



## **DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**CONVOCATORIA JUNIO 2012**

# **RENOGRAMA 99mTc POST-CAPTOPRIL EN LA VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN VÁSCULO- RENAL EN PACIENTES PORTADORES DE INJERTO RENAL**

**AUTORA: Dra. LAURA MARIA GRÀCIA SÁNCHEZ**

**DIRECTOR: Dr. JOAN CASTELL CONESA**

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	13
TABLAS.....	15
FIGURAS.....	17

## **RESUMEN:**

*Objetivo:* Descripción de la metodología del renograma isotópico basal/post-captopril en pacientes portadores de injerto renal en los que se quiere descartar enfermedad vásculo-renal y valoración de su utilidad en el manejo clínico.

*Material y métodos:* Se realizó un renograma isotópico basal/post-captopril en 44 pacientes transplantados renales (27 hombres), en un período de cinco años. La edad media fue de 51.5 años. En todos los casos se realizó primero un renograma basal y a las 48 horas un renograma post-captopril. (Para el renograma post-captopril se administraron 25 mg de captopril vía oral, realizándose la adquisición 30 minutos después.)

*Resultados:* De los 44 estudios 6 fueron positivos (13,6%) y 38 negativos (86.4%) para enfermedad vásculo-renal. En 5 de los 6 casos positivos se constató estenosis arterial por angio-TC. El falso positivo fue atribuible a una hidratación subóptima del paciente. Los 38 pacientes negativos fueron tratados posteriormente con IECAs o ARAII y no mostraron alteraciones significativas del funcionalismo renal. La sensibilidad y especificidad del renograma basal/post-captopril fue del 100 % y 97 % respectivamente. EL VPP fue del 83 % y el VPN fue del 100 %.

*Conclusiones:* El renograma basal/post-captopril constituye una herramienta útil para la caracterización de enfermedad vásculo-renal en pacientes con injerto renal funcionante y, además sirve como guía para el tratamiento farmacológico.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es extremadamente frecuente después del trasplante renal y presenta clara relación con la nefropatía crónica del injerto y la morbilidad por eventos cardiovasculares del paciente. Ambas causas son las responsables de la pérdida de los injertos renales a partir del primer año del trasplante renal.

Esta HTA post-transplante es uno de los factores de riesgo más importantes para la supervivencia del injerto.<sup>1</sup> De ahí la trascendencia de su tratamiento y el intentar conseguir siempre TA<135/85. (En los pacientes con trasplante de riñón, la HTA se define como la TA>140/90.<sup>1</sup>)

En la mayoría de los enfermos la HTA es moderada y de fácil control médico. No obstante, un grupo de ellos desarrolla una forma severa de difícil control. En estos casos la HTA post-transplante ha de ser tratada enérgicamente con medidas higieno-dietéticas y especialmente farmacológicas. La elección del fármaco antihipertensivo ha de realizarse de manera individualizada. Probablemente los calcioantagonistas sean los fármacos de primera línea, salvo en aquellos pacientes con proteinuria, en los que sería preferible utilizar los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o una antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII).<sup>1</sup>

En la tabla 1 podemos ver las causas más frecuentes de HTA.

En su etiopatogenia participan numerosos factores, uno de los más importantes es el tratamiento farmacológico con inmunosupresores, particularmente por el uso de corticoides o de inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina A o el tacrolimus.<sup>1</sup> Antes de introducir la ciclosporina como inmunosupresor en 1983, la HTA post-transplante se veía en menos de la mitad de los pacientes. Desde la introducción de inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina, la HTA es presente en el 70-90 % de los pacientes.<sup>1</sup>

Otros mecanismos patogénicos implicados en la HTA pueden existir antes del trasplante, tales como presencia de HTA o hipertrofia ventricular izquierda en el paciente, elevado índice de masa corporal o las mismas lesiones existentes

en el o los riñones nativos. Otras están relacionadas con el tipo de donante, como el género y la edad. Otro grupo de causas se deben al órgano transplantado, como un prolongado tiempo de isquemia, un inicio retardado de la función renal del mismo, estenosis de la arteria renal correspondiente, obstrucción del flujo renal por linfocele o estenosis uretral, o disfunción del órgano por nefropatía crónica o glomerulonefritis.

