

# Deterioro renal tardío por bloqueo de angiotensina en enfermedad renal crónica

Iván Villegas<sup>1</sup>, Edwin Quintero<sup>1</sup>, Arnaldo Arrieta<sup>2</sup>, Richard Leclercq<sup>1</sup>, Lyda Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nefrodialisis S.A.-Instituto del Riñón-Fresenius Medical Care-Medellín-Colombia

<sup>2</sup>FME-Prever, Medellín, Colombia

## Resumen

**Introducción:** Teniendo en cuenta el trabajo de Onuigbo, en 2005, sobre un empeoramiento súbito de aparición tardía de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), previamente estables, quienes venían siendo tratados con bloqueadores de angiotensina (denominado síndrome Lorffab), se describen los resultados de la evolución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con hipertensión y ERC, en los cuales los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) se suspendieron después de que presentaron un deterioro repentino de su TFG. **Materiales y métodos:** Se describe una serie de pacientes hispanos de dos centros de seguimiento ambulatorio para la prevención de ERC, hipertensos y en estadios 3 y 4 de su ERC, quienes venían previamente estables y sufrieron un deterioro repentino de origen desconocido de su TFG, y que fueron seguidos de forma prospectiva después de retirarles los IECA o ARA.

**Resultados:** 51 pacientes, edad media 81 años (DE 7), 32 mujeres (63%), seguimiento 240 días (DE 129) después de suspendidos los medicamentos anteriores. Causas de ERC: nefrosclerosis hipertensiva en 37 pacientes (73%), diabetes en 11 (22%), glomerulonefritis crónica en 1 (2%) y de origen desconocido en 2 (3%). La creatinina sérica y el TFG (CKD-EPI).

Los IECA o ARA retirados fueron: losartán en 34 pacientes (67%), enalapril en 13 (25%), irbesartán en 2 (4%), captopril y telmisartán en 1 cada uno (2%). La ecografía doppler de las arterias renales después de sospechado el síndrome Lorffab fue normal en todos los casos. En comparación con las mediciones de referencia, la TFG mejoró en 35 pacientes (69%), permaneció estable en 7 (14%) y empeoró en 9 (18%).

**Conclusiones:** En pacientes ancianos hipertensos, con ERC estadios 3 y 4, que estaban tomando IECA o ARA, y que presentaron deterioro repentino de su TFG, hubo una mejoría en su función renal después de la retirada de estos medicamentos. Sin embargo, hay varios sesgos a estos resultados: el escaso número de pacientes y que el ultrasonido doppler se realizó en solo el 33% de ellos. Nuestras observaciones obligan a la realización de nuevos estudios.

**Palabras clave:** Síndrome de deterioro renal tardío, bloqueadores SRAA, Lorffab, enfermedad renal crónica, ARA-II, IECA (fuente DeCS).

## Late-onset renal failure from angiotensin blockade in 51 chronic kidney disease patients

### Abstract

**Introduction:** Given the report from Onuigbo in 2005 of late onset renal failure after angiotensin blockade (so called Lorffab syndrome), we describe the outcome of the glomerular filtration rate (GFR) in patients

with hypertension and chronic kidney disease (CKD), in whom angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blockers (ARB) were suspended after sudden deterioration of their GFR.

**Materials and methods:** We describe a series of hispanic patients from an outpatient clinic of prevention of kidney disease, with hypertension and stable CKD stages 3 and 4, who suffered a sudden deterioration of unknown origin of their GFR, and who were followed prospectively after withdrawing ACE-i or ARB.

**Results:** 51 patients, mean age 81 ys (SD 7), 32 females (63%), had a follow-up of 240 days (SD 129) after withdrawing the above medications. Their CKD were due to hypertensive nephrosclerosis in 37 patients (73%), diabetes in 11 (22%), chronic glomerulonephritis in 1 (2%) and unknown origin in 2 (3%). Serum creatinine and GFR (CKD-EPI).

