

# Análisis comparativo del tratamiento de la hipertensión arterial en trasplantados renales con calcioantagonistas o inhibidores del enzima de conversión

L. M. Pallardó, J. Crespo, I. Beneyto, P. Sánchez Pérez, J. Sánchez Plumed, F. Ros, J. L. Górriz, A. Rochera  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia (España).

## SUMMARY

*In order to compare the efficacy of the calcium channel blocker nifedipine and the ACE inhibitors (captopril or enalapril) in the control of arterial hypertension and the evolution of the renal function, we analysed two groups of renal transplanted patients treated with nifedipine (61 patients) or ACE inhibitors (30 patients) for longer than a year.*

*Both groups of patients were similar, except the predominance of male in the nifedipine group ( $p = 0,0009$ ), and there were more HLA sensitized patients ( $p = 0,032$ ) and more HLA DR+B incompatibilities ( $p = 0,035$ ) in the ACE group. The renal function measured by the serum creatinine, the creatinine clearance, and the proteinuria at the beginning of treatment were similar ( $p > 0,50$ ), and there were not significant differences in the mean blood pressure. After a mean duration treatment of  $34,3 \pm 21,1$  months, mean arterial pressure had decreased in both groups with no significant differences between them ( $p = 0,14$ ), but the ACE group patients needed more frequently the addition of other antihypertensive drugs or diuretics ( $p = 0,018$ ). At the end of the study the patients treated with nifedipine showed a lower serum creatinine ( $p = 0,0092$ ), a higher creatinine clearance ( $p = 0,0074$ ), and a lower 24 hours proteinuria ( $0,028$ ) than in the ACE group.*

*In conclusion, nifedipine was more effective than ACE's in the treatment of posttransplant hypertension and it was followed by a better preservation of the renal allograft function.*

## Introducción

La hipertensión arterial es una complicación común en pacientes receptores de un trasplante renal, con una prevalencia que a menudo supera el 50 % de la población trasplantada<sup>1,2</sup>. De etiología múltiple<sup>3-5</sup>, la hipertensión arterial postrasplante (HTATR) es un factor de riesgo de deterioro funcional del injerto y de enfermedad cardiovascular, esta última aumentada en la población trasplantada renal<sup>6,7</sup>.

Los calcioantagonistas y los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) constituyen fármacos

de primera elección en el tratamiento de la población general hipertensa. Con mecanismos de acción diferentes, ambos grupos de fármacos son atractivos en el manejo del paciente trasplantado renal: los antagonistas del calcio añadirían a su eficacia antihipertensiva su capacidad de antagonizar con el efecto vasoconstrictor renal de la ciclosporina, reduciendo su potencial nefrotoxicidad<sup>8,9</sup>; los IECAs disminuirían la hiperfiltración glomerular inherente a toda reducción importante de la población nefronal, como ocurre en los riñones trasplantados, y que se reconoce como mecanismo fisiopatológico fundamental en la evolución a la esclerosis glomerular<sup>10,11</sup>.

En el presente estudio analizamos la eficacia de la nifedipina y de los IECAs (captopril y enalapril) en el control de la HTATR y la evolución de la función renal en dos grupos de pacientes trasplantados tratados con dichos fármacos durante más de un año.

Correspondencia: L. M. Pallardó  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe  
Avda. de Campanar, 21  
46009 Valencia (España)

**Material y métodos**

Efectuamos un análisis retrospectivo de la evolución de 91 pacientes trasplantados renales afectos de hipertensión arterial, en seguimiento ambulatorio en la consulta de trasplante renal de enero de 1992, que hubieran recibido nifedipina (61 pacientes) o IECAs (30 pacientes) durante un período mínimo de un año. Aquellos pacientes diagnosticados de estenosis de la arteria renal o que hubieran presentado episodios de rechazo agudo con posterioridad al inicio del tratamiento antihipertensivo fueron excluidos; igualmente no se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que habían recibido ambos grupos de fármacos simultáneamente.

