



## CAPÍTULO 15

# *Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en pacientes con trasplante renal*

R. Palomar y J. C. Ruiz

La prevalencia de Hipertensión arterial (HTA) postrasplante es muy elevada, oscilando según las series entre el 60-90%. El control de la presión arterial (PA) debe ser un objetivo prioritario pues es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importantes, siendo dicha enfermedad la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada; además, favorece la disfunción progresiva del injerto (evidencia C).

El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la PA (cifras < 130/80 mm Hg). (evidencia B). Habitualmente serán necesarias las combinación de varios fármacos antihipertensivos. Junto al tratamiento antihipertensivo deberá contemplarse el tratamiento conjunto del resto de factores de riesgo cardiovascular asociados (estatinas y antiagregantes plaquetario) (evidencia C).

En principio no hay contraindicaciones específicas para la utilización de cualquiera de los grupos farmacológicos y todos han demostrado ser efectivos en el control de la HTA. Lo importante más que el tipo de fármaco utilizado es el control de la PA. No obstante, la elección de los distintos agentes tendrá en cuenta el tipo de patología vascular frecuentemente asociada. En el primer escalón terapéutico deben situarse (salvo contraindicaciones específicas) los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) y después diuréticos y calcioantagonistas (evidencia B). El esquema de tratamiento viene reflejado en la Tabla 106.

**Tabla 106. Elección del fármaco antihipertensivo en el trasplante renal**

<b>Escalón 1.º</b>	IECA/ARA-II	→	Función renal
			Deterioro / No deterioro
			Suspender / Continuar
<b>Escalones sucesivos:</b> 2.º Diuréticos. 3.º Calcioantagonistas* o betabloqueantes. 4.º Alfabloqueantes y agentes de acción central			
<b>Fármacos según patología de base</b>			
Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (asociados a IECA-ARAII)	Betabloqueantes		
Diabetes mellitus (asociados a IECA-ARAII)	Diuréticos (de asa si FG < 30 ml/min) Antagonistas del calcio* Alfabloqueantes		
Ancianos, HTA sistólica aislada	Antagonistas del calcio*		
Hipertrofia benigna de próstata	Alfabloqueantes		
Sin otra patología	Todos los grupos farmacológicos son útiles. Lo importante es el control óptimo de la PA		
* Dihidropiridínicos.			

Los cambios en la pauta inmunosupresora (disminución o retirada de los anticalcineurínicos y/o esteroides) deben considerarse en algunas situaciones, ya que pueden ayudar, en casos seleccionados, al mejor control de la HTA (evidencia B).

### **Bibliografía básica**

1. K/DOQUI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 43: S1-S290, 2004.
2. Mange KC, Cizman B, Joffe M and Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*; 283: 633-8, 2000.
3. Chobanian AV, Bakris FL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC7 Report. *JAMA*; 289: 2560-71, 2003.
4. Kasiske BL; Chakkera HA, Louis TA and Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 11: 1910-7, 2000.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) postrasplante es muy elevada, oscilando según las series entre el 60-90%<sup>1492</sup>.

La etiología de la HTA postrasplante es multifactorial. El tratamiento inmunosupresor (especialmente los corticoides, ciclosporina y tacrólimus), la nefropatía crónica del injerto y la HTA previa al trasplante son las causas más importantes de HTA en los pacientes con trasplante renal. La causa más frecuente es la nefropatía crónica del injerto, siendo la HTA un marcador clínico de esta patología junto a la proteinuria y el aumento de creatinina. Otras causas vienen resumidas en la Tabla 107.

Siempre es prioritario el control de la presión arterial (PA) en pacientes portadores de un trasplante renal, puesto que la HTA es uno de los principales factores de enfermedad cardiovascular, y ésta es la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada<sup>1551</sup>.

**Tabla 107. Causas de hipertensión arterial en el trasplante renal**

RELACIONADA CON EL INJERTO	SIN RELACIÓN CON EL INJERTO
Recurrencia GN original	Riñones nativos
Rechazo crónico	HTA previa al TR
Estenosis arteria renal	HTA secundaria
Tto. inmunosupresor: ciclosporina, FK506, esteroides	

*GN: glomerulonefritis; TR: trasplante renal.*

Además, la HTA se asocia a una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular y produce una disfunción progresiva del injerto. Se considera un cofactor en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto (NCI) renal y contribuye a una menor supervivencia del órgano trasplantado<sup>1492,32,1552,1553</sup>.