Otro mecanismo etiopatogénico importante de HTA y tema principal del actual trabajo es la enfermedad vasculo-renal. Es una entidad relativamente frecuente en los pacientes transplantados renales. Afecta al 1-23% de los mismos, aunque esta incidencia quizá esté subestimada por la no realización actual de una arteriografía sistemática y porque no todas las estenosis de las arterias renales tienen repercusión clínica. Por lo general, la misma se detecta tardíamente al desarrollarse una HTA de difícil control farmacológico.

Una gran proporción de pacientes con transplante renal tienen un filtrado glomerular reducido, un riesgo cardiovascular aumentado y mayor probabilidad de padecer deterioro renal crónico.<sup>2</sup> La nefropatía crónica del injerto es la principal causa de fallo tardío del injerto.<sup>2</sup> Los IECA y los ARAII debido a diferentes mecanismos de acción (reducción de la presión intraglomerular capilar, disminución de la producción o expresión de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta [TGF-beta], reducción de la actividad de los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I [PAI-I])<sup>1</sup>, son el fármaco ideal para tratar la proteinuria (frecuente en los pacientes transplantados), y se sabe que enlentecen la progresión de la enfermedad renal crónica del injerto y aumentan la supervivencia del mismo y la supervivencia del paciente (por disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular).<sup>3</sup>

Es conocido que la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) provoca una caída del filtrado glomerular en el riñón portador de estenosis arterial significativa, en pacientes con hipertensión vasculo-renal, que es reversible con la retirada del fármaco.<sup>4</sup> Ello es así porque el sobreestímulo del sistema renina-angiotensina en estos pacientes constituye,

de hecho, la salvaguarda del funcionalismo renal al aumentar la presión de filtrado por vasoconstricción arteriolar (arteriola eferente).<sup>1,5</sup>

La estenosis renal en un riñón único, como es el caso del trasplante renal, constituye un caso extremo, ya que la abolición del sobreestímulo mencionado puede conducir al fracaso renal franco.

Por todo esto, y dado que los IECAs y los ARAII estarían contraindicados en presencia de estenosis de la arteria renal, esta debería ser descartada previamente a la prescripción de los antihipertensivos.<sup>4</sup>

La arteriografía siempre se ha considerado el “gold standard” para el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal, pero es una técnica invasiva. Por otro lado, la existencia anatómica de dicha estenosis no siempre coincide con la existencia de repercusión funcional y aparición de hipertensión vascular renal.<sup>6</sup> Actualmente, se puede sospechar la incidencia de la enfermedad con una ecografía doppler<sup>7</sup> o la constatación de soplo renal, y confirmarla con una angio-TC. Ahora bien, el renograma isotópico con <sup>99m</sup>Tc-DTPA es un método bien establecido para valorar el funcionalismo renal a través del filtrado glomerular y, por ello, tiene especial interés en el campo que nos ocupa.<sup>6</sup>

El renograma post-captopril en este tipo de pacientes, no solo sería útil para descartar HTA vascular-renal por estenosis de la arteria renal cuando existe sospecha clínica, sino que puede ser de gran utilidad para valorar la repercusión de los IECAs y ARAII en el injerto, aunque no se sospeche HTA vascular-renal, garantizando así que se pueden administrar con seguridad.<sup>4</sup>

Este trabajo pretende realizar una descripción de la metodología aplicada en nuestro servicio de Medicina Nuclear del renograma basal y post-captopril en pacientes portadores de injerto renal. Como también exponer la utilidad de la prueba en el manejo clínico de los pacientes: control del funcionamiento del injerto renal, descartar posibilidad de enfermedad vascular-renal y herramienta pronóstica para el futuro uso de tratamiento farmacológico con IECAs o ARAII.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes:

Se han estudiado 44 pacientes transplantados renales, a los que de forma consecutiva y en un período de cinco años (2006-2010) se ha realizado en nuestro servicio un renograma basal/post-captopril.

De estos 44 pacientes 27 eran hombres y 17 mujeres, en edades comprendidas entre 17 y 78 años (media 51,5 años). En todos ellos la concentración plasmática de creatinina era inferior a 3 mg/100 ml. (rango 0,1-2,5, media: 1,54). Todos recibían ciclosporina y prednisona como inmunosupresores.

