

Insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión

M. L. Amoedo, E. Fernández, B. Pais, J. Mardaras, P. Salamero y J. Montoliu

Facultad de Medicina. Estudi General de Lleida. Divisi6n VI de la Universidad de Barcelona y Servicio de Nefrologia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

RESUMEN

La angiotensina II mantiene la presi6n hidr6ulica transglomerular a trav6s de su efecto vasoconstrictor ejercido preferentemente en la arteriola eferente. Esto tiene especial importancia para mantener el filtrado glomerular en situaciones de disminuci6n de la perfusi6n renal. Al administrar inhibidores de la enzima de conversi6n de la angiotensina puede alterarse este mecanismo compensatorio y aparecer insuficiencia renal aguda por caida de la presi6n hidr6ulica transglomerular; es decir, por un mecanismo fundamentalmente hemodin6mico. Esto puede ocurrir en diversas circunstancias cl6nicas, como son la estenosis bilateral de arterias renales o la estenosis unilateral en un ri6n6n 6nico funcio-nante, en estados de depleci6n de volumen o de disminuci6n de volumen plasm6tico efectivo como la insuficiencia card6ica congestiva y la cirrosis hep6tica con ascitis. Tambi6n puede darse en el per6odo neonatal. Por el mismo mecanismo, estos medicamentos pueden empeorar la funci6n renal en diversas nefropat6as preexistentes. Adem6s del mecanismo hemodin6mico, el captopril puede provocar insuficiencia renal aguda por nefritis intersticial de origen al6rgico.

Palabras clave: ***Fracaso renal agudo. Inhibidores enzima de conversi6n.***

ACUTE RENAL FAILURE IN THE COURSE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS TREATMENT

SUMMARY

Angiotensin II keeps glomerular hydraulic pressure through its vasoconstricting effect mainly in the efferent arteriole. This is particularly important to maintain glomerular filtration rate in circumstances when renal perfusion is reduced. Converting enzyme inhibitors can alter this compensatory mechanism and induce acute renal failure due to a drop in transglomerular hydrostatic pressure.

This can occur in bilateral renal artery stenosis or unilateral stenosis in the only functioning kidney, in volume-depleted states or when effective plasma volume is reduced, like in congestive heart failure or cirrhosis of the liver with ascites.

This can also happen in the neonatal period. Through the same hemodynamic mechanism these drugs can worsen renal function in various preexisting renal diseases. Besides the hemodynamic mechanism, captopril can, on occasion induce allergic interstitial nephritis.

Key words: ***Acute renal failure. Converting enzyme inhibitors.***

Correspondencia: Dr. J. Montoliu.
Hospital de Lleida Arnau de Vilanova.
Servicio de Nefrologia.
Avda. Alcalde Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.

Introducción

El riñón contiene todos los componentes del sistema renina-angiotensina. El sistema renina-angiotensina puede ser considerado tanto como un sistema hormonal de acción sistémica (endocrino) como un sistema de acción local intrarrenal (paracrino)¹⁻³.

Las acciones intrarrenales de la angiotensina II son múltiples y juegan un papel clave en la regulación de la hemodinámica intraglomerular^{4,5}. Tiene una acción especialmente importante sobre la arteriola eferente, en donde se localiza un gran número de sus receptores, dando lugar a vasoconstricción. Otras acciones incluyen la contracción del mesangio, la regulación del flujo sanguíneo de los vasos rectos, la supresión de síntesis y liberación de renina, así como una cierta influencia sobre el transporte de sodio en el túbulo proximal⁶.

Por tanto, no es sorprendente que los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) tengan importantes efectos sobre la función renal. De hecho, muchos de los conocimientos actuales sobre las funciones de la angiotensina II en los diferentes tejidos derivan del análisis de los efectos del bloqueo de esta enzima. En la figura 1 están representados los principales efectos intrarrenales de la angiotensina II.