Opelz y cols. en un estudio de 29.751 pacientes trasplantados renales (*Collaborative Transplant Study*) demostraron que la PA elevada tenía un impacto negativo en la supervivencia de los trasplantes renales<sup>1554</sup>. Sin embargo, no existen estudios randomizados que demuestren que el control estricto de la PA conduce a una disminución de la enfermedad cardiovascular postrasplante. Aunque parece lógico adoptar una actitud similar a la de los sujetos de la población general hipertensos. El control de la HTA puede conseguir dos objetivos: disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y proteger la función del injerto renal.

## ¿CUÁNDO DEBEMOS TRATAR Y A PARTIR DE QUÉ CIFRAS?

En principio se deberían seguir las recomendaciones para el control y tratamiento de la HTA del informe 2003 de EE UU (JNC-7)<sup>13</sup> y de la reciente guía K/DOQI (año 2004) sobre el manejo de la HTA en la enfermedad renal crónica<sup>1555</sup>. Se considera que el descenso de la PA debe ser hasta cifras < 130/80 mm Hg<sup>1555</sup>; quizá en pacientes con proteinuria > 1 g /24 horas el descenso deba alcanzar cifras < 125/75 mm Hg<sup>13</sup>.

El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la PA con el mínimo de efectos secundarios y preservando en lo posible la función del órgano trasplantado. La mayoría de los pacientes trasplantados renales tienen enfermedad renal crónica (daño renal y/o FG < 60 ml/min). Pero incluso los pacientes trasplantados sin marcadores de daño renal y FG ≥ 60 ml/min se deben considerar como pacientes con un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica y debemos aplicar el mismo objetivo en las cifras de PA. No debemos olvidar que son pacientes con un solo riñón y que reciben medicación que disminuye el FG: ciclosporina o tacrólimus. Los estudios histológicos han demostrado alteraciones renales incluso con cifras normales de creatinina<sup>1556</sup>.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRASPLANTE RENAL

El tratamiento de la HTA postrasplante renal se debe basar inicialmente en las medidas higiénico-dietéticas habituales evitando la obesidad, que tiene una alta prevalencia entre la población trasplantada. En la mayoría de los casos será necesario el tratamiento farmacológico. En este sentido, no se han realizado hasta la actualidad estudios con diseño adecuado para definir que grupo de agentes antihipertensivos es más beneficioso para enlentecer la progresión de la enfermedad renal o prevenir la enfermedad cardiovascular. Las decisiones se basan, sobre todo, en los estudios practicados en otros tipos de enfermedad renal.

### Diuréticos

No hay evidencia de que la indicación del tratamiento diurético deba ser distinta en los pacientes trasplantados respecto al resto de pacientes hipertensos con insuficiencia renal. Pueden ser útiles en los pacientes tratados con ciclosporina, en los que la hipertensión suele tener un componente sodio-dependiente<sup>1557</sup>.

### Betabloqueantes

Son fármacos eficaces en el control de la PA y no tienen efecto sobre la función renal; pueden tener efecto rebote si se suspenden bruscamente<sup>1558</sup>. Pueden usarse en monoterapia o asociados (principalmente con calcioantagonistas). En la práctica son de uso frecuente por la alta incidencia de cardiopatía isquémica asociada.

### Antagonistas del calcio

Hasta hace relativamente poco tiempo el grupo farmacológico más utilizado en el trasplante renal era el de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, ya que unen a su efectividad la ausencia de efectos deletéreos sobre la función del injerto. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos dilatan la arteriola aferente, disminuyendo la vasoconstricción que provocan los anticalci-neurínicos. Comparándolos con los IECA, en monoterapia, consiguen el mismo control tensional, pero en general en este grupo de pacientes suele ser necesario realizar combinaciones de dos o más fármacos para conseguir un control adecuado de la HTA<sup>1559</sup>. Además parecen ser igualmente eficaces en la disminución de la hipertrofia ventricular izquierda, en pacientes con PA controlada<sup>1520</sup>. Un estudio randomizado comparando nifedipino con lisinopril, demostró una mejor evolución de la función renal en los pacientes tratados con nifedipino<sup>1560</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre el papel renoprotector de estos fármacos en el riñón trasplantado<sup>1561,1562</sup>, siendo la mayoría de los estudios de un escaso tiempo de seguimiento. También se ha publicado una disminución de la hiperuricemia con el uso de calcioantagonistas en trasplantes tratados con ciclosporina A (CsA), comparado con  $\beta$ -bloqueantes<sup>1563</sup>.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARAI) han ofrecido ventaja en la progresión de la nefropatía crónica del injerto (disminución de TGF- $\beta$ 1) frente a los antagonistas del calcio<sup>1564</sup>.