### Metodología:

El renograma basal y post-captopril se realizó tras una media de 28 meses tras la recepción del injerto, aunque en un 82 % (36 pacientes) fue en los primeros doce meses del transplante renal.

En 14 de los pacientes (32 %) el motivo para solicitar la prueba fue la valoración de la repercusión de los IECAs en el injerto renal, sin que existiera sospecha de enfermedad vascúlo-renal. En los 30 pacientes restantes (68 %) sí existía dicha sospecha, bien por HTA severa de difícil control, por la existencia de un soplo renal, o por la existencia de un eco-doppler patológico.

Previamente a la prueba, se aseguró la buena hidratación del paciente y la realización de una micción antes de empezar el renograma. Se efectuó un registro de la medicación que tomaba el paciente (para asegurarse que no tomaba IECAs o ARAII), de la tensión arterial, de la talla, del peso y de la edad.

En todos los casos se realizó primero un renograma basal y a las 48 horas un renograma post-captopril, siempre con inyección endovenosa de 0,6 mg/Kg de furosemida previa al trazador y posterior administración de 185 MBq (5 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Para el renograma post-captopril se administraron 25 mg de captopril por vía oral y se registró la tensión arterial antes de dicha administración y cada 10 minutos durante un lapso 30 minutos, tras los cuales se realizó el renograma.

El cálculo del filtrado glomerular en todos los casos se realizó mediante la cuantificación de la dosis (jeringa llena) y el resto (jeringa vacía y zona de venopunción) en un soporte a 30 cm del colimador. La adquisición se realizó en una gammacámara de un cabezal GE Medical Systems Millenium, con un colimador de baja energía y alta resolución.

Los pacientes se colocaron en decúbito supino, con una vía canalizada y con el detector por encima. Para el adecuado centraje nos ayudamos de la dosis, colocándola encima de la zona del injerto renal. Inmediatamente tras la administración del trazador se realizaron adquisiciones dinámicas (1 imagen/15 segundos) durante 20 minutos.

#### Análisis e interpretación de las imágenes:

Los renogramas se valoraron a doble ciego, por dos médicos nucleares, de acuerdo a una modificación de la escala de injuria tubular de TISS de 1 a 4 descrita por Tulchinsky en 1997.<sup>8</sup> (Tabla 2). La escala valora la captación del riñón comparada con la actividad de fondo o background y vasos ilíacos, las variaciones del filtrado glomerular, y las alteraciones crecientes de la captación, eliminación y tipo de curva renográfica.

Fueron considerados positivos los empeoramientos de la escala de injuria tubular en el renograma post-captopril respecto al basal, los descensos en el filtrado glomerular de más de un 20 % y el aumento del tiempo de tránsito intrarrenal de más de 10 minutos. (Figuras 1 y 2).

#### Análisis Estadístico:

Para obtener los valores predictivos se utilizó el programa de análisis epidemiológicos de datos tabulados EPIDAT 3.1 desarrollado por el Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) en colaboración con la Unidad de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS).

## **RESULTADOS**

Con la dosis de captopril utilizada en nuestro protocolo (25 mg) no se observaron efectos indeseables en ningún paciente. La tensión arterial sistólica media basal fue de 143 (104-180) y la diastólica de 80 (46-105). Tras el captopril la tensión arterial sistólica media bajó a 130 (100-175) y la diastólica a 76 (59-98).

De los 44 estudios, 6 fueron informados como positivos y 38 como negativos para enfermedad vásculo-renal. En 5 de los 6 positivos se constató estenosis arterial por angio-TC. El falso positivo fue atribuible a una hidratación subóptima del paciente.

Los 38 pacientes informados como negativos fueron tratados posteriormente con IECAs o ARAII por ser el fármaco idóneo para el control de estos pacientes, y no mostraron alteraciones significativas del funcionalismo renal. En tres de ellos hubo confirmación mediante angio-TC de la no existencia de estenosis de la arteria renal, y en 10 de ellos los eco-doppler realizados con posterioridad no fueron patológicos.

La sensibilidad y especificidad del renograma basal/post-captopril fueron del 100% y 97% respectivamente. EL VPP fue del 83% y el VPN fue del 100%.

