porcentaje de pacientes se ha calculado considerando como denominador el total de expuestos por grupo (N).

### 3.2.3.6 Tiempo desde la primera manifestación renal y el inicio de la diálisis

El tiempo desde la primera manifestación renal y el inicio de la diálisis se ha calculado como indicador del tipo de evolución de la enfermedad renal crónica antes de la diálisis (tabla 57).

*Tabla 57 Tiempo desde la primera manifestación renal hasta la diálisis en los casos expuestos*

Intervalo (años)	Estudio 1983		Estudio 1997	
	n	(%)	n	(%)
0-1	19	(27,2)	10	(7,2)
1-5	22	(31,5)	30	(21,9)
5-10	4	(5,7)	17	(12,4)
10-20	2	(2,8)	27	(19,7)
>20	0		53	(38,7)
Desconocido	23	(32,8)	0	
Total	70	(100)	137	(100)

Como se observa en la tabla 57 existieron diferencias entre ambos estudios, ya que el 58,7% de los pacientes del primer estudio presentaron su primera manifestación renal en los 5 años anteriores al inicio de la diálisis, mientras que para el segundo estudio fueron el 29,1%. Además, en el estudio de 1983 hubo un 32,8% de casos en los que no se pudo calcular el intervalo de tiempo desde la primera manifestación renal hasta el inicio de la diálisis por falta de la información necesaria.

### 3.2.3.7 Tiempo desde la primera exposición a analgésicos/AINE y el inicio de la diálisis

Se ha calculado el período de tiempo desde la primera exposición a analgésicos y a AINE de los casos hasta el inicio de la diálisis, con la finalidad de explorar las características de la exposición previa al inicio de la insuficiencia renal terminal que pudieran explicar diferencias de riesgos asociados a ambos estudios.

En el primer estudio sólo se ha podido realizar este cálculo para 48 (68,6%) casos de los 70 casos expuestos, de los cuales se conocía la fecha de la primera exposición a analgésicos y/o AINE y la fecha de inicio de la diálisis a partir de la revisión de la historia clínica. Mientras que para el segundo estudio, el cálculo se ha realizado para la totalidad de los expuestos.

La tabla 58 muestra la distribución del tiempo transcurrido entre la primera exposición a analgésicos y AINE hasta el inicio de la diálisis, siendo en los dos estudios muy similar.

*Tabla 58 Intervalos de tiempo transcurrido desde la primera exposición a analgésicos /AINE hasta la diálisis*

Intervalo (años)	Estudio 1983		Estudio 1997	
	n	(%)	n	(%)
0-1	1	(1,4)	2	(1,5)
1-5	5	(7,1)	13	(9,5)
5-10	9	(12,9)	25	(18,2)
10-20	12	(17,2)	30	(21,9)
>20	21	(30,0)	67	(48,9)
Desconocido	22	(31,4)	0	
Total	70	(100)	137	(100)

En el 30% de los casos expuestos del primer estudio y casi en la mitad de los casos expuestos en el segundo estudio, iniciaron su exposición a analgésicos y/o AINE en el período anterior a los 20 años del inicio de la diálisis (tabla 58).

### **3.2.3.8 Motivos de exposición**

El motivo más importante de consumo de analgésicos en los casos del primer estudio fue la cefalea o migraña (67,7%), seguida del dolor muscular y óseo (23%). En el segundo estudio fueron también las indicaciones principales con una frecuencia de un 36,2% y un 35,3% respectivamente; es de destacar también, aunque con menor importancia, la indicación cardiovascular (15,0%).

En los controles el motivo de consumo más importante en el primer estudio fue la cefalea o migraña (46,8%), mientras que en los controles del segundo estudio fue el dolor muscular y óseo (43%).

Tabla 59 Distribución de los motivos de consumo de analgésicos

Indicaciones del consumo de analgésicos y AINE	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cefalea / Migraña	109	(67,8)	64	(46,8)	75	(36,2)	99	(32,3)
Dolor muscular y óseo	37	(23,0)	52	(38,0)	73	(35,3)	130	(42,3)
Cardiovascular	-		-		31	(15,0)	24	(7,8)
Malestar y fatiga	2	(1,2)	7	(5,1)	6	(3,0)	15	(4,9)
Depresión, insomnio	0		2	(1,4)	2	(0,9)	7	(2,3)
Infección	7	(4,3)	1	(0,7)	3	(1,4)	9	(2,9)
Otros	6	(3,7)	11	(8,0)	17	(8,2)	23	(7,5)
Total	161	(100)	137	(100)	207	(100)	307	(100)

Nota: Un mismo paciente pudo tener más de un motivo de indicación de analgésicos y/o AINE.

### 3.2.3.9 Exposición a analgésicos y AINE por grupo diagnóstico de los casos

En la tabla 60 se puede observar la distribución de la exposición a analgésicos / AINE en las diferentes categorías diagnósticas de ambos estudios.

Tabla 60 Exposición por grupo diagnóstico de los casos

Nefropatía	Estudio 1983						Estudio 1997					
	Casos			Controles			Casos			Controles		
	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Glomerulonefritis	50	6	(12,0)	100	2	(2,0)	164	30	(18,3)	328	51	(15,5)
Intersticial	49	10	(20,4)	98	6	(6,1)	273	67	(24,5)	548	93	(16,9)
Mixta	9	1	(11,1)	18	1	(5,5)	20	6	(30,0)	40	2	(5,0)
Poliquistosis	41	6	(14,6)	52	16	(30,7)	51	8	(15,7)	102	15	(14,7)
Desconocida	102	25	(24,5)	204	15	(7,4)	79	20	(25,3)	158	30	(18,9)

Nota: El porcentaje se ha calculado en relación al número total (N) de pacientes para cada grupo diagnóstico. En el estudio de 1983 sólo se clasificaron 251 casos en categorías diagnósticas, de los cuales 48 estuvieron expuestos, mientras que en el estudio de 1997 se clasificaron 587 casos, de los cuales 131 estuvieron expuestos. La nefropatía vascular del segundo estudio se ha incluido dentro de la categoría diagnóstica de nefropatía intersticial y la nefropatía diabética en la de glomerulonefritis.



La exposición a analgésicos y/o AINE en las diferentes categorías diagnósticas de los casos en los dos estudios fue similar en la nefropatía desconocida y en la poliquistosis, mientras que la exposición a dichos fármacos en la GMN, en la nefropatía intersticial y en la nefropatía mixta fue mayor en el estudio de 1997.

En el segundo estudio, la exposición en los controles apareados a los casos de cada categoría diagnóstica ha aumentado con respecto al primer estudio, excepto en la nefropatía mixta que se ha mantenido similar y en la poliquistosis que ha disminuido.

### **3.2.3.10 Exposición a analgésicos y/o AINE de los controles según su diagnóstico de ingreso hospitalario**

En el estudio de 1983 la exposición a analgésicos y/o AINE fue inferior en los controles que ingresaron por motivos quirúrgicos (5,9%) que en los que ingresaron por motivos médicos (9,8%) o traumatológicos (12,0%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 61).

*Tabla 61 Distribución de los controles expuestos a analgésicos y/o AINE según el diagnóstico de ingreso*

	Estudio 1983			Estudio 1997		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Cirugía general y especializada	187	11	(5,9)	555	88	(15,8)
Traumatología	25	3	(12,0)	544	86	(15,8)
Médicas	461	45	(9,8)	101	22	(21,8)
Total	673	59	(8,8)	1200	196	(16,3)

Nota: El porcentaje se ha calculado con respecto al número total (N) de pacientes para cada grupo diagnóstico.

En el estudio de 1997, la exposición a analgésicos y/o AINE fue inferior en los pacientes que ingresaron por patologías quirúrgicas (15,8%) o traumatológicas (15,8%) que en los que ingresaron por patologías médicas (21,8%), aunque estas diferencias tampoco fueron significativas (tabla 61).

## Resultados

Al comparar ambos estudios entre sí, hubieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la exposición en los grupos diagnósticos de cirugía ( $p < 0.001$ ) y de patologías médicas ( $p = 0.001$ ) que tuvieron mayor exposición en el estudio de 1997 que en el de 1983. No existieron diferencias significativas en la exposición entre ambos estudios en el grupo diagnóstico de patologías traumatológicas.

### 3.2.3.11 Exposiciones a más de un principio activo

El número de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos consumidos por paciente en el primer estudio fue mayor en los casos que en los controles, mientras que en el segundo estudio fue similar en los casos y en los controles (tabla 62).

Tabla 62 Número de analgésicos y/o AINE consumidos por paciente

Número de fármacos	Estudio 1983				Estudio 1997			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1	38	(54)	34	(58)	87	(63)	131	(67)
2	11	(16)	8	(13)	32	(23)	34	(17)
≥3	9	(13)	1	(2)	18	(14)	31	(16)
Desconocido	12	(17)	16	(27)	0		0	
Total	70	(100)	59	(100)	137	(100)	196	(100)

Nota: En el estudio de 1983 se desconoció el número de analgésicos/AINE en 12 casos y en 16 controles expuestos.

Como se puede observar en la tabla 62 más de la mitad de los pacientes en ambos grupos estuvieron expuestos solo a un analgésico, especialmente en el segundo estudio.

En el primer estudio, 20 casos y 9 controles estuvieron expuestos a combinaciones simultáneas de dos o más principios activos (contuvieran o no fenacetina), esto representó el 28,6% de los casos expuestos y el 15,2% de los controles expuestos, respectivamente. En el segundo estudio, 19 casos expuestos y 27 controles estuvieron expuestos a combinaciones de analgésicos y/o AINE (contuvieran o no fenacetina), y representó el 13,9% y el 13,8% de los expuestos, respectivamente.

### **3.2.3.12 Estimación del riesgo de IRT asociado al uso de analgésicos y AINE**

Para la estimación de riesgo de IRT asociado a analgésicos y/o AINE, del primer estudio se consideraron todos los pacientes que reunían los criterios de exposición del estudio, es decir los que habían tenido un consumo diario o a días alternos durante 30 o más días de analgésicos. No fue un criterio de exclusión la fiabilidad de la entrevista, por tanto los pacientes evaluados fueron 340 casos y 673 controles, de los cuales existían 70 (20,6%) y 59 (8,8%) pacientes con exposición, respectivamente.

La estrategia de análisis de regresión logístico condicionado del segundo estudio ya ha sido descrita anteriormente. Como resultado de dicha estrategia se analizaron 520 casos y 982 controles, de los cuales cumplieron los criterios de exposición 122 (23,5%) casos y 166 (16,9%) controles.

#### ***Variables clínicas incluidas en el modelo multivariado de regresión logístico condicionado en ambos estudios***

Las variables clínicas que se consideraron en el modelo de regresión logístico condicionado en el primer estudio fueron la cefalea, la hipertensión, la artritis, la diabetes y la litiasis renal, siempre y cuando su diagnóstico fuera previo a la fecha del inicio de la insuficiencia renal crónica.

Aplicando dicho modelo se encontró una asociación significativa entre la insuficiencia renal crónica y la historia previa de hipertensión arterial (OR: 5,48, IC95% 2,23-13,46). Se encontró una asociación en el límite de la significación estadística con la historia previa de litiasis renal (OR: 3,50, IC95% 0,95-12,92). No se encontró una asociación significativa con los antecedentes de cefalea (OR: 1,38, IC95% 0,69-2,75), diabetes (OR: 0,82, IC95% 0,16-4,18), ni artritis (OR: 0,83, IC95% 0,35-1,95).

Las variables clínicas del estudio de 1997 incluidas en el modelo de regresión logístico condicionado, ya se han descrito anteriormente. A modo de recordatorio y

## *Resultados*

resumidamente, dichas variables fueron la hipertensión arterial, la arteriopatía periférica, la diabetes, la gota, la litiasis renal y el consumo de tabaco.

### ***Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y AINE***

Como se observa en la tabla 63 en el primer estudio existió una asociación estadísticamente significativa de la exposición crónica de cualquier tipo de analgésico con la IRT. Sin embargo no ocurrió lo mismo en el segundo estudio. Estas diferencias se mantuvieron cuando se analizó la exposición según la duración de la misma y las dosis acumuladas en el primer estudio. Aunque, en el segundo estudio no existió una asociación estadísticamente significativa con la dosis y la duración.

Al analizar la asociación de IRT con la exposición crónica a los analgésicos se observa que fue diferente en el primer y segundo estudio (tabla 64). En el primer estudio existió una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a AAS, a combinaciones con fenacetina y a otras combinaciones de analgésicos sin fenacetina con la IRT. En el segundo estudio sólo existió asociación estadísticamente significativa con la exposición a AAS, aunque ésta fue menor que en el primer estudio.

Ocho casos y 9 controles del primer estudio, estuvieron expuestos a cafeína asociada a analgésicos, mientras que en el segundo estudio estuvieron expuestos, 38 casos y 48 controles. En ambos estudios, no hubo diferencias significativas en el uso de cafeína asociada a analgésicos entre casos y controles.

### ***Estimación del riesgo de IRT asociado al uso crónico de AAS***

Los dos estudios hallaron una asociación significativa entre la exposición crónica a AAS y la IRT, si bien en el segundo estudio la estimación del riesgo fue inferior (OR: 1,56, IC95% 1,05-2,30) a la del primer estudio (OR: 2,54, IC95% 1,24-5,20).

En el segundo estudio se profundizó en el análisis de esta asociación y mostró cierta consistencia por los siguientes motivos:

- a) Cuando la definición de exposición fue ampliada a un uso mínimo de AAS durante 6 o más meses en cualquier momento de la vida del paciente antes del inicio de la insuficiencia renal el OR fue de 1,88 (IC95% 1,22-2,87)
- b) Cuando no se consideró la exposición en los dos años previos al inicio de la insuficiencia renal, el OR fue de 1,57 (IC95% 1,03-2,38).

Además, esta asociación estaba relacionada con la dosis acumulada y con el tiempo de exposición, es decir con dosis acumuladas superiores a 3kg y el consumo durante más de 5 años mostraron una asociación significativa del AAS con la IRT, OR: 2,67 (IC95% 1,03-6,93) y OR: 2,07 (IC95% 1,16-3,70), respectivamente.

El OR del AAS en las indicaciones de profilaxis cardiovascular y como analgésico y/o AINE fue similar, indicando la ausencia de confusión en la estimación del efecto debido a la indicación:

- a) Uso del AAS como antiagregante plaquetario con dosis diarias consumidas inferiores a 500 mg, OR:1,54 (IC95% 0,73-3,11)
- b) Uso del AAS como analgésico o antiinflamatorio con dosis diarias superiores a 500 mg, OR:1,54 (IC95% 0,98-2,44)

Por otro lado se investigó la relación del AAS con la IRT en la nefropatía vascular. Para ello se agruparon los casos diagnosticados de enfermedad renal vascular (N: 197), con los casos diagnosticados de nefropatía mixta que tenían uno de los diagnósticos de nefropatía vascular (N: 14). El riesgo de asociación del AAS con la IRT fue estadísticamente significativo, OR: 2,35 (IC95% 1,17-4,72).

Asimismo, se analizó la asociación del AAS con la IRT en los pacientes con antecedentes de diabetes y de hipertensión arterial previos al inicio de la IR y definidos según la entrevista. Presentaron antecedentes de diabetes previa al inicio de insuficiencia renal, 94 casos y 76 controles, de los cuales tuvieron información completa para el análisis de regresión logístico condicionado, 85 casos y 71 controles. Se realizó un análisis no condicionado, pero controlado por sexo, edad y duración de la enfermedad y mostró una asociación del AAS con la IRT, OR: 3,5 (IC95% 1,09-11,28).

## *Resultados*

Presentaron antecedentes de hipertensión arterial previa al inicio de insuficiencia renal, 202 casos y 185 controles, de los cuales tuvieron información completa para realizar el análisis de regresión logístico condicionado, 186 casos y 175 controles. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso del AAS y la IRT en estos pacientes, OR: 1,55 (IC95% 0,87-2,75).

### ***Riesgo de IRT asociado al uso crónico de analgésicos y AINE en los diferentes grupos diagnósticos de enfermedad renal***

En cuanto a la asociación de la exposición según el tipo de nefropatía terminal, el primer estudio presentó una asociación significativa con la glomerulonefritis, la nefropatía intersticial y la nefropatía desconocida. Mientras que en el segundo estudio no hubo asociación entre la exposición con las diferentes nefropatías (tabla 65).

Tabla 63 Riesgo de IRT asociado con el uso de analgésicos y/o AINE según la duración de la exposición y la dosis en ambos estudios

	Estudio 1983			Estudio 1997		
	Casos N=340 n	Controles N=673 n	OR (IC 95%)	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR (IC 95%)
No exposición	270	614	1,0 (categoría de referencia)	398	816	1,0 (categoría de referencia)
Exposición	70	59	2,89 (1,78-4,68)	122	166	1,22 (0,89-1,66)
Duración (años)						
<1	18	21	2,15 (1,12-4,12)	39/517	64/975	0,96 (0,61-1,54)
1-5	15	13	3,43 (1,49-7,89)	33/517	46/975	1,30 (0,75-2,25)
>5	35	25	3,44 (1,98-5,95)	47/517	54/975	1,41 (0,87-2,27)
Dosis acumulada (kg)						
<1	35	26	3,09 (1,77-5,41)	78/506	129/946	1,03 (0,70-1,50)
1-3	7	6	3,20 (1,00-10,26)	19/506	28/946	1,30 (0,64-2,64)
>3	5	3	2,01 (0,39-10,28)	23/506	25/946	1,46 (0,69-3,09)

Tabla 64 Riesgo de IRT asociado con el uso a los diferentes analgésicos y/o AINE en ambos estudios

	Estudio 1983			Estudio 1997		
	Casos N=340 n	Controles N=673 n	OR (IC 95%)	Casos N=520 n	Controles N=982 n	OR (IC 95%)
Pirazolonas	15	13	2,16 (0,87-5,32)	34	51	1,03 (0,60-1,76)
Salicilatos	23	21	2,54 (1,24-5,20)	81	94	1,56 (1,05-2,30)
Paracetamol	-	-	-	18	31	0,80 (0,39-1,63)
AINE	-	-	-	37	51	0,94 (0,57-1,56)
Combinaciones con fenacetina	9	1	19,05 (2,31-157,4)	7	9	1,22 (0,33-4,56)
Combinaciones con cafeína	-	-	-	38	48	1,41 (0,86-2,30)
Otras combinaciones	11	8	2,80 (1,07-7,33)	12	18	1,09 (0,48-2,47)



Tabla 65 Riesgo de IRT asociado con el uso de analgésicos y/o AINE según el diagnóstico específico de enfermedad renal

	Estudio 1983				Estudio 1997			
	N	Casos expuestos n (%)	Controles expuestos n (%)	OR (IC 95%)	N	Casos expuestos n (%)	Controles expuestos n (%)	OR (IC 95%)
Glomerulonefritis	50	6 (12)	2 (2)	10,57 (1,25-89)	165	39 (18)	52 (19)	0,81 (0,42-1,58)
Intersticial	49	10 (20)	6 (6)	3,33 (1,21-9,17)	274	69 (25)	92 (17)	1,13 (0,69-1,84)
Indeterminada	9	1 (11)	1 (6)	2,00 (0,13-31,97)	20	6 (30)	2 (5)	10,71 (0,94-121,7)
Poliquistosis	41	6 (15)	16 (19)	0,71 (0,25-1,97)	51	8 (16)	15 (15)	0,98 (0,34-2,82)
Desconocida	102	25 (24)	15 (7)	5,15 (2,29-11,57)	77	19 (25)	28 (18)	1,43 (0,60-3,39)



### ***3.3 Comparación de ambos estudios con el Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña***

El Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña (“Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña”, RERC) recoge la información de pacientes que inician diálisis en Cataluña, por insuficiencia renal avanzada. Anualmente se calcula la prevalencia y la incidencia de los pacientes que entran en un programa de diálisis, tanto la general como por diagnóstico, de la insuficiencia renal en Cataluña. Dicho registro se estableció oficialmente en el año 1984. En 1984 se recogieron datos de incidencia por diagnósticos de enfermedad renal crónica y de prevalencia de la IRT (ésta fue de 363,3 por millón de población -2.172 casos-), aunque no se disponen de datos de prevalencia específicos por diagnóstico de enfermedad renal. Por ello, no ha sido posible la comparación de los datos de prevalencia del RERC de 1984 por diagnósticos de insuficiencia renal con el estudio de prevalencia de 1980-1983. Sin embargo, se han podido comparar los datos de incidencia del RERC de 1984 con los del RERC de 1996. Se han observado algunos cambios producidos a nivel de los grupos diagnósticos:

- Cuando se comparan los datos de incidencia de los años 1984 y 1996, en el RERC de 1996 hubo un aumento de nefropatía desconocida, nefropatía diabética y nefropatía vascular con respecto al RERC de 1984, mientras que existió una disminución de nefropatía intersticial y poliquistosis. La incidencia de glomerulonefritis prácticamente se mantuvo invariable (tabla 66).

Si se comparan los datos de incidencia del RERC de 1996 y los del estudio de casos y controles de 1995-1997, también existen diferencias entre sí:

- El estudio de casos y controles coincidió con los datos de incidencia del RERC de 1996 en los porcentajes de nefropatía intersticial, glomerulonefritis y poliquistosis, y difirió en los porcentajes de nefropatía desconocida y nefropatía diabética que fueron inferiores, y de la nefropatía vascular que fueron superiores.

Tabla 66 Distribución de los datos de incidencia por diagnósticos de nefropatía terminal en los RERC\* de 1984, de 1996 y del estudio de 1995-1997

	RERC 1984	RERC 1996	Estudio 1995-97
Incidencia por millón de población	72,5	133,8	113,8
Diagnósticos	N = 435 (%)	N = 816 (%)	N = 826 (%)
Nefropatía desconocida	17,2	23,3	13,8
Glomerulonefritis	15,4	15,4	15,5
Nefropatía intersticial	18,0	12,6	12,2
Poliquistosis	11,3	7,7	7,7
Nefropatía vascular	13,8	15,9	31,7
Nefropatía diabética	11,5	18,1	12,6

\*RERC: Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña

Cuando se comparan los datos de incidencia con los de prevalencia del RERC de 1996 por grupos diagnósticos de IRT, se observa que en los datos de prevalencia hubo proporcionalmente más nefropatías glomerulares, intersticiales y poliquistosis y, menos diagnósticos de nefropatía desconocida, vascular y diabetes, que en los datos de incidencia (tablas 66 y 67).

Tabla 67 Distribución de los datos de prevalencia en el RERC de 1996 y del primer estudio

Diagnóstico	Estudio 1983		RERC 1996	
	N = 251	(%)	N=5196	(%)
Nefropatía desconocida	102	(40,6)	987	(19,0)
Glomerulonefritis	50	(20,0)	1242	(23,9)
Nefropatía intersticial	49	(19,5)	837	(16,1)
Poliquistosis	41	(16,3)	566	(10,9)
Nefropatía vascular	-		639	(12,3)
Nefropatía diabética	-		457	(8,8)
Otras	9	(3,6)	468	(9,0)

Si se compara la distribución de los diagnósticos de los datos de prevalencia del RERC de 1996 con los del estudio de casos y controles 1980-1983, se observa que difirieron especialmente en el porcentaje de nefropatía desconocida que fue mayor en el primer estudio (tabla 67).

# *Discusión*

## **4. Discusión**

La presente investigación ha tenido como primer objetivo determinar si la exposición crónica a paracetamol y AINE podía ser un factor de riesgo de IRT en un estudio reciente de casos y controles realizado entre 1995 y 1997, y como segundo objetivo, confirmar los resultados obtenidos en un estudio previo de diseño similar y desarrollado entre 1980 y 1983, que halló una asociación entre el uso crónico de analgésicos y la IRT en el área metropolitana de Barcelona. Además, se han analizado las causas que pudieron condicionar las diferencias de resultados entre ambos estudios, relacionadas con su diseño, su ejecución y las características de la población incluida. La discusión de los resultados se detallará en los apartados siguientes:

### **1. Exposiciones a paracetamol/AINE y riesgo de IRT (estudio de 1997)**

#### **1.1 Uso crónico de paracetamol e IRT**

Entre los analgésicos, el paracetamol figura en las listas de los fármacos más vendidos (Baos, 2001). Su uso tan extendido crea preocupación con respecto a su posible relación con la enfermedad renal ya que es el principal metabolito de la fenacetina, la cual se ha asociado a la IRC (Dubach, 1983; McCredie, 1982; Sandler, 1989) y la IRT (Pommer, 1989). El mecanismo de daño renal del paracetamol es desconocido, aunque se postula que produce toxicidad renal directa cuando se acumula en la médula renal, especialmente si se encuentra de forma desacetilada (Mudge, 1982). Estudios experimentales realizados en animales de laboratorio han mostrado que el paracetamol administrado crónicamente puede producir necrosis renal (Axelsen, 1976; Molland, 1978; Burrell, 1991). No obstante, otros estudios, no han coincidido con estos resultados (Eder, 1964; Furman, 1981).