ACE-i or ARB withdrawn were: losartan in 34 patients (67%), enalapril in 13 (25%), irbesartan in 2 (4%), captopril and telmisartan in 1 each (2%). Doppler ultrasound of renal arteries after Lorfabb syndrome was suspected were normal in 17 of 17 cases performed. Compared to baseline measurements, GFR improved in 35 patients (69%), was stable in 7 (14%) and worsened in 9 (18%).

**Conclusions:** In very old hypertensive patients with CKD stages 3 and 4 who were taking ACE-i or ARB, and presented with sudden deterioration of their GFR, there was an improvement in kidney function after withdrawing these medications. However, some bias to these results are the low number of patients and that doppler ultrasound was performed in only 33% of patients. Our observations call for further studies.

**Key words:** Late onset renal failure, RAAS blockers, Lorfabb syndrome, Chronic kidney disease, ARB, ACEi (MeSHsource).

## Introducción

No hay ninguna duda de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) han sido una piedra angular en el manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), en especial cuando hay proteinuria e hipertensión arterial (HTA). De hecho, todas las guías actuales de HTA de los diferentes organismos y países los incluyen en el manejo de varios tipos de ERC. Sin embargo, ambos grupos de medicamentos pueden conducir a que se presente una ligera disminución de la función renal al principio de su uso<sup>1,2</sup>, usualmente reversible y que se compensa con los beneficios a largo término que ya han sido ampliamente descritos en muchos estudios durante los pasados treinta años.

Desde 2005, Onuigbo y colaboradores<sup>3</sup> alertaron sobre la posibilidad de que se presentara un deterioro renal tardío por el uso de los medicamentos arriba mencionados y llamaron a este el síndrome Lorfabb (por sus siglas en inglés: *Late onset renal failure from angiotensin blockade*). Desafortunadamente, sus observaciones no han tenido relevancia, apenas si han sido difundidas y, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen otras publicaciones que hayan explorado el tema.

## Objetivos

En nuestro grupo en la ciudad de Medellín, Colombia, que atiende en dos unidades renales cerca de 400 pacientes en diálisis, cerca de 3000 pacientes en seguimiento médico en consulta ambulatoria y que realiza alrededor de 1300 consultas cada mes, estuvimos observando, en años anteriores, muchos casos aislados que podrían corresponder al síndrome de deterioro renal tardío y, por esta razón, entre 2010 y 2012 decidimos buscar, activamente, posibles casos, recopilarlos y evaluar qué tan cierto podría ser que sí existiera este síndrome.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional en una cohorte de pacientes ambulatorios de dos centros dedicados al control y seguimiento de pacientes con ERC en la ciudad de Medellín, Colombia, clasificados en estadios 3 y 4, que asistieran regular y cumplidamente a las consultas de seguimiento (por lo general cada 2 a 4 meses), entre enero de 2010 y diciembre de 2012. Se incluyeron aquellos pacientes con sospecha de insuficiencia renal de inicio tardío por bloqueo de angiotensina si presentaban los siguientes hallazgos:

- Tomaban IECA o ARA.
- TFG estable en al menos dos visitas anteriores.
- Empeoramiento de la TFG >25% en comparación con valores basales.
- No se encontró una causa que explicara el deterioro, como diarrea, pérdida de volumen, uso de material de contraste o antibióticos, uso de AINEs.

La TFG se calculó según la fórmula CKD-EPI. La creatinina sérica se determinó en el mismo laboratorio con el método Jaffe automatizado. Los ARA o IECA se retiraron en estos pacientes. Se realizó un seguimiento en todos los pacientes, en diferentes períodos, de acuerdo con la decisión del médico a cargo. Se utilizó el software estadístico EPITABLE para calcular la diferencia entre los niveles medios de creatinina sérica y TFG.

