

Fracaso renal agudo por captopril en pacientes con trasplante renal

M. A. FRUTOS, M. GONZALEZ MOLINA, P. ARANDA, J. M. MARTINEZ GONZALEZ, G. MARTIN REYES, B. RAMOS y J. L. MARTINEZ GONZALEZ.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se presentan 2 pacientes trasplantados con hipertensión arterial grave, en uno de ellos secundaria a estenosis de arteria renal del injerto, y que recibieron captopril, desarrollando rápidamente un fracaso renal agudo, siendo necesario practicar en uno hemodiálisis y resolviéndose completamente en ambos tras suspender la droga. En el primero de los casos la oliguria recidivó tras una administración posterior de captopril.

Se discuten los mecanismos implicados, que parecen ser funcionales y no anatómicos, al parecer en relación con el efecto hipotensor y disminución del filtrado glomerular y fracción de filtración, siendo potenciadas estas acciones en el paciente con estenosis de la arteria renal.

Tras revisar la literatura se hace hincapié en el cuidado y controles necesarios al administrar esta droga a los trasplantados.

Palabras clave: Captopril. Insuficiencia renal aguda. Trasplante renal. Hipertensión.

SUMMARY

Two kidney transplant patients with resistant hypertension, one of them secondary to stenosis of the renal artery, developed a reversible acute renal failure during treatment with captopril needing haemodialysis in one case. The problem solved spontaneously in both cases when captopril was withdrawn. In the first case captopril was reintroduced and the renal function immediately deteriorated.

We suggest that the mechanisms involved are functional and not anatomic, probably related to the blood pressure fall and potentiated by a significant stenosis of the renal artery and a decrease of glomerular filtration rate and filtration fraction.

Extreme caution seems necessary therefore with the administration of captopril in transplanted patients.

Key words: Captopril. Acute renal failure. Kidney transplant. Hypertension.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) se presenta con una notable frecuencia (superior al 50 %) en los pacientes con trasplante renal^{1,2}, constituyendo un importante factor de riesgo y siendo imprescindible la aplicación de todos los métodos diagnósticos y terapéuticos a nuestro alcance para encontrar alguna de las etiologías conocidas —

riñones propios³, dosis de esteroides⁴, estenosis de arteria renal⁵, rechazo, etc.^{6,7} y conseguir un adecuado y permanente control.

Durante las investigaciones etiológicas, o cuando no existe una causa aparente, es preciso utilizar ampliamente los hipotensores de que disponemos, en un intento de controlar esta complicación. Recientemente el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I, captopril, ha probado su eficacia en el tratamiento de pacientes hipertensos de causa o no renal^{8,9}.

Entre las publicaciones revisadas que tratan de los efectos colaterales, son escasas¹⁰⁻¹³ las que apuntan la posibilidad de insuficiencia renal como complicación secundaria a la administración aguda de captopril.

Recibido: 2 de julio de 1982.
En forma definitiva: 29 de julio de 1982.
Aceptado: 7 de agosto de 1982.
Correspondencia: Miguel Angel de Frutos.
Servicio de Nefrología.
Ciudad Sanitaria Carlos Haya.
Málaga.

En los últimos meses hemos tenido la oportunidad de observar 2 casos de insuficiencia renal aguda reversible en pacientes trasplantados con HTA rebelde a múltiple medicación y en los que se ensayó terapia con captopril.

EXPOSICION DE LOS CASOS

Caso 1: C. M. G., mujer de 33 años diagnosticada de insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a proceso glomerular no biopsiado y en tratamiento con hemodiálisis durante 42 meses, durante los cuales presentó HTA, necesitando medicación hipotensora. En agosto de 1981 recibió un trasplante renal de cadáver, siendo la función renal normal al ser dada de alta. Las cifras tensionales posttrasplante estuvieron dentro de valores normales durante los primeros 4 meses, y a partir de entonces se asistió a una elevación progresiva de la tensión arterial, necesitando de dosis progresivamente crecientes de betabloqueantes, vasodilatadores y diuréticos para su control. En diciembre de 1981 ingresa para realizar arteriografía renal, mostrando una estenosis del 70 % en la arteria del injerto, con una buena vascularización intrarrenal. Los valores de actividad de renina plasmática en condiciones basales resultaron en vena periférica de 9,6 ng/ml/h. (normal hasta 7,0 ng/ml/h.) y aldosterona 190 pg/ml. (normal hasta 250 pg/ml.).