Desde su introducción en clínica, los IECA han adquirido un importante papel en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). También existen varios estudios experimentales sobre insuficiencia renal que sugieren que los IECA pueden enlentecer el ritmo de progresión de la insuficiencia renal, probablemente por su capacidad de disminuir la presión del capilar intraglomerular⁷⁻⁹. Se ha descrito un efecto beneficioso similar en pacientes con nefropatía diabética, en los cuales la administración de los IECA es capaz de disminuir la proteinuria y de prevenir las anomalías estructurales en la nefropatía diabética².

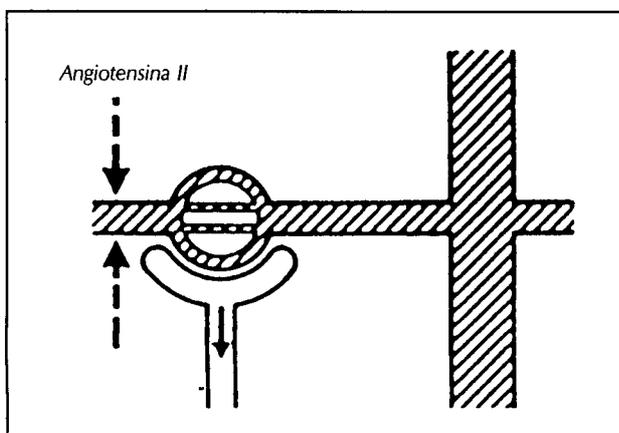


Fig. 1.—Esquema que muestra el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sobre la arteriola eferente, con lo que aumenta la presión hidrúlica del capilar intraglomerular.

Sin embargo, paradójicamente los IECA pueden ser también causa de insuficiencia renal aguda (IRA). Poco tiempo después de su introducción en clínica ya aparecieron los primeros trabajos en los que se mencionaba la aparición de IRA en relación con la administración de IECA³. En la mayoría de los casos se trataba de un fracaso renal agudo reversible y la función renal mejoraba en pocos días tras la retirada del IECA, de los diuréticos o simplemente mediante la repleción de la volemia. Las circunstancias clínicas en las que puede aparecer una insuficiencia renal aguda reversible o funcional están incluidas en la tabla I.

Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda tras IECA

La presión hidrostática del capilar glomerular está determinada por el balance entre el tono vascular aferente (preglomerular) y el tono vascular eferente (posglomerular). Por tanto, es la constricción de la arteriola eferente, dependiente de la angiotensina II, lo que permite mantener un filtrado glomerular adecuado en cualquier situación que comprometa la perfusión arterial renal. La insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis hepática constituyen dos ejemplos en los que la perfusión renal está comprometida como consecuencia de una disminución del volumen plasmático efectivo. También se produce una disminución de la presión de perfusión renal no solamente por afectación de los grandes vasos renales (estenosis de arterias renales), sino también en cualquier situación que afecte de forma difusa a los vasos de pequeño tamaño (nefroangiosclerosis, rechazo crónico del trasplante). En todas las situaciones mencionadas el filtrado glomerular se mantiene a expensas de una vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por la angiotensina II. Por tanto, la administración de un IECA producirá dilatación de la arteriola eferente (posglomerular), con la consiguiente caída de la presión de filtración glomerular y aparición de insuficiencia renal aguda.

Circunstancias clínicas en las que puede aparecer IRA tras IECA

Estenosis de las arterias renales

En la actualidad es conocido que entre los pacientes con riesgo de desarrollar IRA se encuentran los que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o esteno-

Tabla I. Circunstancias clínicas en las que puede aparecer IRA funcional tras IECA

- Estenosis bilateral de arterias renales o unilateral en un riñón único.
- Depleción salina.
- Insuficiencia cardíaca.
- En el contexto de otras enfermedades renales.
- En el período de recién nacido.