En nuestra población de estudio, la tasa de incidencia de enfermedad vásculo-renal en pacientes transplantados renales fue del 11.4%.

## DISCUSIÓN

Entre 1990-1992 se realizó en el servicio de Medicina Nuclear (Hospital Universitario de la Vall Hebron) un estudio<sup>9</sup> conjunto de renograma basal y postcaptopril a 18 pacientes con hipertensión arterial de difícil control y con transplante renal y anastomosis término-lateral a arteria iliaca. Se les practicó un renograma en condiciones basales y un segundo renograma una hora después de la administración de 50 mg de captopril v.o. Tras dicho estudio se evidenció que la metodología empleada era una herramienta útil para la valoración diagnóstica de enfermedad vasculo-renal significativa de la HTA en pacientes con injerto renal funcionante, y que, además, podía servir como guía para el tratamiento farmacológico. Este estudio sirvió para que los clínicos añadieran el renograma post-captopril a su protocolo de seguimiento en los pacientes con transplante renal. Desde entonces en nuestro hospital si existe sospecha clínica de enfermedad vásculo-renal, o simplemente para valorar la repercusión de los IECA y ARAII en el injerto si se desean introducir en el tratamiento antihipertensivo de estos pacientes, se solicita un renograma postcaptopril. Si éste sale negativo para enfermedad vásculo-renal, los clínicos introducen con seguridad el tratamiento. Si sale positivo, se intenta confirmar el diagnóstico con DIVAS o angio-TC.

En el actual trabajo hemos realizado una variación metodológica, en cuanto a dosis (25 mg) y tiempo de realización del renograma postcaptopril (30 minutos). Se ha reducido la dosis de 50mg a 25 mg para disminuir posibles efectos adversos farmacológicos como sería la hipotensión arterial y posible neurotoxicidad aguda por bajo gasto. Y se ha reducido el tiempo de realización del renograma postcaptopril de 60 minutos a 30 minutos dado que al disminuir a la mitad la dosis administrada de captopril, el pico sanguíneo con máxima actividad farmacocinética del fármaco podría realizarse con anterioridad (30-45 minutos) y no a la hora de la ingestión oral del fármaco<sup>16</sup>.

Los valores obtenidos en nuestro actual estudio confirman los resultados del primero, realizado en la década de los años 90. La metodología empleada en

nuestra institución para valorar la posible existencia de enfermedad vásculo-renal como parte del protocolo de seguimiento de pacientes renotransplantados funcionales es una herramienta de baja molestia para el paciente y de alta utilidad para el médico clínico.

Nuestros valores de sensibilidad y especificidad en la detección de pacientes con enfermedad vásculo-renal es alta y no difieren excesivamente de los obtenidos en la población general,<sup>10-12</sup> ni de los observados en pacientes con injerto renal.<sup>6,13-15</sup>

Dada la extrema sensibilidad (100%), alta especificidad (97%), y alto VPN (100%) obtenidos en el actual estudio de nuestro protocolo de renograma basal/postcaptopril, los nefrólogos tienen la garantía de que pueden utilizar los IECAs y ARAII en el manejo de sus pacientes sin necesidad de recurrir a pruebas más cruentas, dada su naturaleza no invasiva y la baja dosis de captopril empleada actualmente (25 mg), la cual minimiza los efectos indeseados del fármaco.

La enfermedad vásculo-renal se estima que afecta al 1-35% de la población hipertensa general<sup>16</sup> y al 15-45% de los pacientes con hipertensión refractaria. Sabemos que en el subgrupo de los pacientes transplantados renales, la enfermedad vásculo-renal es una complicación que es reconocida cada vez con mayor frecuencia, observándose una incidencia del 1-23%.<sup>17</sup> En nuestra población de estudio observamos una incidencia del 11.4%, que se halla dentro de este rango.

## **CONCLUSIONES**

El renograma basal/post-captopril constituye una herramienta útil para la valoración diagnóstica de la existencia de enfermedad vaso-renal en pacientes con injerto renal funcionante y, además sirve como guía para el tratamiento farmacológico.

Posee un alto VPN que da garantías a los clínicos para la introducción de IECA's y ARAII en el manejo terapéutico de estos pacientes sin necesidad de hacer pruebas más cruentas.