Por su intensa interacción con los fármacos anticalci-neurínicos, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem) no suelen utilizarse en los pacientes con injerto renal.

Los efectos secundarios más comunes de las dihidropiridinas son el edema y la acentuación de la hipertrofia gingival inducida por la ciclosporina.

### Alfabloqueantes y vasodilatadores

Apenas existen menciones específicas en la literatura médica respecto a su uso. En un estudio en que se comparó la eficacia del tratamiento antihipertensi-

vo de tres fármacos distintos: doxazosina, verapamil y enalapril en trasplantados renales, observaron que ninguno de ellos ofrece ventajas sobre los otros en este tipo de pacientes<sup>1565</sup>.

### IECA

Hay numerosas evidencias de que los fármacos de este grupo pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la HTA en el paciente trasplantado renal, preservando la hemodinámica renal y reduciendo la proteinuria<sup>1566-1568</sup>. También se ha publicado una relación entre el uso de estos agentes y la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en esta población<sup>1562</sup>. Aunque se ha descrito un riesgo aumentado de hiperpotasemia y anemia en pacientes trasplantados que reciben IECA, en un estudio retrospectivo, la suspensión del tratamiento por aumento de creatinina, hiperpotasemia o anemia ocurrió sólo en el 9% de los casos<sup>1569</sup>.

### ARAI

Su uso en el tratamiento de la HTA se ha generalizado no sólo en los pacientes con función renal preservada, sino también en casos de insuficiencia renal estable y en la población trasplantada renal. Pueden interferir en la progresión de la NCI por varios mecanismos: reducción de la proteinuria, del TGF- $\beta$ 1 y de la endotelina, y control de la PA sin efecto deletéreo sobre la función del órgano trasplantado<sup>1565,1570,1571</sup>.

### Combinaciones terapéuticas

Para conseguir un control óptimo de la PA (niveles inferiores a 130/80 mm Hg) será necesario en la mayor parte de los casos instaurar un tratamiento con dos o más fármacos. Como se describe en otros artículos de esta Guía, las combinaciones terapéuticas se harán teniendo en cuenta la comorbilidad vascular del paciente. Se sugiere que el tratamiento se inicie con un IECA o ARA-II y que si no es suficiente se añada un diurético y después un antagonista del calcio dihidropiridínico.

### Tratamiento de la estenosis de la arteria renal del injerto

En situaciones de hipertensión arterial grave que no se controla con fármacos o cuando existe un deterio-

ro de la función renal cuando se inicia tratamiento con IECA o ARAII, se debe excluir la presencia de estenosis de la arteria renal. La prevalencia de estenosis de la arteria renal varía entre un 2% y un 6,6% en la mayoría de los estudios<sup>1572</sup>. Se pueden usar para el diagnóstico diferentes técnicas de imagen: eco-doppler, renograma con captotil, angiorrsonancia magnética o TAC helicoidal, pero la prueba definitiva diagnóstica será siempre la arteriografía renal.

Aunque el tema es objeto de controversia la estenosis no se considera significativa hasta que es > 50-75%. Por esta razón en algunos casos (HTA que se controla con facilidad, filtrado glomerular estable) se adopta un tratamiento conservador. Las opciones sobre las distintas modalidades terapéuticas se exponen en la Figura 35<sup>1573-1575</sup>.