## Resultados

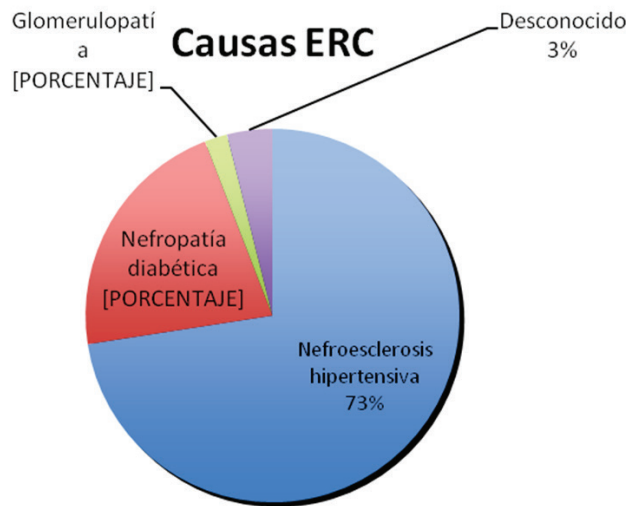
De aproximadamente 2.500 pacientes con ERC en estadios 3 y 4, encontramos 51 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El seguimiento medio fue de 240 días (DE 129), 32 pacientes eran mujeres y 19 hombres, con una edad media de 81 años (DE 7). El diagnóstico etiológico de la ERC

fue nefrosclerosis hipertensiva en 37 pacientes (73%), nefropatía diabética en 11 (22%), glomerulonefritis en 1 (2%) y otras causas en 2 (3%), como se muestra en la figura 1. Los IECA se utilizaron en 14 pacientes (27%) y ARA en 37 (73%), específicamente enalapril en 13 (25%), captopril en 1 (2%), losartán en 34 (67%), irbesartán en 2 (4%) y telmisartán en 1 (2%), información que se detalla en la figura 2.

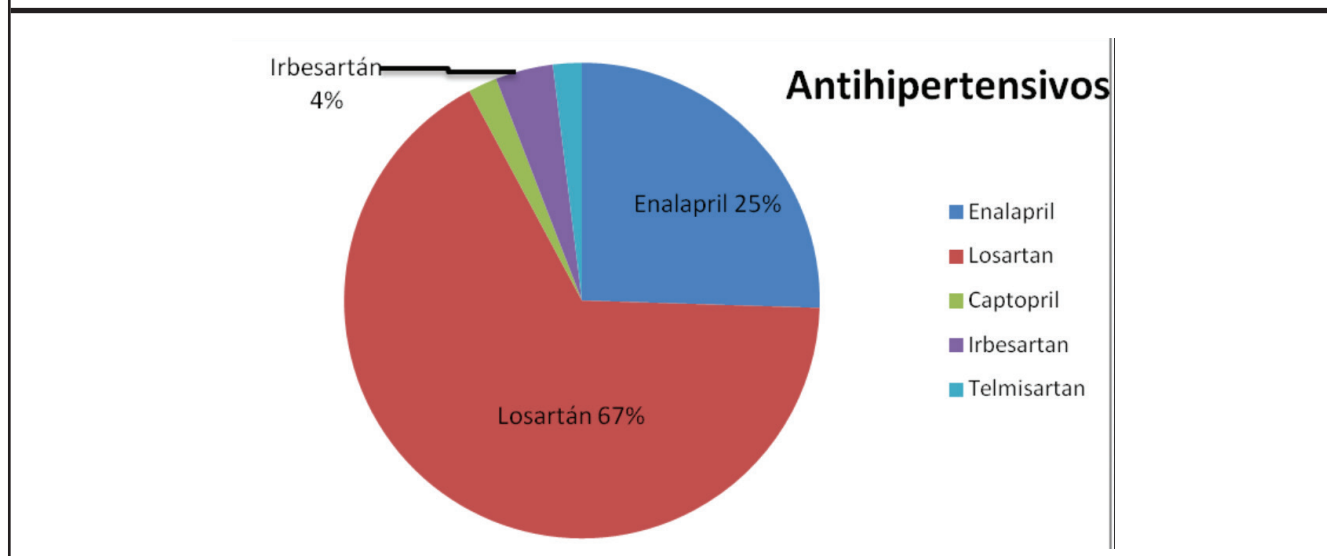
A 17 pacientes (33%) se les realizó doppler vascular renal, pero todos ellos fueron negativos para estenosis significativa (considerada si > 60%) de las arterias renales. No se encontraron factores de riesgo o desencadenantes adicionales para explicar el deterioro de la función renal en esta muestra, como hipovolemia reciente, diarrea, uso de AINE, fármacos nefrotóxicos o medios de contraste.