Esta es una prueba no invasiva y, con nuestra metodología (dosis de captopril de 25 mg) se minimizan los posibles efectos indeseados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1166-69.
2. Hiremath S, Fergusson D, Doucette, S, Mulay AV, Knoll, GA. Renin Angiotensin System Blockade in Kidney Transplantation: A Systematic Review of the Evidence. *Am J Transpl* 2007; 7: 2350-60
3. Heinze, G, Mitterbauer, C, Regele, H, Kramar, R, Winkelmayer, WC, Curhan, V, et al.. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Therapy Is Associated with Prolonged Patient and Graft Survival after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889–99.
4. Bihl, G. 2003. Use of ACE Inhibitors After Renal Transplantation? *Medscape Transplantation*. 2003; 4(2).
5. Chamorro, JL, Castejón, I. Papel de la Medicina Nuclear en el estudio del riñón trasplantado. *Rev Esp Med Nucl*. 1999;18: 465-85.
6. Lampreave L, Rengel M, Domínguez P, Trampal C, Ortega A, Bittini A, et al. Diagnóstico gammagráfico de hipertensión renovascular en transplantes renales. *Rev Esp Med Nucl*. 1999; 18: 340-7.
7. Herrero JA y Barrientos A. Hipertensión vasculo-renal: diagnóstico. Monografía. Clínicas Urológicas de la Complutense 1992;1:25-40.
8. Tulchinski M, Dietrich TJ, Eggli DF, Yang HC. Technetium – 99m- Mag3 Scintigraphy in Acute Renal Failure after Transplantation: A marker of Viability and Prognosis. *J Nucl Med* 1997; 38: 475-8.
9. García Burillo A, Fraile M, González JM, Ysamat M, Miguel MB, Cantarell MC, et al. Renograma 99mTc-DTPA postcaptopril en la valoración de la hipertensión vasculo-renal en pacientes portadores de injerto renal. XII Congreso de la Asociación Norteamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIM). XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear. Madrid, España. 24-28 de mayo 1992. Publicado en la Revista Española de Medicina Nuclear. Vol XI. Supl 1 1992: 15.
10. Fommei E, Ghione S, Hilson AJW, Mezzasalma L, Oei HY, Piepsz A et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentric study. *Eur J Nucle Med* 1993;20:617-23.
11. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: The role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nuc I Med* 1993;20: 625-44.
12. Taylor A. Renovascular hypertension: nuclear medicine techniques. *Q J Nucle Med* 2002;46(4):268-82.
13. Mousa D, Hamilton D, Hassan A, Al-Sulaiman M, Al-Hawas F, Al-Khader A. The diagnosis of segmental transplant renal artery stenosis by captopril renography. *Clin Nucl Med*. 1999 Jul;24(7):504-6.
14. Hamilton D, Miola UJ, Mousa D. Interpretation of captopril transplant renography using a feed forward neural network. *J Nucl Med*. 1996;37(10):1649-52.
15. Erley CM, Duda SH, Wakat JP, Sökler M, Reuland P, Müller-Schauenburg W, Schareck W, Lauchart W, Risler T. Noninvasive procedures for diagnosis of renovascular hypertension in renal transplant recipients – a prospective analysis. *Transplantation* 1992;54:863-7

16. Taylor AT Jr, Fletcher JW, Nally JV Jr, Blaufox MD, Dubovsky EV, Fine EJ et al. Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998;39:1297-302.
17. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis 1998;31:142-8.