Las características más relevantes de las dos series se reflejan en la tabla I. Existió un predominio de varones en el grupo tratado con nifedipina y de mujeres en el grupo tratado con IECAs (p = 0,0009); el porcentaje de pacientes con sensibilización HLA en el momento del trasplante fue mayor en el grupo IECAs (p = 0,032). Catorce pacientes (23 %) en el grupo nifedipina y seis (20 %) en el grupo IECAs recibían tratamiento con prednisona y azatioprina y en los restantes pacientes la inmunosupresión de mantenimiento consistió en prednisona y ciclosporina<sup>12</sup>. Un porcentaje similar de pacientes había cursado con rechazo agudo del injerto (p = 0,45).

Se definió como hipertensión arterial el hallazgo de unas cifras de presión arterial mantenidas superiores a 150/90 mmHg en ausencia de tratamiento antihipertensivo. Las mediciones de la presión arterial se efectuaron en la consulta tras permanecer el paciente sentado durante al menos cinco minutos. Las cifras de presión arterial que se aportan son el promedio de los tres registros pertenecientes a la fecha referida y a las visitas previa y

posterior. Los parámetros de función renal analizados incluyeron la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y los niveles de ácido úrico en sangre; en la orina se cuantificó la proteinuria y la excreción de sodio en 24 horas.

En el análisis estadístico comparativo entre los dos grupos se determinaron el test no paramétrico de Mann-Whitney y el chi cuadrado, aplicando el paquete estadístico BMDP<sup>13</sup>. El nivel de significación se estableció para un p < 0,050.

**Resultados**

El inicio de tratamiento con nifedipina fue, en general, más precoz (6,4 ± 7,9 meses postrasplante) que el tratamiento con IECAs (24,5 ± 8,2 meses postrasplante) (p = 0,0009). Las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, así como los parámetros de función renal al inicio del tratamiento con nifedipina o IECAs, se recogen en la tabla II. Tanto las cifras de tensión arterial como los datos analíticos, a excepción de los niveles de ácido úrico, que eran más elevados en el grupo IECAs (p = 0,0029), fueron similares en ambos grupos. Las dosis de ciclosporina al inicio del tratamiento antihipertensivo eran mayores en el grupo nifedipina (p = 0,0000), no existiendo diferencias en los niveles en sangre de ciclosporina (RIA monoclonal) (p = 0,68).

En la tabla III se aprecia que, tras un promedio de tratamiento de 37,3 ± 23,1 meses en el grupo nifedipina y de 28,3 ± 14,7 meses en el grupo IECAs (p = 0,13), la presión arterial había descendido en ambos grupos, no existiendo diferencias significativas en las presiones arteriales diastólica y media, siendo la presión sistólica ligeramente más elevada en el grupo IECAs (p = 0,28). Asimismo, la creatinina sérica había disminuido en el grupo nifedipina con relación a los niveles basales (1,38 ± 0,42 mg/dl), con la consiguiente mejoría del aclaramiento de creatinina (78,3 ± 26,8 ml/min), manteniéndose estable en el grupo IECAs (1,78 ± 0,73 mg/dl y 63,3 ± 31,6 ml/min, respectivamente). Al final del período analizado, la cuantía de la pro-

**Tabla I.** Características de los pacientes

	Grupo nifedipina	Grupo IECAs	P
Pacientes .....	61	30	—
Edad, años .....	38,8 ± 10,3	28,4 ± 7,6	0,90
Sexo, mujer/hombre ....	12/49	17/13	0,0009
Nefropatía			
Glomerulonefritis .....	29 (47)	18 (60)	
Pielonefritis .....	11 (18)	4 (13)	
Nefroangiosclerosis ..	8 (13)	2 (7)	0,72
Poliquistosis .....	4 (7)	1 (3)	
Varias, no filiadas .....	9 (15)	5 (17)	
Incompatib. HLA DR + B	1,6 ± 0,8	2,0 ± 0,9	0,035
Sensibilización HLA .....	6 (10)	9 (30)	0,032
Retrasplantes .....	5 (8)	1 (3)	0,65
Isquemia fría, horas .....	21,1 ± 6,7	21,2 ± 3,4	0,37
Edad donante, años .....	28,3 ± 16,0	25,8 ± 12,4	0,66
Parcha arterial .....	54 (89)	25 (83)	0,42
Suturas arteriales > 1 .....	4 (7)	2 (7)	1,0
Inmunosupresión Aza/ Cy .....	14/47	6/24	0,95
Rechazo agudo postrasplante .....	26 (43)	16 (53)	0,45