sis en un riñón único funcionando, ya sea propio o trasplantado¹⁰⁻¹². Los IECA pueden producir una insuficiencia renal aguda fundamentalmente a través de dos mecanismos: primero, la disminución de la tensión arterial sistémica produciría una caída del gradiente de presión a través de la lesión estenótica. Este primer mecanismo no es imprescindible, ya que puede aparecer IRA aun en ausencia de hipotensión arterial^{13,14}. En segundo lugar, el bloqueo de la formación de angiotensina II produciría una vasodilatación de la arteriola eferente; ocasionando una caída de la presión hidrostática del capilar glomerular y, por tanto, del filtrado glomerular, como ya se ha comentado anteriormente^{15,16}. En un estudio realizado por Jackson y cols. sobre pacientes afectos de hipertensión vascular renal y estenosis uni o bilateral de la arteria renal, la frecuencia de IRA en los pacientes que fueron tratados con IECA fue de un 19 %¹⁷. En un grupo similar de 136 pacientes, Hollenberg encuentra un 6 % de IRA grave y un 27 % de pacientes que presentaron un moderado aumento de la creatinina¹⁵. Sin embargo, en el paciente con estenosis arterial unilateral y con un riñón contralateral intacto se producirá una caída del filtrado glomerular en el riñón afecto y paralelamente un aumento compensatorio del filtrado en el riñón contralateral. En este caso la repercusión sobre la función renal será, en general, poco importante y no se producirá azotemia^{15,16}.

Es conocido que el captopril estimula la producción de prostaglandinas y que éstas reducen la reabsorción tubular de sodio. A este respecto, Andreucci y cols.¹⁸ sugieren que un tratamiento con captopril a altas dosis en un paciente con estenosis bilateral de arterias renales puede causar depleción salina y favorecer la aparición de IRA a través del efecto natriurético mediado por prostaglandinas (PG). Esta IRA es reversible con repleción de la volemia con suero salino o mediante inhibición de las PG con aspirina.

Depleción salina

Es un hecho frecuentemente comprobado que la depleción salina tiene un papel contribuyente sensibilizando al paciente para el desarrollo de una IRA funcional tras la toma de un IECA, especialmente en las situaciones clínicas mencionadas en la tabla I^{15,18,19}. La influencia de los IECA en el riñón depende del grado de activación del sistema renina-angiotensina y, por tanto, del estado de balance de sodio¹⁵. Se ha comprobado que, en individuos con ingesta normal de sodio, ni los análogos de la angiotensina II ni los IECA ejercen influencia sobre el flujo sanguíneo renal (FSR) ni sobre la filtración glomerular renal (FGR)¹⁵.

La depleción salina puede aumentar la dependencia del filtrado glomerular de un sistema intacto renina-angiotensina, sensibilizando al paciente para el desarrollo de IRA tras la toma de estos fármacos.

Diversos estudios realizados en animales muestran al sistema renina-angiotensina como el mecanismo ho-

meostático más importante en los estados de depleción salina, siendo el principal responsable tanto del mantenimiento de la tensión arterial sistémica como del filtrado glomerular⁴.

Los IECA interfieren en todas las respuestas homeostáticas más importantes que tienen lugar en la depleción sódica. En esta situación, el fracaso renal agudo puede producirse tanto por hipotensión arterial sistémica como por pérdida de la autorregulación renal.

Como comentaremos posteriormente, se han descrito numerosos casos de IRA en pacientes con ICC que estaban en tratamiento con diuréticos e IECA^{19,20}. Incluso pacientes con una adecuada reserva cardíaca pueden ser incapaces de mantener una adecuada TA sistémica y presión de perfusión renal en un estado de depleción sódica sin la acción de la angiotensina II. A este respecto también han sido referidos casos de severa hipotensión arterial y FRA en pacientes con diarrea que estaban recibiendo IECA²⁰.

Ya hemos expuesto previamente la participación de los IECA en la depleción salina a través del efecto natriurético mediado por prostaglandinas¹⁸.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los IECA constituyen un tratamiento eficaz en la ICC severa. Tanto el captopril como el enalapril producen un aumento en el gasto cardíaco y una disminución en la presión de llenado del ventrículo izquierdo y en la resistencia vascular sistémica²¹. El pronóstico ha mejorado de forma convincente en estos pacientes desde la introducción de los IECA²².