En el estudio de casos y controles de 1997, la exposición crónica de paracetamol no se asoció con IRT. Este resultado coincide con los de dos estudios epidemiológicos previos, uno de cohortes (Rexrode, 2001; Kurth, 2003) y otro de casos y controles (Murray, 1983); sin embargo, otros cuatro estudios de casos y controles hallaron un riesgo significativamente aumentado de IRC o IRT (Pommer, 1989; Perneger, 1994; Sandler, 1989; Fored, 1991). Esta disparidad de resultados, se podría explicar entre otras

causas porque no se estableció adecuadamente el día índice en algunos de estos estudios y es posible que se produjera un sesgo protopático. En el estudio de Sandler la determinación del día índice fue imprecisa, aunque posiblemente éste fue la fecha del diagnóstico hospitalario de IRC o de fallo renal, y por dicho motivo se incluyeron algunos pacientes con una IRC avanzada. En el estudio de casos y controles de Fored, el día índice se consideró la fecha de la entrevista en pacientes con un nivel de creatinina igual o superior a 4,4 mg/dl en los hombres y 2,8 mg/dl en las mujeres, es decir, con una IRC moderada, por lo que pudo presentar un cierto sesgo protopático a pesar de que se realizó un análisis secundario que descartó la exposición de los 5-10 años antes de la fecha de la entrevista (Fored, 2002). Por otro lado, el día índice en el estudio de Pommer (1989) y Perneger (1994) fue la fecha del inicio del tratamiento renal sustitutivo cuando la insuficiencia renal ya está muy avanzada.

En resumen, la secuencia temporal entre el uso crónico de paracetamol y el inicio de la enfermedad renal no quedó bien establecida en ninguno de los cuatro estudios citados, pudiendo existir un sesgo protopático en todos ellos, y por tanto, siguen existiendo dudas sobre la relación del uso crónico de paracetamol y el riesgo de IRC/IRT.

### ***1.2 Uso crónico de AINE e IRT***

El estudio de 1997 no demostró que la exposición crónica a los AINE pueda ser un factor de riesgo para la IRT. Los tres estudios epidemiológicos que también investigaron la asociación de la exposición crónica a AINE con la IRC o con la IRT (Perneger, 1994; Rexrode-Kurth, 2001, 2003; Sandler, 1989) presentaron resultados diferentes. El estudio de cohortes de Rexrode-Kurth (2001, 2003) no mostró una asociación significativa con la IRC. Sin embargo, el estudio de casos y controles de Sandler (1989) halló una asociación moderadamente significativa del consumo crónico de AINE con la IRC, especialmente en los hombres mayores de 65 años y con antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, uso de diuréticos y edema o insuficiencia cardíaca). El estudio de casos y controles de Perneger (1994), también observó un aumento moderado del riesgo de IRT con exposiciones superiores a 5.000 unidades de AINE. No obstante, ya se ha comentado que ambos estudios pudieron tener un importante sesgo protopático, por lo que la relación entre el uso crónico de AINE y el riesgo de IRC/IRT todavía es una cuestión controvertida.

## **2. Confirmación de los resultados del estudio de 1980-1983**

### **2.1 Uso crónico de cualquier analgésico e IRT**

Al tomar en consideración la exposición crónica a cualquier analgésico y/o AINE, el estudio de casos y controles de 1997 tampoco mostró un riesgo aumentado de IRT. A diferencia del estudio de 1997, en el estudio de 1983 se obtuvo un riesgo moderado de IRT con la exposición crónica a analgésicos en general y que se relacionó también con la duración de su exposición y con la dosis acumulada en el tiempo. También, otros estudios epidemiológicos han observado este aumento del riesgo (Elseviers, 1992; Pommer, 1989; McCredie, 1982; Sandler, 1989) y sólo un estudio de casos y controles no ha demostrado asociación entre la exposición crónica a analgésicos en general y la enfermedad renal crónica (Murray, 1983). Sin embargo, estos estudios, exceptuando el estudio de cohortes de Elseviers (1992), presentan una definición imprecisa o incorrecta del día índice y por tanto sus resultados son cuestionables.

### **2.2 Uso crónico de pirazonas e IRT**

Ninguno de los dos estudios realizados en el área metropolitana de Barcelona, mostró un riesgo significativamente aumentado de IRT con la exposición crónica a las pirazonas. Sólo un estudio de casos y controles ha evaluado el riesgo de este grupo de analgésicos y encontró un riesgo significativamente aumentado de IRT con la exposición crónica de fenazonas aunque en combinación con otros analgésicos o con cafeína (Pommer, 1989). No obstante, el estudio de Pommer (1989) probablemente presentó un sesgo protopático que cuestiona la validez de este resultado.

### **2.3 Uso crónico de ácido acetilsalicílico (AAS) e IRT**

En cuanto al riesgo asociado al uso crónico de AAS, en el estudio de 1997 se observó un ligero incremento del riesgo de IRT, relacionado con la dosis acumulada y la duración del tratamiento. Con dosis acumuladas superiores a 3.000 g y con un consumo superior a cinco años el riesgo fue mayor. El estudio de 1983 había observado también un aumento moderado del riesgo de IRT con la exposición crónica al AAS. No todos los estudios epidemiológicos que han investigado esta asociación con la IRC o la IRT coinciden con estos hallazgos: cuatro estudios no han encontrado ninguna asociación (Rexrode-Kurth, 2001, 2003; Murray, 1983, Perneger, 1994; Sandler, 1989), mientras



que, otros dos estudios de casos y controles la han observado (Pommer, 1989; Fore, 1991). En el estudio de Pommer (1989), sólo las dosis acumuladas superiores a 5.000 g de AAS mostraron un aumento del riesgo de IRT estadísticamente significativo. En el estudio de Fore (1991), cuando se descartó la exposición durante los 10 años previos a la fecha de la entrevista de los pacientes (día índice), sólo se observó un aumento del riesgo de IRC con las dosis acumuladas de 500 a 2999 g de AAS, y no hubo una relación dosis-efecto. En general, exceptuando el estudio de cohortes de Rexrode-Kurth (2001), estos estudios no establecieron correctamente la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad renal crónica y por tanto sus resultados deben interpretarse con prudencia. En el estudio de Rexrode-Kurth (2001) se halló un aumento del riesgo de IRC (aunque no estadísticamente significativo) asociado al uso crónico de AAS en pacientes con antecedentes cardiovasculares, lo que señalaría cierta coincidencia con el estudio de 1997.

En el estudio de 1997, el aumento de riesgo de IRT con la exposición crónica a AAS se mantuvo cuando se realizó el análisis descartando las exposiciones correspondientes a los 2 años previos al día índice. Esto se hizo para evitar cualquier exposición al AAS posterior al inicio de la enfermedad renal. Además, para minimizar el sesgo de información, se incrementó la duración mínima de exposición de 1 a 6 meses y el aumento de riesgo de IRT con la exposición crónica a AAS se mantuvo. Los resultados de estos análisis dan mayor robustez a la asociación observada entre el AAS y la IRT. Además en dicho estudio, en un subanálisis que tuvo en cuenta de forma conjunta los casos de nefropatía vascular y los de nefropatía mixta que tenían como uno de los diagnósticos el de nefropatía vascular, se halló una asociación entre el consumo crónico de AAS y la IRT. Igualmente, en un subanálisis en el que se incluyeron sólo los casos y los controles con antecedentes de diabetes, se encontró una asociación estadísticamente significativa de la exposición crónica del AAS con la IRT. El hallazgo del aumento del riesgo de IRT en pacientes con nefropatía diabética y vascular, que usan de manera crónica el AAS, tiene importancia desde el punto de vista epidemiológico por la prevalencia de la enfermedad diabética y cardiovascular en la población general, y también porque el AAS está indicado en la prevención secundaria de las complicaciones isquémicas cardiovasculares que se pueden producir en estas enfermedades.

Desde los años 80, el AAS se utiliza a dosis bajas (inferiores a 500 mg/d), para la profilaxis de la enfermedad isquémica cardiovascular en pacientes con diabetes, insuficiencia coronaria y antecedentes de ictus (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). A su vez, la diabetes y las patologías cardiovasculares son causa de IRC (Parmar, 2002), por lo que la asociación del AAS con la IRC podría estar confundida por estas indicaciones. En el estudio de 1983, el período de exposición de los pacientes correspondió a la década de los 60 y 70, en la que se desconocían las propiedades del AAS en la prevención de la enfermedad cardiovascular isquémica y no estaba establecida como norma esta indicación. Por tanto, en el estudio de 1983, la patología cardiovascular no actuaría como un factor de confusión. Sin embargo, el estudio de 1997 recogió períodos de exposición en donde ya estaba vigente esta indicación del AAS. Para descartar que pudiera ejercer un efecto de confusión en el estudio de 1997, se estratificó la exposición del AAS según su uso en profilaxis cardiovascular o como analgésico o antiinflamatorio, y no hubo diferencias con el riesgo global de AAS e IRT, por lo que la indicación de uso no parece que actuara como un factor de confusión.

El aumento de riesgo de IRT asociado al consumo crónico de AAS debería de confirmarse en futuros estudios y dilucidarse su importancia en los pacientes con patología vascular isquémica y/o diabetes. Este riesgo debería de considerarse a la luz de los reconocidos beneficios del uso del AAS en estas mismas patologías.

#### ***2.4 Uso crónico de combinaciones de analgésicos e IRT***

En cuanto al riesgo asociado al uso de combinaciones de analgésicos y/o AINE, el estudio de 1997, no halló un aumento del riesgo de IRT con la exposición crónica de combinaciones ya fuera que contuvieran fenacetina o sin ella; sin embargo, en el estudio de 1983, se observó una asociación entre la exposición crónica de cualquier tipo de combinación analgésica (contuviera o no fenacetina) y la IRT.

Los resultados del estudio de 1983 relativos a la asociación de las combinaciones de analgésicos con fenacetina y la enfermedad renal crónica, coinciden con otros estudios epidemiológicos (Dubach, 1983, 1991a; Pommer, 1989; McCredie, 1982; Sandler, 1989; Elseviers, 1995c). Sólo un estudio de casos y controles no halló dicha asociación (Murray, 1983). Sin embargo, únicamente los estudios de cohortes de Dubach (1983,

1991a) y Elseviers (1995c) establecieron una secuencia temporal adecuada entre la exposición estudiada y el inicio de la enfermedad renal crónica. En general se acepta que las combinaciones de analgésicos con fenacetina son nefrotóxicas, sin embargo, a partir de los resultados de los estudios epidemiológicos realizados hasta el presente, es difícil atribuir el daño renal crónico sólo a la fenacetina, pues siempre ha estado combinada con otros analgésicos.

Al igual que el estudio de 1983, otros estudios epidemiológicos también han señalado la existencia de un aumento moderado del riesgo de enfermedad renal crónica y el uso prolongado de combinaciones analgésicas sin fenacetina (McCredie, 1982; Pommer, 1989). El estudio de McCredie (1982), halló un aumento del riesgo de necrosis papilar renal con cualquier dosis de analgésicos combinados sin fenacetina, mientras que el estudio de Pommer (1989) sólo halló una asociación entre la IRT y las dosis acumuladas de 2.000 a 5.000 g de combinaciones analgésicas sin fenacetina. El estudio de Murray (1983) no encontró dicha asociación. Sin embargo, en los estudios citados (McCredie, 1982; Pommer, 1989; Murray, 1983) hubo un sesgo protopático que dificulta cualquier conclusión al respecto.

### ***2.5 Uso regular de analgésicos y riesgo de un determinado tipo de nefropatía crónica***

En el estudio de 1997, cuando la exposición de analgésicos y/o AINE se estratificó según los diferentes diagnósticos de nefropatías crónicas que causan IRT, tampoco se observó un aumento del riesgo de IRT excepto cuando se realizó un subanálisis en el grupo de pacientes con nefropatía vascular y mixta (con uno de los diagnósticos de nefropatía vascular) en el que se encontró un riesgo moderado de IRT asociado a la exposición crónica de AAS. Sin embargo, en el estudio de 1983 se obtuvo un riesgo aumentado de IRT con la exposición crónica a analgésicos en los grupos diagnósticos de glomerulonefritis, nefropatía intersticial y nefropatía desconocida.

Pocos estudios epidemiológicos han investigado sobre la relación entre el uso crónico de analgésicos y/o AINE y el riesgo aumentado de un determinado tipo de nefropatía crónica. El estudio de McCredie (1982) seleccionó pacientes con necrosis papilar renal (NPR) o probable necrosis papilar renal y mostró que el uso crónico de analgésicos se asociaba a un aumento de NPR. El estudio de Fored (1991) realizado en pacientes con

reciente diagnóstico de IRC, también investigó la relación del uso crónico de analgésicos y/o AINE y el riesgo de nefropatía diabética, GMN, nefrosclerosis o nefropatía vascular, enfermedades renales hereditarias, enfermedades sistémicas, vasculitis y otras. Dicho estudio halló un aumento del riesgo entre la exposición crónica de paracetamol y la nefropatía diabética, y además, entre el uso crónico de AAS y todos los grupos diagnósticos de nefropatía crónica estudiados, excepto los grupos diagnósticos de nefropatía crónica secundaria a enfermedades sistémicas y a vasculitis. A pesar de que algunos de los estudios anteriormente citados han hallado una asociación de un determinado tipo de nefropatía crónica y el uso de analgésicos, la falta de criterios diagnósticos homogéneos y las diferencias en el diseño de estos estudios dificultan una conclusión clara al respecto.

### ***2.6 Uso crónico de cafeína e IRT***

En estudios experimentales, la cafeína parece contribuir al daño renal en pacientes con poliquistosis renal (Belibi, 2002) y se ha asociado al daño de la papila renal en combinación con el ácido mefenámico (Champion, 1988).

En los estudios epidemiológicos, sólo los estudios de Pommer (1989) y de Elseviers (1995c) mostraron un aumento del riesgo de IRT con las preparaciones de analgésicos que contenían cafeína, aunque no consideraron otras fuentes de exposición de cafeína como colas y cafés, ni tampoco se evaluó el efecto de los analgésicos en preparaciones con y sin cafeína. Sin embargo, en los estudios de 1983 y de 1997, no hubo asociación entre el consumo de la cafeína asociada a analgésicos y/o AINE y la IRT. Esta discordancia de resultados entre los estudios epidemiológicos podría deberse en parte, a diferencias entre los países en que se realizaron dichos estudios relacionadas con el patrón de consumo de la cafeína asociada a analgésicos. No obstante, es posible que la cafeína por sí misma no sea un factor de riesgo de IRC, sino que sea su capacidad de crear dependencia y su asociación con analgésicos en diferentes especialidades farmacológicas lo que la relaciona con la IRC. Los resultados de los estudios epidemiológicos siguen siendo controvertidos y no hay suficientes pruebas para afirmar que la cafeína es un factor de riesgo de IRC (Dezell, 1998; Fox, 2003; Add Hoc Committee, 2000).

### **2.7 Otros factores de riesgo de IRT no farmacológicos**

En el estudio de 1997, otros factores de riesgo que se asociaron con la presencia de IRT fueron la historia previa de hipertensión arterial, litiasis renal, arteriopatía periférica, diabetes, gota y el consumo de tabaco. En el estudio de 1983, el factor que se asoció de manera significativa con la IRT fue la HTA. En dicho estudio, otros factores de riesgo de IRC como la litiasis renal, diabetes, cefalea y artritis, no mostraron asociación significativa con la IRT. Esta falta de coincidencia entre ambos estudios posiblemente se debió a características diferenciales de la población incluida.

Diversos estudios también coinciden en que la hipertensión arterial (Luke, 1999; Hsu, 2005), la diabetes (DCCT/EDICRG, 2000; Stratton, 2000) y el tabaco (Whelton, 1995) son factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia renal crónica.

El tabaco se ha relacionado con alteraciones renales y con proteinuria en la población general, especialmente en hombres (Briganti, 2002). También, el estudio de casos y controles de McCredie (1982) mostró una asociación entre el consumo de tabaco y la necrosis papilar renal en hombres. Otro estudio de casos y controles halló una asociación débil, aunque estadísticamente significativa, de la IRC y el consumo de más de un paquete al día de tabaco (Ejerblad, 2004). También, dicho estudio observó un aumento del riesgo de nefrosclerosis y glomerulonefritis con el consumo de tabaco. Algunos estudios han hallado un aumento del riesgo de IRT en pacientes fumadores con hipertensión arterial (Whelton, 1995) y también una más rápida evolución a IRT en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2, así como en los no diabéticos (Ruggenti, 2001).

Un estudio realizado en trabajadores del tabaco, sugirió que el contenido en cadmio que contiene la hoja de tabaco podría ser el causante del daño renal (Riza, 2003). En otro estudio observacional (transversal) realizado en Bélgica, que incluyó 1.699 sujetos adultos que no habían tenido exposición laboral al cadmio, se halló una mayor excreción urinaria de cadmio y mayor frecuencia de alteración tubular renal en los sujetos fumadores que en los que nunca habían fumado (Buchet, 1990). Sin embargo, en un estudio de casos y controles, en el cual se estudió la relación entre diversas sustancias de exposición laboral y la IRC, no se halló asociación significativa de la IRC con la exposición de cadmio (Nuyts, 1995).

*En general, existe una falta de concordancia en los resultados de los estudios epidemiológicos que han investigado la asociación del uso crónico de analgésicos y/o AINE con la IRC o IRT. Las limitaciones metodológicas de dichos estudios posiblemente sean las principales causas de la heterogeneidad de sus resultados, siendo la más destacada la ausencia de una relación temporal adecuada entre la exposición y el inicio de la patología renal. Aunque alguno de los estudios lo ha considerado, en general ninguno de ellos ha identificado la enfermedad renal en su inicio de modo que se pudiera identificar de manera fiable la exposición previa a los analgésicos. Por ello, a excepción de los estudios de casos y controles de 1983 y de 1997 que definieron el día índice como la fecha de inicio de la IRC y los estudios de cohortes, la mayoría de los estudios de casos y controles realizados hasta la actualidad, presentan un sesgo protopático. Además existen otros problemas añadidos para interpretar de modo conjunto los resultados de los diferentes estudios. Éstos son la falta de estandarización en la definición de uso regular de analgésicos; sesgos de selección por no identificar a todos los sujetos susceptibles o por presentar un índice de participación bajo; diferencias en la fuente de selección de los casos y de los controles; diferencias en la recogida de la información: algunos estudios junto con la entrevista personal han presentado un catálogo de medicamentos mientras que otros han realizado la entrevista por vía telefónica o han entrevistado a los familiares, lo cual puede dar lugar a un sesgo de información; ausencia de información detallada sobre el uso de analgésicos, como la dosis, la fecha de inicio y la fecha de finalización de la exposición, así como las razones para cambiar de analgésico y/o AINE. Además tampoco se pueden extraer conclusiones claras en la relación dosis-respuesta. Otro aspecto a considerar es la ausencia de ajuste por posibles factores de confusión y por el uso de fenacetina.*

### **3. Diferencias entre los estudios de 1980 y 1997**

Las diferencias halladas en los resultados de los estudios de 1983 y 1997 podrían atribuirse a diversos factores relacionados con el diseño y la ejecución de los estudios:

#### **3.1 Diferencias relacionadas con el diseño:**

##### **3.1.1 Tipo de estudio**

Entre los hechos diferenciales importantes de ambos estudios podemos destacar que el primer estudio fue de prevalencia y el segundo de incidencia. Esto pudo influir en las características de las poblaciones incluidas y también en la existencia de cierto sesgo de selección relacionado con la supervivencia de los casos, como se expondrá a continuación.

En los estudios de prevalencia los pacientes seleccionados son aquellos con mayor supervivencia, ya que los de mayor edad son más vulnerables, mientras que en los estudios de incidencia se incluyen también pacientes graves, con un pronóstico incierto a corto término. Así, la media de edad de los pacientes, en el estudio de 1997, fue superior a la del estudio de 1983 y, el 3,3% de pacientes del estudio de 1997 murió antes de la entrevista mientras que en el estudio de 1983 el porcentaje fue nulo. También la selección de casos prevalentes en el estudio de 1983 e incidentes en el estudio de 1997 pudo dar lugar a diferencias en los diagnósticos de nefropatía crónica de los pacientes y por tanto, que la asociación con analgésicos fuera también diferente. En el estudio de 1983, al ser de prevalencia, la población incluida presentaba nefropatías crónicas de más lenta evolución y con una menor morbilidad asociada. Así las nefropatías más frecuentes (exceptuando la nefropatía de causa desconocida), fueron la glomerulonefritis, la nefropatía intersticial y la poliquistosis, que son de mejor pronóstico (Byrme 1994; Polenakovic, 1999; Perrone 2001). Sin embargo, el estudio de 1997 que incluyó casos de reciente inicio en un programa de diálisis, la población incluida presentaba nefropatías de peor pronóstico y mayor mortalidad (nefropatías diabética y vascular) (Byrme 1994).

Por otra parte, el emparejamiento por edad de los casos con los controles, implicó también que la edad de los controles fuera mayor en el segundo estudio que en el primero, así se puede explicar la mayor morbilidad de los controles del segundo estudio y por tanto, la mayor prevalencia de exposición a los fármacos objeto de estudio. Dado

que la exposición a analgésicos y AINE fue similar entre los casos de ambos estudios, la ausencia de riesgo en el estudio de 1997 se explicaría en parte, por la mayor prevalencia de exposición en los controles del estudio de 1997 comparado con la del estudio de 1983.

Actualmente, en Cataluña se dializan la mayoría de los enfermos en tratamiento renal sustitutivo, aunque es cada vez más frecuente el número de pacientes trasplantados. Así, en el año 1984, los enfermos con un trasplante renal funcionante en Cataluña representaban el 19,3% (420 pacientes) de todos los pacientes con IRT mientras que en el año 1997 fue del 40,6% (2.213 pacientes) ([http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/publicacions/est\\_sanitaries](http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/publicacions/est_sanitaries)). En el estudio de 1983, no se consideró para la inclusión un porcentaje de pacientes prevalentes con IRT y trasplantados, que potencialmente podían haber estado expuestos a analgésicos. Sin embargo, en el estudio de 1997, al ser de incidencia hizo posible que estuvieran representados la mayoría de los pacientes que iniciaron IRT ya que los pacientes candidatos al trasplante se habían de someter a una lista de espera previa al trasplante y por tanto, era obligatoria la diálisis.

De todo ello se deriva que el tipo de estudio (prevalencia/incidencia) condicionó en parte las características de la población seleccionada y pudo influir en los diferentes resultados observados en cuanto a la estimación de la asociación entre los analgésicos y AINE y la patología renal terminal.

### ***3.1.2 Diagnósticos de nefropatía crónica***

Los primeros indicios de nefrotoxicidad crónica de los analgésicos, se relacionaron con la nefritis intersticial (Spühler, 1950, 1953). Desde entonces existe interés en establecer si el consumo crónico de analgésicos y/o AINE se relaciona con algún tipo específico de nefropatía crónica. En el estudio de 1983 hubo asociación entre el uso crónico de analgésicos y los diferentes tipos de nefropatías estudiadas, exceptuando la poliquistosis. Sin embargo, el estudio de 1997 sólo ha mostrado una asociación entre el consumo crónico de AAS y la nefropatía vascular.



En el estudio de 1983, se consideraron cinco categorías diagnósticas, mientras que en el estudio de 1997 se consideraron siete, añadiéndose la nefropatía diabética y la vascular, que en el primer estudio se habían incluido dentro de la glomerulonefritis y nefritis intersticial, respectivamente. Además, los criterios diagnósticos de nefropatías crónicas fueron diferentes entre ambos estudios, pues en el segundo estudio se añadieron más pruebas de imagen complementarias y se realizó un esfuerzo en el diagnóstico para minimizar el porcentaje de nefropatía crónica de origen desconocido. Así, el porcentaje de nefropatía desconocida en el estudio de 1983 fue del 40,6% y en el estudio de 1997 del 13,5%. Posiblemente, en el estudio de 1983 influyó en que los pacientes se diagnosticaban de IRC en estadios avanzados, cuando ya era difícil hallar la causa. Esto podría ser debido a una menor accesibilidad de los pacientes al sistema sanitario y/o a las pruebas diagnósticas.

Al aplicar los criterios diagnósticos en el estudio de 1997, la primera causa de IRT fue la de origen vascular (31,7%), mientras que en el de 1983 fue la glomerulonefritis (20%) si se exceptúa la de causa desconocida. En un estudio de prevalencia de IRC realizado en un área de Atención Primaria de Barcelona, en el que se aplicaron los mismos criterios diagnósticos que en el estudio de 1997, también la causa principal de nefropatía crónica fue la vascular (Cano, 2002). Sin embargo, en el Registro de incidencia de Enfermos Renales de Cataluña (RERC) de 1996, que utilizó los criterios diagnósticos de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA), la primera causa de IRT fue la nefropatía desconocida (23,3%), seguida de la diabética (18,1%) y la vascular (15,9%) (RERC, 1997). Probablemente, la aplicación de unos criterios diagnósticos distintos en estos estudios explica estas diferencias de nefropatía crónica.

La poliquistosis renal fue menos frecuente en el segundo estudio que en el primero, aunque coincidió con los datos del RERC de 1996. Al comparar los datos de incidencia del RERC de 1984 con los de 1996 también se observó un descenso de la poliquistosis renal. Es posible que esto sea debido al diagnóstico cada vez más precoz y a la aplicación de medidas de prevención más adecuadas como la identificación de factores de riesgo de progresión renal, la mejor educación sanitaria de los pacientes y la utilización de tratamientos antihipertensivos más eficaces (Schrier, 2003). También, otra explicación puede ser el aumento progresivo que en los últimos años se ha producido en el número de pacientes que se derivan a trasplante renal en vez de a tratamiento renal

sustitutivo (Perrone, 2001; Abbot, 2002). En Cataluña, el porcentaje de pacientes con poliquistosis renal transplantados pasó de un 6,5% en 1984 a un 16% en 1994 (Torra, 1996).

