

# Captopril e insuficiencia renal aguda: factores de riesgo

J. Ballarín, J. Ocón, R. Solá, G. del Río, F. Izquierdo y R. Castellet  
Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

## RESUMEN

*Presentamos seis casos de FRA secundario al empleo del captopril. Se trata de pacientes con estenosis bilateral de arteria renal o estenosis en riñón único tratados con diuréticos antes de la introducción del captopril.*

*En dos trasplantados renales, un episodio de rechazo ha contribuido a la aparición del FRA. La interferencia con los distintos sistemas hormonales responsables de la autorregulación de la filtración glomerular parece responsable de esta complicación.*

*El carácter reversible de este FRA puede ser secundario a la inhibición de la función intrarrenal de la angiotensina II y al aumento intrarrenal de las bradikinas y de las prostaglandinas vasodilatadoras.*

Palabras clave: **Fracaso renal agudo. Captopril. Factores de riesgo.**

## CAPTOPRIL AND ACUTE RENAL FAILURE: RISK FACTORS

## SUMMARY

*Six cases of ARF secondary to the intake of Captopril are presented. There were patients with bilateral stenosis of the renal artery or stenosis in solitary kidney, treated with diuretics before the introduction of the drug. In two renal transplanted patients a rejection episode had contributed to the onset of ARF. We attribute the renal failure to interference of the inhibition of the converting enzyme with the different hormonal systems responsible for the self-regulation of the glomerular filtration. The reversible character of this ARF may be secondary to the inhibition of the intrarenal function of angiotensin II and to the intrarenal increase of bradikinin and vaso-dilator prostaglandins.*

Key words: **Acute renal failure. Captopril. Risk factors.**

## Introducción

En ciertas condiciones el captopril (C) puede ser responsable de un fracaso renal agudo reversible (FRA).

En efecto, cuando existe una disminución del flujo plasmático renal (FPR), el inhibidor de la enzima de

conversión, interfiriendo con los mecanismos de autorregulación de la filtración glomerular (FG), puede provocar una disminución de la misma. Nos proponemos, a partir de nuestra experiencia, el definir los factores de riesgo que limitan el empleo del captopril.

## Descripción de los casos

Entre más de 150 pacientes tratados con captopril durante un período superior a dos años, hemos observado seis casos de FRA reversible al suspender la medicación (tabla I).

**Caso 1:** Hombre, de veinticinco años, que presen-

Correspondencia: Dr. J. Ballarín.  
Fundación Puigvert.  
Cartagena, 340.  
08025 Barcelona.

Recibido: 13-IX-1985.  
En forma definitiva: 18-II-1986.  
Aceptado: 5-V-1986.

ta a los tres meses del trasplante renal una hipertensión arterial (HTA) de difícil control. La función renal es normal (creatininemia = 100  $\mu$ mol/l.).

En la arteriografía se evidencia una estenosis de la arteria renal (EAR) superior al 50 % de su luz. La tensión arterial (TA) se logra controlar con captopril asociado a un diurético. Al sexto mes sobreviene un aumento de la creatinina. Este episodio es diagnosticado de rechazo por biopsia renal y tratado con tres bolus de 1 g. de metilprednisona. Al tercer día de tratamiento sobreviene un empeoramiento de la insuficiencia renal (IR) con anuria y es necesaria una sesión de hemodiálisis. Se suspende inmediatamente el C y la creatinemia vuelve a los valores iniciales.

**Caso 2:** Se trata de una trasplantada renal de cuarenta y cinco años que presenta a los seis meses una HTA severa. La introducción del C controla la TA, pero coincide con un aumento de la creatinemia. La arteriografía renal muestra una EAR superior al 50 % de la luz vascular. En el mismo tiempo se realiza una dilatación transluminal con buen resultado morfológico. Se logra un mejor control de la TA con dosis más bajas de C y la función renal se normaliza.

**Caso 3:** Mujer, de veintisiete años, trasplantada renal que presenta al quinto mes un episodio de rechazo diagnosticado por biopsia renal. La creatinemia vuelve a los valores iniciales después del tratamiento con dosis altas de corticoides. Al mismo tiempo aparece una HA severa tratada con C. A las cuarenta y ocho horas de su introducción se observó un aumento importante de la creatinina. En la arteriografía se observa una EAR del 80 %. La función renal se normalizó progresivamente después de suspender el C.

