

Efecto del captopril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina en la proteinuria nefrótica del rechazo crónico del trasplante renal. Un estudio prospectivo

J. M. Morales, A. Andrés, C. Montoyo, M. Praga, E. Hernández, J. M. Alcázar, L. Algranati y J. L. Rodicio

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

RESUMEN

Se ha descrito que el captopril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), puede reducir la proteinuria en situaciones de hiperfiltración. El propósito de este trabajo es estudiar la influencia del captopril en la proteinuria masiva asociada a rechazo crónico, ya que esta situación clínica podría ser debida en parte a hiperfiltración. Hemos estudiado siete pacientes en tratamiento con esteroides y azatioprina, diagnosticados de rechazo crónico por parámetros clínicos e histológicos. Todos tenían insuficiencia renal y proteinuria nefrótica (>3,5 g/día) sin hipoalbuminemia. Durante un período de seis meses hemos evaluado prospectivamente la respuesta de la función renal y proteinuria al tratamiento con captopril.

Al analizar los resultados no encontramos diferencias en la proteinuria ni en la función renal de los pacientes tras el período de tratamiento. Nuestro trabajo indica que el captopril no tiene efecto beneficioso sobre la proteinuria nefrótica asociada al rechazo crónico. Por otra parte, estos resultados sugieren que la hiperfiltración no desempeña un papel fundamental en la patogénesis del rechazo crónico en trasplantados renales.

Palabras clave: **Captopril. Trasplante renal. Rechazo crónico. Proteinuria.**

EFFECT OF CAPTOPRIL, AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACEI) ON THE MASSIVE PROTEINURIA (MP) OF CHRONIC REJECTION (CR) AFTER RENAL TRANSPLANTATION (RT). A PROSPECTIVE STUDY

SUMMARY

It has been reported that Captopril, an ACEI, can decrease MP in hyperfiltration states. The purpose of this work was to study the influence of captopril on MP due to CR, a clinical situation the could be suggestive of hyperfiltration. We have selected 7 patients, under steroids and azathioprine therapy, diagnosed of CR by clinical and histological parameters. All of them had renal failure and MP (more than 3.5 g/day) without hypoalbuminemia. Prospectively we had evaluated the response to Captopril therapy during 6 months.

There was no difference on proteinuria and renal function after captopril was started. Our work indicates that captopril has not a beneficial effect on proteinuria associated with CR. These results are against the possibility that hyperfiltration play a fundamental role in the pathogenesis of CR after RT.

Key words: Captopril. Renal transplantation. Chronic rejection. Proteinuria.

Introducción

El rechazo crónico es uno de los problemas más importantes de los pacientes con trasplante renal¹. Recientemente se ha propuesto que el deterioro de la función renal en pacientes con trasplante renal (TR) y rechazo crónico (RC) puede no estar mediado por mecanismos inmunológicos de modo similar a lo descrito en algunos pacientes con insuficiencia renal (IR), en que la progresión de la IR puede ser independiente de la lesión renal².

Se ha descrito que el captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), reduce la proteinuria severa en la mayoría de los pacientes con nefropatía diabética sin deteriorar la función renal³. Este efecto también se ha objetivado en pacientes no diabéticos con proteinuria⁴. Se ha sugerido que los IECA, a causa de su acción vasodilatadora sobre la arteriola eferente, reducirían la hipertensión intraglomerular y disminuirían la proteinuria en las situaciones de hiperfiltración⁴.

En nuestro estudio hemos evaluado a pacientes con trasplante renal y rechazo crónico que presentaban proteinuria nefrótica. En ellos, la administración de captopril no modificó la proteinuria.

Pacientes y métodos

El objetivo de nuestro estudio era analizar el comportamiento de la proteinuria nefrótica tras la administración de un IECA en pacientes con trasplante renal y rechazo crónico, ya que esta situación clínica podría tener un componente de hiperfiltración.