### **3.1.3 Selección de los casos**

En la definición de los casos de ambos estudios se utilizó un criterio bien definido, pues fueron pacientes con IRT en un programa de diálisis. No obstante, los criterios de inclusión de los pacientes en un programa de diálisis no fueron los mismos en los dos estudios, pues la indicación de someter a un paciente a un programa de diálisis ha variado con los años. Así los pacientes de edad avanzada y con diabetes tipo 2, hace 20 o 30 años tenían un acceso restringido a los programas de diálisis, y actualmente no se excluyen. En el Registro de Enfermos Renales de Cataluña se observa un aumento de la incidencia de pacientes en diálisis durante el período comprendido entre 1984 y el año 2002, fundamentalmente por la inclusión de enfermos cada vez más mayores (RERC, 2002). Esto puede ser debido a que existe un mayor conocimiento de los factores de riesgo de la IRC, los pacientes se diagnostican mejor y se pueden aplicar medidas profilácticas y terapéuticas precozmente, por lo que se retrasa la evolución de la enfermedad renal (Curtis, 2001). Esto, junto con las mejoras técnicas en los procedimientos de tratamiento renal sustitutivo facilita la inclusión de pacientes cada vez más ancianos y explicaría en parte, las diferencias de edad de los pacientes entre uno y otro estudio.

Por otra parte, si la pregunta principal de ambos estudios fue qué relación existía entre el consumo crónico de analgésicos y/o AINE, y la IRT, la población diana era los pacientes con IRT independientemente del tratamiento sustitutivo que recibían. Como sólo se seleccionaron pacientes en diálisis hubo un sesgo de selección de los casos en el estudio de 1983 (explicado en el apartado de la discusión de diseño de los estudios), al no considerar los pacientes que recibieron la otra alternativa terapéutica a la diálisis como es el trasplante renal (19,3% de los pacientes con IRT en 1984) ([http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/publicacions/est\\_sanitaries](http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/publicacions/est_sanitaries); García, 1999). En el segundo estudio, dicho sesgo de selección fue muy bajo, pues el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento renal sustitutivo mediante el trasplante renal fue del 1% (García, 1999).

### **3.1.4 Selección de los controles**

En ambos estudios los controles fueron de origen hospitalario. Esta selección tiene ciertas ventajas pues facilita la logística de los estudios y aumenta la calidad de la información recogida pues el grado de motivación para responder a la entrevista de los controles es similar a la de los casos (también están enfermos y hospitalizados). Pero, puede existir ciertos inconvenientes: los controles hospitalarios pueden tener mayor morbilidad que la población general de la que provienen los casos y un mayor grado de exposición a medicamentos, lo cual puede dar lugar a una menor valoración del riesgo (Grimes, 2005). Sin embargo, esto no explicaría las diferencias entre ambos estudios puesto que los controles en ambos estudios fueron de origen hospitalario.

En ambos estudios se incluyeron pacientes con diversas patologías para minimizar el sesgo de que alguna de ellas estuviera relacionada con la exposición. Dado que es difícil descartar que un diagnóstico de ingreso no esté relacionado con la exposición estudiada, se aconseja incluir varios diagnósticos y de este modo se neutraliza la posible influencia del que pueda estar muy relacionado con la exposición. Esta estrategia de diseño ya ha sido recomendada por otros investigadores (Jick, 1978; Rothman, 1998). No obstante, si alguno de los diagnósticos de ingreso estuviese muy relacionado con la exposición estudiada se habría de excluir del análisis (Rothman, 1998). La exposición a analgésicos y AINE, según el diagnóstico de ingreso hospitalario fue variable en los controles de ambos estudios aunque no llegó a ser significativamente diferente, lo que apoya su validez como grupos diagnósticos de referencia. Sin embargo, en el estudio de 1983, los controles seleccionados tenían diagnósticos de ingreso de medicina interna principalmente y los del estudio de 1997, quirúrgicos y traumatológicos. Estas diferencias de selección en los motivos de ingreso de los controles también pudieron influir en el patrón de exposición a los fármacos de estudio.

Idealmente, al seleccionar a los controles hospitalarios según el motivo de ingreso, se habrían de evitar patologías relacionadas con el consumo de analgésicos y/o AINE, como son, por ejemplo, las enfermedades del tracto gastrointestinal, musculoesquelético, tracto urinario o enfermedades neurológicas cardiovasculares (McLaughlin, 1998). En el estudio de 1997, aunque se incluyeron pacientes con algunas de estas patologías, se escogieron los motivos de ingreso por causas agudas que no

tenían relación con el consumo crónico de analgésicos y/o AINE (como fracturas o apendicitis).

Al comparar los controles de ambos estudios se observó una mayor exposición en los controles del segundo estudio (23,5% frente al 8% ). Posiblemente, los factores que influyeron de modo más importante en el grado de exposición fueron como ya se ha comentado, la mayor edad y morbilidad de los controles del estudio de 1997. Los pacientes del estudio de 1997, de edad más avanzada, tuvieron mayores probabilidades de estar expuestos al consumo de un analgésico y/o AINE durante su vida, que los pacientes de mediana edad del estudio de 1983. También, como los controles son referentes del uso basal de los fármacos en la población de la que proceden los casos, otra causa de aumento de la exposición en los controles del segundo estudio pudo ser el incremento de consumo de analgésicos y/o AINE en la población del estudio de 1997 con respecto a la de 1983.

Existen pocos datos sobre la prevalencia de uso crónico de analgésicos en la población del estudio y todavía menos que se correspondan con el periodo de estudio. Dos estudios realizados en Cataluña en diferentes períodos de tiempo (Toranzo, 1987; Sans, 2002) proporcionan algunos datos al respecto, aunque han utilizado metodologías diversas. Según el estudio de Toranzo (1987) que recogió el consumo crónico de analgésicos de la población de Sabadell en 1984, la prevalencia de uso fue del 2,5%, mientras que en el estudio de Sans (2002) que recogió el consumo regular de analgésicos y AINE de la población de Cataluña entre 1994 y 1996, la prevalencia de uso fue del doble (4,2%). No obstante, es difícil extraer conclusiones acerca del incremento real del uso crónico de analgésicos ya que estos estudios no son totalmente comparables entre sí, pues la definición del uso regular de analgésicos no fue la misma. En el estudio de Toranzo (1987) se definió como el consumo regular de medicamentos al menos una vez a la semana durante más de 3 meses, mientras que en el estudio de Sans (2002) se definió como el uso diario de medicamentos durante las dos semanas previas a la entrevista. Tampoco estos resultados son aplicables a los de los estudios de casos y controles de 1983 y 1997, principalmente porque la definición de exposición fue diferente, los períodos de exposición no coincidieron y porque no utilizaron un catálogo de medicamentos como en el estudio de 1997.

### ***3.2 Diferencias relacionadas con la ejecución del estudio***

#### ***3.2.1 Medidas utilizadas para facilitar el recuerdo de la exposición a analgésicos y/o AINE***

El cuestionario al paciente estuvo apoyado por un listado de medicamentos en el primer estudio, mientras que en el segundo se utilizó un catálogo en color de especialidades farmacéuticas. Estos procedimientos, además de ayudar a sistematizar el cuestionario sobre analgésicos y AINE aplicándose de igual modo a casos y controles, también pudieron ayudar a minimizar el sesgo de información (Schulz, 2002). En otros estudios epidemiológicos se ha comprobado que el porcentaje de medicación recordada a partir de una lista de medicamentos puede ser del 16 al 30% (Cottler, 1984; Mitchell, 1986).

La utilización de un catálogo fotográfico en color en el segundo estudio pudo condicionar un grado mayor de recuerdo de la exposición a analgésicos y/o AINE. Aunque está poco investigado en qué medida esta intervención aumenta la memoria de los sujetos, en un estudio de casos y controles, se observó que la lectura de un listado de medicamentos acompañado de un catálogo fotográfico de éstos, aumentaba en un 6% el recuerdo de los pacientes (Kimmel, 2003).

#### ***3.2.2 Emparejamiento de casos y de controles***

Con la finalidad de obtener una comparación válida entre los grupos de los casos y los controles, en el estudio de 1997, se escogieron controles del hospital de referencia de los casos. Posiblemente como resultado de este emparejamiento, no hubo diferencias en el nivel de educación entre casos y controles.

Sin embargo, en el estudio de 1983, todos los controles hospitalarios procedieron de un mismo centro de financiación pública, mientras que los casos procedieron de diferentes centros (de financiación pública y privada). Esto pudo condicionar diferencias sociodemográficas entre casos y controles e influir en el diferente grado de exposición a analgésicos. Así, los casos tenían un nivel educativo más elevado que los controles y también presentaron mayor grado de exposición que los controles. Este resultado coincide con el de otros estudios en que se relacionó el aumento del uso de analgésicos de la población general con un mayor nivel educacional (Eggen, 1993; Fortuny, 2005).

### **3.2.3 Pérdidas de pacientes**

En ambos estudios, al incluir casos con una patología grave (IRT), hubo un alto porcentaje de exclusiones secundarias (18,6% en el primer estudio y 27,1% en el segundo) que pudo influir en la representatividad de la muestra de los casos y condicionar un cierto sesgo de selección si los casos incluidos diferían en el grado de exposición a los analgésicos y/o AINE en comparación con los casos excluidos. En el estudio de 1997, el porcentaje de pérdidas de los casos, se debió principalmente a la incapacidad física o psíquica del paciente o a su muerte, que imposibilitaron su entrevista, por lo que los casos de peor pronóstico fueron excluidos, especialmente los pacientes de mayor edad (mediana de 68,5 años en los casos excluidos frente a 64,5 años en los incluidos) y con nefropatía diabética (38% de los casos excluidos), con mayor probabilidad de exposición a analgésicos y AINE según se refiere en otros estudios (Al-Windi, 2005; Gross, 2005).

La exclusión de una mayor proporción de casos con enfermedad renal crónica diabética en el estudio de 1997, probablemente se debió a que es una de las nefropatías que tienen peor pronóstico (Serkes, 1990), ya que suele presentar lesiones micro y macroangiopáticas a nivel ocular, digestivo, cardíaco, neurológico y vascular periférico que comportan un riesgo vital *per se*. Se ha descrito que la mortalidad cardiovascular es más alta en la diabetes tipo 2 que en la 1, debido a que la diabetes tipo 2 se diagnostica relativamente tarde cuando se manifiesta con alguna complicación, mientras que la diabetes tipo 1 se diagnostica en su inicio y se pueden aplicar medidas preventivas que retardan la evolución a IRC (Wang, 1996). Además, la presencia de HTA en pacientes con diabetes (tipo 1 y 2) aumenta la progresión de la nefropatía y la morbilidad y mortalidad cardiovascular (Wang, 1996).

### **3.2.4 Fiabilidad de la entrevista**

En el estudio de 1997, la fiabilidad de la entrevista calificada como alta superó el 80% en los casos y en los controles, mientras que en el estudio de 1983, fue muy inferior (el 49,7% de los casos y el 57% de los controles). El mayor grado de recuerdo de la exposición por parte de los pacientes del estudio de 1997 (facilitado por un catálogo fotográfico de medicamentos) pudo influir en la valoración de la fiabilidad de las entrevistas. No obstante, en ambos estudios el grado de fiabilidad fue determinado por

las entrevistadoras de manera subjetiva y no estandarizada. Por lo que estos datos han de ser interpretados con cierta precaución.

#### ***4. Similitudes entre el estudio de 1983 y 1997***

Ambos estudios tuvieron varios puntos en común relacionados con el diseño y la ejecución del estudio.

##### ***4.1 Similitudes relacionadas con el diseño***

###### ***4.1.1 Definición de exposición e indicaciones de uso de analgésicos/AINE***

La definición de la exposición fue común a ambos estudios: uso de analgésicos y/o AINE diariamente o a días alternos durante un mes o más a lo largo de la vida del paciente. En ambos estudios se definió un nivel de exposición suficiente para facilitar el recuerdo aunque mínimo para evitar que la alteración renal asociada al uso de analgésicos y/o AINE se observara sólo en aquellos pacientes que hubieran consumido grandes cantidades de estos medicamentos. Hay que señalar que los motivos principales de exposición en los casos y los controles fueron la cefalea o migraña y el dolor osteomuscular, similares en ambos estudios. Otros estudios también coinciden que estas son las causas principales de exposición a analgésicos en la población general (Eggen, 1993).

Algunos estudios epidemiológicos han considerado como exposición relevante un período mínimo de un mes (Murray, 1983), dos meses (Fored, 1991) o la ingesta de analgésicos en 10 ocasiones o más (Perneger, 1994). Otros estudios han considerado exposiciones más prolongadas, de un año (McCredie, 1983; Sandler, 1989; Pommer, 1989) o de dos años (Steeland, 1990). Ciertos autores (McLaughlin, 1998) opinan que podría ser una limitación establecer un nivel de exposición bajo, ya que aumentaría la probabilidad de que la mayoría de la población haya estado expuesta en algún momento de su vida, y por tanto, el resultado de la comparación de los casos con los controles tendería al valor nulo.

En ambos estudios, también fueron analizadas las dosis acumuladas de analgésicos/AINE en el tiempo y según la duración de su exposición. Sin embargo, los resultados fueron diferentes en los estudios de 1983 y 1997, pues en el primero existió

una asociación de las dosis acumuladas y la duración de la exposición a analgésicos/AINE con la IRT, mientras que en el segundo estudio dicha asociación no se observó y sólo existió para la exposición crónica de AAS.

#### ***4.1.2 Determinación del día índice***

En ambos estudios, el día índice en los casos se consideró como la fecha de la primera manifestación de insuficiencia renal crónica. Los investigadores que determinaron el día índice, desconocían si el caso estaba o no expuesto a los fármacos de interés, para evitar cualquier sesgo de clasificación. En los controles el día índice que se estableció fue el mismo que el de los respectivos casos a los que estaban emparejados.

En el estudio de 1983 cabe considerar que podría haberse producido con mayor facilidad un sesgo protopático ya que el 27% de los casos expuestos fueron diagnosticados de IRC el mismo año del inicio de la diálisis frente al 7% en el estudio de 1997. Un tiempo de evolución de la IRC a IRT, tan corto (inferior a un año), pudo deberse a una enfermedad agresiva en su evolución o a un diagnóstico tardío de la misma, sea por falta de medios diagnósticos, o por falta de accesibilidad a los recursos sanitarios. Probablemente, en el estudio de 1983 fuera esta última causa la que determinó este alto porcentaje de pacientes diagnosticados de IRC el mismo año que iniciaron la diálisis. Como consecuencia del establecimiento del día índice coincidiendo con una fecha tan próxima al inicio de la diálisis, una proporción de los pacientes del estudio de 1983 considerados como expuestos, pudieron consumir analgésicos y/o AINE por síntomas asociados a dicha patología cuando de hecho ya tenían IRC, aunque sin diagnosticar (sesgo protopático). No obstante, este supuesto queda atenuado al considerar que el tiempo transcurrido entre la primera exposición a analgésicos y/o AINE y la fecha del inicio de la diálisis fue muy similar en ambos estudios (si se exceptúa el porcentaje de desconocidos en el estudio de 1983), de tal manera que casi la mitad de los pacientes iniciaron su primera exposición en los 20 años previos al inicio de la diálisis.

Los resultados del estudio de 1997, se vieron reforzados cuando se realizó un subanálisis considerando sólo la exposición anterior a los dos años previos al día índice,



y se comprobó que el sentido de los resultados no se modificaba con respecto a los resultados del análisis general.

A diferencia de los estudios de casos y controles de 1983 y 1997, en la mayoría de estudios de casos y de controles publicados, el día índice se definió como la fecha del inicio de la diálisis de los pacientes (Murray, 1983; Pommer, 1989; Perneger, 1994; Steeland, 1990) o del diagnóstico de necrosis papilar renal (McCredie, 1982), por lo que en todos ellos, sus resultados habrían de ser valorados con cautela por la posibilidad de relacionar de manera errónea como exposición válida la que se pudo producir para aliviar los síntomas de dicha enfermedad. Incluso, en otros dos estudios de casos y controles (Sandler, 1989, 1991; Fored, 2001) que incluyeron sólo pacientes con diagnóstico de IRC reciente y definieron el día índice como la fecha de inicio del estudio, no se descarta un sesgo protopático pues incluyeron algunos pacientes que ya tenían una insuficiencia renal moderada (Fored, 2001) y/o avanzada (Sandler, 1989) cuando fueron diagnosticados de IRC.

#### ***4.2 Similitudes relacionadas con la ejecución del estudio:***

##### ***4.2.1 Entrevista a los pacientes***

En ambos estudios, la entrevista fue presencial y aunque las entrevistadoras conocían la hipótesis de estudio fueron debidamente entrenadas para que el tono de la entrevista fuera neutro y equiparable en los casos y en los controles, que por su parte desconocían la hipótesis del estudio. Además, se utilizó un cuestionario de anamnesis farmacológica estandarizada y pormenorizada, con ayudas de memoria (lista de medicamentos, catalogo fotográfico de especialidades), así y todo podría haberse prestado mayor atención a los casos que a los controles cuando se cuestionó sobre el uso de analgésicos y de AINE. Por tanto, en ambos estudios pudo existir un sesgo en la recogida de la información relacionado con la exposición. Dicha limitación, que es común a todos los estudios que utilizan este diseño, no explica las diferencias de resultados entre los estudios de 1983 y 1997.

**Resumen**

*El diseño inicial del estudio de 1983 se ha perfeccionado en el estudio de 1997, principalmente con la selección de todos los casos que iniciaban tratamiento renal sustitutivo con diálisis, en lugar de una muestra de los pacientes con IRT que estaban recibiendo dicho tratamiento, de este modo se ha evitado un sesgo de selección de los pacientes asociado a su supervivencia y que es propio de los estudios de prevalencia. También, se ha intentado disminuir el sesgo de memoria con la utilización de un catálogo en color de especialidades farmacéuticas, siendo éste un hecho diferencial con la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento. Asimismo, se ha obtenido un mejor emparejamiento según el hospital de origen de los casos con los controles.*

*Ambos estudios han tenido en común dos aspectos del diseño que los distinguen de la mayoría de los estudios epidemiológicos de casos y de controles realizados hasta el presente en relación con este tema. Uno de ellos ha sido la definición del día índice y otro que se han ejecutado en la misma área geográfica. En la mayoría de los estudios de casos y de controles ha existido un sesgo protopático importante, pues la definición del día índice ha sido la fecha del inicio del estudio o del diagnóstico de la insuficiencia renal terminal, mientras que en los estudios de 1983 y 1997 el día índice se ha determinado como la fecha de la primera manifestación renal.*

*A partir de la comparación entre ambos estudios, se han podido objetivar diversos cambios en los pacientes que han entrado en un programa de diálisis durante el período de 1983-1997, pues la población incluida en el último estudio ha presentado una edad más avanzada y una mayor morbilidad y sobre todo, una distribución diferente de diagnósticos de IRC, junto con criterios diagnósticos diferentes. Por ello, una de las observaciones que se desprenden de la comparación de ambos estudios es que el diseño, pero también otros condicionantes externos sociosanitarios, difícilmente controlables, han podido influir en las diferencias de resultados.*

*En el estudio de 1997, los controles presentaron un importante grado de exposición a analgésicos y AINE, similar a la de los casos. Debido a ello, no se observó un riesgo entre el uso de analgésicos y/o AINE y la IRT. Posiblemente la mayor exposición de los*

## *Discusión*

*controles del estudio de 1997 con respecto a la de los controles del estudio de 1983, se debió a que tenían una edad más avanzada, una mayor morbilidad y a que se utilizó un catálogo en color de especialidades farmacéuticas que pudo facilitar en mayor grado el recuerdo de los medicamentos de estudio.*

*Ambos estudios han coincidido en el aumento del riesgo de IRT tributaria de diálisis con la exposición crónica a AAS. En el estudio de 1997 se comprobó que dicho riesgo fue dependiente de la dosis y la duración de la exposición de AAS. Además, el estudio de 1997 halló un riesgo mayor en los pacientes con nefropatía vascular y con antecedentes de diabetes. Tanto algunas de las causas que originan la nefropatía vascular como la diabetes se asocian frecuentemente al uso de AAS en la profilaxis de eventos cardiovasculares, por ello estos resultados procedentes de un análisis de subgrupos, se han de interpretar con precaución e investigar en futuros estudios a fin de confirmar dicho riesgo.*

*Los estudios epidemiológicos que se han venido realizando desde los años 80 con el objetivo de confirmar la asociación entre los analgésicos y/o AINE y la IRC/IRT no son concluyentes y no permiten descartar un efecto causal. El único analgésico del que se dispone de datos más concluyentes es la fenacetina que parece estar relacionada con la necrosis papilar renal y ya ha sido retirada del mercado en la mayoría de los países. Sin embargo queda por establecer el papel de otros analgésicos con los que siempre ha estado combinada.*

*Los resultados de los estudios epidemiológicos en relación con analgésicos diferentes a la fenacetina y/o AINE han sido muy dispares y no se ha podido aclarar la relación dosis-respuesta, ni los cuadros patológicos renales que se pueden asociar con el uso crónico de estos medicamentos. Siete estudios epidemiológicos (incluyéndose el estudio de 1997) han evaluado la asociación del paracetamol y la IRC/IRT, tres han sido negativos y otros cuatro han mostrado un aumento del riesgo, sin embargo, todavía existen dudas de la nefrotoxicidad crónica del paracetamol porque dichos estudios positivos no establecieron una clara secuencia temporal entre la exposición y el efecto. Igualmente sucede con la asociación del uso crónico de AINE y la IRC/IRT, que se ha investigado en cuatro estudios observacionales (incluyéndose el estudio de 1997), de los que dos de ellos mostraron un aumento del riesgo con el uso crónico de AINES pero*

también presentaron limitaciones en el establecimiento de la secuencia temporal. La asociación del AAS y la IRC/IRT ha sido evaluada en 8 estudios (incluyéndose los estudios de 1983 y 1997), de los que sólo 4 mostraron un aumento del riesgo por lo que sigue existiendo controversia. Sólo un estudio de casos y controles de los tres que han evaluado (incluidos los estudios de 1983 y 1997) la asociación del grupo de las pirazolonas con la IRT, ha observado un riesgo significativamente aumentado, aunque en combinación con otros analgésicos o con cafeína.

Hasta que no se dilucide el papel de los analgésicos y/o AINE en la IRC, parece prudente considerarlos como potencialmente nefrotóxicos y evitar un uso excesivo, principalmente en situaciones en que la función renal sea más dependiente de la actividad de las prostaglandinas como la edad avanzada y en pacientes con hipertensión arterial, diabetes o insuficiencia cardiaca.

Debido al uso tan extendido y la introducción de nuevos analgésicos y AINE en el mercado, es necesaria una evaluación continuada sobre sus efectos a nivel renal. Sería de gran utilidad la realización de nuevos estudios epidemiológicos de casos y controles mejor diseñados que permitieran clarificar esta relación. Idealmente, los casos habrían de ser pacientes con insuficiencia renal crónica en un estadio inicial ya que al ser una enfermedad en su mayor parte, asintomática, un diagnóstico reciente no asegura que la insuficiencia renal esté en su inicio. Los controles se habrían de seleccionar de la población de donde proceden los casos. Además sería conveniente emparejar a los controles por edad, sexo y nivel socioeconómico de los casos. Se habría de detallar la información sobre el inicio, duración y posología de los analgésicos y/o AINE, así como las razones que motivan el cambio de medicación. Las entrevistas preferiblemente habrían de ser presenciales, con ayuda visual de las especialidades estudiadas. El número de participantes a considerar habría de calcularse en función de la prevalencia de uso de los analgésicos y AINE en la población en la que se realiza el estudio y habría de ser suficiente para permitir ajustar por factores de riesgo o de confusión y realizar análisis de subgrupos según el tipo de analgésico.

Además, sería de gran utilidad establecer un consenso sobre cómo investigar la asociación de los analgésicos y AINE, con la IRC o IRT, pues es importante definir de manera estandarizada los criterios diagnósticos de selección de los casos, el día índice

## *Discusión*

*y la exposición crónica a los analgésicos/AINE, también se habría de establecer unas categorías estandarizadas de dosis acumuladas de analgésicos/AINE y de duración de exposición, para poder comparar los resultados de los diferentes estudios entre sí y combinarlos si es pertinente, en un metaanálisis de estudios de casos y controles o de casos individuales.*

# *Conclusiones*

## 5. Conclusiones

Las conclusiones que se derivan del desarrollo de los objetivos marcados son las siguientes:

*Objetivo 1: Estimar el riesgo de insuficiencia renal terminal asociado al consumo crónico de paracetamol y de AINE, a partir del estudio de casos y controles de 1995-1997.*

- El estudio de casos y controles de 1995-1997 no halló asociación entre el consumo crónico de paracetamol y/o AINES, y la insuficiencia renal terminal (IRT).

*Objetivo 2: Confirmar si existe un riesgo de insuficiencia renal terminal asociado al uso crónico de analgésicos, a partir del estudio de casos y controles de 1995-1997.*

- El estudio de 1995-1997 no confirmó los resultados obtenidos en el estudio de 1983, en cuanto a la asociación entre la exposición crónica a cualquier analgésico y la IRT. Tampoco confirmó la asociación del uso crónico de combinaciones de analgésicos con o sin fenacetina y la IRT.
- El estudio de 1995-1997 coincidió con el estudio de 1980-1983, en la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre el uso crónico de pirazolonas y la IRT.
- El estudio de 1995-1997 coincidió con el estudio de 1980-1983, en la asociación del uso crónico de AAS y la IRT. Dicha asociación fue dependiente de la dosis y la duración de la exposición de AAS
- En el estudio de 1997, la asociación hallada entre el AAS y la IRT fue más importante en los subgrupos diagnósticos de nefropatía vascular y en aquellos pacientes con antecedentes de diabetes. Dicha asociación se debe interpretar con cautela ya que se obtuvo en un análisis de subgrupos y debe

ser confirmada en otros estudios. Sin embargo, conviene prestar atención sobre este hallazgo por la elevada prevalencia de la patología cardiovascular y la diabetes, y el uso beneficioso del AAS en estas poblaciones en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares.