Las posibilidades de revascularización son la angioplastia (ACTP) y la cirugía. ¿Cuál de ellas elegir?, a menudo esta es la parte más complicada del manejo de la HTA renovascular en estos pacientes, puesto que se comportan funcionalmente como monorrenos. En principio la técnica de elección sería la angioplastia, pero no hay estudios randomizados en los que se comparen los resultados del tratamiento conservador y la revascularización en el trasplante renal<sup>1576</sup>. En estudios en los que se valora la eficacia de la revascularización percutánea frente a tratamiento farmacológico en riñones propios, demuestran que el control tensional es mejor y el deterioro de la función renal menor en los pacientes en los que se hace ACTP<sup>1577</sup>. La indicación de la cirugía quedaría pues reservada a casos seleccionados en los que las probabilidades de éxito de la angioplastia sean escasas. No obstante, la decisión final tendrá siempre en cuenta la experiencia y los resultados de cada centro en particular, debiendo monitorizar estrechamente la función renal una vez reparada la estenosis.

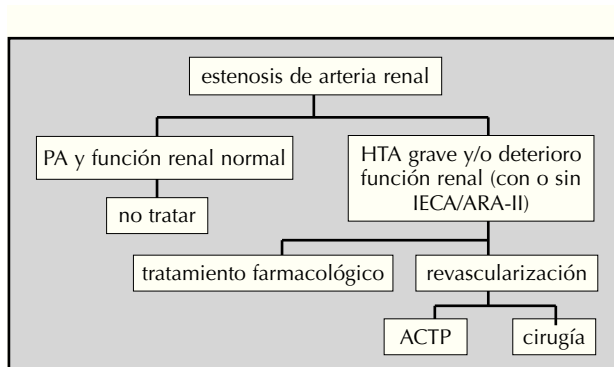


Fig. 35.—Tratamiento de la estenosis de arteria renal del injerto

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Las medidas encaminadas a modificar el estilo de vida son las mismas que para otros pacientes hipertensos (Tabla 108)<sup>13</sup>, y el inicio del tratamiento va a depender de cada situación en concreto (Figura 36). La elección del agente antihipertensivo ideal dependerá de la edad del paciente y de la posible presencia de factores de riesgo CV asociados. También de la función renal, tratamiento inmunosupresor y de la existencia de otra patología asociada (enfermedad cardiovascular clínica o diabetes), tablas 106, 109 y 110). En la mayor parte de los casos el tratamiento deberá mantenerse de por vida.

No hay un fármaco de elección para el control de la PA en el trasplante renal ni ninguno que esté total-

Tabla 108. Tratamiento de la HTA: modificaciones del estilo de vida\*

- Control del sobrepeso
- Supresión del tabaco
  
- Aumentar la actividad física aeróbica diaria (30-40 minutos caminando rápido)
- Limitar la ingesta de alcohol (20-30 g/día)
  
- Reducir la ingesta de sodio (< 6 g de ClNa/día)
- Ingesta adecuada de potasio (50-60 mEq/día)
  
- Ingesta adecuada de calcio y magnesio
- Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol

\*Informe JNC-7. Chobanian y cols. 2003

mente contraindicado. Todos los grupos farmacológicos han demostrado ser efectivos. No existen trabajos con diseño específico que hayan investigado, con amplio número de casos y largo tiempo de seguimiento, el fármaco o fármacos de elección en el tratamiento de la HTA del trasplante renal. Clásicamente se ha descrito que el uso de antagonistas del calcio dihidropiridínicos serían tal vez el tratamiento de elección, puesto que su efecto vasodilatador compensaría la acción vasoconstrictora de la CsA. Sin embargo, actualmente, basándonos en todo lo expuesto previamente y las experiencias en otras fases de la enfermedad renal crónica, probablemente sea recomendable como primera opción terapéutica prescribir un bloqueante del sistema renina-angiotensina (IECA o ARAII), monitorizando siempre la función renal y las cifras de potasio.