**Tabla II.** Cifras de tensión arterial, parámetros de función renal, dosis y niveles de ciclosporina al inicio del tratamiento antihipertensivo

	Grupo nifedipina	Grupo IECAs	P
TA sistólica, mmHg .....	155,4 ± 17,5	163,5 ± 21,6	0,14
TA diastólica, mmHg ....	96,4 ± 19,1	98,9 ± 11,9	0,26
TA media, mmHg .....	116,0 ± 16,4	120,4 ± 14,9	0,086
Creatinina sérica, mg/dl .	1,69 ± 0,49	1,70 ± 0,72	0,42
Aclaramiento Cr, ml/min	62,7 ± 22,7	62,6 ± 23,4	0,95
Acido úrico, mg/dl .....	6,4 ± 1,6	7,6 ± 1,7	0,0029
Proteinuria, g/24 h .....	0,16 ± 0,33	0,55 ± 1,11	0,46
Na orina 24 h .....	137 ± 58	152 ± 72	0,17
Dosis Cy, mg/kg/día ....	5,97 ± 1,65	4,28 ± 1,29	0,0000
Niveles Cy, ng/ml .....	201 ± 96	186 ± 79	0,68

**Tabla III.** Cifras de tensión arterial, parámetros de función renal, dosis y niveles de ciclosporina en el último control

	Grupo nifedipina	Grupo IECAs	P
TA sistólica, mmHg .....	143,1 ± 20,3	151,0 ± 14,7	0,028
TA diastólica, mmHg .....	86,2 ± 11,0	88,1 ± 13,1	0,41
TA media, mmHg .....	105,1 ± 13,0	109,1 ± 13,9	0,14
Creatinina sérica, mg/dl .....	1,38 ± 0,42	1,78 ± 0,73	0,0092
Aclaramiento Cr, ml/min .....	78,3 ± 26,8	63,8 ± 31,6	0,0074
Acido úrico, mg/dl .....	6,9 ± 1,6	7,9 ± 1,1	0,0049
Proteinuria, g/24 h .....	0,11 ± 0,28	0,50 ± 0,99	0,028
Na orina 24 h .....	173 ± 88	174 ± 69	1,0
Dosis Cy, mg/kg/día .....	4,14 ± 0,95	3,64 ± 0,76	0,029
Niveles Cy, ng/ml .....	173 ± 59	164 ± 58	0,57

teinuria de 24 horas ( $p = 0,028$ ) y los niveles de ácido úrico ( $p = 0,0049$ ) eran mayores en el grupo IECAs que en el tratado con nifedipina.

Las dosis promedio de nifedipina al final del período analizado fueron de  $31,6 \pm 12,0$  mg/día; las de captopril,  $70,9 \pm 26,4$  mg/día, y de enalapril,  $10,5 \pm 1,5$  mg/día. La presión arterial se controló satisfactoriamente sólo con nifedipina en 44 pacientes (72 %), circunstancia que sólo ocurrió en 13 pacientes (43 %) de los tratados con IECAs; 15 pacientes (25 %) en el grupo nifedipina y 15 pacientes (50 %) en el grupo IECAs precisaron de la adición de un segundo antihipertensivo para el control de la tensión arterial; en dos pacientes de cada grupo hubo que añadir dos fármacos antihipertensivos ( $p = 0,018$ ). Diecisiete pacientes en cada uno de los dos grupos precisaron de la toma de diuréticos para controlar la hipertensión arterial.

## Discusión

En el presente estudio, la nifedipina fue más eficaz que los IECAs en el control de la hipertensión arterial en el paciente trasplantado renal. Al final del período analizado, ambos grupos de pacientes mostraban una presión arterial media similar, si bien a expensas de añadir, a un mayor número de pacientes tratados con IECAs, otros antihipertensivos o diuréticos para lograr un adecuado control de la presión arterial. Cabe, no obstante, señalar que las dosis de IECAs administradas podrían considerarse inferiores a las ideales, y quizás dosis mayores de estos fármacos hubieran sido eficaces por sí solas para controlar la hipertensión arterial en un mayor porcentaje de pacientes.