- En el estudio de 1995-1997, se observó un aumento del riesgo de IRT asociado al consumo de tabaco, hecho que ya ha sido observado en otros estudios.

*Objetivo 3: Determinar las similitudes y diferencias en cuanto al diseño y las poblaciones incluidas, entre el estudio de 1995-1997 y el estudio de 1980-1983 con la finalidad de explicar las diferencias de resultados entre ambos estudio y aportar información metodológica útil en el diseño de futuros estudios.*

- Ambos estudios se han desarrollado en la misma área geográfica y han coincidido en los aspectos básicos de su diseño como es el tipo de estudio observacional (de casos y de controles), objetivos, definición de la exposición y del día índice, la elección de controles hospitalarios y el tipo de análisis de regresión logístico condicionado.
- El estudio de casos y controles de 1995-1997, comparado con el estudio de 1980-1983, presentó un menor sesgo de selección de los pacientes pues incluyó los pacientes que iniciaban diálisis (casos incidentes) mientras que el de 1980-1983, incluyó pacientes en diálisis independientemente del momento de su inicio (casos prevalentes) y no incluyó a pacientes con IRT transplantados o en diálisis peritoneal.
- La característica más destacada de la población del estudio de 1997 fue su mayor longevidad comparada con la del estudio de 1983. Este dato es coincidente con el del Registro de Enfermos Renales Terminales de Cataluña (RERTC). Refleja los cambios sanitarios en los últimos 20 años relacionados con el establecimiento de unos criterios menos restrictivos que permiten la inclusión de pacientes de edad avanzada con IRT en programa de diálisis.



- El estudio de casos y controles de 1995-1997, comparado con el estudio de 1980-1983, presentó un menor sesgo protopático pues sólo en el 7% de los casos expuestos el día índice coincidió con la fecha de inicio de la diálisis frente al 27% de los casos expuestos en el estudio de 1983.
- En el estudio de 1995-1997, los controles duplicaron su exposición a analgésicos y/o AINE con respecto a los controles del estudio de 1980-1983. Las posibles causas de este hecho pudieron ser principalmente, la mayor edad y morbilidad de los controles, el uso de un catálogo fotográfico de analgésicos y AINE que pudo ayudar más a su recuerdo y un aumento del uso de analgésicos/AINE en la población general.

# *Bibliografía*

## 6. Bibliografia

- Abel JA. Analgesic nephropathy. A review of the literature, 1967-1970. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12: 583-589.
- Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol.* 2002; 57 (3): 208-214.
- Abraham C, Levin NW. Experimentally induced analgesic nephropathy: its pathogenesis. *Med. Proc.* 1967; 13: 506-514.
- Adams SS, Bogh RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution, and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1969; 15: 310-330.
- Agencia Española del Medicamento. Nimesulida (Guaxan®, Antifloxil®): suspensión cautelar de comercialización. Ref; 2002/03. 3 de mayo de 2002.
- Albers HJ. Dermatological aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Borde IT, Koff RS (dirs). *NSAIDs. A profile of adverse effects.* Filadelfia: Hamley and Belfus. 1992: 185-217.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Colman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225-232.
- Al-Windi A. Determinants of medicine use in Swedish primary health care practice population. *Pharmacoepidemiology and drugs safety.* 2005; 14: 47-51.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández-Sánchez MC, Peláez G. Hepatotoxicidad por paracetamol a dosis terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 1997; 109 (8): 317-318.
- Anónimo. La decepció dels coxibs. *Butlletí groc.* 2005; 18 (1). Disponible en: <<http://www.icf.uab.es/información/boletines>> (30 marzo 2005)
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J.* 1994; 308: 81-106.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71-86.
- Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005; 112 (5): 759-770.
- Aosima S. On the effect of antypirine on the viscera of rabbits. *Japan J Dermatol Urol.* 1940; 48: 82.

## *Bibliografía*

- Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of aspirin on the rat kidney- further observations. *Med J Aust.* 1973a; 1: 678-682.
- Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of acetylsalicylic acid in the rat kidney: further observations. *Nephron.* 1973b; 10: 355-375.
- Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of analgesics on the kidney with special reference to acetylsalicylic acid. *Pathology.* 1973c; 5: 123-134.
- Arnold L, Collins C, Starmer GA. Renal and gastric lesions after phenylbutazone and indomethacin in the rat. *Pathology.* 1974; 6: 303-313.
- Arnold L, Collins C, Starmer GA. Analgesic abuse, renal papillary necrosis and concomitant drug intake. *Aust NZ J Med.* 1977; 7: 253-258.
- Austen KF. The role of arachidonic and metabolites in local and systemic inflammatory processes. *Drug.* 1987; 33 (supl. 1): S10-17.
- Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 490-496.
- Axelsen RA. Analgesic-induced renal papillary necrosis in the Gunn rat: the comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin. *J Pathol.* 1976; 120: 145-149.
- Axelsen RA. Nephrotoxicity of mild analgesics in the Gunn strain of rat. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 10: 309S-312.
- Baos V. Los efectos adversos de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000. *Información terapéutica de SNS.* 2001; 25 (6): 161-168.
- Barbee SJ, Constantine LA. Release of lead from crystal decanters under conditions of normal use. *Fd Chem Toxicol.* 1994; 32: 285-288.
- Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd: 2004. Issue 2.
- Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *JAM Soc Nephrol.* 1994; 5: 125-137.
- Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. *Am J Med.* 1998; 84 (supl. 15 A): S3-15.
- Beiche F, Scheueter S, Brune K, Geisslinger G, Goppelt-Strube M. Up regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *Lett.* 1996; 390: 165-169.
- Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2723-2729.

- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM y col.. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 1095-1105.
- Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 years follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J.* 1999; 318: 96-100.
- Biesenbach G, Grafinger P, Jank O, Zazgornik J. Influence of cigarette smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 146-150.
- Biesenbach G, Jank O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 9:1097-1102.
- Bigal M, Bordini C, Speciali J. Intravenous metamizol (dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache- a placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2001; 21 (2): 90-95.
- Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *Br Med J.* 2000; 320 (27): 1468.
- Boerlin V, Maeglin B, Hagler W, Kuhn M, Nuesch E. Analgesic activity of propiphenazone in patients with pain following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 31 (2): 127-131.
- Boers M. NSAIDS and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet.* 2001; 357: 1222-1223.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B y col. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. *New Engl J Med.* 2000; 343 (21): 1520-1529.
- Bonta IL, Elliot GP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the augmented lipooxygenase pathway: conceivable impact on joint conditions. En: Rainsfrod KD, Velo GP (dirs.). *Side-effects of antiinflammatory drugs.* Dordrecht: Kluwer. 1992; 269-274.
- Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis.* 2000; supl. 5: S202-210.
- Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 72 (2): 85-87.
- Boy EM, Berezky GM. Liver necrosis from paracetamol. *Br J Clin Pharmacol.* 1966; 26: 606-614.
- Boynton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAID's: an overview. *J Clin Pharmacol.* 1988; 28: 512-517.

## *Bibliografía*

- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, y col. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1092-102.
- Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, y col.. Smoking was associated with renal impairment and proteinuria in a healthy population. *Am J Kidney Disease.* 2002; 40: 704-712.
- Brodgen RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics and other salicylates. *Drugs.* 1986a; 32 (supl. 4): S27-45.
- Brodgen RN. Pyrazolone derivatives. *Drugs.* 1986b; 32 (supl. 4): S60-70.
- Brown D M, Hardy TL. Short-term effect of phenacetin, phenazone and amidopyrine on the rat kidney. *Br J Pharmacol Chemoter.* 1968; 32: 17-24.
- Brune K. Comparative pharmacology of "non-opioid" analgesics. *Med Toxicol.* 1986; 1 (supl. 1): S1-9.
- Brunner FP, Selwood NH. End stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changes pattern and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 1371-1376.
- Buch H, Pflieger K, Rummel W, Ullrich V, Hey D, Staudinger H. Studies on the oxidative metabolism of phenacetin in rats. *Biochem Pharmacol.* 1967; 16 (12): 2247-56.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Beernard A, Bruaux P, Bernard A y col. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet.* 1990; 336: 699-702.
- Buckalew VM. Habitual use of acetaminophen as a risk factor for chronic renal failure: a comparison with phenacetin. 1996; supl. 1: S7-13.
- Burrell JH, Yong JLC, MacDonald GF. Analgesic nephropathies' in Fisher rats: Comparative effects of chronic treatment with either aspirin or paracetamol. *Pathology.* 1991; 23: 107-114.
- Burrell JH, Young JL, Macdonald GJ. Irreversible damage to the medullar interstitium in experimental analgesic nephropathy in F344 rats. *J Pathol.* 1991; 164: 329-338.
- Byrme C, Vernon PH, Cohen J. Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis. *JAMA.* 1994; 27 (1): 34-36.
- Burry AF, DeJersey P, Weedon D. Phenacetin and renal papillary necrosis. Results of a prospective autopsy investigation. *Med J Aust.* 1966; 1: 873-879.
- Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivatives. *Br Med J.* 1971; 4: 518-521.
- Cano A, Morlans M, López A, LLosá L, López F, Espona R y col. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en atención primaria. *Aten. Primaria.* 2002; 29 (2): 90-96.

- Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y. Endothelial cells of the brain vasculature express COX-2 mRNA in response to systemic interleucín-1 a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever. *Brain Res.* 1996; 733: 263-272.
- Carabaza A, Cabre F, Rotllan E, Gomez M, Gutierrez M, Garcia ML y col.. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 505-512.
- Carminchel J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med.* 1985; 78: 992-1000.
- Carty TJ, Stevens JS, Lombardino JG, Parry MJ, Randall MJ. Piroxicam, a structural novel anti-inflammatory compound. Mode of prostaglandin synthesis inhibition. *Prostaglandins.* 1980; 19: 671-682.
- Challah S, Wing AJ, Bauer R, Morris RW, Schroeder SA. Negative selection of patients for dialysis and transplantation in the United Kingdom. *Br Med J.* 1984; 288: 1119-1121.
- Champion de Crespigny PJ, Kincaid-Smith PS. Caffeine aggravates mefenamic acid associated renal papillary damage. *Kidney Int.* 1988; 33: 135-136.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS y col.. COX<sub>3</sub>, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 13926-13931.
- Chatuverdi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 2 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int.* 2001; 60: 219-227.
- Christie D, McPherson L, Kincaid-Smith P. Analgesics and the kidney. A community-based study. *Med J Aust.* 1976; 2: 527-529.
- Ciabattóni G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetti BM, Manzi M, Pugliese F y col.. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. Evidence for the dependence of renal function on prostacyclin. *New Engl J Med.* 1984; 310: 279-283.
- Clark WG, Moyer SG. The effects of acetaminophen and sodium salicylate on the release and activity of leukocytic pyrogen in the cat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972; 181 (1): 183-91.
- Clausen E, Pedersen J. Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis. *Acta Medica Scand.* 1961; 170: 631-633.
- Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs.* 1986; 32 (supl. 4): S46-59.
- Cockroff D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.
- Coersmeier C, Wittenberg HR, Achrnighaus V. Effect of anti-inflammatory and analgesic

- pyrazolones on arachidonic acid metabolism in isolated heart and gastric mucosa. En: Brune K (dir). 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlag; 1986; 137-154.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Issue 2.
- Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariate models. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 118: 201-210.
- Cottler LB, Robins LN. The effects of questionnaire design on reported prevalence of psychoactive medication. *NIDA Res Monogr*. 1984; 55: 231-237.
- Cove-Smith JR. Analgesic nephropathy in the United Kingdom: incidence, clinical features and pathogenesis. *J Clin Pathol*. 1981; 34: 1255-1260.
- Curtis B, Barret BJ, Levin A. Identifying and slowing progressive chronic renal failure. *Can Fam Physician*. 2001; 47: 2512-2518.
- Day RO, Brooks PM. Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharm*. 1987; 23: 655-658.
- Day RO, Furst DE, Dromgoole SH, Kanm B, Roe R, Paulu HE. Relationship of serum naproxem concentration to efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 31: 733-740.
- Day RO, Graham GG, Willians KM, Champion GD, De Jagur J. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Ther*. 1987; 33: 383-433.
- DCCT/EDICRG: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 381-389.
- De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy- stills a problem? *Nephron*. 1993; 64: 505-513.
- De Broe ME, Elseviers MM, Bengtsson U, Mihatsch MJ, Molzahn M, Pommer W, Ritz E, Schwartz. Analgesic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 2407-2408.
- Dezell E, Shapiro S. A review of epidemiologic studies of nonnarcotic analgesics and chronic renal disease. *Medicine*. 1998; 77: 102-21.
- Disney AP. Demography and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand; report on dialysis and renal transplantation treatment from the Australia a New Zealand. *Dialysis and Transplant Registry*. *Am J Kidney Diseases*. 1995; 25: 165-75.



- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*. 2005; 92 (3): 426-429.
- Dubach UC. Editor's summary: Swiss epidemiological study on analgesic nephropaty. An interim report. *Br J Clin Pharmacol*. 1980; 10: S 369-371.
- Dubach UC, Levy PS, Minder F. Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary tract disorders in Switzerland. *Helvetica Medica Acta*. 1968; 34 (4): 297-312.
- Dubach UC, Levy PS, Müller A. Relationship between regular analgesic intake and urorenal disorders in a working female population of Switzerland. Initial results. *Am J Epidemiol*. 1971; 93: 425-434.
- Dubach UC, Rosner B, Müller A. Relation between regular intake of phenacetin- containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in a working female population of Switzerland. *Lancet*. 1975; 1: 539-543.
- Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiological study of abuse of analgesics containing phenacetin. Renal morbidity and mortality. 1968-1979. *N Engl J Med*, 1983; 308: 357-462.
- Dubach UC, Rosner B, Stüner T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med*. 1991a; 324: 155-160.
- Dubach UC, Rosner B, Stüner T. Epidemiologic study of analgesic abuse: mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int*. 1991b; 40: 728-733.
- Eder H. Chronic toxicity studies on phenacetin, n-acetyl-p-aminophenol (NAPA) and acetylsalicylic acid on cats. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1964; 21: 197-204.
- Edwards JE, Loke YK, Moore RA, McQuay HJ. Single dose piroxicam for acute postoperative pain (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004a. Issue 2.
- Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyron for acute postoperative pain (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004b. Issue 2.
- Eggen AE. The TROMSO study: frequency and predicting factors of analgesic drug use in a free-living population (12-56 years). *J Clin Epidemiol*. 1993; 46 (11): 1297-1304.
- Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M y col.. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double-blind, placebo-controlled pilot study of rofecoxib. *Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. J Rheumatol*. 1999; 26: 2438-2447.
- Ejerblad E, Forede CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG y col.. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based cas-

- control study. *J AM Soc Nephrol*. 2004; 15 (8): 2178-2185.
- Ekstrand R, Alvan G, Orme MLE, Levander R, Palmer R, Sarby B. Double-blind dose-response study of indomethacin in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharm*. 1980; 17: 437-442.
- Elseviers MM, Bostels V, Cambier P. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the Belgian study. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 449-486.
- Elseviers MM, Bosteels V, Cambier P, De Paepe, JP Godon, Lins R y col.. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: Results of the Belgian study. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7 (6): 479-86.
- Elseviers MM, Broe ME. The implication of analgesics in human kidney disease. En: *Analgesic and NSAID-induced Kidney Disease*. Edited by Stewart JH. Oxford University Press. 1993; 32-47.
- Elseviers MM, Broe ME. Analgesic nephropathy. Is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? *Drug-Safety*. 1999; 20 (1): 15-24.
- Elseviers MM, Broe ME. A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney International*. 1995c; 48: 1912-1919.
- Elseviers MM, Broe ME. Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy: The European perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996; 28 (1), supl. 1: S48-55.
- Elseviers MM, Schepper A, Corthouts R. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int*. 1995b; 48: 1316-1323.
- Elseviers MM, Waller I, Nenov D. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Nephrol Dial Transplant*. 1995a; 10: 808-814.
- Elwood JM. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. 2<sup>a</sup> ed.. Oxford University Press; 1998.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H y col.. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*. 1999; 354: 2106-2111.
- Emmerson JL, Gibson WR, Pierce EC, Todd GC. Preclinical toxicology of fenoprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1973; 25: 44.
- Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyren O y col.. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 (5): 863-870.

- Excell L, McDonald S. New patients commencing treatment in 2003. En: ANZDATA Registry 2004 report. 2004; Chapter 2.
- Feinstein AR, Heinemann LAJ, Curhan GC, Dezell E, Deshepper PJ, Fox JM y col.. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy: Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review. *Kidney International*. 2000; 58: 2259-2264.
- Fels LM. Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren Fail*. 1999; 21 (3-4): 275-281.
- Fenton S, Desmeules M, Copleston P, Arbus G, Froment D, Jeffery J y col. Renal replacement therapy in Canada: A report from the Canadian Organ Replacement Register. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25: 134-150.
- Ferguson I, Johnson F, Reay B. Aspirin, phenacein, and kidney a rheumatism clinic study. *Med J Aust*. 1977; 1: 950-954.
- Feria M. Fármacos, analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. (editores). *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A. 1997.
- Feria M. Fármacos, analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. (editores). *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson, S.A. 2003.
- Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 (supl. 1): S43-48.
- Ferreira SH. Prostaglandins, pain and inflammation. En: Brunek (dir.). 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlag. 1986; 91-98.
- Fest TG, Mistry CD, Grimes DS, Mallick NP. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *Br Med J*. 1990; 301: 897-898.
- FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2: 879-890.
- FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *New Eng J Med*. 2004; 351: 1709-1711.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica*. Barcelona: Ediciones Consulta S. A.. 1989.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology. The essentials*. Baltimore: Willians and Wilkins. 1996.
- Florakas Ch, Wilson R, Toffelmire E, Godwin M, Morton R. Differences in the treatment of male and female patients with end-stage renal disease. *CMAJ-JAMG*. 1994; 151 (9): 1283-1288.

- Fordham CC, Huffines WD, Welt LG. Phenacetin-induced renal disease in rats. *Annals of Internal Medicine*. 1965; 62: 738-743.
- Fored CM. Author reply. *N Eng J Med*. 2002; 346 (20): 1588-1589.
- Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB y col. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *New Eng J Med*. 2001; 345 (25): 1801-1808.
- Fored CM, Ejerblad E, Fryzek JP, Lambe M, Lindblad P, Nise G y col.. Socio-economic status and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (1): 82-88.
- Fored CM, Nise G, Ejerblad E, Fryzek JP, Lindblad P, McLaughlin JK y col.. Absence of association between organic solvent exposure and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *J AM Soc Nephrol*. 2004; 15 (1): 180-186.
- Fortuny J, Silverman D, Malats N, Tardón A, García-Closas R, Serra C y col.. Uso de analgésicos y ácido acetilsalicílico en un estudio multicéntrico en España. *Gac Sanit*. 2005; 19 (4): 316-320.
- Fox JM, Siebers U. Caffeine as a promoter of analgesic-associated nephropathy- where is the evidence? *Fyndam Clin Pharmacol*. 2003; 17 (3): 377-392.
- Franqués LI, Badia X, Benavides FG, Rajmil L, Segura A. Incidencia de enfermedades profesionales: estudio de las valoraciones médicas por incapacidad laboral en Barcelona (1987-1991). *Med Clin*. 1995; 104: 361-364.
- Frölich JC. He effects of metamizol on human prostaglandin synthesis. En: Brune K (dir). 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlay. 1986; 155-168.
- Funk CD. Prostagandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001; 294 (5548): 1871-1875.
- Furberg CD, Psaty BM, Fizegerald GA. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005; 111: 249.
- Furman KI, Kunding H, Lewin JR. Experimental paracetamol nephropathy and pyelonephritis in rats. *Clin Nephrol*. 1981; 16: 271-275.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G y col.. Rofecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Issue 2.
- García López FJ, Robles R, Gentil MA, Lorenzo V, Claries M, García MJ y col.. Comparación de la incidencia, prevalencia, modalidades de tratamiento y mortalidad en pacientes con tratamiento renal sustitutivo en 5 comunidades autónomas españolas en el período 1991-1996. *Nefrología*. 1999; XIX (5).

- García-Vicente JA, Costa J, Salvà P. Hematuria inducida por fármacos. *Med Clin*. 1993; 100: 110-114.
- Gault MH, Rudwal TC, Engles WD, Dossetor JB. Syndrome associated with the abuse of analgesics. *Annals of Internal Medicine*. 1968; 68: 906-925.
- Gault MH, Wilson DR. Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management and outcome. *Kidney Int*. 1978; 13: 58-63.
- Gibb W, Sun M. Localisation of prostaglandin-H synthase type-2 protein mRNA in term human fetal membranes and decidua. *J Endocrinol*. 1996; 150: 497-503.
- Gilman A. The enigma of analgesic nephrotoxicity. *Am Prof Pharm*. 1963; 30: 36-40.
- González MT, Castell C, Esmetjés E, Tresserras R, Lara N, Lloveras G. Insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética. Revisión de las características de los pacientes diabéticos que iniciaron diálisis en Cataluña en 1999. *Revista Clínica Española*. 1999; 199 (1): 16-20.
- Gloor FJ. Early morphological changes in analgesic nephropathy. En: Bertani T, Rennizzi G, Garattini S (dirs). *Drugs and the Kidney*. New York: Raven Press; 1986.
- Gordis Leon. *Epidemiology*. 2ª ed.. New York: WB Saunders Company; 2000.
- Goldstein MR. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-inhibitors: questions remain. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162: 2639.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G y col. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005; 365: 475-481.
- Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida. (Revisión de 5 casos). *Arch Med Intern (Montevideo)*. 1998; 20:13-18.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. 2002a; 359: 341-345.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002b; 359: 248-252.
- Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002c; 359: 145-149.
- Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet*. 2005; 365: 1429-1433.
- Grimlund K. Phenacetin and renal damage at a Swedish factory. *Acta Med Scand*. 1963; 174 (supl. 405): S1-26.

## *Bibliografía*

- Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28 (1): 164-176.
- Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F, Guazzi M, Santambrogio G, Rossi M y col.. Antihypertensive efficacy of angiotensina converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 63: 79-86.
- Gurwitz JH, Everitt DE, Monane M, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Beaudet MP y col.. The impact of ibuprofen on the efficacy of antihypertensive treatment with hydrochlorothiazide in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51 (2): 74-79.
- Hallesy D, Shott LD, Hill R. Comparative toxicity of naproxen. *Scand J Rheumatol*. 1973; 20 (supl. 2): S20-28.
- Handley DA, Cervoni P, McCray JE, McCullough JR. Preclinical enantioselective pharmacology of (R) and (S) - Ketorolac. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38: S25-35.
- Hardy TL. Partial renal papillectomy as the study of drug induced renal papillary necrosis in the rat. *B J Exp Pathol*. 1970; 51: 591-596.
- Harris RS, Wang JL, Cheng HF, Zhang MZ, McKanna JA. Prostaglandins in macula densa function. *Kidney Inter Suppl*. 1998; 67: S49-52.
- Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editores). Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 2005.
- Hartb FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs*. 1984; 27: 232-255.
- Hartman GW, Torres VE, Leago GF, Williamson B, Hattery RR. Analgesic-associated nephropathy. Pathophysiological and radiological correlation. *JAMA*. 1984; 251: 1734-1738.
- Hartzema AG. Guide to interpreting and evaluating the pharmacoepidemiologic literature. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1992; 26: 96-98.
- Harvey JN, Edmundson AW, Jaffa AA, Martin LL, Mayfield RK. Renal excretion of kallikrein and eicosanoids in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Relationship to glomerular and tubular function. *Diabetologia*. 1992; 35 (9): 857-862.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1989; 4: 859-863.
- Hayden GF, Kramer MS, Horwitz RI. The case-control study. A practical review for the clinician. *JAMA*. 1982; 247: 326-331.