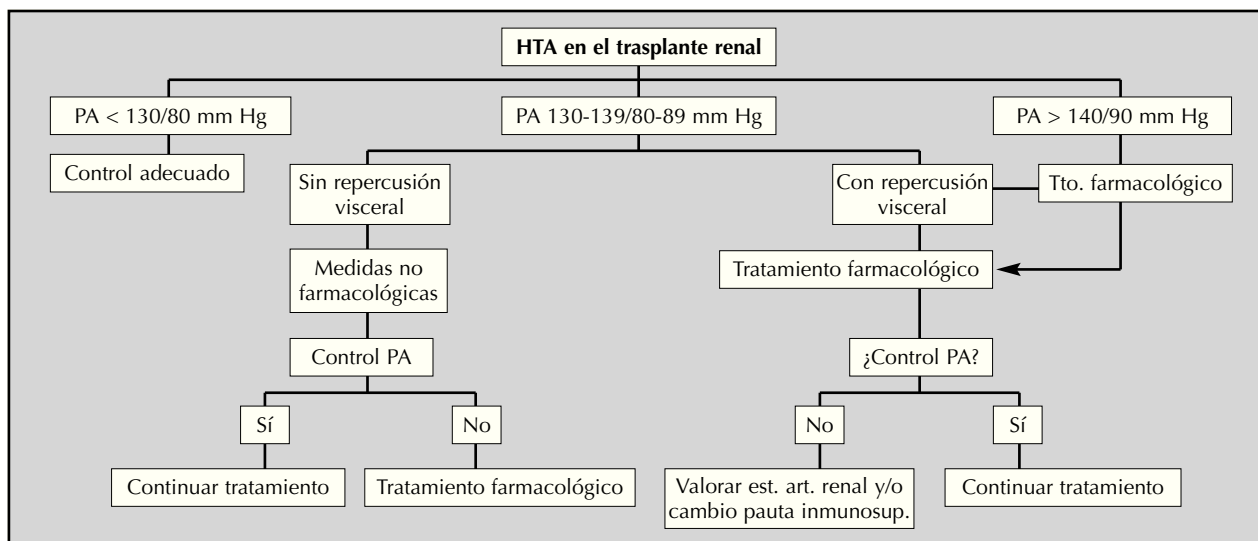


Fig. 36.—Tratamiento de la HTA en el trasplante renal

Tabla 109. Efectos de los antihipertensivos sobre la hemodinámica renal

Grupo farmacológico	Efecto sobre el riñón	
	FG	FPR
DIURÉTICOS -Tiazidas y derivados. -De asa.	↓ ↑	↓
BETABLOQUEANTES	↑	↓
ALFABLOQUEANTES	↔	↔
ALFA-BETA BLOQUEANTES	↑	↔
VASODILADORES ARTERIALES	↔	↔
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	↑	↑
IECA	↔ ↓	↔ ↓
ARAI	↔ ↓	↔ ↓

FG, filtrado glomerular; FPR, flujo plasmático renal.  
 ↑ Aumento ↓ Disminución ↔ No Efecto

El uso creciente de nuevos agentes inmunosupresores reclama la oportunidad de diseñar en el futuro estudios que comparen la efectividad de distintos antihipertensivos con los diferentes regímenes de inmunosupresión.

### JUSTIFICACIÓN DE CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LOS PACIENTES CON HTA DE DIFÍCIL CONTROL

A pesar de que hay muchos trabajos publicados que valoran la indicación de la retirada de corticoides y/o ciclosporina en los trasplantes estables, éste es un tema todavía controvertido y en el que existen muchos interrogantes como cuándo y cómo hacerlo, riesgos y beneficios, y tipo de inmunosupresores que se pueden administrar asociadamente<sup>1504</sup>.

Hay estudios que han demostrado que la retirada de esteroides no sólo mejora la HTA sino otras patologías derivadas de su uso<sup>1498</sup>. La pauta de retirada de corticoides varía según los centros, con diferente tasa de rechazo agudo y de supervivencia del injerto<sup>1498,1499,1550,1578-1580</sup> (Tabla 111). También hay múltiples trabajos en los que la suspensión de la CsA, sola o en combinación con los esteroides, demuestra un evidente beneficio en el control de la HTA pero a costa de un aumento de la incidencia de rechazo, lo que hace poco recomendable esta práctica de forma rutinaria<sup>1499,1550,1581</sup> (Tabla 112).

Varios estudios han publicado una menor frecuencia de HTA en pacientes que recibían FK-506 respecto a los tratados con CsA. No existen razones evidentes que justifiquen las diferencias, aunque se han apuntado algunas hipótesis como son: la retención de sodio, la reducción de la producción de óxido nítrico y el desequilibrio entre las prostaglandinas vasodilatadoras y la liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 que produce la CsA<sup>1496-1582</sup>.