**Caso 4:** Paciente de veintitrés años de periarteritis nodosa (PAN) con afectación renal severa y tratado con corticoides (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida. En la arteriografía se evidencia un aspecto arrosariado de los troncos principales de las arterias renales, microaneurismas intraparenquimatosos, estenosis vasculares e infartos corticales múltiples. Por la severidad de la HTA se introduce el C, observando un rápido deterioro de la filtración glomerular. Al suspender el C, la creatinemia vuelve a sus valores iniciales.

**Caso 5:** Paciente de cincuenta y ocho años con HTA severa. Existe una EAR del 70 % de la arteria renal izquierda y el riñón derecho es mudo. La introducción del C en tres ocasiones provoca cada vez un deterioro de la FR reversible al suspender este fármaco.

**Caso 6:** Paciente de sesenta años con HA severa. La arteria renal izquierda está estenosada (60 % de la luz arterial) y la derecha trombosada. En dos ocasiones se administró C, observando un deterioro progresivo de la FR, con recuperación de los niveles iniciales al suspender el fármaco. Se practica una dilatación transluminal, con buen resultado morfológico. La administración de C después de ésta no provoca IR.

En todos los pacientes (tabla II) la primera dosis de C es inferior a 25 mg. Cuando sobrevino la IR la dosis está situada entre 75 y 450 mg/día. Todos los pacientes recibían un tratamiento diurético en el momento de la introducción del C.

## Discusión

En más de 150 pacientes tratados con C durante un período de dos años, hemos observado en seis de ellos al menos un episodio de FRA reversible al suspender la medicación.

En ningún caso ha habido evidencia de nefropatía intersticial aguda ni de hipotensión arterial severa. Este tipo de FRA ha sido ampliamente comentado en la literatura<sup>1-9</sup>.

Es una complicación secundaria a la administración de C en pacientes en situación de isquemia renal. El estudio de los casos que presentamos permite analizar los factores de riesgo:

— Cinco pacientes presentan una EAR diagnosticada por arteriografía. La dilatación transluminal en los casos 2 y 6, con buen resultado morfológico, ha permitido administrar de nuevo el C sin producir una nueva alteración del FG. Confirma esto la responsabilidad de la EAR en la IRA.

— El paciente 4, afecto de PAN, presentaba estenosis arteriales intraparenquimatosas y microaneurismas diseminadas en los dos riñones. En dos de los pacientes trasplantados, un episodio de R parece contribuir al FRA secundaria al C. En estas dos situaciones existe una disminución importante del FPR, en la PAN por las propias lesiones vasculares y en el R porque constituye éste un estado de vasoconstricción<sup>10-12</sup>.

— Al inicio del tratamiento todos los pacientes tomaban diuréticos. La depleción hidrosalina es uno de los factores de riesgo más señalados y en nuestra experiencia, así como en la literatura<sup>13</sup> en pacientes normohidratados con EAR bilateral o en riñón único, el C no produce una disminución del FG.

Se atribuye generalmente el FRA durante el empleo del C a la interferencia del fármaco con los mecanismos de autorregulación intrarrenal: frente a una disminución del FPR, la angiotensina II permite, aumentando la resistencia de la arteriola eferente, elevar la fracción de filtración y mantener una FG normal<sup>4, 14-16</sup>. La inhibición de la enzima convertidora produce en esta situación una dilatación de la arteriola eferente, una disminución de la presión hidrostática de filtración y una pérdida de función renal. Los diuréticos favorecen este papel elevando probablemente la fracción de filtración.