- Hill AB. The environment and disease association or causation. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; 58: 295-300.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Br Med J.* 2005; 330: 1366-1343.
- Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issue 1.
- Horwitz RI, Yu EC. Problems and proposals for interview data in epidemiological research. *Int J Epidemiol.* 1985; 14: 463-467.
- Hsu Ch, McCulloch Ch E, Darbinian J, Go A, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Archives of Internal Medicine.* 2005; 165 (8): 923-928.
- Huang YS, Manku MS, Kent T, Nassar BA, Horrobin DF. A possible new mechanism of action of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: inhibition of essential fatty acid metabolism. *Prog Lipid Res.* 1986; 25: 633-635.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG y col.. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 790-797.
- Huw T, Oakley D, Kinloch I, Manouche T. When can odds ratios mislead? *Br Med J.* 1998; 316: 998-991.
- Ibáñez L, Morlans M, Vidal X, Martínez MJ, Laporte JR. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005; 67: 2313-2398.
- Ingram SJ. Naproxen and renal impairment. *Br J Med.* 1979; 1:12-16.
- Insel PA. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios; drogas empleadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea y la gota. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. México: Ed. Médica Panamericana S.A., 1991.
- Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Goodman & Gilman's. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics.* 9ª ed. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A (editores). Madrid: McGraw Hill Text; 1996.
- Jick H, Vessey M. Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol.* 1978; 107: 1-7.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P y col.. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International

- Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1145-1155.
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *Br Med J.* 2002a; 324: 1287-1288.
- Jüni P, Dieppe PA, Egger M. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-inhibitors: Questions remain. *Archives of Internal Medicine.* 2002b; 162: 2639-2640.
- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M y col.. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004; 364: 2021-2029.
- Kanauchi M, Kimura K, Akai Y, Saito Y. Insulin resistanse and pancreatic beta-cell function in patients with hypertensive kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004. 19 (8): 2025-2029.
- Kimberly RP, Gill JR, Bowden RE, Keiser HR, Plotz PH. Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine.* 1978; 89: 336-341.
- Kimmel SE, Lewis JD, Jaskowiak J, Kishel L, Hennessy S. Enhancement of medication recall using medication pictures and lists in telephone interviews. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2003; 12: 1-8.
- Kincaid-Smith P. Analgesic nephropathy in Australia. *Contr Nephrol.* 1979; 16: 56-64.
- Kimmel SE, Lewis JD, Jaskowiak J, Kishel L, Hennessy S. Enhancement of medication recall using medication pictures and lists in telephone interviews. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2003; 12: 1-8.
- Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, y col.. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Annals Internal Medicine.* 2005; 142: 157-164.
- Kitani K. Hepatic drug metabolism in the elderly. *Hepatology.* 1986; 6: 316-319.
- Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Les insuffisances renales aigües a des medicaments ou a des produits de contraste iodes: resultats d'une enquete cooperative multicentrique de la Societé de nephrologie. *Nefrologie.* 1986; 7: 41-46.
- Kraetsch HG, Hummel T, Lotsch J, Kussat R, Kobal G. Analgesic effects of propyphenazone in comparison to its combination with caffeine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 49 (5): 377-382.
- Krämer BK, Kammerl MC, Kömhoff M. Renal cyclooxygenase-2 (Cox-2). Physiological, pathophysiological and clinical implications. *Kidney and Blood Pressure Research.* 2004; 27: 43-62.
- Krolewiski AS, Canesse N, Warran JH. Predisposition to hypertension and susceptibility to



- renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *New England J Med.* 1988; 318: 140-145.
- Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000. 22 (5): 291-298.
- Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Rexrode KM, Buring JE, Stampfer MJ y col.. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 234-244.
- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H y col.. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastrointestinal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology.* 1999; 117: 776-783.
- Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX2 inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 1997; 49: 20-24.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety.* 2004; 27: 411-420.
- Larsen K, Moller CF. A renal lesion caused by abuse of phenacetin. *Acta Med Scan.* 1959; 164: 53-71.
- Lawson AH. Analgesic consumption and impaired renal function. *J Chron Dis.* 1973; 26: 39-45.
- Lawson AH, Maclean N. Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis,* 1961; 25: 441-449.
- Leese PT, Recker DP, Kant JD. The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2003; 43 (5): 504.
- Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Annals Internal Medicine.* 2005; 142: 481-489.
- Levy RA, Smith DL. Clinical differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs: implications for therapeutic substitution in ambulatory patients. *Drug Intell Clin Pharm.* 1989; 23: 76-85.
- Levy M, Zylber-Katz, Rosenkranz. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Drugs.* 1995; 28 (3): 216-234.
- Lewis JA. Postmarketing surveillance: how many patients? *Tds Pharmacol Sci.* 1981; 2: 93-94.

- Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1986; 124: 893-903.
- Lindvall N. Radiological changes of renal papillary necrosis. *Kidney Int.* 1978; 13: 93-106.
- Linne T, Korner A, Rudberg S, Persson B, Aperia A. Renal functional effects of prostaglandin synthesis inhibition in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of long duration without nephropathy. *Horm Metab Res.* 1991; 23 (8): 383-386.
- Lornoy W, Morelle V, Becaus I, Fonteyne E, Vrowwziethoven OL. Analgesic nephropathy. *N Eng J Med.* 1979; 300: 319-320.
- Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2271-2278.
- Macial FM, Sarrazin P, Morisset S. Induction of cyclooxygenase-2 by parathyroid hormone in human osteoblasts in culture. *J Rheumatol.* 1997; 24 (12): 2429-2435.
- Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Dejardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in post-operative dental pain: a randomized, placebo and active comparator-controlled trial. *Clin Ther.* 1999; 21: 1653-1663.
- Mandelli M, Tognoni G. Monitoring plasma concentrations of salicylate. *Clin Pharmacokinet.* 1980; 5: 424-440.
- Marchant B. Pharmacokinetic factors influencing variability in human drug response. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1981; 39: 5-14.
- Mary JY, Guiguet M, Baumelou E and the French Cooperative Group for the Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. *Eur J Haematol.* 1996; 57 (supl.): S35-41.
- Martin U, Temple RM, Winney RJ and Prescott LF. The disposition of paracetamol and its conjugates during multiple dosing in patients with end-stage renal failure maintained on haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45: 141-145.
- Martínez-González MA, Irala-Estevez J, Guillén Grima F. ¿Qué es una odds ratio? *Medicina Clínica.* 1999; 112: 416-422.
- Martinez-Martin P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Frago YD, Diez-Tejedor y col.. Efficacy and safety of metamizol vs acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled multicentre study. *Cephalgia.* 2001; (5): 604-610.
- McCredie M, Stewart JH, Mahony JF. Is phenacetin responsible for analgesic nephropathy in New South Wales? *Clin Nephrol.* 1982; 17: 134-140.
- McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. COX 2 inhibitor and fulminate hepatic

- failure (letter). *Lancet*. 1999; 353: 40-41.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Chow W-H, Blot W. Analgesic use and chronic renal failure: A critical review of the epidemiologic literature. *Kidney International*. 1998; 54: 679-686.
- McMurtry RJ, Snodgrass WR, Mitchell JR. Renal necrosis, glutathione depletion, and covalent binding after acetaminophen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978; 46 (1): 87-100.
- Meadows RS. Renal histopathology. A light, electron, and immunofluorescent microscopy study of renal disease. Oxford: Oxford University Press; 1978.
- Metcalfé W, MacLeod AM, Bennett D, Simpson K, Khan IH. Equity of renal replacement therapy utilization: a prospective population-based study. *QJM*. 1999; 92: 637-642.
- Miettinen OS, Cook EF. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol*. 1981; 114: 593-603.
- Mitchell AA, Cottler LB, Shapiro S. Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1986; 123: 670-676.
- Mizuiiri S, Takano M, Hayashi I, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A. Effects of prostaglandins on renal function in uninephrectomized humans. *Nephron*. 1993; 63: 429-433.
- Molland EA. Experimental renal papillary necrosis. *Kidney Int*. 1978; 13: 5-14.
- Mongesen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. En: Mongesen CE. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 5<sup>a</sup> ed. Boston: Kluwer; 2000; 12: 655-706.
- Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: A case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 30: 717-723.
- Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor in primary dysmenorrhoea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1999; 504-508.
- Mudge GH. Analgesic nephropathy: Renal drug distribution and metabolism. En: Porter GA. *Nephrotoxic mechanisms of drugs and environmental toxins*. New York: Plenum. 1982; 209-225.
- Murray RM. Analgesic nephropathy: Removal of phenacetin from proprietary analgesics. *Br Med J*. 1972; 4: 131-132.
- Murray TG, Golberg M. Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Annals Internal Medicine*. 1975; 82: 453-459.
- Murray TG, Golberg M. Analgesic-associated nephropathy in the USA. Epidemiologic, clinical and pathogenetic features. *Kidney Int*. 1978; 13: 64-71.

## *Bibliografia*

- Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, Schinner R, Helper-Smith E, Jeffreys JL. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Archives Internal Medicine*. 1983; 143: 1687-1693.
- Nanra RS. Analgesic nephropathy in the 1990s: an Australian perspective. *Kidney Int*. 1993; 42 (supl. 44): 86-92.
- Nanra RS, Chirawong P, Kincaid-Smith P. Medullar ischemia in experimental analgesic nephropathy. The pathogenesis of renal papillary necrosis. *Aust N Z J Med*. 1973; 3: 580-586.
- Nanra RS, Hicks JD, McNamara JH. Seasonal variation in the post-mortem incidence of renal papillary necrosis. *Med J Aust*. 1970; 1: 293-296.
- Nanra RS, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in rats caused by aspirin and aspirin-containing mixtures. *Br Med J*. 1970; 3: 559-561.
- Nanra RS, Kincaid-Smith P. Renal papillary necrosis in rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 1975; 1: 194-197.
- Nanra RS, Kincaid-Smith P. Experimental evidence for nephrotoxicity of analgesics En: Stewart JH. *Kidney Disease due to analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. London, UK: Oxford University Press. 1992; 17-31.
- Nanra RS, Stuart-Taylor J, De Leon AH, White KH. Analgesic nephropathy: aetiology, clinical syndrome and clinic-pathologic correlations in Australia. *Kidney Int*. 1978; 13: 79-92.
- National Institute of Health, NIH Office of Communications and Public Liaison. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs suspended in Alzheimer's disease prevention trial. Disponible en: <<http://www.nih.gov/news/or/dec2004/od-20.htm>> (20 diciembre 2004)
- National Kidney Foundation. K/DOQI C. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (supl. 1): S1-266.
- Nilsen L, Djseland O, Rootwielt K, Berg KJ. Effects of short-term treatment with naproxen on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scan J Clin Lab Invest*. 1991; 51 (7): 591-597.
- Nuyts GD, Van Vlem E, Thys J, De Leersnijder D, D'Haese PC, Elseviers MM y col.. New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet*. 1995; 346 (8966): 7-11.
- Offerhaus L. Metamizol: een honderdjarige treurnis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1987; 131: 479-481.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2004. Issue 2.

- Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W y col.. Smoking as a risk factor for end stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney International*. 1998; 54 (3): 926-931.
- OCTC: Organització Catalana de Transplantament a Catalunya. Transplantament renal a Catalunya, 1984/97. Colecció 'Activitat Sanitària' Disponible en: [http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/est\\_pub\\_trans\\_renal.htm](http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/est_pub_trans_renal.htm) (9 enero 2006)
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An under-recognized public health problem. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160: 777-784.
- Parmar MS. Chronic renal disease. *Br Med J*. 2002; 325: 85-90.
- Parry RG, Crowe A, Stevens JM, Mason JC, Roderick P. Referral of elderly patients with severe renal failure; questionnaire survey of physicians. *Br Med J*. 1996; 313: 466.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1287-1294.
- Physicians' Health Study Research Group. Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1988; 318: 262-264.
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1675-1679.
- Perazella M. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003; 325 (6): 349-362.
- Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (4): 777-784.
- Piédrola Gil. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10ª edición. Barcelona: Masson S.A.; 2001.
- Polenakovik M, Sikole A, Stojcev N, Spasovski G, Amitov V, Nikolov V y col.. Survival of patients on chronic haemodialysis: single centre experience. *Artif. Organs*. 1999; 23 (1): 61-64.
- Pommer W, Bronder E, Greiser E, Helmert U, Jesdinsky HJ, Klimpel A y col. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol*. 1989a; 9: 403-412.
- Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Molzahn M, Helmert U, Greiser E. Regular intake of analgesic mixtures and risk of end-stage renal failure. *Lancet*. 1989b; 1: 381.
- Porter GA. Acetaminophen/aspirin mixtures: experimental data. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996; 28 (1) (supl. 1): S30-33.

## *Bibliografia*

- Preisser JS. Categorical data analysis in public health. *Annu Rev Health.* 1997; 18: 51-82.
- Prescott LF. Effects of acetylsalicylic acid, phenacetin, paracetamol and caffeine on renal tubular epithelium. *Lancet.* 1965; 2: 91-96.
- Prescott LF. Analgesic nephropathy.-He international experience. *Aust NZJ Med.* 1976; 6 (supl. 1): S44-48.
- Prescott LF. Analgesic nephropathy: A reassessment of the role of phenacetin and other analgesics. *Drugs.* 1982; 23: 75-149.
- Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs.* 1986a; 32 (supl. 4): S129-147.
- Prescott LF. Liver damage with non-narcotic analgesics. *Med Toxicol.* 1986b; 1 (supl. 1): S44-56.
- Prescott MA. The metabolism of phenacetin in patients with renal disease. *Clin Pharmac Ther.* 1969; 10 (3): 383-394.
- Pusinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience.* 1998; 87 (2): 319-324.
- Raaflaub J, Dubach UC. Dose-dependent change in the pattern of phenacetin metabolism in man and its possible significance in analgesic nephropathy. *Kln Wschr.* 1969; 47: 1286-1287.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine.* 2002; 162: 1111-1115.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-inhibitors: Questions remain. *Archives of Internal Medicine.* 2002; 162: 2641.
- Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 1998; 54: 313-327.
- Ratcliffe HE, Swanson GM, Fisher LJ. Human exposure to mercury: A critical assessment of the evidence of adverse health effects. *J Toxicol Environ Health.* 1996; 49: 221-270.
- Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA.* 2001; 286: 315-321.
- Ritz E, Orth SR. Primary care: nephropathy in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341 (15): 1127-1133.
- Riza A, Bülbül M, Cokeer C, Önvural B. Cadmium exposure in tobacco workers: possible renal effects. *J Trace Elem Med Biol.* 2003; 17 (1): 51-55.
- RERC: Registro de Enfermos Renales de Cataluña. Informe estadístico 1996. Barcelona. 1997.

- RERC: Registro de Enfermos Renales de Cataluña. Informe estadístico 2002. Barcelona. 2003. Disponible en:  
<[http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/est\\_pub\\_trans\\_renal.htm](http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/est_pub_trans_renal.htm)> (9 enero 2006)
- Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10ª ed. Hardman J G, Limbird LE, Goodman A (editores). McGraw-Hill Professional; 2001; 687-731.
- Robertson RP. Eicosanoids and human disease. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (editores). Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 1994.
- Roderick P, Jones C, Tomson C, Mason J. Late referral for dialysis: improving the management of chronic renal disease. QJM. 2002; 95: 363-370.
- Rodríguez Benítez P, Gómez FJ. Intervención del médico de atención primaria en los enfermos sometidos a diálisis. Jano. 1999; LVII (1312): 58-60.
- Rohdewald P, Drehsen G, Milsmann E, Derendorf H. Relationship between saliva levels of metamizol metabolites, bioavailability and analgesic efficacy. Arzneimittel Forschung. 1983; 33: 985-988.
- Ronco P, Flahault A. Drug-induced end-stage renal disease. N Engl J Med. 1994; 331 (25): 1711-1712.
- Rothman KJ. Epidemiología moderna. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1987.
- Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. 2ª ed.. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
- Rothman KJ, Óbice JD. Epidemiologic analysis with a programmable calculator. 2ª ed.. Chestnut Hill, Mass. En: Epidemiology Resources; 1982.
- Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K y col. A nested case-control study of non-Hodking lymphoma and serum organochlorine residues. Lancet. 1997; 350: 240-244.
- Ruggenti P, Schiapatti A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. Lancet. 2001; 357: 1601-1608.
- Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis. 1979; 32: 51-63.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2ª ed.. Boston: Little, Brown and Company. 1991.
- Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. Br Med J. 1969; 1: 161-162.

## *Bibliografía*

- Samuelsson B. An elucidation of the arachidonic acid cascade. Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotriens. *Drugs*. 1987; 33 (supl. 1): S2-9.
- Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, Buckalew VM, Densos VW, Blythe WB y col.. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1989; 320: 1238-43.
- Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Annals of Internal Medicine*. 1991; 115: 165-172.
- Sans S, Paluzie G, Puig T, Balañá L, Balaguer-Vintró I. Prevalencia del consumo de medicamentos en la población adulta de Cataluña. *Gac Sanit*. 2002; 16 (2): 121-30.
- Sanz P, Corbella J, Nogué S, Munné P, Rodríguez-Pazo. Rhabdomyolysis in fatal arsenic trioxide poisoning. *JAMA*. 1989; 262: 3271.
- Sanz-Gallén P, Nogué Xarau S. Intoxicación por metales de origen laboral. *Med Clin*. 1991; 97: 96-98.
- Sanz-Gallén P, Marqués F. Riesgo y patología por compuestos de plomo. En: Sanz Gallén P, Izquierdo J, Prat Marín. *Manual de Salud Laboral*. Barcelona. Springer-Verlag Ibérica; 1995; 99-106.
- Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (10): 974-981.
- Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol*. 1974; 99: 381-384.
- Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. NuevaYork: Oxford University Press; 1982.
- Schnitzer B, Smith EB. Effects of the metabolits of phenacetin on the rat. *Arch Pathol*. 1965; 46: 917-927.
- Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet*. 2003; 361: 968-969.
- Schreiner GE, McAnally JF, Winchester MB. Clinical analgesic nephropathy. *Archives of Internal Medicine*. 1981; 141: 349-357.
- Schrier RW, Mcfann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*. 2003; 63 (2): 678-685.
- Schulz KF, Grimes DA. Case-Control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002; 359: 431-434.
- Schwab JM, Schluesener HJ. COX-3: Just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet*. 2003; 361: 981-982.



- Schwartz A. Analgesic associated nephropathy. *Klin Wochenschr.* 1987; 65: 1-16.
- Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Berkovitch M, Habet B, Yaron M, Caspi D. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med.* 2003; 115: 462-466.
- Segasothy M, Sarnard SA, Zulfigar A, Bennett WM. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *American Journal of Kidney Diseases.* 1994; 24 (1): 17-24.
- Serkes KD, Blagg CD, Nolph KD. Comparison of patient and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. A multicenter study. *Perit Dial Int.* 1990; 10: 15.
- Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G (dirs). *Principios de epidemiología del medicamento.* 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas. 1993; 315-385.
- Shelley JH. Phenacetin through the looking glass. *Clin Pharmacol Ther.* 1967; 8: 427-471.
- Shelley JH. Pharmacological mechanism of analgesic nephropathy. *Kidney Int.* 1978; 13: 15-26.
- Silva Ayçagner LC. *Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud.* Madrid: Ed Díaz de Santos; 1995.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A y col. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284 (10): 1247-1255.
- Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (first of two parts). *N Engl J Med.* 1980; 302: 1179-1185.
- Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (second of two parts). *N Engl J Med.* 1980; 302: 1237-1243.
- Simonato L, Moulin JJ, Javelaud B. A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine refinery in France. *Am J Ind Med.* 1994; 25: 625-633.
- Slone DS, Shapiro S, Miettinen OS. Case-control surveillance of serious illnesses attributable to ambulatory drug use. En: Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G (dirs.). *Epidemiological evaluation of drugs.* Amsterdam: Elsevier; 1977: 59-70.
- Solomon D, Avorn J, Glynn RJ. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-inhibitors: question remains. *Archives of Internal Medicine.* 2002a; 162: 2641.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine.* 2002b; 162: 2099-2104.

- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P y col.. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071-1080.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H y col.. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004; 109: 2068-2073.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N y col.. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives Internal Medicine*. 2005; 165: 161-168.
- Spühler O, Zollinger HV. Die nicht-eitrige Chronische interstitielle nephritis. *Helv. Med. Acta*. 1950; 17: 564.
- Spühler O, Zollinger HV. Die Chronische interstitielle nephritis. *Zeitschrift für Klinische Medizin*. 1953; 151: 1-50.
- Steenland NK, Thun MJ, Ferguson CW, Port FK. Occupational and other exposures associated with male end-stage renal disease: a case/control study. *Am J Public Health*. 1990; 80(2):153-157.
- Stengel B, Cenee S, Limasset JC, Protois JC, Marcelli A, Brochard P, Hemon D. Organic solvent exposure may increase the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int J Epidemiol*. 1995; 24 (2):427-434.
- Stiefel P, Miranda ML, Muñoz O, Nieto MD, Jiménez L, Villar J. Alteraciones del metabolismo glucídico en la hipertensión arterial esencial. Papel de la sobrecarga oral de glucosa. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 (5): 179-81.
- Stratton IM, Adlerr AI, Neil HA, Mathews DR, Manley SE, Cull CA y col.. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study. *Br Med J*. 2000; 321: 405-412.
- Stümer T, Erb A, Keller F, Klaus P, Brenner H. Determinants of impaired function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of half-life and other medications. *Am J Med*. 2001; 111 (7): 521-527.
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*. 1986; 256: 1749-1757.
- Toranzo Briones I, García Pascual LM, Bagan Tapiolas M y col.. Utilización continuada de medicamentos: estudio sobre el consumidor. *Med Clin (Barc)*. 1987; 89: 235-239.
- Torra R, Vela E, Clèries M, Darnell A. Comité de Registro de Enfermos Renales de Cataluña. Características de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante en tratamiento renal sustitutivo en Cataluña. Período 1984-1994. *Nefrología*. 1996. XVI (3): 242-248.

- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J.* 2003; 327: 7405.
- Tsujii M, Kawaku S, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 99: 2254-2259.
- Tulder MW van, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el dolor de espalda baja. En: *La Biblioteca Cochrane Plus en español.* Oxford: Update Software; 2004.
- United States Renal Data System: 1996. Annual data report III. Incidence and causes of treated ESRD. *Am J Kidney Dis.* 1996; 26: S39-50.
- Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH y col.. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Archives of Internal Medicine.* 1999; 159 (4): 369-374.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971; 231: 232-235.
- Vane JR, Botting RM. His mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med.* 1990; 66 (supl. 4): S2-17.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scan J Rheumatology.* 1996; 25 (supl. 102): S9-21.
- Vessel ES. On the significance of host factors that affect drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31: 1-7.
- Vanherweghem JL, Deperreux M, Tielemans C. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with sliming regimen including Chinese herbs. *Lancet.* 1993; 341: 387-391.
- Verbeeck RK. Pathophysiologic factors affecting the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Rheumatology.* 1988; 15 (supl. 17): S44-57.
- Verbeeck RK, Branch RA, Wilkinson GR. Drugs metabolites in renal failure; pharmacokinetics and metabolism of acidic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1981; 6: 329-345.
- Vidal X. Avaluació epidemiològica dels efectes indesitjables greus dels analgèsics i antiinflamatoris no esteroidals. Tesis Doctoral. Departament de Farmacologia i Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona. 1993.
- Villa G. NAIDs and hepatic reaction (letter). *Lancet.* 1999; 353: 40-41.
- Volz M, Kellner HM. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyron). *Br J Clin Pharmacol.* 1980; supl. 2: S299-308.

- Walshe JJ, Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanisms. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91:47-49.
- Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The World Health Organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19: 305-312.
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004; 18: 790-804.
- Waters WE, Elwood PC, Ascher AN. Community survey of analgesics consumption and Kidney function in women. *Lancet*. 1973; 1: 340-344.
- Watson DJ, Thodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162: 1105-1110.
- Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Issue 2.
- Wegman A, Van der Windt D, Van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol*. 2004; 31 (2): 199-202.
- Weissman G. Pathogenesis of inflammation. Effect of the pharmacological manipulation of arachidonic acid metabolism on the cytological response of inflammatory stimuli. *Drugs*. 1987; 33 (supl. 1): S28-37.
- Whelton PK, Randall B, Neaton J, Stanler J, Barncati FL, Klas MJ. Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for the MRFIT. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6: 408.
- Whittle BJR. Role of prostaglandins in the defense of the gastric mucosa. *Brain Res Bull*. 1980; 5 (supl. 1): S7-14.
- Wickekgren I. Enzyme might relieve research headache. *Science*. 2002; 297: 1976.
- Wilkinson GR. Drug distribution and renal excretion in the elderly. *J Chronic Dis*. 1983; 36: 91-102.
- Wilson DR, Gault MH. Declining incidence of analgesic nephropathy in Canada. *Can Med Assoc J*. 1982; 127: 500-502.
- Wilson TW, McCauley FA, Wells HD. Effects of low a dose aspirin on response to furosemide. *J Clin Pharmacol*. 1986; 26: 100-105.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977; 3: 69-80.

- Wing AJ, Brunner FP, Geerlings W, Broyer M, Brynger H, Fassbinder W y col.. Contribution of toxic nephropathies to end-stage renal failure in Europe: A report from the EDTS\_ERA registry. *Toxicol Lett.* 1989; 46: 281-292.
- Wood AJJ. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (editores). Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 2001.
- Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet.* 1995; 19: 251-253.
- Xiao X, Gan P, Yu M, Li J, Han Q. Effect of captopril on renal hemodynamics and renal prostaglandins in early type II diabetic patients with normo-or microalbuminuria. *Chin Med Sci J.* 1996; 11 (3): 170-3.
- Yaqoob M, Bell GM. Occupational factors and renal disease. *Ren Fail.* 1994; 16 (4): 425-434.
- Zambraski EJ. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: experimental studies in animals. *Semin Nephrol.* 1995; 15 (3): 205-213.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2004. 63 (8): 901-907.
- Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: modulators of renal function and pressure resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48: 895-900.

# *Anexos*

## ***7. Anexos***

### ***7.1 Cuestionario de la entrevista del estudio de casos y controles 1980-1983***

**Página 1**

**A. INTRODUCCIÓN**

Hola, me llamo..... y estoy trabajando en colaboración con los doctores del departamento de Farmacología de la Universidad Autónoma. Estamos estudiando posibles causas de las enfermedades renales. Para ayudarnos a saber qué factores están relacionados con la aparición de enfermedad renal es necesario entrevistar a enfermos renales y a otros pacientes sin problemas renales. Los participantes en este estudio son todos los pacientes hospitalizados y gente que vive en Barcelona escogidos al azar. Al contestar preguntas sobre usted sobre sus enfermedades pasadas y sobre los medicamentos que ha tomado, nos ayudará a conocer mejor algunas de las causas de las enfermedades renales. Esperamos que aproveche esta oportunidad para contribuir a la salud de otros ciudadanos.