**Tabla 110. Interacciones de los fármacos antihipertensivos con el tratamiento inmunosupresor**

Niveles	CsA	FK-506	MMF	AZA	PDN	SRL
Antagonistas del calcio:						
- verapamil	++	++	-	-	-	+
- diltiazem	++	++	-	-	-	+
- amlodipino	+/-	+/-	-	-	-	+/-
- nifedipino	-	-	-	-	-	-
Alfa bloqueantes	-	-	-	-	-	-
ARA-II	-	-	-	-	-	-
Beta bloqueantes	-	-	-	-	-	-
Diuréticos	-	-	-	-	-	-
IECA	-	-	-	-	-	-
Vasodilatadores	-	-	-	-	-	-

AZA azatioprina; CsA ciclosporina A; FK-506 tacrolimus; MMF Mofetil micofenolato; PDN prednisona; SRL sirolimus.  
+ aumento de los niveles e intensidad del efecto.  
- sin efecto.

Los resultados preliminares a los dos años del uso de sirolimus como terapéutica de mantenimiento, indican que la retirada de los anticalcineurínicos mejora la función renal y el control de la HTA, sin un aumento significativo en la incidencia de rechazos; incluso a los 3 años se ha observado, en un trabajo muy reciente, una mayor supervivencia del injerto en el grupo de pacientes en los que se había suspendido la CsA<sup>1509,1583</sup>.

Por todas las razones apuntadas, es probable que en los casos de HTA grave de difícil control e injertos con función estable esté justificado el cambio de la pauta inmunosupresora de mantenimiento. En los últimos años las dosis de corticoides se han ido reduciendo progresivamente; además, el descenso rápido de los mismos hasta su total retirada debería convertirse en una práctica habitual, sobre todo tras la aparición de nuevos inmunosupresores más potentes.

Actualmente hay evidencias suficientes que justifican el cambio del tratamiento inmunosupresor con el fin de disminuir los efectos secundarios. Tal puede ser la sustitución de la ciclosporina por tacrólimus o sirolimus. La asociación de micofenolato mofetil debería también considerarse cuando no se pueda administrar tacrólimus o sirolimus para permitir una disminución de la dosis de CsA. Evidentemente, debe llevarse a cabo una estricta monitorización de la función renal, puesto que siempre que se hacen modificaciones en el tratamiento inmunosupresor hay un incremento del riesgo de rechazo.

**Tabla 111. Estudios sobre retirada de esteroides en el trasplante renal**

Autores	Retirada	Efectos
Hollander AA <sup>1498</sup>	Tardía	
Montagnino G <sup>1598</sup>	No administración	Aumento de RA pero no menor supervivencia
Touchard G <sup>1579</sup>	Primeros 3 meses	Baja incidencia de RA y de tipo leve
Hirick DE <sup>1580</sup>	A partir del 6.º mes	Menor riesgo de RA que si se suspenden en primeros 6 meses
Kasiske BL <sup>1550</sup> (meta-análisis)		Aumenta la prevalencia de RA y disminuye la supervivencia
Gregoor PJ <sup>1499</sup>	A partir del 6.º mes	No aumento de RA

RA: Rechazo agudo.

**Tabla 112. Estudios sobre retirada de ciclosporina A en el trasplante renal**

Autores	Efectos
Kasiske BL <sup>1550</sup> (meta-análisis)	Aumento de RA pero no menor supervivencia
Gregoor PJ <sup>1499</sup>	Aumento de RA
Gotti E <sup>1581</sup>	Aumento de RA

RA: Rechazo agudo.

## CONCLUSIONES

El tratamiento antihipertensivo debe instaurarse precozmente no sólo para evitar las lesiones sobre los órganos diana sino también para preservar la función del injerto. El fármaco de elección en el primer escalón del tratamiento de la HTA postrasplante debería ser un IECA o un ARAII. En la mayoría de los pacientes serán necesarias las combinaciones de varios agentes antihipertensivos. Los cambios en la pauta inmunosupresora con disminución o retirada de los esteroides o anticalcineurínicos pueden ayudar al mejor control de la PA en pacientes seleccionados.