Horas después comienza a recibir captopril, 25 mg/8 h., siendo la diuresis en las 24 horas siguientes de 500 c.c. y observando incrementos en la creatinina sérica. Las cifras de TA descendieron a 140/90-100 mmHg. En un primer momento la oliguria se puso en relación con alguna complicación de la arteriografía: nefrotoxicidad por contraste, trombosis de arteria renal, etc. Realizando un estudio gammagráfico con Tc⁹⁹ DPTA se evidenció una buena captación y circulación del isótopo por el injerto y el estudio con ultrasonidos no mostró signos compatibles con rechazo.

Los 2 días siguientes la diuresis fue prácticamente nula, siendo preciso realizar una sesión de hemodiálisis. En la orina las concentraciones de Cr fueron muy elevadas, del orden de 400 mg/l., eliminaciones de sodio alrededor de 30 mEq/l. y $EF_{Na} < 1$, sin proteinuria ni alteraciones en el sedimento. No presentó rash cutáneo ni eosinofilia en sangre periférica. Tras 48 horas con captopril se suspendió esta droga y 24 horas más tarde la diuresis reapareció, normalizándose la función renal y elevándose progresivamente las cifras tensionales hasta alcanzar valores similares a los de partida. Seis días después recibe dos dosis de captopril, entrando nuevamente en oliguria y elevándose la Cr sérica, presentando en la orina parámetros similares a los antes reseñados y recuperándose totalmente 24 horas después de suspender la droga (Fig. 1).

Seis semanas después se practicó, con éxito, dilatación transluminal de la estenosis, según técnica de GRÜNTZIG¹⁴, necesitando desde entonces pequeñas dosis de betabloqueantes y diuréticos.

Caso 2: A. G. P., mujer de 24 años diagnosticada de IRC secundaria a hialinosis segmentaria y focal, que tras 16 meses de tratamiento con hemodiálisis recibe un trasplante renal de cadáver, manteniendo una buena función renal. Durante la etapa final de la IRC, y mientras las hemodiálisis, mantuvo cifras elevadas de TA, siendo preciso administrar hipotensores distintos de los betabloqueantes, que estaban contraindicados por episodios de broncospasmo. En mayo del 1982, y tras dos episodios de edema agudo de pulmón que se pusieron en relación con insuficiencia cardíaca por miocardiopatía hipertensiva, recibe captopril, 25 mg/8 h., observando desde la primera dosis disminución de la diuresis y progresiva elevación de la creatinina plasmática. Las cifras de TA experimentaron un notable descenso (Fig. 2). Tras la suspensión de la droga las diuresis se normalizaron y la función renal retornó a los valores previos en cuatro días.