¿Está conforme con que empiece la entrevista? Si en algún momento se siente cansado, me lo dice y haremos una pausa.

NÚMERO DE ESTUDIO \_\_\_\_\_

SE TRATA DE :

- |                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 1. CASO                         |
| <input type="checkbox"/> | 2. PRIMER CONTROL HOSPITALARIO  |
| <input type="checkbox"/> | 3. SEGUNDO CONTROL HOSPITALARIO |

FECHA DE LA ENTREVISTA                      MES      DIA      AÑO

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR/A \_\_\_\_\_

HORA DEL COMIENZO DE LA ENTREVISTA \_\_\_\_\_

**Página 2**

Estudio N° \_\_\_\_\_

**B. HISTORIA CLÍNICA**

1. ¿Cuántos años tiene?

AÑOS \_\_\_\_ \_\_\_\_            99 NO SABE

2. ¿Cuál fue la fecha de su nacimiento?

MES      \_\_\_\_ \_\_\_\_            99 NO SABE

DIA      \_\_\_\_ \_\_\_\_            99 NO SABE

AÑO      \_\_\_\_ \_\_\_\_            99 NO SABE

Ahora voy a hacerle unas cuantas preguntas sobre su salud. Tengo una lista con diferentes clases de enfermedades. Mientras yo se las leo, me gustaría que usted me dijera si alguna vez ha tenido o un médico alguna vez le ha dicho que padecía cualquiera de estos problemas. Si usted no conoce algún nombre técnico de los que yo le lea, por favor pregúntemelo tranquilamente. Bueno, vamos a empezar.

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:

REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:

¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

3. Presión arterial alta que requirió tratamiento con medicación?

1 NO       2 SI       9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_ \_\_\_\_       OO N.P.       99 NO SABE

4. ¿Diabetes o azúcar en sangre que requirió tratamiento con dieta o medicación?

1 NO       2 SI       9 NO SABE



EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

**Página 3**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

5. ¿Un ataque cardíaco?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

6. ¿Una enfermedad renal?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿cómo llamó el médico al problema?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

7. ¿Piedras en el riñón?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Requirió tratamiento quirúrgico para extraerlas?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO REALIZARON \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

8. ¿Una biopsia renal?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO REALIZARON \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

**Página 4**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

9. ¿Una extirpación quirúrgica de riñón?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO REALIZARON \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

10. ¿Algún familiar suyo ha tenido alguna vez una enfermedad renal?

MOSTRAR LA CARTA A AL ENTREVISTADO Y LEER

0 NADIE  8 HIJO  999 NO SABE  
 1 MADRE  16 TÍA  
 2 PADRE  32 TÍO  
 4 HERMANO/A  64 PRIMO

11. ¿Sangre en la orina?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

10. ¿Alguno de los siguientes parientes o familiares suyos ha tenido alguna vez sangre en la orina?

- 0 NADIE                       8 HIJO                       999 NO SABE  
 1 MADRE                       16 TÍA  
 2 PADRE                       32 TÍO  
 4 HERMANO/A                       64 PRIMO

**Página 5**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
 REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
 ¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

13. ¿Ha tenido alguna vez albúmina en la orina?

- 1 NO                       2 SI                       9 NO SABE  
 EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_ \_\_\_\_       OO N.P.                       99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.                       99 NO SABE

14. ¿Pus en la orina?

- 1 NO                       2 SI                       9 NO SABE  
 EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_ \_\_\_\_       OO N.P.                       99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.                       99 NO SABE

15. ¿Una infección en las vías urinarias?

- 1 NO                       2 SI                       9 NO SABE  
 EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_ \_\_\_\_       OO N.P.                       99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿En total cuántas infecciones de las vías urinarias ha tenido usted?

N° DE INFECCIONES \_\_\_\_ \_\_\_\_  OO N.P.                       99 NO SABE

¿Sabe usted si fue uretritis, o una infección de la vejiga de la orina (cistitis), o una infección de los riñones (pielonefritis)?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.                       99 NO SABE

**Página 6**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
 REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
 ¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

16. ¿Alguno de los siguientes parientes o familiares suyos ha tenido alguna vez una infección urinaria?

- 0 NADIE                       8 HIJO                       999 NO SABE  
 1 MADRE                       16 TÍA  
 2 PADRE                       32 TÍO  
 4 HERMANO/A                       64 PRIMO

17. ¿Ha tenido usted alguna vez lo que los médicos llaman una enfermedad del tejido conectivo como: esclerodermia, vasculitis, o lupus?

- 1 NO                       2 SI                       9 NO SABE  
 EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_ \_\_\_\_       OO N.P.                       99 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿qué tipo de enfermedad del tejido conectivo fue?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

18. ¿Ha tenido tuberculosis?

1 NO  2 SI  9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

### Página 7

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

19. ¿Leucemia, linfoma o mieloma?

0 NINGUNA  1 LEUCEMIA  9 NO SABE

2 LINFOMA

4 MIELOMA

EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

20. ¿Algún tumor maligno o cáncer?

1 NO  2 SI  9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

Si afirmativo: ¿Cuál fue el tipo y la localización?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

21. ¿Erupciones cutáneas repetidamente causadas por el sol?

1 NO  2 SI  9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

22. ¿Artritis que tuvo que ser tratada con medicamentos?

1 NO  2 SI  9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTÓ POR PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  99 NO SABE

### Página 8

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

22. SÓLO MUJERES: ¿Ha estado alguna vez embarazada?

1 NO  2 SI  9 NO SABE

23. SÓLO MUJERES: ¿Hipertensión durante el embarazo?

1 NO  2 SI  0 N. P. (VARÓN O NUNCA EMB.)  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  NO SABE

24. SÓLO MUJERES: ¿Convulsiones o coma durante el embarazo?

1 NO  2 SI  0 N. P. (VARÓN O NUNCA EMB.)  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  OO N.P.  NO SABE

25. SÓLO MUJERES: ¿Grandes cantidades de albúmina en la orina durante el embarazo?

1 NO  2 SI  0 N. P. (VARÓN O NUNCA EMB.)  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

26. SÓLO HOMBRES: ¿Próstata aumentada, lo que los doctores llaman prostatismo?

1 NO  2 SI  0 N. P. (HEMERA)  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

SI AFIRMATIVO ¿Fue tratada quirúrgicamente?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD EN LA OPERACIÓN \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

27. ¿Gota?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

**Página 9**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:

REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

30. ¿Anemia?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

31. ¿Intoxicación por plomo?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

32. ¿Dolores de cabeza frecuentes?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

33. ¿Dolores de cabeza muy fuertes?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  NO SABE

34. Durante el mes pasado, ha tenido usted dolores de cabeza una vez a la semana o más frecuentemente?

1 NO  2 SI  0 N. P.  9 NO SABE

SI AFIRMATIVO: PREGUNTE POR LAS SERIES DE CEFALÉAS. SI NO PASE A LA PÁGINA 10.

**Página 9 A**

Estudio N° \_\_\_\_\_

SERIE DE CEFALÉAS

1. Recientemente, ¿aproximadamente cuántos días a la semana ha tenido usted dolor de cabeza?

DÍAS/SEMANA \_\_\_\_  9 NO SABE

2. ¿Durante cuántos años ha tenido usted dolores de cabeza por lo menos con esta frecuencia?

N° AÑOS \_\_\_\_  99 NO SABE

3. Normalmente, ¿cuántas horas le dura el dolor de cabeza?

N° DE HORAS \_\_\_\_  99 NO SABE

4. ¿Cuándo le suelen empezar los dolores de cabeza? ¿Por la mañana, por la tarde, por la noche o mientras duerme?

1 MAÑANA  4 CUANDO DUERME

- 2 TARDE                       5 VARIABLE  
 3 NOCHE                       9 NO SABE

5. ¿En qué parte de la cabeza le vienen generalmente los dolores? ¿En la parte posterior, en la frente o a los lados?

- 1 POSTERIOR                       4 GENERALIZADO  
 2 ANTERIOR                       5 OTROS \_\_\_\_\_  
 3 LADOS                       9 NO SABE

6. ¿Nota usted los dolores de cabeza más en un lado que en el otro?

- 1 PREDOMINA UN LADO (UNILATERAL)  
 2 LOS DOS LADOS IGUAL (BILATERAL)  
 9 NO SABE

### Página 9B

Estudio N° \_\_\_\_\_

7. ¿Describiría usted el dolor de cabeza como pulsante, punzante o constante?

- 1 PULSANTE O PUNZANTE  
 2 CONSTANTE  
 9 NO SABE

8. ¿Cuándo usted tiene dolor de cabeza ¿qué efecto ejerce éste en lo que usted está haciendo en aquellos momentos? ¿Tiene poco o ningún efecto en sus actividades, interfiere notablemente, o le obliga a parar los que está realizando?

- 1 POCO O NINGÚN EFECTO  
 2 INTERFIERE NOTABLEMENTE  
 3 LE FUERZA A PARAR SU ACTIVIDAD  
 9 NO SABE

9. ¿Le ha dicho el doctor cuál es la causa de sus dolores de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  99 NO SABE

10. ¿Cuál piensa usted es la causa de los dolores de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  99 NO SABE

11. ¿Qué hace usted generalmente para aliviar un dolor de cabeza? ¿Se acuesta, toma una aspirina u otra medicación, o hace alguna otra cosa?

- 1 GENERALMENTE NADA  
 2 SE ACUESTA  
 4 ASPIRINA O MEDICINA  
 5 OTRA COSA, ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
 99 NO SABE

**Página 9 C**

Estudio N° \_\_\_\_\_

SI ESPECIFICA MEDICACIÓN CONTINUE SI NO PASE A LA PREGUNTA 14.

12. ¿Cuál es el nombre de la medicación que usted toma generalmente para el dolor de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  99 NO SABE

13. Cuando tiene dolor de cabeza: ¿Usted toma medicación siempre, la mayoría de las veces, la mitad de las veces o menos?

- 1 SIEMPRE
- 2 MUCHAS VECES
- 3 LA MITAD O MENOS
- 9 NO SABE

14. ¿Toma usted medicinas alguna vez, para prevenir los dolores de cabeza?

- 1 NO
- 2 SI
- 9 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Cuál es el nombre del medicamento?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  99 NO SABE

¿Qué pasa si usted no toma la medicina?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  99 NO SABE

**Página 10**

Estudio N° \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho si sufría de:  
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:  
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

35. ¿Una úlcera de estómago o duodeno?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE

36. ¿Indigestiones y otros problemas intestinales o de estómago?

1 NO  2 SI  9 NO SABE  
EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE

Si afirmativo: ¿Cómo llamó el médico al problema?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE

37.. ¿Qué otras enfermedades graves o alguna enfermedad que haya durado un mes o más?

SI AFIRMATIVO, ANOTAR LOS NOMBRES:

(a) ENFERMEDAD \_\_\_\_\_  00 N.P.  
EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE (b)

ENFERMEDAD \_\_\_\_\_  00 N.P.  
EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE (c)

ENFERMEDAD \_\_\_\_\_  00 N.P.  
EDAD PRIMERA VEZ \_\_\_\_  00 N.P.  99 NO SABE

**Página 11**

Estudio N° \_\_\_\_\_

38. Todo el mundo tiene días en los que las cosas no van bien. En días así, cuando las cosas son difíciles ¿qué es lo que usted encuentra más útil para soportar la tensión?

ANOTAR RESPUESTA

\_\_\_\_\_

SI EL ENTREVISTADO ES UN CONTROL, EMPIECE CON LA HISTORIA DE EXPOSICIÓN.

**Página 12**

Estudio N° \_\_\_\_\_

CASOS SOLAMENTE: HISTORIA DEL TRATAMIENTO POR DIÁLISIS

39a. Ahora necesito anotar todos los lugares donde usted ha sido dializado. Sin contar este centro ¿en cuántos lugares ha recibido usted tratamiento con diálisis?

SEÑALE EL NÚMERO CON UN CÍRCULO EN ESTA MISMA PÁGINA Y ANOTE LOS NOMBRES DE LAS UNIDADES, PREGUNTANDO 39c Y 39d EN CADA UNA.

39b. Vamos A hacer una lista de los nombres de todos los lugares donde usted ha hecho diálisis ¿Cuál es el nombre de la primera unidad donde usted se trató? (Y después de ésta, ¿dónde recibió usted tratamiento?)

39c. ¿Cuál es la dirección?

39d. ¿Durante qué años estuvo usted dializándose en este centro?

(0) SI NO HAY OTRAS UNIDADES, EMPIECE A ANOTAR LA LISTA DE HOSPITALIZACIONES

(1) NOMBRE DE LA UNIDAD \_\_\_\_\_ AÑOS 19\_\_ \_\_ al 19\_\_ \_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

(2) NOMBRE DE LA UNIDAD \_\_\_\_\_ AÑOS 19\_\_ \_\_ al 19\_\_ \_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

(3) NOMBRE DE LA UNIDAD \_\_\_\_\_ AÑOS 19\_\_ \_\_ al 19\_\_ \_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

(4) NOMBRE DE LA UNIDAD \_\_\_\_\_ AÑOS 19\_\_ \_\_ al 19\_\_ \_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

**Página 13**

Estudio N° \_\_\_\_\_

SOLO CASOS: REGISTRO DE HOSPITALIZACIONES

EN EL ORDEN INDICADO A CONTINUACIÓN REGISTRAR LAS HOSPITALIZACIONES RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL. HACER LAS PREGUNTAS 40a-40e PARA CADA HOSPITALIZACIÓN.

	<u>HOSPITALIZACIONES</u>		
	REGISTRADO	N.P.	N.S.
1) Enfermedad renal, descubierta por primera vez, se realizaron las pruebas para diagnosticar la enfermedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Se realizó biopsia renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Se realizaron pielografías iv u otras pruebas de diagnóstico renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Se realizó nefrectomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Ingresos por enfermedad renal previos al comienzo de la diálisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Ingresos en los hospitales de Barcelona por enfermedad renal (si no están ya incluidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40a. ¿En qué hospital estuvo ingresado/a por ( <u>RAZÓN DE HOSPITALIZACIÓN</u> )?			
40b. ¿En qué ciudad y provincia está este hospital?			
40c. ¿En qué mes y año se produjo esta hospitalización?			
40d. Y en aquel momento ¿quién era el médico encargado de usted en el hospital?			
40e. ¿Era él o ella su propio médico, o uno del hospital?			

**Página 14**

Estudio N° \_\_\_\_\_

HOSPITALIZACIONES

1. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
2. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
3. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
4. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
5. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
6. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
7. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE
  
8. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_  
 MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE



**Página 15**

Estudio N° \_\_\_\_\_

HOSPITALIZACIONES

9. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_

MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE

10. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_

MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE

11. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_

MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE

12. RAZÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_\_\_ MES/AÑO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_ CIUDAD/PROVINCIA \_\_\_\_\_

MÉDICO \_\_\_\_\_  PRIV.  S.H.  NO SABE**Página 16**

Estudio N° \_\_\_\_\_

C- HISTORIA DE EXPOSICIÓN

1. Aquí tengo una lista de problemas que pueden ser mayores o menores para cada uno. Casi todo el mundo padece alguna de estas molestias en algún momento de su vida, pero a veces es fácil olvidarlo. Es muy importante para nuestro estudio poder disponer de un buen registro de estos problemas, y por esta razón me gustaría que pensara detenidamente sobre su pasado, y tratara de recordar si durante un período de un mes o más tiempo ha padecido alguna de estas molestias.

En algún momento de su vida ha padecido usted

Durante un período de un mes o más?

SI AFIRM. ¿Qué edad tenía cuando padeció por primera vez \_\_\_\_\_?

<u>PROBLEMAS COMUNES</u>	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>NO SABE</u>	<u>EDAD PRIM. VEZ</u>	<u>NOTAS</u>
1. Dolores de cabeza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
2. Dolores de espalda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
3. Lumbago o ciática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
4. Artritis, bursitis, reumatismos u otros dolores articulares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
5. Dolor por traumatismo, accidente, operación o pequeña intervención	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
6. Neuritis o neuralgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
9. Tos, resfriados, gripes o virus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
10. Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
11. Dolor de oído	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____

**Página 17**

Estudio N° \_\_\_\_\_

En algún momento de su vida ¿ha padecido usted \_\_\_\_\_ durante un período de un mes o más?

SI AFIRMATIVO: ¿Qué edad tenía cuando padeció por primera vez \_\_\_\_\_?

PROBLEMAS COMUNES	NO	SI	NO SABE	EDAD PRIM. VEZ	NOTAS
12. Amigdalitis (Anginas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
13. Sensaciones de preocupación, depresión o nerviosismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
14. Indigestiones, acidez, dolor de estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
15. Infecciones urinarias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
16. Dificultad para dormir (insomnio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
17. Estreñimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
18. No encontrarse bien en general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
19. ¿En algún momento de su vida ha tenido algunas veces sensación de “resaca”?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____
SOLO MUJERES:					
20. ¿Ha tenido alguna vez dolores menstruales o dolor en el vientre que aparecía cada mes durante el período de varios meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ ___	_____

**Página 18**

Estudio N° \_\_\_\_\_

2. Ahora me gustaría obtener algunos detalles sobre cómo trata o trataba cada problema. Aquí tengo anotadas algunas maneras cómo con frecuencia nos tratamos problemas de este tipo. PARA CADA PROBLEMA “POSITIVO”, DETERMINAR EL MODO DE TRATAMIENTO, Y SEÑALAR CON UN CÍRCULO EL NÚMERO CORRESPONDIENTE.

REMEDIOS COMUNES

- (1) Beber zumo de frutas
  - (2) Tomar un baño caliente
  - (3) Hacer masaje sobre la zona afectada
  - \* (4) Tomar una medicina que se pueda comprar sin receta. (COMO ASPIRINA, UN LAXANTE, VITAMINAS)
  - (5) Ir al médico
  - \* (6) Tomar una medicina recetada por el médico
  - (7) Seguir una dieta especial
  - (8) Algún otro remedio
- \*USANDO LAS FORMAS CODIFICADAS, PROCÉDASE A OBTENER UNA HISTORIA COMPLETA DE EXPOSICIÓN A MEDICACIONES USADAS CADA DÍA O DÍA SÍ DÍA NO DURANTE 30 DÍAS O MÁS.

3. Ahora necesito leerle una lista de nombres de medicamentos. Por favor interrúmpame cuando mencione alguno que usted haya tomado aunque sólo sea una vez.

POR CADA RESPUESTA POSITIVA DETERMINAR SI EL MEDICAMENTO FUE TOMADO DURANTE LOS PASADOS 20 AÑOS O ANTES DE LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.

<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>NUNCA</u>	<u>DURANTE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>	<u>ANTES DE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>
Dolmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solusprin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cibalgina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cibalgina Compositum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cratodín normal oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Página 19**

Estudio N° \_\_\_\_\_

<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>NUNCA</u>	<u>DURANTE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>	<u>ANTES DE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>
Dolviran	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiorinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nolotil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sedalmerck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinomicine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinomicine Activada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelocatil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Okal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ácido acetilsalicílico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ácido acetilsalicílico con cafeína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortopirona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hubergrip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alka-Seltzer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veganín oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veganín rectal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Página 20**

Estudio N° \_\_\_\_\_

<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>NUNCA</u>	<u>DURANTE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>	<u>ANTES DE</u> <u>LOS ÚLTIMOS</u> <u>20 AÑOS</u>
Cafiaspirina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melabón grageas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melabón rectal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Optalidón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirina oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Propyre comprimidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhonal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerebrito Mandri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piramidon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Propalgina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saridon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Página 21**

Estudio N° \_\_\_\_\_

4. A menudo tomamos medicinas como estas para prevenir o evitar problemas como resfriados, dolores de cabeza, nerviosismo, etc. ¿Puede usted acordarse de haber tomado alguna vez alguna medicación por un período superior a 30 días o más para prevenir un problema?

1 NO                       2 SI

MEDIANTE EL EMPLEO DE LOS CUESTIONARIOS DE EXPOSICIÓN, PROCÉDASE AL REGISTRO COMPLETO DE EMPLEO PREVENTIVO DE MEDICACIÓN.

5. Le ha dicho alguna vez el médico que tiene que dejar de tomar algún medicamento para el dolor como aspirina, Optalidón, Frenadol, etc.?

1 NO                       2 SI                       9 NO SABE

SI AFIRM. ¿Qué medicina le dijo que no tomara?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_

00 N.P.                       9 NO SABE

¿En qué año le dijeron por primera vez que no tomara esta medicina?

AÑO \_\_\_\_ \_\_\_\_

00 N.P.                       9 NO SABE

¿Por qué le dijeron que no tomara la medicina?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_

00 N.P.                       9 NO SABE

5. Número total de exposiciones a analgésicos registradas \_\_\_\_ \_\_\_\_

**Página 22**

Estudio N° \_\_\_\_\_

D-HABITO TABAQUICO

Ahora tengo algunas preguntas sobre el hábito de fumar.

1. ¿Fuma cigarrillos ahora?

- 1 NO (SI NO PASAR A PREGUNTA 9)  
 2 SI, REGULARMENTE  
 3 OCASIONALMENTE (EN GENERAL MENOS DE UN CIGARRILLO AL DÍA)  
 9 NO SABE

2. ¿Se traga el humo?

- 1 NO  
 2 SI  
 9 NO SABE

3. ¿Qué tipo de cigarrillos fuma usted habitualmente? ¿Con filtro, sin filtro o liados a mano?

- 1 CON FILTRO  
 2 SIN FILTRO                       9 NO SABE  
 3 LIADOS A MANO

4. ¿Cuántos cigarrillos suele usted fumar por día?

N° POR DÍA \_\_\_\_ \_\_\_\_                       00 N.P.                       99 NO SABE

5. ¿Cuántos gramos de tabaco usa usted por semana para liar sus propios cigarrillos?

GRAMOS \_\_\_\_ \_\_\_\_                       00 N.P.                       99 NO SABE

6. ¿Qué número máximo de cigarrillos ha fumado al día durante un año por lo menos?

N° MÁXIMO \_\_\_\_ \_\_\_\_                       99 NO SABE

7. ¿Cuántos cigarrillos fumaba al día hace un año?

N° HACE UN AÑO \_\_\_\_ \_\_\_\_                       99 NO SABE

**Página 23**

Estudio N° \_\_\_\_\_

8. ¿Cuántos años tenía cuando empezó a fumar?

AÑOS \_\_\_\_\_  99 NO SABE  
(DESPUÉS DE ESTA PREGUNTA, COMENZAR CON LA PREGUNTA 23 A)

9. ¿Ha fumado alguna vez cigarrillos?

- 1 NO, NUNCA (EMPEZAR CON LA PREGUNTA 23 A)  
 2 SI, REGULARMENTE  
 3 OCASIONALMENTE (GENERALMENTE MENOS DE UN CIGARRILLO AL DÍA)  
 9 NO SABE

10. ¿Qué número máximo de cigarrillos fumaba al día por lo menos durante un año?

N° MÁXIMO \_\_\_\_\_  99 NO SABE

11. ¿Se tragaba el humo?

- 1 NO  2 SI  9 NO SABE

12. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar cigarrillos?

AÑOS \_\_\_\_\_  9 NO SABE

13. ¿Qué edad tenía cuando paró de fumar cigarrillos?

AÑOS \_\_\_\_\_  9 NO SABE

14. ¿Por qué paró?

ANOTAR RESPUESTA \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_**Página 23A**

Estudio N° \_\_\_\_\_

En esta sección tengo algunas preguntas sobre las actitudes que usted cree que tenía su familia sobre la salud y la de ellos cuando usted era un niño. Para contestar a estas preguntas trate de pensar en aquellos niños.

1. Cuando era niño ¿cuántas veces diría usted que su madre usaba medicación?RELLENAR CÓDIGO 

2. Durante el mismo período ¿cuántas veces diría usted que su padre usaba medicación?

RELLENAR CÓDIGO 

3. Cuando era pequeño, ¿cuántas veces diría que le dieron de las siguientes medicinas?

- Aspirina   
 Vitaminas/tónicos   
 Sedantes/tranquilizantes   
 Medicinas para la tos/medicinas para el resfriado   
 Analgésicos   
 Laxantes

4. ¿Hay alguien de su familia que haya tomado alguna vez medicinas de manera regular como tratamiento?

- 1 NO  2 SI  0 N.P.  9 NO SABE

SI AFIRMATIVO: ¿Qué medicina era? \_\_\_\_\_

**Página 23B**

Estudio N° \_\_\_\_\_

¿Qué relación tiene con usted?

- |                                      |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Madre     | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
| <input type="checkbox"/> 2 Padre     | <input type="checkbox"/> 0 N.P.    |
| <input type="checkbox"/> 4 Hermano/a |                                    |

5. ¿Hay alguien de su familia que haya tenido alguna vez un problema con la bebida?

- |                               |                               |                                    |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 NO | <input type="checkbox"/> 2 SI | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|

SI AFIRMATIVO: ¿Qué relación tiene con usted?

- |                                      |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Madre     | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
| <input type="checkbox"/> 2 Padre     | <input type="checkbox"/> 0 N.P.    |
| <input type="checkbox"/> 4 Hermano/a |                                    |

6. ¿Ha tenido alguien de su familia alguna depresión nerviosa o alguna enfermedad mental?