Sin embargo, esta acción beneficiosa tiene su contrapartida, y en la experiencia de Packer la aparición de IRA funcional alcanza a un 20-30 % de los pacientes tratados²¹. Los principales mecanismos que producen deterioro de la función renal durante el tratamiento con IECA en la ICC son: pérdida de autorregulación renal debido a la inhibición de la angiotensina II y la hipotensión arterial sistémica.

En la ICC, el flujo sanguíneo renal está disminuido y la filtración glomerular se mantiene por la selectiva acción vasoconstrictora de la angiotensina II sobre la arteriola eferente^{23,24}. Como ya se ha mencionado anteriormente, este mecanismo homeostático es particularmente importante en estados de depleción salina o cuando la TA sistémica está reducida farmacológicamente por drogas vasodilatadoras. Así, grados variables de depleción sódica que permanecen subclínicos no pueden ser tolerados durante la inhibición de la enzima de conversión. Por tanto, no es extraño que la mayoría de los episodios hipotensivos ocurran fundamentalmente en pacientes deplecionados de sodio, como sería el caso de pacientes con dieta hiposódica, en tratamiento diurético o con pérdida de líquido extracelular por otras causas (diarreas, vómitos). En todos estos casos existiría una marcada activación del sistema renina-angiotensina y el mantenimiento de la TA sis-

témica dependería fundamentalmente de la angiotensina II.

En un estudio reciente, Packer sugiere que la gravedad y la rapidez de aparición de IRA en la insuficiencia cardíaca están determinadas fundamentalmente por el grado de depleción sódica.

En casos de depleción sódica severa puede aparecer IRA oligúrica grave inmediatamente después de iniciar el tratamiento con IECA. Mientras que si la depleción salina se desarrolla de una forma gradual durante el tratamiento con IECA, la IRA aparecerá también de manera escalonada y con menor intensidad, tardando incluso semanas o meses hasta hacerse clínicamente evidente²¹.

Ambos patrones de IRA son reversibles mediante repleción sódica o simplemente reduciendo la dosis de diurético. Y en general no suele ser necesaria la interrupción del tratamiento con IECA.

En el contexto de otras enfermedades renales

Mucho menos documentado en la literatura es el hecho de que los IECA pueden provocar insuficiencia renal aguda reversible en pacientes con insuficiencia renal crónica de distinta etiología y sin estenosis de las arterias renales. Recientemente, Toto y cols.²⁵ estudian un grupo de 42 pacientes diagnosticados de nefroangiosclerosis e insuficiencia renal crónica en los que se había descartado la existencia de estenosis de arterias renales. Todos ellos recibieron enalapril a dosis variables y un total de ocho pacientes (19 %) desarrollaron IRA durante el estudio. Se da la circunstancia de que estos ocho pacientes estaban recibiendo diuréticos, por lo que una vez más la depleción salina parece tener un papel determinante en la aparición de IRA. La nefroangiosclerosis jugaría un papel funcionalmente equivalente a la estenosis de arterias renales. De forma similar se han descrito casos de IRA en el rechazo crónico del trasplante renal y también en relación con la toma de ciclosporina^{26,27}. La recuperación de la función renal es posible en la mayoría de los casos reduciendo la dosis de enalapril o captopril. En otras enfermedades renales (por ejemplo, diabetes mellitus) podría ocurrir un mecanismo similar.

Incluso se han descrito casos de deterioro renal irreversible en pacientes con insuficiencia renal avanzada a los que se les había administrado captopril²⁸.

En el período de recién nacido

Han aparecido numerosos casos de hipotensión, fracaso renal y anuria en el neonato en relación con la administración de un IECA en el último trimestre del embarazo^{29,30}.

En los recién nacidos, la tensión arterial es baja y la filtración glomerular depende de los niveles de angiotensina II.