En nuestra serie, el 80 % de los pacientes tratados con IECAs y el 77 % de los tratados con nifedipina recibían tratamiento con ciclosporina. Si bien se ha señalado que la ciclosporina podría estimular<sup>14,15</sup> el sistema renina-angiotensina, se acepta que en pacientes crónicamente tratados con ciclosporina existe una inhibición del sistema renina-angiotensina con descenso del flujo plasmático re-

nal y filtrado glomerular e incremento del líquido extracelular<sup>16,17</sup>. Quizás ello explique el hecho de que el 57 % de los pacientes tratados con IECAs precisaron la adición de otros antihipertensivos o diuréticos, lo que tan sólo ocurrió en el 28 % de los tratados con nifedipina ( $p = 0,018$ ). Estos hallazgos coinciden con la observación de que los IECAs normalizan menos frecuentemente la presión arterial cuando se administran a pacientes con función renal disminuida que a pacientes con función renal normal<sup>18</sup>. Asimismo, la actividad antihipertensiva de los IECAs se ve notablemente potenciada con la adición de otros antihipertensivos, particularmente betabloqueantes<sup>19</sup> y diuréticos<sup>20</sup>, tal como observamos en nuestros pacientes trasplantados. Cabe destacar, no obstante, que el 43 % de los pacientes tratados con IECAs controlaron su presión arterial sin requerir otros antihipertensivos o diuréticos. Ello coincide con la observación de Mimram y cols.<sup>21</sup> de que en pacientes tratados con ciclosporina, la administración de 5 a 20 mg de lisinapril durante un promedio de 14 meses se siguió de un progresivo descenso de la presión arterial y de las resistencias vasculares intrarrenales, sin cambios consistentes en el flujo plasmático renal y en el filtrado glomerular.

El análisis de los parámetros de función renal mostró al inicio del tratamiento unos niveles de creatinina y de aclaramiento similares en los dos grupos, con una proteinuria discretamente superior en el grupo de los IECAs, aunque las diferencias no fueron significativas. Al final del período analizado, los niveles de creatinina sérica y el aclaramiento habían mejorado respecto a los niveles basales en los pacientes tratados con nifedipina, en tanto que permanecían estables en el grupo tratado con IECAs. Estos parámetros traducen una mejoría de la función renal en el grupo nifedipina comparativamente con el grupo tratado con IECAs. Dicha mejoría sería atribuible a los cambios en la hemodinámica intrarrenal debidos al efecto de la nifedipina, antagonista del de la ciclosporina a nivel de las resistencias vasculares intrarrenales<sup>14,15</sup>. No obstante, el carácter heterogéneo de los dos grupos, referido al riesgo inmunológico —menor grado de compatibilidad HLA, mayor sensibilización HLA, mayor tiempo de evolución a la introducción del fármaco en el grupo IECAs— o al riesgo nefrotóxico —mayores dosis de ciclosporina en el grupo nifedipina correspondientes a una introducción más precoz del fármaco—, limitan el alcance de las conclusiones del presente estudio. Sin embargo, ambos grupos de pacientes se beneficiaron de un control satisfactorio de la hipertensión arterial. Tras un promedio de 37 meses de tratamiento con nifedipina y 28 meses con IECAs, ni la creatinina sérica ni la proteinuria se habían incrementado de manera significativa en ninguno de los dos grupos, sugiriendo que, en ausencia de complicaciones intercurrentes (v.gr., rechazo agudo), el control de la presión arterial en el paciente trasplantado puede ser fundamental para prevenir la progresión de la insuficiencia renal<sup>22</sup>. Estas afirmaciones, no obstante, hay que hacerlas con la reserva lógica de atribuir al distinto tratamiento antihiper-

tensivo la responsabilidad fundamental de la evolución de la función renal cuando otros insultos inmunológicos (rechazo crónico) o nefrotóxicos no han sido cuantificados. A pesar de ello, el notable descenso de la creatinina en el grupo nifedipina, mantenido durante un promedio de 36 meses después de introducir la medicación, sugiere que, además de un adecuado control de la presión arterial, similar al alcanzado con los IECAs, la nifedipina previno de la nefrotoxicidad sin que se incrementara la proteinuria.