Para ello estudiamos siete pacientes con TR diagnosticados de RC que no habían seguido tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, debido a las dificultades diagnósticas que pueden existir entre el RC y la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina. La edad era de $43 \pm 11,2$ años (rango: veinticinco-cincuenta años). La distribución por sexos era: seis varones y una mujer. La etiología de la insuficiencia renal fue: nefropatía intersticial crónica en cuatro casos, glomerulonefritis crónica en un caso e IR de origen desconocido en dos. El tiempo desde el trasplante renal hasta iniciar el tratamiento con captopril era de $72,8 \pm 4,05$ meses (rango: cuarenta y dos-ciento cincuenta y cinco meses). Los pacientes estaban en dieta hipoproteica desde al menos tres meses antes de iniciar captopril. Todos los pacientes estaban recibiendo fármacos antihipertensivos (propranolol, hidralazina, nifedipina) pre-

viamente al tratamiento con captopril, reduciendo su dosis tras iniciar la administración de captopril.

Protocolo inmunosupresor

Los pacientes recibían prednisona, 0,5 mg/kg/día, y azatioprina, 1-2 mg/kg/día. Este protocolo ha sido publicado previamente⁵.

Diagnóstico de rechazo crónico

El diagnóstico de RC se hizo por parámetros clínicos (hipertensión arterial, proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal) y criterios histológicos (fibrosis intersticial y engrosamiento obliterante de la íntima con reducción de la luz vascular).

Tratamiento con captopril

Evaluamos prospectivamente la respuesta al tratamiento con captopril durante un período de seis meses. Todos los pacientes tenían hipertensión arterial moderada, pero ninguno presentaba soplos en la zona del injerto. Previamente al inicio del tratamiento se realizó en todos los pacientes una ecografía Doppler, no detectando en ningún caso datos indicativos de estenosis de la arteria renal. El tratamiento con captopril se inició con dosis bajas de 25 mg/día, que posteriormente se fueron incrementando hasta 50-100 mg/día. Ningún paciente desarrolló deterioro agudo de la función renal tras el inicio de captopril.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm la desviación estándar. Las comparaciones estadísticas se realizaron con tests no paramétricos por el pequeño tamaño de la muestra, utilizando el test de Wilcoxon para variables pareadas tests no paramétricos. El análisis de la evolución de la función renal se realizó mediante el cálculo por regresión lineal de la pendiente de la recta que representa a la inversa de la creatinina con respecto al tiempo. Se analizó la pendiente de la inversa de la creatinina durante los doce meses previos al tratamiento con captopril y en los seis meses que duró el estudio.

Resultados

La evolución clínica después de iniciar el tratamiento con captopril está resumida en la tabla I. Basalmente, todos los pacientes tenían IR crónica severa (creatinina sérica, Cr_s: 3,4 ± 1,37 mg/dl; rango, 2,2-5,3) y proteinuria nefrótica (5,57 ± 1,71 g/día; rango, 3,84-6,19), pero sin hipoproteinemia ni hipoalbuminemia, como ocurre en las situaciones de hiperfiltración. Tras la introducción del captopril hubo escasas modificaciones no significativas de la proteinuria sin cambios en la función renal. De hecho, al final del estudio existía un leve empeoramiento de la función renal y de la proteinuria sin significación estadística. El tratamiento con captopril se suspendió en un paciente a los seis meses a causa de deterioro en la función renal. Por tanto, parece evidente que en este pequeño grupo de pacientes el captopril no fue efectivo, aunque en un paciente con insuficiencia renal moderada sí disminuyó la proteinuria (fig. 1).

El análisis de la pendiente de la inversa de la creatinina durante los doce meses previos al estudio y en los seis siguientes al tratamiento con captopril no mostró diferencias significativas entre ambos periodos (-0,0196 versus +0,0216, p NS) (fig. 2).

El tratamiento con captopril fue, en general, bien tolerado, excepto en el paciente mencionado previamente, y sólo dos pacientes presentaron hipercaliemia.