- |                               |                               |                                    |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 NO | <input type="checkbox"/> 2 SI | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|

SI AFIRMATIVO: ¿Qué relación tiene con usted?

- |                                      |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Madre     | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
| <input type="checkbox"/> 2 Padre     | <input type="checkbox"/> 0 N.P.    |
| <input type="checkbox"/> 4 Hermano/a |                                    |

Hay algunos productos que muchos de nosotros empleamos en nuestra vida diaria, como cigarrillos, café y otras bebidas. Estamos interesados en el uso que usted ha hecho de estos productos.

**FICHA D**

- |                                 |                          |
|---------------------------------|--------------------------|
| 0. Inaplicable                  | 5. Una vez por semana    |
| 1. Nunca empleadas              | 6. Una vez al día        |
| 2. Una vez al año               | 7. Más de una vez al día |
| 3. De vez en cuando (1-2 meses) |                          |
| 4. Una vez por mes              | 9. No sabe               |

**Página 23C**

Estudio N° \_\_\_\_\_

7. Por ejemplo ¿ha tomado alguna vez bebidas con cola?

- |                               |                               |                                    |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 NO | <input type="checkbox"/> 2 SI | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|

SI AFIRMATIVO: Pensando en el tiempo que usted bebía más refrescos con cola, ¿cuántos vasos bebía usted al día?

- |  |                                    |                                    |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 N.P.            | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE | _____                              |
| número por día                             |                                    |                                    |
| 8. ¿Bebe usted o ha bebido vino o cerveza? |                                    |                                    |
| <input type="checkbox"/> 1 NO              | <input type="checkbox"/> 2 SI      | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |

SI AFIRMATIVO: Cuando usted bebía más cerveza o vino ¿cuántos vasos bebía al día como máximo?

- |                                 |                                    |       |
|---------------------------------|------------------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> 0 N.P. | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE | _____ |
| número por día                  |                                    |       |

**Página 24**

Estudio N° \_\_\_\_\_

**E-DATOS DEMOGRÁFICOS GENERALES**

Para acabar: Tengo unas cuantas preguntas de información general.

1. ¿En qué ciudad y provincia nació usted?

CIUDAD (PUEBLO) \_\_\_\_\_

PROVINCIA (PAÍS EXTRANJERO) \_\_\_\_\_

2. Está usted casado, separado, divorciado, viudo o no se ha casado nunca?

- |                                       |                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 CASADO     | <input type="checkbox"/> 4 VIUDO   |
| <input type="checkbox"/> 2 SEPARADO   | <input type="checkbox"/> 5 SOLTERO |
| <input type="checkbox"/> 3 DIVORCIADO | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |

3. ¿Cuáles son los estudios más altos que usted ha completado?

\_\_\_ Rellenar el N° GRADO 1-11

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 12. ESCUELA PRIMARIA       | <input type="checkbox"/> 15. CARRERA UNIVERSITARIA NO TERMINADA |
| <input type="checkbox"/> 13. BACHILLERATO ELEMENTAL | <input type="checkbox"/> 16. TIT. GRADO MEDIO                   |
| <input type="checkbox"/> 14. BACHILLERATO SUPERIOR  | <input type="checkbox"/> 17. TIT. UNIVERSITARIO                 |
|   | <input type="checkbox"/> 88 NO ESCOLARIZADO                     |
|   | <input type="checkbox"/> 99 NO SABE                             |

4. SI ESTÁ CASADO: ¿Cuáles son los estudios más altos que su pareja ha completado?

\_\_\_ Rellenar el N° GRADO 1-11

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 12. ESCUELA PRIMARIA       | <input type="checkbox"/> 15. CARRERA UNIVERSITARIA NO TERMINADA |
| <input type="checkbox"/> 13. BACHILLERATO ELEMENTAL | <input type="checkbox"/> 16. TIT. GRADO MEDIO                   |
| <input type="checkbox"/> 14. BACHILLERATO SUPERIOR  | <input type="checkbox"/> 17. TIT. UNIVERSITARIO                 |
|   | <input type="checkbox"/> 88 NO ESCOLARIZADO                     |
| <input type="checkbox"/> 00 N.P.                    | <input type="checkbox"/> 99 NO SABE                             |

### Página 25

Estudio N° \_\_\_\_\_

5ª. Ahora quisiera tomar nota de todos los trabajos en los que usted ha trabajado durante un año por lo menos. Empezando con su trabajo actual o con su último trabajo, vamos a hacer una lista de todas sus profesiones.

APUNTAR PROFESIONES CRONOLÓGICAMENTE EN ORDEN INVERSO Y PREGUNTAR LOS PUNTOS 5b, 5c y 5 d POR CADA UNA.

5b. ¿Qué obligaciones tenía cuando usted trabajaba de \_\_\_\_\_?

5c. ¿Durante qué años trabajó usted en este empleo?

5d. ¿En qué clase de compañía o industria fue este trabajo?

TRABAJO ACTUAL O ÚLTIMO      TÍTULO \_\_\_\_\_  
 OBLIGACIONES \_\_\_\_\_  
 EMPRESA \_\_\_\_\_  
 AÑOS: 19\_\_ \_\_ AL 19\_\_ \_\_

TRABAJO ANTERIOR      TÍTULO \_\_\_\_\_  
 OBLIGACIONES \_\_\_\_\_  
 EMPRESA \_\_\_\_\_  
 AÑOS: 19\_\_ \_\_ AL 19\_\_ \_\_

TRABAJO ANTERIOR      TÍTULO \_\_\_\_\_  
 OBLIGACIONES \_\_\_\_\_  
 EMPRESA \_\_\_\_\_  
 AÑOS: 19\_\_ \_\_ AL 19\_\_ \_\_

TRABAJO ANTERIOR      TÍTULO \_\_\_\_\_  
 OBLIGACIONES \_\_\_\_\_  
 EMPRESA \_\_\_\_\_  
 AÑOS: 19\_\_ \_\_ AL 19\_\_ \_\_

### Página 26

Estudio N° \_\_\_\_\_

TRABAJO ANTERIOR      TÍTULO \_\_\_\_\_  
 OBLIGACIONES \_\_\_\_\_  
 EMPRESA \_\_\_\_\_  
 AÑOS: 19\_\_ \_\_ AL 19\_\_ \_\_

**Página 27**

Estudio N° \_\_\_\_\_

6. Teniendo en cuenta todos los ingresos ¿cuáles fueron los ingresos totales del año pasado para usted y los miembros de su familia que viven con usted?

ENSEÑE LA FICHA C AL ENTREVISTADO

- |                              |                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 A | <input type="checkbox"/> 5 E | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |
| <input type="checkbox"/> 2 B | <input type="checkbox"/> 6 F |                                    |
| <input type="checkbox"/> 3 C | <input type="checkbox"/> 7 G |                                    |
| <input type="checkbox"/> 4 D | <input type="checkbox"/> 8 H |                                    |

7. Cuando usted nació ¿su familia era católica practicante?

- 1 NO       2 SI       9 NO SABE

Con esto se completa la entrevista. Le doy las gracias por haber dedicado parte de su tiempo para ayudarnos en este estudio.

8. Hora en que se termina la entrevista \_\_\_\_\_

**Página 28**

Estudio N° \_\_\_\_\_

**F- PARA COMPLETAR DESPUÉS DE LA ENTREVISTA**

1. SEXO DEL ENTREVISTADO

- 1 MASCULINO  
 2 FEMENINO

2. DURACIÓN DE LA ENTREVISTA EN MINUTOS \_\_\_\_\_

3. ESTADO DE LA ENTREVISTA

- 1 COMPLETA  
 2 INCOMPLETA

4. CALIDAD DE LA ENTREVISTA

- 1 ALTA  
 2 ACEPTABLE  
 3 BAJA\*  
 9 NO SABE\*

\*POR QUÉ? \_\_\_\_\_

5. COMENTARIOS ADICIONALES

\_\_\_\_\_

**Página 29**

Estudio N° \_\_\_\_\_

COMPLETE LA INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN COMO SIGUE:

**CASO EN UNIDAD DE DIÁLISIS**

NOMBRE DE LA UNIDAD \_\_\_\_\_  
NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA \_\_\_\_\_

**CONTROL HOSPITALARIO**

NOMBRE DEL HOSPITAL \_\_\_\_\_  
NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA \_\_\_\_\_  
SERVICIO \_\_\_\_\_



FECHA DE \_\_\_\_\_  
MES      DÍA      AÑO       NO SABE

DIAGNÓSTICO DE INGRESO:

\_\_\_\_\_  
CÓDIGO DE RESIDENCIA

-----

NÚMERO DE ESTUDIO \_\_\_\_ \_

NOMBRE

\_\_\_\_\_  
PRIMER APELLIDO      SEGUNDO APELLIDO      NOMBRE

DOMICILIO \_\_\_\_\_  
CALLE      NÚMERO      PISO

\_\_\_\_\_  
CIUDAD      PROVINCIA      D.P.

TELÉFONO \_\_\_\_\_



***7.2 Cuestionario de la entrevista del estudio de casos y controles 1995-1997***

**Página 1**

Núm protocolo  Duración de la entrevista \_\_\_\_\_

Entrevistador  Fecha de la entrevista

Caso  Control

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad  Núm. Historia

Fecha de nacimiento

Sexo 1. Masculino  2. Femenino

Hasta qué edad fue a la escuela/colegio  Nivel de educación

**NIVEL DE EDUCACIÓN**

1. No sabe leer ni escribir
2. Primaria incompleta
3. Primaria completa sin título de graduado escolar
4. Bachillerato elemental, EGB completa, graduado escolar o equivalente
5. Bachillerato superior, BUP o equivalente
6. Formación profesional
7. Título de peritaje, ingeniería técnica o equivalente
8. Título de enseñanza superior

Fiabilidad de la entrevista 1. Alta  2. Media  \*3. Baja  \*9. Desc

\*Motivo \_\_\_\_\_

Centro de hemodiálisis  Fecha de hemodiálisis (informe de alta)

Turno  M. mañana  
T. tarde  
N. noche  
P. peritoneal

Momento de la entrevista  M. mañana  
T. tarde  
N. noche

Lugar de la entrevista  I. ingreso hospitalario  
C. en el centro en su turno  
T. cita telefónica/hospital  
D. cita telefónica/domicilio

**Página 2**

A. ¿Cuándo y por qué le dijeron que tenía el riñón enfermo? (casos)  
¿Por qué ingresó en el hospital? (controles)

Fecha del diagnóstico de insuficiencia renal (según el enfermo)   
Origen: Hospital  \_\_\_\_\_

B. ¿Cuándo le dijeron por primera vez que tenía.....? (casos). ¿Le han dicho alguna vez que tenía ...? (controles) ¿Qué causa le dijo el médico? (casos y controles)

	Sí	Edad	Año	No	No sabe	Causa
1. Albúmina en orina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2. Sangre en orina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
3. Creatinina alta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
4. Nicturia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

**Página 3**

## EXTRACCIÓN DE DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

A. Extracción de datos de la historia clínica relacionados con el diagnóstico de la patología renal.  
(CASOS)

---



---



---

b. Sintomatología que motiva al paciente a acudir al hospital.  
(CONTROLES)

Fecha de ingreso          
d m a

---



---

Clasificación de EDTA

Clasificación según los criterios diagnósticos del estudio

Día índice

**Página 4**

Ahora le haré una serie de preguntas sobre diferentes enfermedades; dígame si ha tenido alguna o si alguna vez el médico le ha diagnosticado alguna de ellas

Ha tenido o ha estado diagnosticado de:  
(Paciente + Historia)

	Sí	Edad 1 <sup>er</sup> dco.	No	Desc
1. Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ulcus péptico/HDA/dispepsia*	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gota	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Litiasis renal/cólico nefrítico*	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Infección urinaria/pielonefritis/cistitis* N (episodios) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Próstata aumentada (adenoma prostático/prostatismo)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tuberculosis renal	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tumor urogenital (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>				
10. Arteriopatía periférica (claudicación intermitente)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Cardiopatía isquémica (angor, IAM)*	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Patología vascular cerebral (TIA, AVC)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Aneurisma de Aorta	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Enfermedades sistémicas/autoinmunes (lupus, esclerodermia, vasculitis...) (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Señalar con un círculo, si procede

**Página 4 (cont.)**

	Sí	Edad 1 <sup>er</sup> dco.	No	Desc
15. ¿Hipertensión durante el embarazo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿Continuó la HTA después del embarazo?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Alguna enfermedad renal/extirpación del riñón? (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Alguna biopsia renal? (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. ¿Alguna enfermedad más importante o que haya durado más de un mes? (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. ¿Le han realizado alguna vez una radiografía en la que le hayan administrado un medicamento por la vena o le hayan hecho tomar una papilla y después de haber esperado una ½ hora o 1 hora le hayan realizado una radiografía?

1. No                       Si                       En cuantas ocasiones   
 9. Desc.                       Fecha de la última exploración (mes-año)   
 Especificar \_\_\_\_\_

**Página 5**

INDICACIONES DEL CONSUMO DE FÁRMACOS

Ahora le leeré una lista de molestias que casi todo el mundo ha tenido en algún momento de la vida. Dígame si en algún momento de su vida ha tenido usted:

	Sí	Edad 1 <sup>er</sup> dco.	No	Desc	Notas
1. Cefalea/migraña	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2. Dolor de espalda al levantarse o cargar peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
3. Lumbalgia, ciática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
4. Dolor óseo, artrosis, artritis en la espalda, codos, muñecas, cadera, rodillas, tobillos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
5. Quemazón en el estómago/después de comer o beber mucho o de una salida nocturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
6. Caídas o golpes (dolor por accidente, traumatismo, intervención médica o quirúrgica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
7. Odontalgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
8. Resfriado/dolor de cuello/gripe con frecuencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
9. Le ha costado iniciar el sueño, se despierta con facilidad, duerme mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
10. Deprimido, desanimado, triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

	Sí	Edad 1 <sup>er</sup> dco.	No	Desc	
11. Otro tipo de molestia antes de las citadas (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

12. Además de lo que me ha dicho, ¿usted ha tomado algún medicamento más, o hierbas medicinales o algún producto preparado en la farmacia durante un mes, o más?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
--	--------------------------	---	--------------------------	--------------------------	-------

¿Le han dicho alguna vez que no tome medicamento por sus efectos nocivos sobre el riñón?

Sí  ¿De cuál se trata? \_\_\_\_\_ ¿Cuándo? (fecha)

No  No sabe

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

ICD	Indicación	Nombre	Forma comercial	Dosis media	Primer consumo (años)		Frecuencia			Duración				Año de inicio	Número V
						catálogo	D/S	D/M	D/A	N	S	M	A		
1.															
2.															
3.															
4.															

FORMA FARMACÉUTICA

81-Tabletas/comprimidos/cápsulas  
 82- Inyecciones  
 83- Supositorios

84- Otras  
 85- Tópica de la piel  
 86- Líquidos por vía oral, comprimidos efervescentes  
 87- Intravenosa  
 99- Desconocida

VERIFICACIÓN

1- Verificado positivamente  
 2- No verificado porque no lo reconoce

3- No verificado porque no se encuentra en el catálogo  
 4- Medicamento recordado exclusivamente a partir del catálogo  
 5- Medicamento, nombre comercial que se verifica con el catálogo aunque la forma farmacéutica no se incluya  
 6- Medicamento del que el paciente lo conoce todo excepto su nombre, que recuerda al ver el catálogo







**Página 7**

¿Usted fuma?

- 1. Sí
- 2. Exfumador
- 3. No

¿Cuántos años hace que no fuma?

Códigos de frecuencia

- 1. Diario
- 2. 4-6 días/semana
- 3. 1-3 días/semana
- 4. 1 o más días/mes
- 9. No lo sabe

Período

1	2	1	2	1	2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	cigarrillos		Nº cig/d		(años)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	puros		Nº cig/d		(años)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	pipa		Nº cig/d		(años)

¿Usted toma café?

- 1. Sí
- 2. Exbebedor
- 3. No

¿Cuántos años hace que no bebe?

Período

1	2	1	2	1	2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	café		tazas/d		(años)

¿Usted toma té?

- 1. Sí
- 2. Exbebedor
- 3. No

¿Cuántos años hace que no bebe?

Período

1	2	1	2	1	2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	té		tazas/d		(años)

¿Usted toma colas?

- 1. Sí
- 2. Exbebedor
- 3. No

¿Cuántos años hace que no bebe?

- 5. Nada más en el verano
- 6. Nada más en el invierno

Período

1	2	1	2	1	2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	colas		tazas/d		(años)

**ALCOHOL**

¿Usted toma cerveza?

- 1. Sí
- 2. Exbebedor
- 3. No

¿Cuántos años hace que no bebe?

- 5. Nada más en el verano
- 6. Nada más en el invierno

Período

1	2	3	1	2	3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		cervezas			tazas/d
			1	2	3
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					(años)

¿Usted toma vino?

- 1. Sí
- 2. Exbebedor

¿Cuántos años hace que no bebe?

- 5. Nada más en el verano

3. No

6. Nada más en el invierno

Período

1	2	3	1	2	3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> vino	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> copas/d
			1	2	3
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (años)

¿Usted toma licor?

1. Sí

2. Exbebedor

¿Cuántos años hace que no bebe?

5. Nada más en el verano

3. No

6. Nada más en el invierno

Período

1	2	3	1	2	3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> licor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> copas/d
			1	2	3
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (años)

**Página 8**

Ahora, para acabar, deseo hacer unas preguntas de información general:

1. ¿Cuál fue su último trabajo? ¿Durante cuánto tiempo estuvo trabajando?

TRABAJO ACTUAL/ÚLTIMO \_\_\_\_\_

AÑOS  a

Condición socioeconómica

**CONDICIÓN SOCIO-ECONÓMICA**

- 1- Empresario, profesional o trabajador por cuenta propia que tiene personal empleado
- 2- Empresario, profesional o trabajador por cuenta propia que no tiene personal empleado
- 3- Persona que trabaja en una empresa o negocio de un familiar
- 4- Persona que trabaja con carácter fijo, a sueldo, comisión, jornal u otro tipo de remuneración
- 5- Persona que trabaja con carácter eventual o temporal a sueldo, comisión, jornal u otro tipo de remuneración
- 6- otro tipo de situaciones (sin trabajo, jubilado...)

Si realiza sus labores domésticas, o no tiene profesión, se anotará la del jefe de familia

**Página 9**

**EXPOSICIÓN LABORAL A TÓXICOS RENALES**

1. ¿En algún momento de su vida ha trabajado con productos químicos, como por ejemplo en?

1. Minería No  Desc  Sí  (Hg, Pb, Cr, Cd, Au, Ag)

En minas de \_\_\_\_\_  
AÑOS  a

2. Industria del metal/galvanizados No  Des  Sí  (Cr, Cd)

Con metales \_\_\_\_\_  
AÑOS  a

3. Fabricación de pinturas/barnices/disolventes  
 No  Des  Sí  (Hg, Pb)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

4. Insecticidas/herbicidas/productos químicos  
 No  Des  Sí  (Hg, Pb, As)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a   
 (Señalar con un círculo el metal/producto de que se trate)

5. Imprenta  
 No  Des  Sí  (Pb)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

6. Laboratorio de fotografía/odontología  
 No  Des  Sí  (Hg)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

7. Fontanería  
 No  Des  Sí  (Pb)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

8. Fabricación de piezas eléctricas/acumuladores  
 No  Des  Sí  (Hg, Zn, Pb, Cr)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

9. Cristalería/cerámica (esmaltaos/terrazos) (alfarería)  
 No  Des  Sí  (Hg, Pb)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

10. Joyería  
 No  Des  Sí  (Pb, Pt, Au, Ag)  
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

11. Otros  
 No  Des  Sí   
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a   
 Especifique \_\_\_\_\_  
 AÑOS  a

**Página 10**

CASOS/CONTROLES NO ENTREVISTADOS

Caso  Control  Fecha

IDENTIFICACIÓN

Nombre \_\_\_\_\_

Edad  Sexo

Nº Historia

Hospital/Centro de hemodiálisis \_\_\_\_\_

Anexos

Turno  M. Mañana  
T. Tarde  
N. Noche  
P. Peritoneal

Diagnóstico \_\_\_\_\_   
\_\_\_\_\_

No entrevistado por:

1.  Enfermedad                      2.  Decisión médica  
3.  Decisión familiar              4.  Otra \_\_\_\_\_ (especificar)

Motivo de exclusión \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

***7.3 Cuaderno de recogida de datos de las historias clínicas del estudio de casos y controles 1995-1997***

**Página 1**

1. N° de protocolo del estudio \_\_\_\_\_

2. Nombre del paciente \_\_\_\_\_

3. Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_  
  
d                      m                      a

4. Sexo  1. Hombre                       2. Mujer

5. Servicio de nefrología \_\_\_\_\_

6. N° de historia clínica \_\_\_\_\_

7. Enfermedad renal (informe de asistencia) \_\_\_\_\_  
(código EDTA)  fecha

8. Inicio de la diálisis \_\_\_\_\_  
  
d                      m                      a

9. Centro de diálisis \_\_\_\_\_

	Sí	No	NS		Fecha	
				d	m	a
10. Tratamiento con insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
11. Retinopatía proliferativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
12. Proteinuria $\geq 3,5$ mg/24h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
13. Albuminemia $\leq 4$ g/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
14. Proteinemia $\leq 6$ g/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
15. Biopsia renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Código EDTA						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**Página 2**

	Sí	No	NS		Fecha	
				d	m	a
16. Poliquistosis renal por ECO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
17. Poliquistosis renal por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
18. Poliquistosis renal por TC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
19. Poliquistosis renal por DIVAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
20. Poliquistosis renal por arteriografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
21. Hidronefrosis bilateral por ECO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
22. Reflujo vesico-ureteral por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
23. Hidronefrosis bilateral por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
24. Hidronefrosis bilateral por TC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
25. Reflujo vesico-ureteral pbilateral por cistografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
26. Accidente vascular cerebral (AVC) transitorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
27. Déficit neurológico por AVC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
28. Angina de pecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
29. Infarto de miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
30. By-pass coronario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
31. Claudicación intermitente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
32. Lesiones cutáneas isquémicas en las extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
33. Simpatectomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>



## Página 3

	Sí	No	NS	Fecha		
				d	m	a
34. By-pass vascular en las extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35. Amputación por isquemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36. PAS $\geq 140$ y menos de 65 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
37. PAS $\geq 90$ y menos de 65 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
38. PAS $\geq 150$ y 65 años o más años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
39. PAS $\geq 95$ y 65 años o más años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
40. Fondo de ojo con hemorragias, exudados y/o edema de papila	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41. Primera creatinina $\geq 1,5$ en hombres y 2,3 en mujeres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Creatinina <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>						
42. Potasio $\geq 5,5$ y creatinina $\leq 6$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
43. Bicarbonato $\leq 22$ y anión gap $\leq 15$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
44. Eje longitudinal renal por ECO $\leq 80$ mm y creatinina $\leq 6$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
45. Cicatrices corticales por ECO (3 o más)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
46. Calcificaciones parenquimatosas por ECO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
47. Cicatrices corticales por UIV (3 o más)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
48. Deformación o amputación de los cálices por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
49. Dilatación ampular de los cálices por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
50. Calcificaciones parenquimatosas por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
51. Necrosis papilar por UIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## Página 4

	Sí	No	NS	Fecha		
				d	m	a
52. Cicatrices corticales por TC (3 o más)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
53. Calcificaciones parenquimatosas por TC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
54. Aneurisma de Aorta abdominal por TC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
55. Lesiones vasculares renales difusas por DIVAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
56. Aneurisma de Aorta abdominal por DIVAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
57. Lesiones de arterias renales difusas por arteriografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
58. Aneurisma de Aorta abdominal por arteriografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
59. Isquemia o infarto por ECG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
60. ECG de esfuerzo positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
61. Hipertrofia del ventrículo izquierdo por ECG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
62. Hipertrofia del ventrículo izquierdo por ECO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
63. Gammagrafía cardíaca de	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

esfuerzo positiva						
64. Coronariografía positiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
65. Estenosis de troncos supra-aórticos por ECO-doppler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
66. Estenosis de PSA por DIVAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
67. Infarto o hemorragia cerebral por arteriografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
68. Infarto o hemorragia cerebral por arteriografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
69. Infarto o hemorragia cerebral por RM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**Página 5**

70. Primera manifestación de la enfermedad renal según la historia clínica (aumento de la creatinina, proteinuria, ecografía, radiografía...)