El mecanismo de producción del fracaso renal es similar a los anteriormente descritos, esto es, por pérdida de la autorregulación renal.

Nefritis intersticial aguda alérgica

Por último, existe un tipo de fracaso renal agudo que ocurre de forma exclusiva con el captopril³¹⁻³⁴. La patogenia está relacionada de forma directa con el grupo sulfhidrilo de su molécula, que diferencia al captopril de otros inhibidores de la ECA^{35,36}.

Clínicamente aparece como un fracaso renal agudo en asociación con otras manifestaciones de hipersensibilidad: fiebre, rash cutáneo, eosinofilia y eosinofiliuria. En la biopsia renal existe una nefritis intersticial aguda y es posible hallar la presencia de granulomas³⁷.

Este síndrome suele aparecer en el primer mes de tratamiento, no parece estar relacionado con la dosis y suele ser reversible tras la retirada de captopril.

En conclusión, los IECA pueden causar IRA funcional mediada hemodinámicamente en todas aquellas situaciones clínicas en las que el filtrado glomerular dependa fundamentalmente de la angiotensina II. Como es de esperar la orina tendrá las características propias de una IRA funcional, es decir, una elevada osmolaridad y un bajo contenido en sodio. En la mayoría de los casos se resolverá con la retirada o la reducción de la dosis del fármaco.

También deben descartarse otros tipos de IRA no mediadas hemodinámicamente, como la nefritis intersticial aguda alérgica, que en general sí requieren la retirada definitiva del fármaco.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido la ayuda de la beca FIS 89/3043 y SM 90-0003 de la DGICYT.

Bibliografía

1. Anderson S y Brenner BM: Intraglomerular hypertension: Implications and drug treatment. *Ann Rev Med*, 39:243-253, 1988.
2. Björck S y Aurell M: Diabetes mellitus, the renin-angiotensin system, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Nephron*, 55 (Suppl. 1):10-20, 1990.
3. Blythe WB: Captopril and renal autoregulation. *N Engl J Med*, 308:390-391, 1983.
4. Hall JE, Coleman TG, Guyton AC, Balfe JW y Salgado HC: Intrarenal role of angiotensin II and (des-Asp1) angiotensin II. *Am J Physiol*, 236 (3):252-259, 1979.
5. Brenner BM, Schor N e Ichikawa I: Role of angiotensin II in the physiological regulation of glomerular filtration. *Am J Cardiol*, 49:1430-1433, 1982.
6. Reid IA: The renin-angiotensin system and body function. *Arch Intern Med*, 145:1475-1479, 1985.
7. Linas S: Calcium channel blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors: Renal effects. *Am J Kidney Dis*, 16:15-19, 1990.
8. Mimran A: Renal function in hypertension. *Am J Med*, 84 (Suppl. 1B):69-75, 1988.
9. Mann JF, Reisch C y Ritz E: Use of angiotensin-converting enzyme