## TABLAS

**Tabla 1: Causas de HTA post transplante renal**

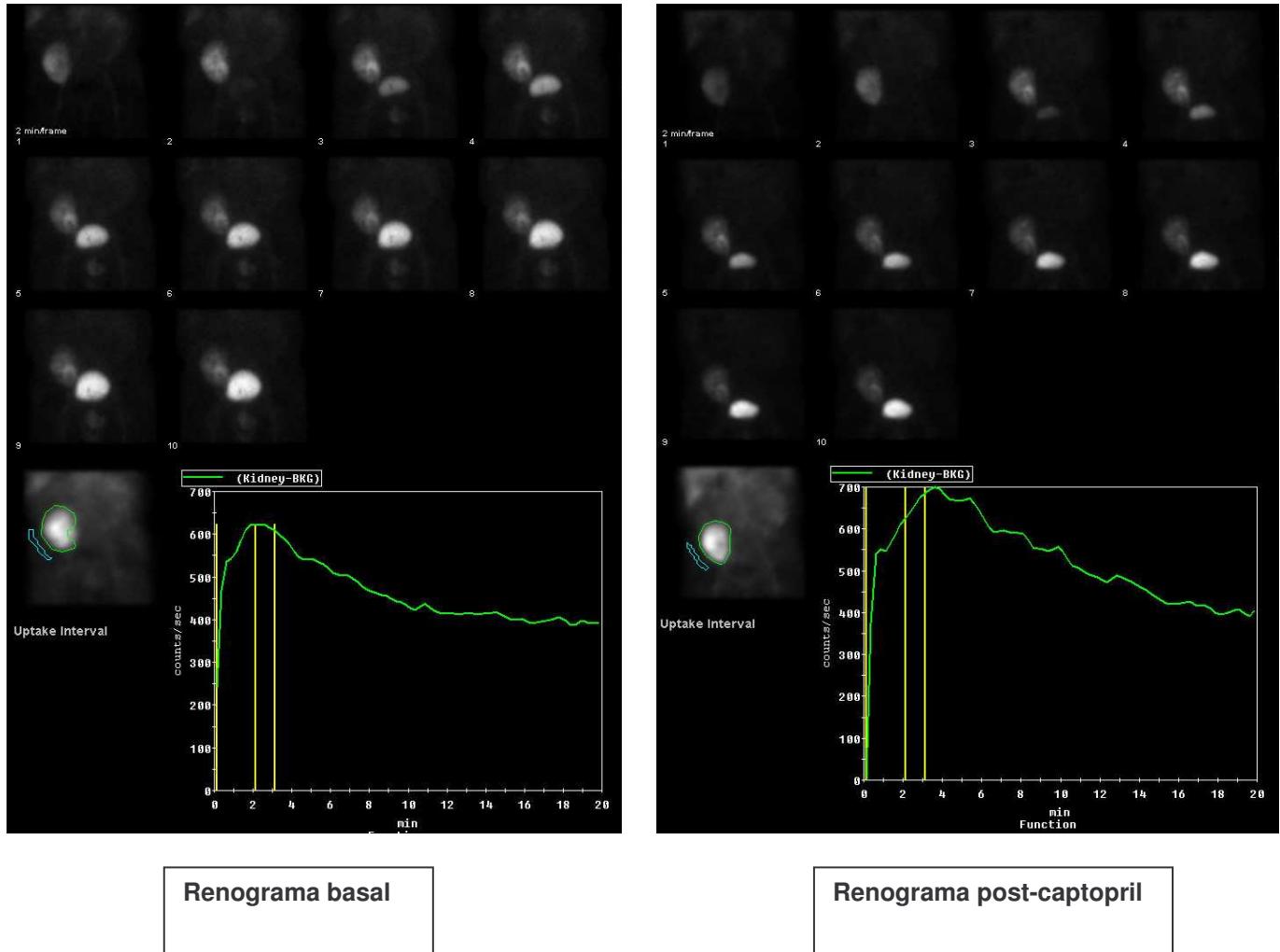
<b>1.</b>	Terapia inmunosupresora (corticoides, ciclosporina, tacrolimus)
<b>2.</b>	Disfunción del injerto : <ul style="list-style-type: none"><li>• Rechazo agudo.</li><li>• Nefropatía crónica del injerto.</li><li>• Nefrotoxicidad aguda o crónica por inhibidores de la calcineurina</li><li>• Uropatía obstructiva.</li><li>• Recidiva de la enfermedad glomerular<ul style="list-style-type: none"><li>— recurrencia de la enfermedad original</li><li>— glomerulonefritis «de novo»</li></ul></li></ul>
<b>3.</b>	HTA primaria del receptor (HTA pretrasplante)
<b>4.</b>	HTA primaria del donante
<b>5.</b>	Enfermedad vásculo-renal – estenosis de la arteria renal