\_\_\_\_\_  Fecha

Especificar

***7.4 Adaptación de los diagnósticos de IRC de la European Dialysis Transplantation Association (EDTA) en el estudio de casos y controles 1995-1997***

**Diagnóstico de patología Glomerular**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
10	Glomerulopatía no estudiada histológicamente
11	Hialinosis focal segmentaria con síndrome nefrótico
12	Nefropatía de cambios mínimos, nefrosis lipoidal o síndrome nefrótico óptimamente normal
13	Enfermedad por depósitos densos. GMN membranoproliferativa de tipo II
14	Nefropatía por depósitos de inmunoglobulina A o enfermedad de Berger
15	Nefropatía membranosa
16	GMN membranoproliferativa de tipo I
17	GMN proliferativa extracapilar difusa o GMN rápidamente progresiva
18	GMN proliferativa difusa o focal no incluida anteriormente y que no acompaña una enfermedad sistémica
19	GMN crónica de difícil clasificación a causa de estado avanzado de esclerosis

**Diagnóstico de patología Intersticial**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
20	Pielonefritis/nefritis intersticial de causa no especificada
21	Pielonefritis/nefritis intersticial asociada a vejiga neurógena
22	Pielonefritis/nefritis intersticial causada por uropatía obstructiva congénita (excluida la displasia)
23	Pielonefritis causada por uropatía obstructiva
24	Pielonefritis causada por reflujo vesico-ureteral
25	Pielonefritis causada por urolitiasis
29	Pielonefritis/nefritis intersticial secundaria a otras causas
31	Nefropatía por analgésicos
32	Nefropatía por cisplatino
33	Nefropatía por ciclosporina
39	Nefropatía causada por un fármaco o agente nefrotóxico conocido

**Diagnóstico de Poliquistosis**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
41	Poliquistosis renal de tipo adulto
42	Poliquistosis renal de tipo infantil y juvenil

**Diagnóstico de patología Vascular**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
70	Enfermedad vascular renal de tipo inespecífico
71	Enfermedad vascular renal causada por hipertensión maligna (no enfermedad renal primaria)
72	Enfermedad vascular renal causada por hipertensión (no enfermedad renal primaria)
79	Enfermedad vasculo-renal clasificada

**Diagnóstico de nefropatía Diabética**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
80	Diabetes tipo I (insulinodependiente)
81	Diabetes tipo II (no insulinodependiente)

**Otros diagnósticos**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
40	Enfermedad renal quística de tipo inespecífico
43	Enfermedad quística medular, incluyendo la nefroptosis
49	Enfermedad renal quística de otros tipos específicos
50	Nefropatía hereditaria o familiar de tipo inespecífico
51	Nefritis hereditaria con sordera nerviosa (Síndrome de Alport)
52	Cistinosis
53	Oxalosis
54	Enfermedad de Fabry
59	Otras enfermedades hereditarias
60	Hipoplasia renal congénita de tipo inespecífico
61	Hipoplasia oligomeganefrónica
63	Diplasia renal congénita
66	Síndrome de agenesia de los músculos abdominales (Síndrome de Prune Bally)
73	Poliarteritis
74	Granulomatosis de Wegener
82	Mielomatosis
83	Amiloidosis
84	Lupus eritematoso
85	Púrpura de Schölein-Henoch
87	Esclerodermia
88	Síndrome hemolítico-urémico (PTT)
89	Otras enfermedades multisistémicas
90	Necrosis tubular o cortical
91	Tuberculosis
92	Gota
93	Nefrocalcinosis y nefropatía hipercalcémica
94	Nefropatía de los Balcanes
95	Tumor renal
96	Pérdida del riñón traumática o quirúrgica
99	Otras patologías renales identificadas

**Diagnóstico desconocido**

<b>Código EDTA</b>	<b>Diagnóstico EDTA</b>
00	IRC de etiología no aclarada

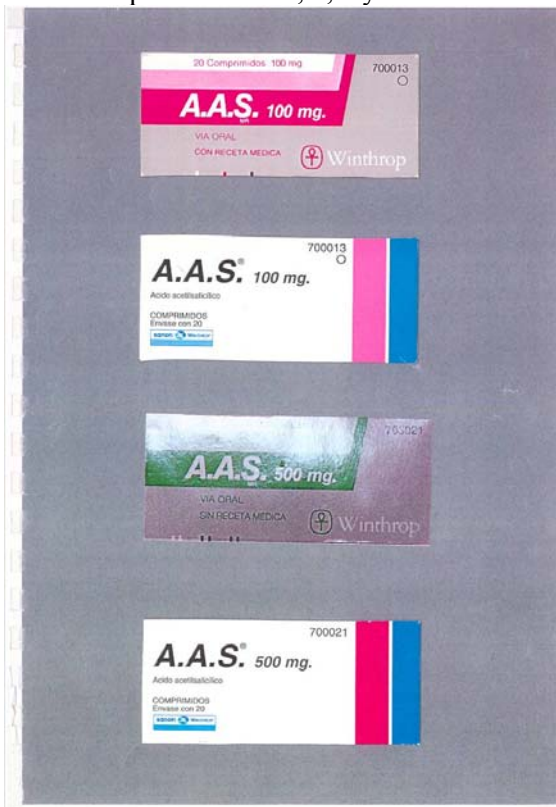


***7.5 Catálogo de analgésicos/AINE del estudio de casos y controles 1995-1997***





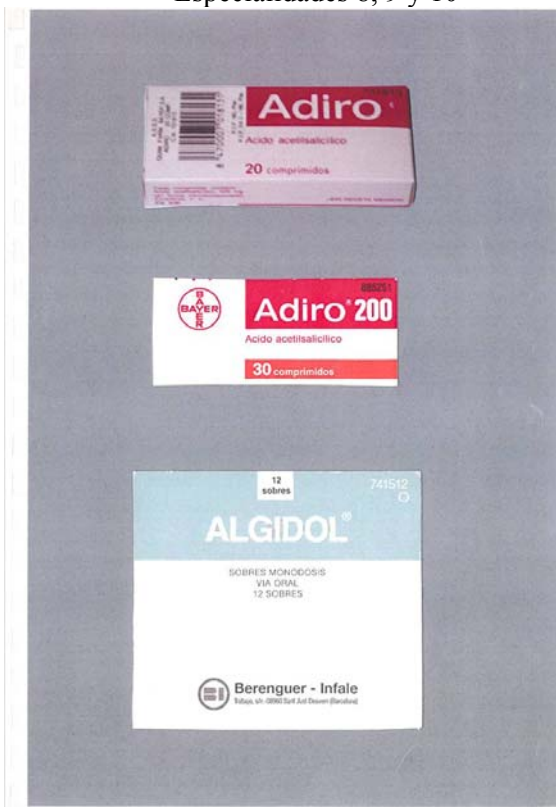
Especialidades 1, 2, 3 y 4



Especialidades 5, 6 y 7

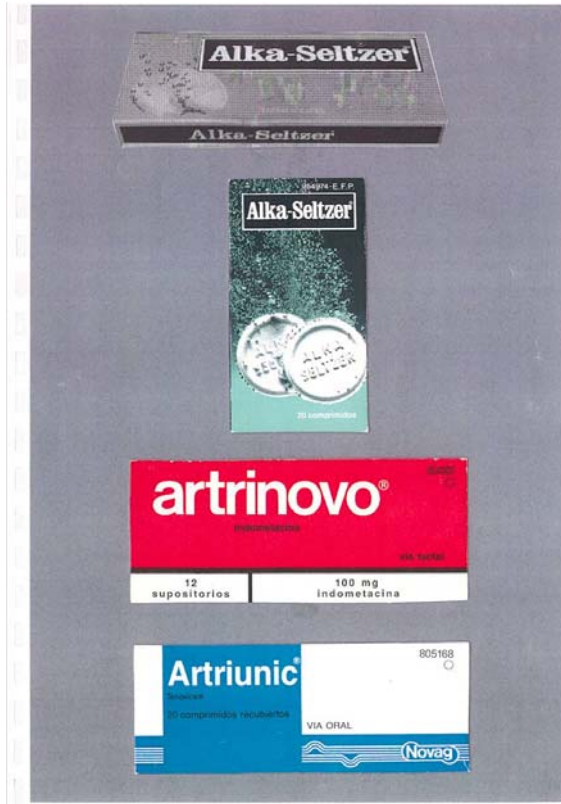


Especialidades 8, 9 y 10



Especialidades 11, 12 y 13





Especialidades 14, 15, 16 y 17



Especialidades 18, 19, 20, 21 y 22

Especialidades 23, 24 y 25



Especialidades 26, 27, 28 y 29



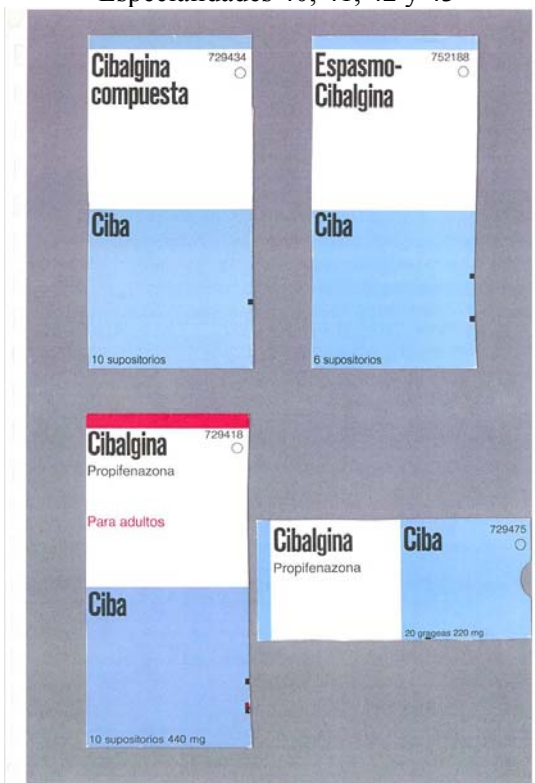


Especialidades 30, 31, 32 y 33

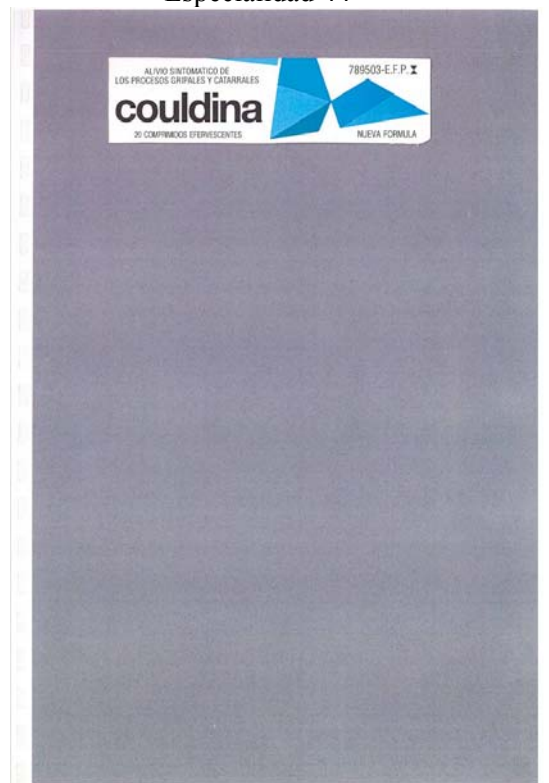


Especialidades 34, 35, 36, 37, 38 y 39

Especialidades 40, 41, 42 y 43

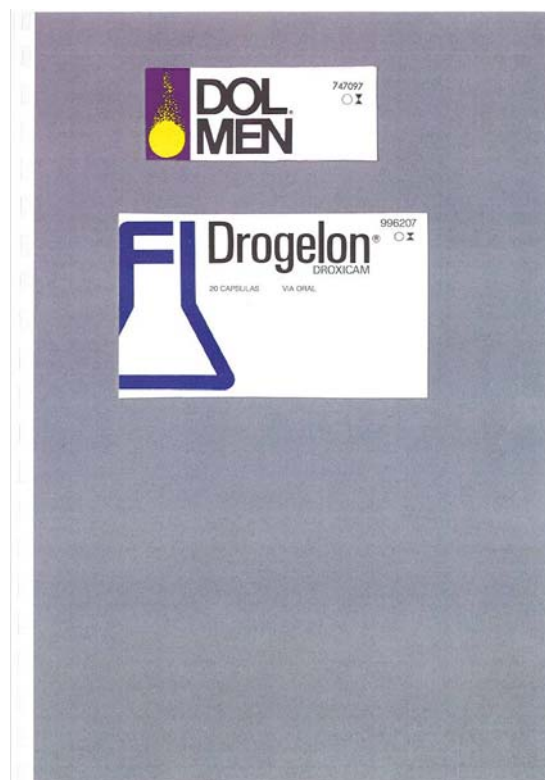


Especialidad 44





Especialidades 45, 46, 47 y 48



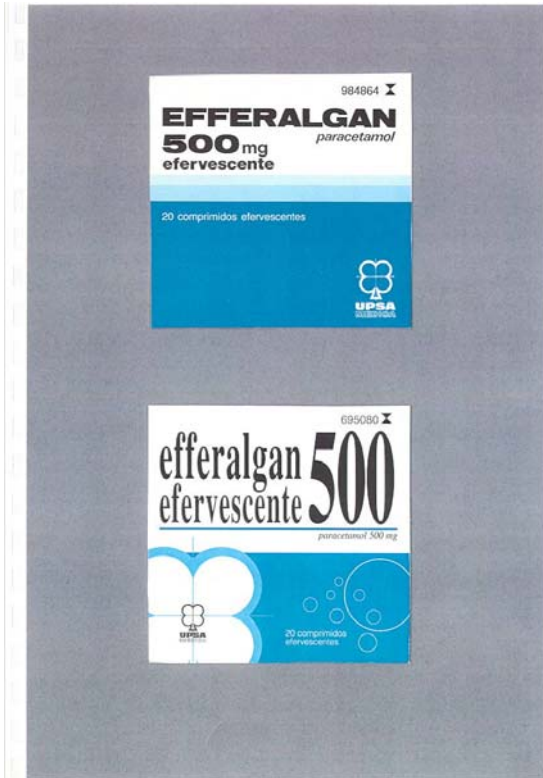
Especialidades 49 y 50

Especialidades 51, 52 y 53



Especialidades 54, 55, 56, 57 y 58





Especialidades 59 y 60

Especialidades 65 y 66



Especialidades 61, 62, 63 y 64

Especialidades 67, 68, 69 y 70





Especialidades 71, 72 y 73



Especialidades 74, 75 y 76

Especialidades 77, 78, 79 y 80

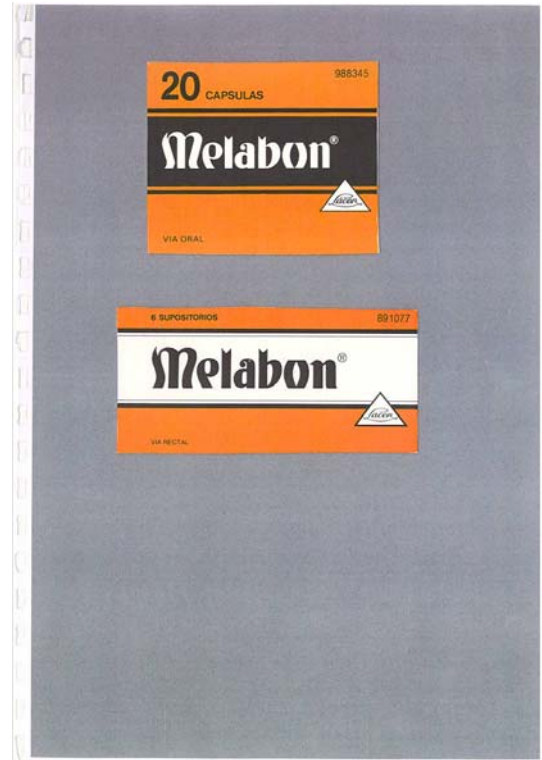


Especialidades 81 y 82





Especialidades 83, 84 y 85



Especialidades 86 y 87

Especialidades 88, 89 y 90



Especialidades 91, 92 y 93



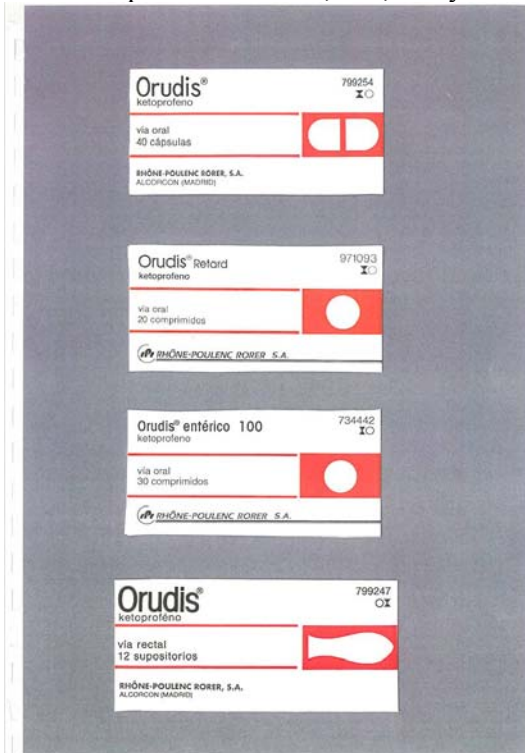


Especialidades 94 y 95

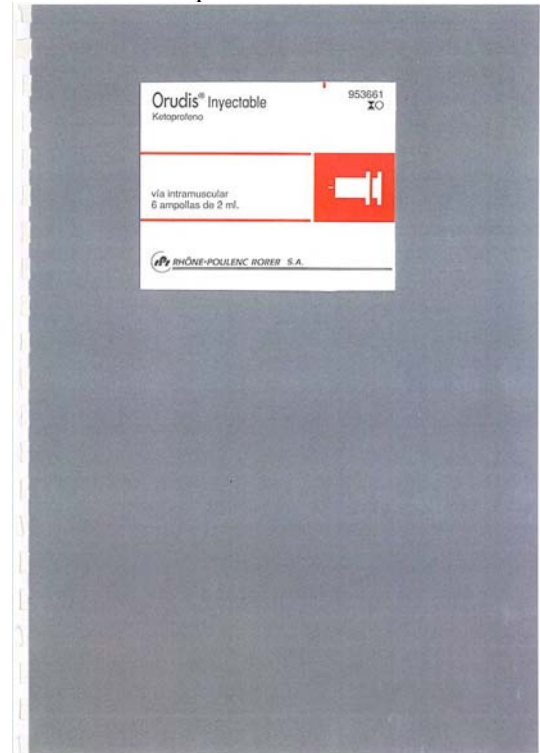


Especialidades 96, 97, 98 y 99

Especialidades 100, 101, 102 y 103



Especialidad 104



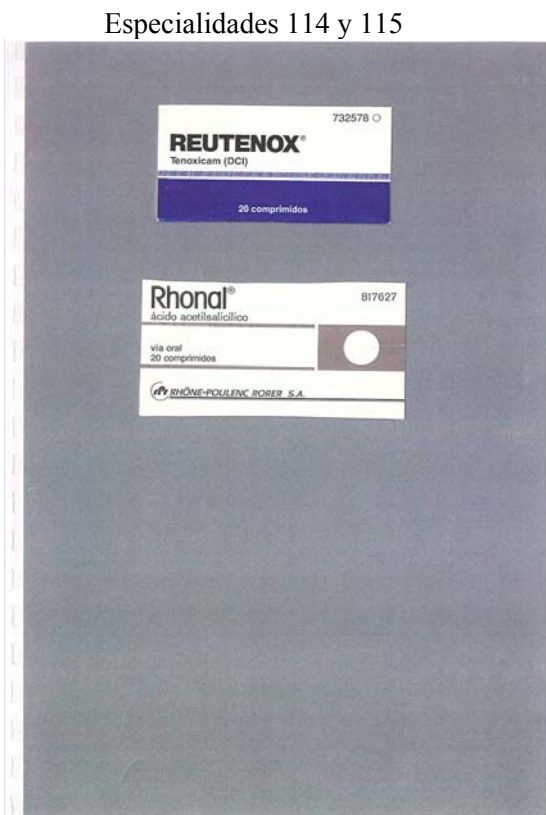




Especialidades 105, 106 y 107



Especialidades 108, 109, 110, 111, 112 y 113



Especialidades 114 y 115



Especialidades 116, 117 y 118



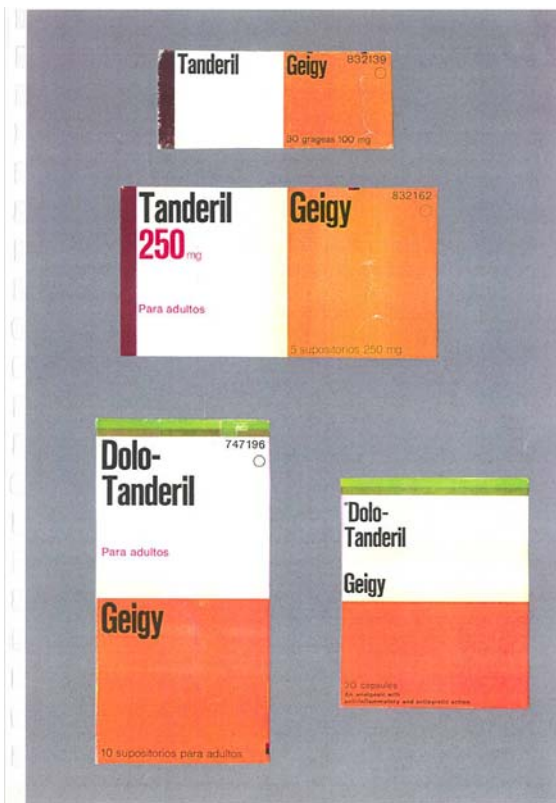
Especialidades 119, 120, 121 y 122



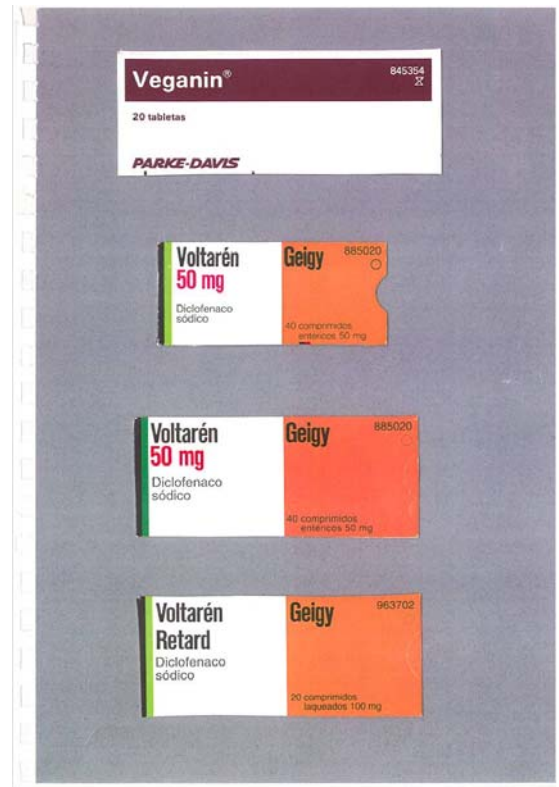
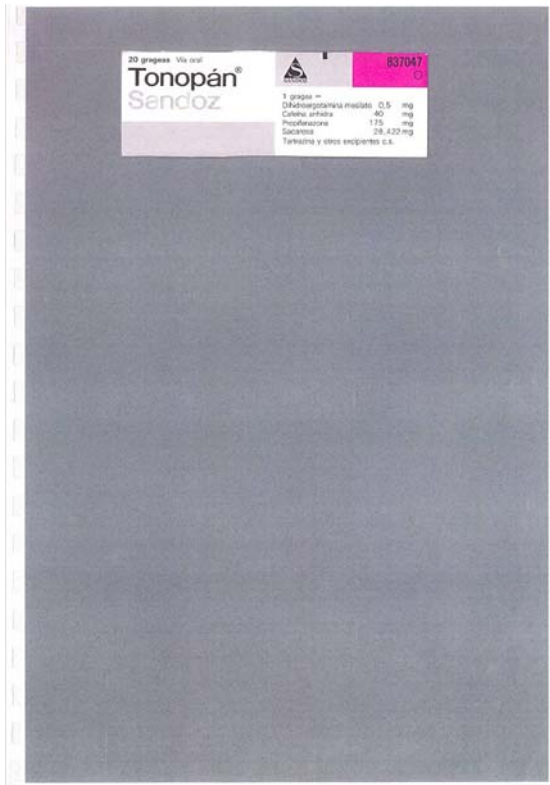
Especialidades 123, 124 y 125

Especialidades 126, 127, 128 y 129

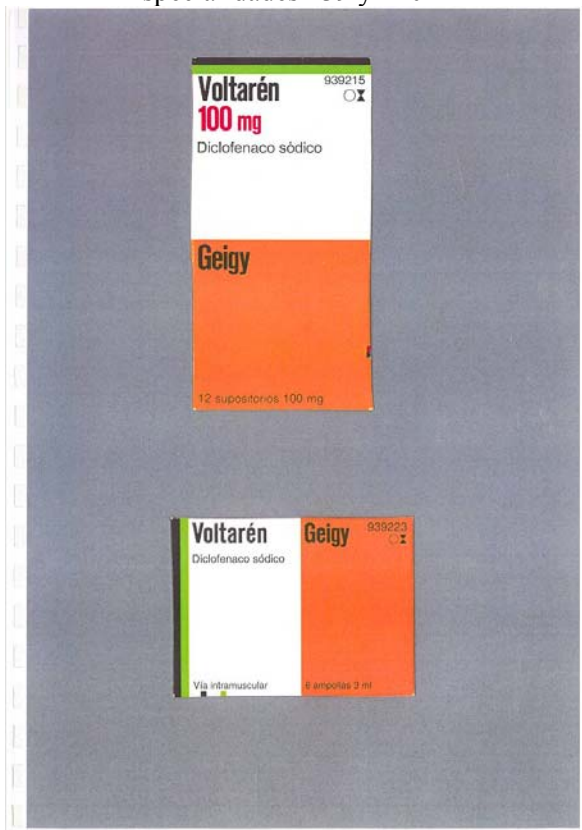
Especialidades 130, 131, 132 y 133



Especialidad 134



Especialidades 139 y 140



Especialidades 135, 136, 137 y 138