Discusión

Algunos pacientes trasplantados renales presentan y desarrollan insuficiencia renal lentamente progresiva meses o años después del trasplante que no responde a cambios en el tratamiento inmunosupresor. Esta situación clínica es denominada «rechazo crónico» y se asocia con cambios histopatológicos renales característicos, principalmente fibrosis intersticial y engrosamiento obliterante de la íntima vascular con reducción de la luz¹. Aunque el RC se considera que aparece como consecuencia del daño renal producido por el mantenimiento de la actividad inmunológica contra el riñón trasplantado, recientemente se ha propuesto que otros mecanismos patogénicos, como la hiperfiltración, también podrían desempeñar un papel en el RC. En este sentido, Feehally y cols. demos-

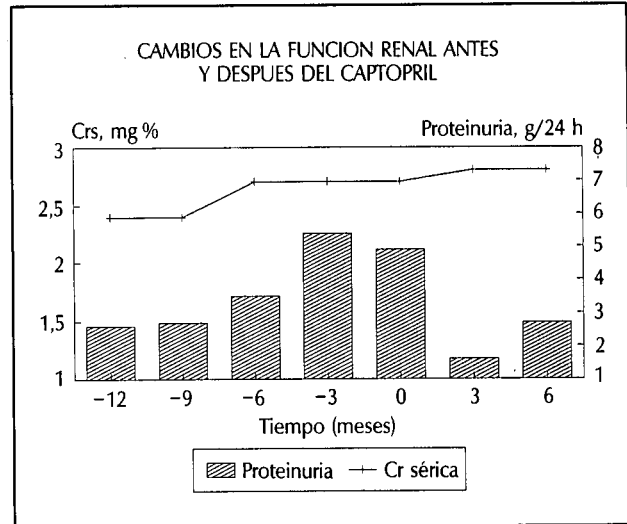


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria y de la creatinina sérica (Cr_s) en un paciente que presentó una reducción de la proteinuria tras la introducción de captopril, sin mejoría de la función renal.

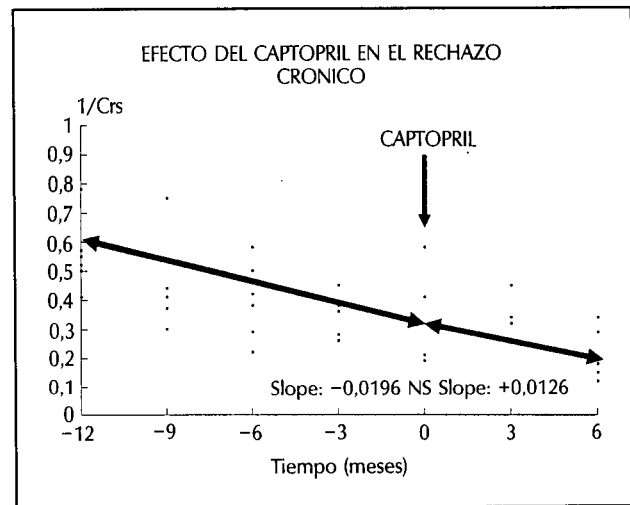


Fig. 2.—Evolución de la pendiente de 1/Cr_s con respecto al tiempo en los doce meses previos al inicio del tratamiento y en los seis meses de tratamiento con captopril. No existieron diferencias significativas entre ambas pendientes.