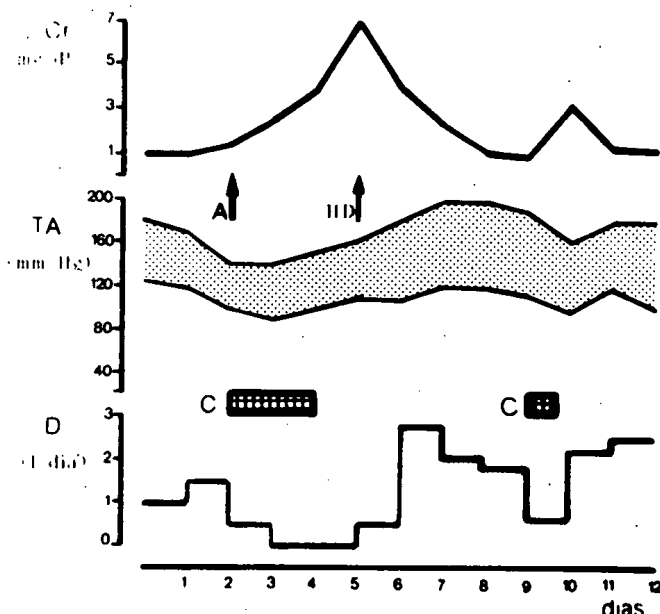


Fig. 1.—C. M. G., caso 1: Evolución de la creatinina plasmática (Cr), presión arterial (TA) y diuresis (D) tras la administración de captopril (C), arteriografía (A) y hemodiálisis (HD).

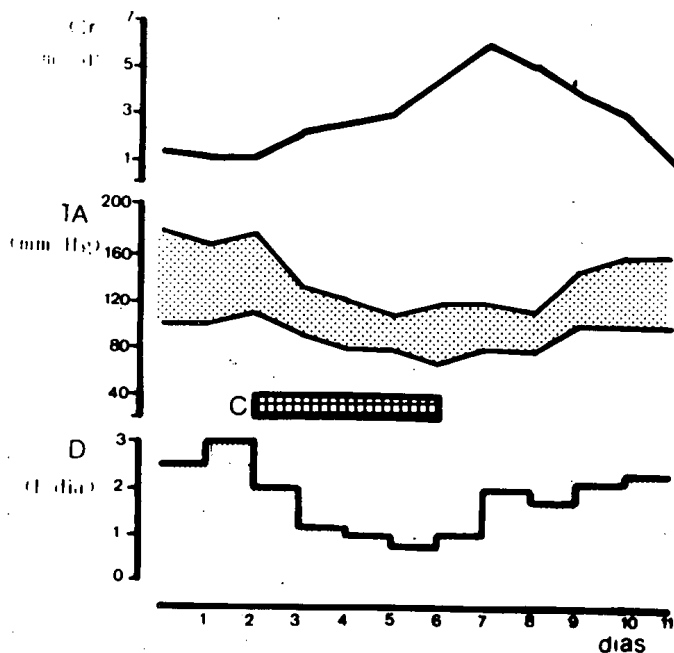


Fig. 2.—A. G. P., caso 2: Evolución de las concentraciones de creatinina plasmática (Cr), presión arterial (TA) y diuresis (D) tras la administración de captopril (C).

En la orina se observó, al igual que en el caso anterior, elevación de las concentraciones de creatinina, manteniendo eliminaciones de Na alrededor de 50 mEq/l. y proteinuria similar a la previa. No se dispone de datos acerca de la presencia o no de estenosis de la arteria del injerto en este paciente.

DISCUSION

La utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, administrados por vía oral, ha condicionado la aparición de algunas comunicaciones respecto a complicaciones renales, básicamente centradas en la presencia de proteinuria, en algunos casos asociadas a alteraciones anatómicas compatibles con glomerulonefritis membranosa.

Siendo la HTA un problema frecuente en los trasplantados, y estando involucrado con notable frecuencia el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA)¹⁵, parecería lógico acudir a la administración de estos fármacos con la intención de un abordaje fisiopatológico del problema. De hecho, en pacientes no trasplantados con HTA secundaria a estenosis de arteria renal el captopril ha mostrado ser una droga que proporciona elevadas cotas de éxito.

Los casos antes señalados aportan nuestra experiencia en el uso del captopril en el enfermo trasplantado con HTA. En el primer paciente la coincidencia entre la realización de la arteriografía y la administración de captopril hizo pensar, en un principio, en una complicación secundaria a la arteriografía, y sólo la exploración con isótopos, la rápida y favorable evolución junto a los resultados analíticos, condujo a valorar la posibilidad de trastornos funcionales transitorios, sospecha que se confirmó días después al volver a administrar dos dosis de 25 mg. de captopril y reproducirse a menor escala el cuadro previo.