También es importante señalar que la IR es siempre reversible. Esto puede ser debido paradójicamente a la misma inhibición de la angiotensina II<sup>17, 18</sup> responsable de la IR. Se sabe, en efecto, que la an-

**Tabla I.** Datos clínicos y tratamiento

Paciente	Presión arterial media		ARP ng/ml/h.	Creatininemia (umol/l.)		
	Antes Captopril	Respuesta inmediata		Antes	Durante	Después
1	129 ± 8	77 ± 9	21,4	130	720	120
2	128 ± 7	80 ± 2	47,3	120	210	100
3	142 ± 7	140 ± 2	2	170	590	180
4	145 ± 8	129 ± 8	14,2	380	1.010	520
5	158 ± 5	71 ± 3	32,3	110	600	160
6	141 ± 8	120 ± 7	18,8	120	290	120

**Tabla II.** Respuesta inmediata al Captopril.

Actividad renina plasmática y función renal, durante y después del tratamiento con C.

Presión arterial media:

$$\frac{\text{Presión sistólica} - \text{Presión diastólica}}{3} + \text{Presión diastólica}$$

Paciente	Edad y sexo	Arteriografía renal	Posología en el momento de la IR		Tratamiento (para 24 horas)	
			Captopril	Diuréticos	Durante Captopril	Después captopril
1	25 (m.)	Riñón trasplantado. Estenosis art. renal.	75 mg.	Hidroclorotiazida: 50 mg. Amiloride: 5 mg.	Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 50 mg. Hidroclorotiazida: 50 mg.	Propranolol: 150 mg. Hidralacina: 25 mg. Hidroclorotiazida: 50 mg.
2	40 (h.)	Riñón trasplantado. Estenosis art. renal.	275 mg.	Furosemida: 40 mg.	Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 150 mg. Hidroclorotiazida: 50 mg.	Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 150 mg. Hidroclorotiazida: 50 mg.
3	27 (h.)	Riñón trasplantado. Estenosis art. renal.	300 mg.	Hidroclorotiazida: 50 mg.	Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 150 mg.	Timolol: 30 mg. Hidroclorotiazida: 50 mg.
4	43 (m.)	Periarteritis nodosa.	300 mg.	Furosemida: 120 mg.	Alfametildopa: 1.500 mg. Furosemida: 80 mg.	Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 150 mg.
5	59 (m.)	Trombosis art. ren. riñón derecho. Estenosis art. renal izda.	450 mg.	Furosemida: 40 mg.	Nifedipina: 30 mg. Propranolol: 300 mg. Hidralacina: 150 mg. Furosemida: 40 mg.	Nifedipina: 30 mg. Propranolol: 300 mg. Minoxidil: 30 mg. Furosemida: 40 mg.
6	69	Trombosis art. ren. derecha. Estenosis art. renal izda.	300 mg.	Furosemida: 40 mg.	Oxprenolol: 160 mg. Clortalidona: 10 mg.	Nifedipina: 30 mg. Furosemida: 40 mg.

giotensina II tiene un papel importante, si no en la génesis, por lo menos en la persistencia de un FRA<sup>24, 25</sup>. También puede tener un papel protector la acción del C sobre otras hormonas intrarrenales: acúmulo de bradikinina por inhibición de las kininasas II<sup>19-22</sup> y estímulo de la síntesis de prostaglandinas por el intersticio renal<sup>23, 24</sup>, ya que se ha demostrado que bradikinina y PGE2 pueden atenuar el desarrollo de un FRA<sup>26</sup>.

Parece, pues, que en situaciones de isquemia renal, en los cuales son necesarios los distintos mecanismos de autorregulación para mantener una FG correcta, el C puede provocar un FRA reversible. Las distintas situaciones que constituyen un factor de riesgo son la EAR bilateral o en riñón único, la depleción hidrosalina, las lesiones de vasculitis intraparenquimatosas y el R en TR. Es posible que paradójicamente la inhibición de la función intrarrenal de la angiotensina II y el aumento de bradikinas y de prostaglandinas hagan que este FRA sea rápidamente reversibles.