- inhibitors for the preservation of kidney function. *Nephron*, 55 (Suppl. 1):38-42, 1990.
10. Hrick DE, Browning PJ, Kopelman R, Goomo WE, Madias NE y Dzau VJ: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *New Engl J Med*, 308:373-376, 1983.
 11. Collste P, Haglund K, Lundgren G, Magnusson G y Östman J: Reversible renal failure during treatment with captopril. *Br Med J*, II:612-613, 1979.
 12. Silas JH, Klenka Z, Solomon SA y Bone JM: Captopril induced reversible renal failure: a marker of renal artery stenosis affecting a solitary kidney. *Br Med J*, 286:1702-1703, 1983.
 13. Hannedouche T, Godin M y Fillastre JP: Renal hemodynamics, converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in atherosclerotic renovascular hypertension. *Clin Nephrol*, 28:261-262, 1987.
 14. Mourad G, Ribstein J, Argiles A, Mion C y Mimran A: Hypertension artérielle et sténose de l'artère du greffon: effets de l'inhibition de l'enzyme de conversion. *Arch Mal Coeur*, 79:892-895, 1986.
 15. Hollenberg NK: Angiotensin-converting enzyme inhibition: Renal aspects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (Suppl.):40-44, 1985.
 16. Hollifield JW, Moore LC, Winn SD, Marshall AM, Mcombs C, Frazer MG y Goncharenko V: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Cardiovasc Res Rep*, 3:673-676, 1982.
 17. Jackson B, McGrath BP, Matthews PG, Wong C y Johnston CI: Differential renal function during angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Hypertension*, 8:650-654, 1986.
 18. Andreucci VE, Conte G, Canton A, Minno G y Usberti M: The causal role of salt depletion in acute renal failure due to captopril in hypertensive patients with a single functioning kidney and renal artery stenosis. *Renal Failure*, 10:9-20, 1987.
 19. Funk-Brentano C, Chatellier G y Alexandre JM: Reversible renal failure after combined treatment with enalapril and frusemide in a patient with congestive heart failure. *Br Heart J*, 55:596-598, 1986.
 20. McMurray J y Matthews DM: Consequences of fluid loss in patients treated with ACE inhibitors. *Postgrad Med J*, 63:385-387, 1987.
 21. Packer M, Kessler PD y Gottlieb S: Adverse effects of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure: pathophysiology and management. *Postgrad Med J*, 62 (Suppl. 1):179-182, 1986.
 22. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325:303-310, 1991.
 23. Packer M, Wai Hung Lee y Kessler D: Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 74:766-774, 1986.
 24. Ichikawa I, Pfeffer JM, Hostetter TH y Brenner BM: Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res*, 55:669-675, 1984.
 25. Toto RD, Mitchell HC, Hing-Chung Lee, Milam C y Pettinger WA: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med*, 115:513-519, 1991.
 26. Davin JC y Mahieu PR: Captopril-associated renal failure with endarteritis but not renal-artery stenosis in transplant recipient. *Lancet*, 1:820, 1985.
 27. Ahmad T, Coulthard MG y Eastham EJ: Reversible renal failure due to the use of captopril in a renal allograft recipient treated with cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant*, 4:311-312, 1989.
 28. Boner G, Morduchowicz G, Rotenberg Z, Weinberger I, Shohat J y Rosenfeld JB: Deterioration in renal function in patients with chronic renal failure after treatment with captopril. *Isr J Med Sci*, 21:892-894, 1985.
 29. Schubiger G, Flury G y Nussberger J: Enalapril for pregnancy-induced hypertension: Acute renal failure in a neonate. *Ann Intern Med*, 108:215-216, 1988.
 30. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M y Creamer J: Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol*, 74:371-374, 1989.
 31. Steinman TI y Silva P: Acute renal failure, skin rash, and eosinophilia associated with captopril therapy. *Am J Med*, 75:154-156, 1983.
 32. Smith WR, Neill J, Cushman WC y Butkus DE: Captopril-associated acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol*, 9:230-235, 1989.
 33. Hooke D, Walker RC, Walter NMA, D'Apice AJF, Whitworth JA y Kincaid-Smith P: Repeated renal failure with use of captopril in a cystinotic renal allograft recipient. *Br Med J*, 285:1538, 1982.
 34. Luderer JR, Schoolwerth AC, Sinicrope RA, Ballard JO, Lookingbill DP y Hayes AH: Acute renal failure, hemolytic anemia and skin rash associated with captopril therapy. *Am J Med*, 71:493-496, 1981.
 35. Jaffe IA: Adverse effects profile of sulfhydryl compounds in man. *Am J Med*, 80:471-476, 1986.
 36. Irvin JD y Viau JM: Safety of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am J Med*, 81 (Suppl. 4C):46-50, 1986.
 37. Islam S, Dubigeon MP y Guenel J: Néphropathie interstitielle granulomateuse aiguë et réversible après traitement par le captopril. *Rev Med Interne*, 11:231-233, 1990.