Teniendo en cuenta la elevación de las concentraciones de Cr en orina, el descenso de $EF_{Na} < 1$ y la oliguria, habría que pensar en trastornos relacionados con el flujo plasmático renal, filtrado glomerular (GFR) y fracción de filtración (FF). A favor de ello va el descenso de la TA, que si notable comparado con los valores previos no llega a entrar en el rango de hipotensión y son similares a los objetivados en otros hipertensos no trasplantados a los que se les administra esta droga. Estudios experimentales han mostrado que la administración de captopril conduce a un aumento de flujo plasmático renal, no produce cambios significativos en el GFR y disminuye la FF¹⁶.

No descartamos la existencia previa en estos 2 casos de un cierto grado de contracción de volumen inducido por los diuréticos y por la activación del SRA¹⁷, y en esta situación el bloqueo brusco de la síntesis de angiotensina II pueda derivar en hipotensión y disminución de la filtración glomerular, máxime cuando existe estenosis de la arteria renal y, por consiguiente, un gradiente de TA pre y postestenosis que puede explicar el descenso del GFR y la analítica de insuficiencia renal prerrenal.

No obstante, existen algunas consideraciones que sobresalen en este contexto: ¿Presentan los riñones trasplantados alguna particularidad que induzca una respuesta vascular distinta a la administración de captopril? En este sentido alguna de las diferencias observadas gravita alrededor de la denervación de los riñones trasplantados, debiendo considerarse esta circunstancia en el estudio de su respuesta hemodinámica.

Por la rápida recuperación parece claro que la lesión producida por el captopril en estos pacientes es funcional y no anatómica, del tipo de una nefritis intersticial por drogas o de una necrosis tubular aguda.

Otras posibilidades a tener en cuenta serían la existencia de interferencias con otras drogas del tipo de las recibidas por los trasplantados, como esteroides e inmuno-

supresores, en base a interacciones moleculares al compartir algunos radicales con el captopril. Algunos trastornos neurológicos han sido descritos tras la administración de captopril en pacientes que recibían cimetidina¹⁸, y la indometacina altera la respuesta al captopril¹⁹.

No son numerosas las experiencias del uso del captopril en trasplantados con HTA; para algunos su uso sería eficaz y exento de riesgos²⁰, mientras que otros autores encuentran trastornos importantes de la función renal^{12,13}. VAN YPERSELE¹ ha comunicado recientemente 2 casos similares a los ahora presentados, valorando alteraciones funcionales como responsables de la IRA transitoria.

Además, el haber conocido oralmente la existencia de experiencias similares en trasplantados, no publicadas, nos ha animado a comunicar estos hallazgos con la intención de que sirva para programar estudios controlados que conduzcan al descubrimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Parece recomendable, pues, una prudencia extrema en el uso de captopril en pacientes trasplantados, y sobre todo si se sospecha o conoce la existencia de estenosis en la arteria del injerto.