## Bibliografía

- Collste P, Haglund K, Lundgren G, Magnusson G y Ostman J: Reversible renal failure during treatment with Captopril. *Br Med J* 2:612-613, 1979.
- Curtis JJ, Luke RG, Whelchel JD, Dielthem AG, Jones P y Dustan HP: Inhibition of angiotensin-converting enzyme in renal-transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* 308:377-381, 1983.
- Farrow PR y Wilkinson R: Reversible renal failure during treatment with Captopril. *Br Med J* 1:1680, 1979.
- Hooke D, Walker RG, 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.
- Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE y Dzau VJ: Captopril induced functional renal insufficiency in patients with bilateral artery-stenosis or renal artery-stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 308:373-376, 1983.
- Luderer JR, Schoolwerth AC, Sinicropo 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.
- Ocón J, Ballarín J y del Río G: Insuficiencia renal aguda,

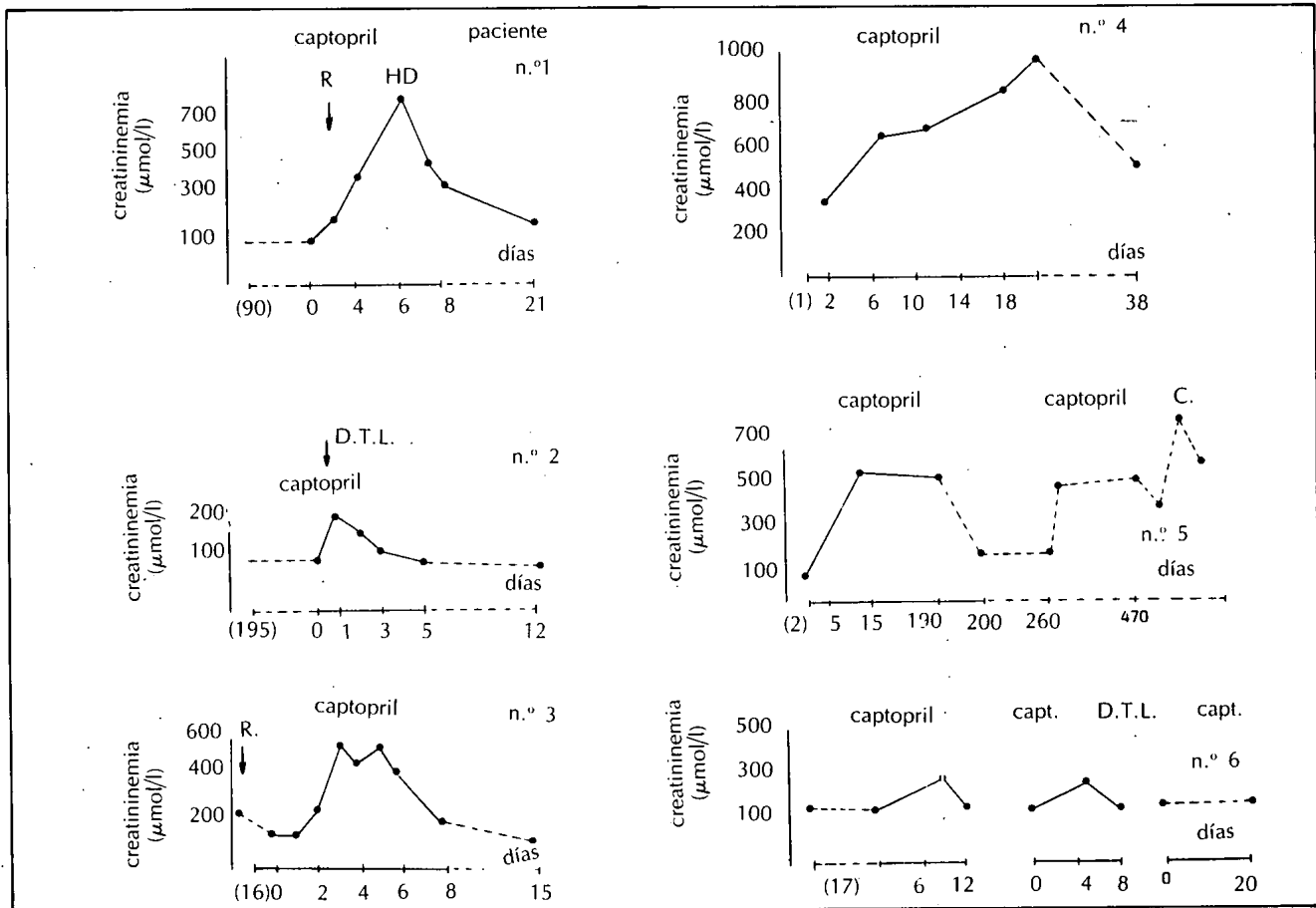


Fig. 1.—Evolución. Primera columna: Trasplantados renales: R: Rechazo. HD: Hemodiálisis. DTL: Dilatación transluminal. Los números entre paréntesis representan el número de días de tratamiento con C antes de la aparición del FRA.

siguiendo tratamiento con captopril. Resúmenes de la XIII Reunión Española de Nefrología (abstract). *Nefrología* 1:33, 1981.