Tabla I. Resultados antes y después del tratamiento con captopril en enfermos con rechazo crónico

	0	3 meses	6 meses
Proteinuria (gr/dl)	5,57 ± 1,71	4,76 ± 1,96	6,18 ± 3,77
Creatinina sérica (mg/mg %)	3,4 ± 1,37	4 ± 1,8	4,48 ± 1,99
Albúmina (gr/dl)	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,32	3,37 ± 0,20
Proteínas totales (gr/dl)	6,5 ± 0,5	6,64 ± 0,44	6,22 ± 0,14
Colesterol (mg/dl)	248 ± 48	229,7 ± 36,5	268 ± 71,3
Captopril dosis (mg/dl)	50 ± 14,4	68,7 ± 18,9	87,5 ± 58,6

traron que la restricción de proteínas en la dieta sin modificaciones en el tratamiento inmunosupresor disminuye el valor de la pendiente obtenida a partir de la inversa de la creatinina y del tiempo, enlenteciendo la progresión de la IR y sugiriendo que los mecanismos no inmunológicos tienen un papel importante en el RC del trasplante renal².

En modelos experimentales de IR, los IECA reducen la resistencia vascular glomerular, predominantemente la eferente, y disminuyen la presión hidráulica del capilar glomerular, mejorando el daño endotelial y enlenteciendo la progresión a la esclerosis glomerular^{6,7}. En humanos, los IECA reducen la presión arterial sistémica de pacientes hipertensos sin cambios en el flujo plasmático renal ni en el filtrado glomerular, tanto en diabéticos como en no diabéticos. En distintas patologías renales, los IECA han demostrado que disminuyen la proteinuria, aunque no está bien definido si también retrasan la progresión de la IR⁴. (Ver en esta monografía el trabajo de Praga y cols.)

En nuestro estudio, la administración de captopril no modificó la proteinuria en trasplantes renales con IR crónica severa secundaria a RC. Tan sólo en un paciente la proteinuria descendió de 4,86 a 1,64 g/día en el tercer mes y a 2,67 g/día a los seis meses. En los demás pacientes, la proteinuria aumentó durante el seguimiento. La función renal prosiguió deteriorándose lentamente en todos los casos. Esta respuesta negativa al captopril se produjo a pesar de la ausencia de hipoalbuminemia. Recientemente, la ausencia de hipoalbuminemia en presencia de proteinuria nefrótica se ha descrito como un posible predictor del efecto antiproteinúrico de los IECA en situaciones clínicas sugerentes de hiperfiltración⁸. Es posible que en los trasplantados renales con IR avanzada por RC predominen otros mecanismos. Esto podría justificar la falta de respuesta al captopril. Por otra parte, también es posible que la instauración más precoz del tratamiento con IECA pudiera ser más eficaz. En este sentido se ha descrito que en trasplantados renales con hipertensión y función renal normal el IECA fosinopril reduce la proteinuria⁹.

En conclusión, nuestro estudio indica que el captopril no tiene un efecto beneficioso sobre la proteinuria nefrótica asociada a RC cuando existe IR avanzada. Estos resultados no apoyan la posibilidad de que la hiperfiltración desempeñe un papel fundamental en la patogénesis de la IR en trasplantados renales con RC. Obviamente son necesarios más estudios controlados con un mayor número de casos para determinar si el captopril puede tener un papel en el tratamiento del RC en pacientes con TR.

Bibliografía

1. Tilney NL, Withley WD, Diamond JR, Kupiec W, Glinski JW y Adams DH: Chronic rejection: An undefined conundrum. *Transplantation*, 52:389-392, 1991.
2. Feehally J, Harris KPG, Bennet SE y Walls J: Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomenon? *Lancet*, 2: 486-488, 1986.
3. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G y cols.: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*, 313:1617-1620, 1985.
4. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RC y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 111:505-516, 1989.
5. Morales JM, Andrés A, Alcázar JM, Prieto C, Díaz de Tuesta I, Ruilope LM y Rodicio JL: Usefulness of fractional excretion of sodium as index of cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplant Proc*, 20:691-699, 1988.
6. Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in rat. *J Clin Invest*, 77:1993-2000, 1986.
7. Mayer TW, Anderson S, Rennke MG y Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int*, 31:753-759, 1987.
8. Praga M, Borstein B, Andrés A y cols.: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis*, 17:330-338, 1991.
9. Boichchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez Grovas H, Bordes J, Herrera Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int*, 38:873-879.