BIBLIOGRAFIA

1. VAN YPERSELE DE STRIHO, C.; VEREERSTRAETEN, P.; WAUTHIER, M.; TOUSSAINT, CH.; PIRSON, Y.; DE PLAEN, J. F.; VANHERWEGHEM, J. L.; DAUTREBANDE, J.; KINNAERT, P.; VAN GEERTRUYPDEN, J.; DUPONT, E., y ALEXANDRE, G. P. J.: «Prévalence, étiologie et traitement de l'hypertension après transplantation rénale». En: Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker. Flammarion eds. Paris, 1982, pp. 43-59.
2. BACHY, C.; ALEXANDRE, G. P. J., y VAN YPERSELE DE STRIHO, C.: «Hypertension after renal transplantation». *Brit. Med. J.*, 1287-1289, 1976.
3. COHEN, S. L.: «Hypertension in renal transplant recipients. Role of bilateral nephrectomy». *Brit. Med. J.*, II: 78-80, 1973.
4. POPOVTZER, M.; PINNGGERA, W.; KATZ, F. H.; CORMAN, J. L.; ROBINETTE, J.; LANOIS, B.; HALGRIMSON, C. G., y STARZL, T. E.: «Variations in arterial blood pressure after kidney transplantation: Relation to renal function, plasma renin activity and the dose of prednisone». *Circulation*, 47: 1297-1305, 1973.
5. MUNDA, R.; WESELY, J. A.; MILLER, S.; FIRST, M. R., y FIDLER, J. P.: «Renal allograft stenosis». *Am. J. Surg.*, 134: 400-403, 1977.
6. RICOTTA, J. J.; SCHAFF, H. V.; WILLIAMS, F. M.; ROLLEY, R. T.; WHELTON, P. K., y HARRINGTON, D. M.: «Renal artery stenosis following transplantation: etiology, diagnosis and prevention». *Surgery*, 84: 595-602, 1978.
7. INGELFINGER, J. R.; GRUPE, W. E., y LEVEY, R. H.: «Post-transplant hypertension in the absence of rejection or recurrent disease». *Clin. Nephrol.*, 15: 236-239, 1981.
8. VIDT, D. G.; BRAVO, E. L.; FOUAD, F. M.: «Drug therapy: Captopril». *New Eng. J. Med.*, 306: 214-219, 1982.
9. GAVRAS, H.; WAEBER, B.; GAVRAS, I.; BIOLLAZ, J.; BRUNNER, H. R., y DAVIES, R. O.: «Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421"». *The Lancet*, II: 543-547, 1981.
10. GROSSMAN, A.; ECKLAND, D.; PRICE, P., y EDWARDS, C. R. W.: «Captopril: Reversible renal failure with severe hyperkalemia». *The Lancet*, I: 712, 1980.
11. WOODHOUSE, K.; FARROW, P. R., y WILKINSON, R.: «Reversible renal failure during treatment with captopril». *Brit. Med. J.*, II: 1146-1147, 1979.
12. COLLSTE, P.; HAGLUND, K.; LUNDGREN, G.; MAGNUSSON, G., y ÖSTMAN, J.: «Reversible renal failure during treatment with captopril». *Brit. Med. J.*, ZII: 612-613, 1979.
13. FARROW, P. R.; WILKINSON, R.: «Reversible renal failure during treatment with captopril». *Brit. Med. J.*, I: 1680, 1979.
14. GRÜNTZIG, A. R.; SENNING, A.; SIEGENTHALER, W. E.: «Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty». *New Engl. J. Med.*, 301: 61-68, 1979.
15. LINAS, S. L.; MILLER, P. D.; Mc DONALD, K. M.; STABLES, D. P.;

- KATZ, F.; WEIL, R., y SCHRIER, R. W.: «Role of the renin angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys». *New Engl. J. Med.*, 298: 1440-1444, 1978.
16. CLAPPISON, B. H.; ANDERSON, W. P., y JOHNSTON, C. I.: «Renal hemodynamics and renal kinins after angiotensin-converting enzyme inhibition». *Kidney Int.*, 20: 615-620, 1981.
17. HOORNTJE, S. J.; PRINS, E. J. L., y DONKER, Ab. J. M.: «C «Captopril, angiotensin II and sodium in blood pressure regulation». *Lancet*, I: 1140, 1979.
18. ATKINSON, A. B.; BROWN, J. J.; LEVER, A. F.; McAREAVEY, D.; ROBERTSON, J. I. S.; BEHAN, P. O.; MELVILLE, I. D., y WEIR, A. I.: «Neurological distunction in two patients receiving captopril and cimetidine». *Lancet*, II: 36-37, 1980.
19. WITZGALL, H., y WEBER, P. C.: «Indomethacin reduces the hemodynamic and hormonal effects of captopril». *Kidney Int.*, 20: 168-169, 1981.
20. SCHWIETZER, G.; OFFERMANN, G.; SCHULTZE, G.; OELKERS, W.; HÄRING, R.; SÖRENSEN, R., y MOLZAHN, M.: «Captopril treatment of renovascular hypertension after renal transplantation». *Kidney Int.*, 20: 164, 1981.