8. Sánchez J, Escobedo JM, Calvo C y Cruz JM: Captopril y fracaso renal agudo. *Med Clin* 82:87, 1984.
9. Frutos M, González M, Aranda P, Martínez JM, Martín C, Ramos B y Martínez-González JL: Fracaso renal agudo por captopril. *Nefrología* 3:125-128, 1983.
10. Hollenberg NK, Retik AB, Rosen SM, Jurray J E y Merrill JP: The role of vasoconstriction in the ischemia of renal allograft rejection. *Transplantation* 6:59-69, 1968.
11. Terada Y y Ueno A: Hyperacute renal allograft rejection in the rabbit. *Transplantation* 35:205-208, 1983.
12. Terada Y y Ueno A: A microangiographic study of renal allograft rejection and the effects of immunosuppression in the rabbit. *Transplantation* 37:443-446, 1984.
13. Andreucci VE, Usberti M y Conte G: The causal role of salt depletion in acute renal failure due to Captopril in hypertensive patients with a single kidney and renal artery stenosis. Proc. IXth Int. Nephrology. Los Angeles, 1984.
14. Frega NS, Davalos M y Leaf A: Effect of endogenous angiotensin on the efferent glomerular arteriole of rat kidney. *Kidney Int* 18:323-327, 1980.
15. Levens NR, Peach MJ y Carey RM: Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. *Circ Res* 48:157-167, 1981.
16. Ploth DW, Schnermann J, Dahleim H, Hermle M y Smchmidmeier E: Autoregulation and tubuloglomerular feedback in normotensive and hypertensive rats. *Kidney Int* 12:153-267, 1977.
17. Mendelsohn FAO: Angiotensin II = Evidence for its role as in intrarenal hormone. *Kidney Int* 22:578-581, 1982.
18. Navar LG, Lagrange RA, Bell PD, Thomas CE y Ploth DW: Glomerular and renal hemodynamics during convertin enzyme inhibition in the dog. *Hypertension* 1:371-377, 1979.
19. Carretero OA, Scicli AG y Maltra SR: Role of kinins in the pharmacologic effects of converting enzyme inhibitors. In Horowitz ZP (ed.). *Angiotensin converting enzyme inhibitors*. Urban et Schwarzenberg. Baltimore, 105-121, 1981.
20. Clappison BH, Anderson WP y Johnston CI: Renal hemodynamics and renal kinins after angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 20:615-620, 1981.
21. Vinci JM, Horwitz D, Zusman RM, Pisano JJ, Catt KJ y Keiser HR: The effect of converting enzyme inhibition with SQ 20881 on plasma and urinary kinins, prostaglandin, E and angiotensin II in Hypertensive man. *Hypertension* 1:416-426, 1979.
22. Zusman RM y Keiser HR: Prostaglandins biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. Stimulation by angiotensin II, bradykinin and arginine vasopressine. *J Clin Invest* 60:215-223, 1977.
23. Wright FS: Intrarenal regulation of glomerular filtration rate. *J Hypertension* 2 (suppl. 1), 105-113, 1984.
24. McGiff JC, Terragno NA, Malik JKU y Lonigro AJ: Release of a prostaglandin like substance from canine kidney by bradykinin. Comparison with eledoisin. *Circ Res* 31:36-43, 1972.
25. Oken DA: Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure. *Kidney Int* 10:594-599, 1976.
26. Olsen ME, Hall JE y Montani IP: Role of renal prostaglandins in selective protection of preglomerular vessels from angiotensin II vasoconstriction. Proc. IXth Int. Cong. Nephrology. Los Angeles, 1984.