**Tabla 2. Escala de injuria tubular (TISS)**

<b>VALOR TISS</b>	<b>ASPECTO GAMAGRÁFICO</b>
<b>1</b>	Actividad vascular o de fondo corporal (BKG) no significativa (NORMAL).
<b>2</b>	Leve actividad vascular; no BKG.
<b>3</b>	Marcado BKG pero captación renal igual o ligeramente mayor que la actividad iliaca y BGG
<b>4</b>	Marcada actividad de BKG; con captación renal menor que la actividad iliaca y BKG

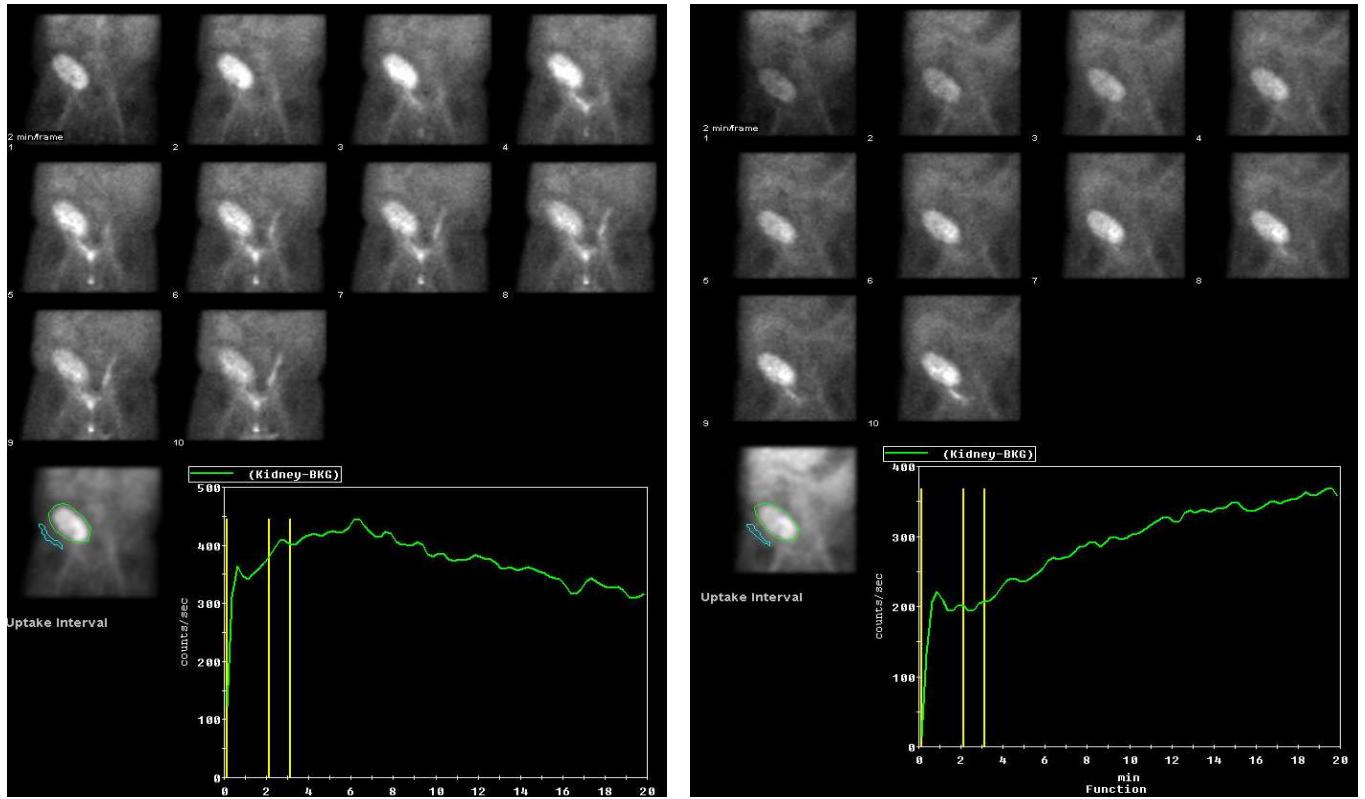
## FIGURA 1

No se encuentran diferencias valorables entre ambos estudios que sugieran enfermedad  
vásculo-renal .



**FIGURA 2:**

Estudio positivo para enfermedad vasculo-renal.



**Renograma basal**

**Renograma post-captoril**