Con las limitaciones lógicas derivadas del carácter retrospectivo del estudio, podemos concluir que la hipertensión arterial se controló eficazmente tanto en los pacientes tratados con nifedipina como con IECAs, si bien a expensas de unos mayores requerimientos de otros antihipertensivos y diuréticos en este último grupo. La mejoría de la función renal observada en los pacientes tratados con nifedipina hacen de la misma el fármaco de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante, particularmente en los inmunosuprimidos con ciclosporina. En aquellos pacientes con intolerancia a la nifedipina u otros antagonistas del calcio, los IECAs pueden sustituirlos con éxito en el tratamiento de la hipertensión arterial.

## Bibliografía

1. Bachy C, Alexandre GPJ, Van Ypersele de Strihou C: Hypertension after renal transplantation. *Br Med J*, 2:1287-1289, 1976.
2. Chapman JR, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ: Hypertension in renal transplantation: A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation*, 43:860-864, 1987.
3. Curtis JJ: Hypertension and renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 7:181-196, 1986.
4. Waltzer WC, Turner S, Trohnert P y Rapaport FT: Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron*, 42:102-109, 1986.
5. Luke RG: Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 32:1024-1037, 1986.
6. Kasiske BL: Possible causes and consequences of hypertension in stable renal transplant recipients. *Transplantation*, 33:639-643, 1987.
7. Sánchez Plumed J: Tesis. Aspectos patogénicos, clínicos y evolutivos de la hipertensión arterial en el trasplante renal. Estudio de factores etiológicos y pronósticos. Universidad de Valencia, 1992.
8. Morales JM, Andrés A, Alvarez C, Prieto C, Ortuño B, Ortuño T, Patemina ER, Poblete GH, Praga M, Ruilope LM, Rodicio LM: Calcium channel blockers and early cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation. A prospective randomized study. *Transplant Proc*, 22:1733-1735, 1990.
8. Pedersen EB, Sorensen SS, Eiskjer H, Sokvbon H, Thomsen K: Interaction between cyclosporine and felodipine in renal transplantation. *Kidney Int*, 41 (suppl. 36): S82-S86, 1992.
10. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23:647-655, 1983.
11. Bochicchio 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, 1990.
12. Pallardó LM, Sánchez J, García J, Moreno RF, Rochera A y Cabezuolo J: Low doses of cyclosporine, azathioprine and prednisone in renal transplantation: immunosuppressive efficacy and reduced nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 20 (suppl. 6):26-27, 1988.
13. Dixon WJ: BMDP statistics software. Berkeley, Universidad de California, 1990.
14. Murray BM, Paller MS, Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767-774, 1985.
15. Kurtz A, Dell Bruna R, Kunh K: Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int*, 33:947-953.
16. Bantle JP, Boudreau RF, Ferris TF: Suppression of plasma renin activity by ciclosporine. *Am J Med*, 83:59-64, 1987.
17. Curtis JJ, Luke RG, Whelchel JD, Diethelm 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.
18. Bauer JH, Reams GP: Renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. *Am J Med*, 81 (suppl. 4C):19-27, 1986.
19. Wing LMH, Chalmers JP, West MJ, Bune AJC, Russell AE, Elliot JM, Morris MJ: Treatment of hypertension with enalapril and hydrochlorotiazide or enalapril and atenolol: contrast in hypotensive interactions. *J Hypertens*, 5 (suppl. 5):603-606, 1987.
20. Andren L, Weiner L, Svensson A y Hansson L: Enalapril with either a «very low» or «low» dose of hydrochlorotiazide is equally effective in essential hypertension. A double-blind trial in 100 hypertensive patients. *J Hypertens*, 1 (suppl. 1):384-386, 1983.
21. Mimran A, Mourad G, Ribstein J: The renin-angiotensin system and renal function in kidney transplantation. *Kidney Int*, 38 (suppl. 30): S114-S117, 1990.
22. Cheigh JS, Wang J, Fine P, Riggio RR, Tapia L, Rubin AL, Stenzel KH: Hypertension and decreased graft survival in long-term kidney transplant recipients. *Kidney Int*, 27:188, 1985.