La creatinina sérica basal, la creatinina en el momento del diagnóstico de Lorffab y la creatinina durante el seguimiento después de la interrupción de los IECA o ARA fueron, respectivamente: 1,83 (DE 0,51); 2,38 (DE 0,71); y 1,66 (DE 0,55) mg/dL. La TFG basal, al momento del diagnóstico de Lorffab y la del seguimiento después de la suspensión de los IECA o ARA fueron: 35 (DE 6), 25 (DE 2), 40 (DE 6) mL/min, respectivamente (figura 3).

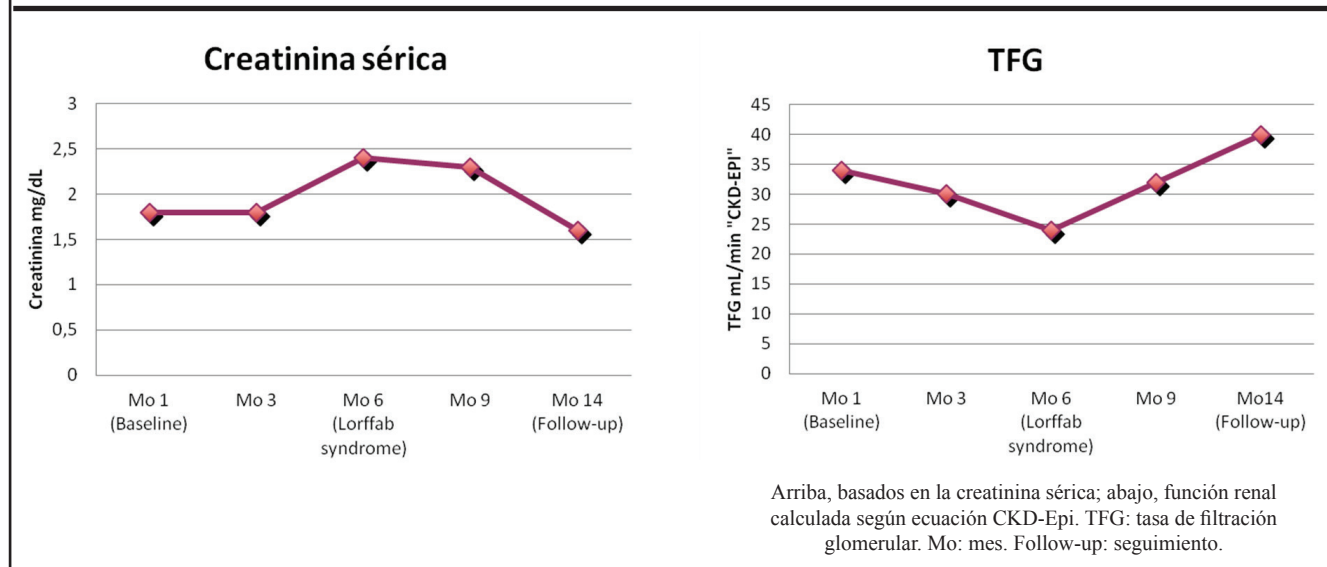
**Figura 1**  
Causas de la enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes estudiados.



**Figura 2**  
Antihipertensivos usados por los pacientes.



**Figura 3**  
Variables de función renal en el tiempo, en los pacientes incluidos en el estudio.



Encontramos una mejora significativa después de la interrupción del fármaco en comparación con la creatinina sérica basal (-0.2 mg/dL [ $p < 0,0005$ ]). Resultados similares se encontraron con la TFG (4 mL/min [ $p < 0,0005$ ]).

## Discusión

A pesar del efecto renoprotector, ampliamente conocido durante décadas, de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como IECA y ARA, los resultados de este estudio en una población de pacientes muy ancianos, con ERC estadios 3 y 4, muestran que, además del deterioro progresivo de la TFG con el tiempo, el bloqueo del SRAA puede conducir a la pérdida más rápida de la función renal en algunos pacientes. Este descenso de la TFG > 25% del valor inicial no se asoció con otros desencadenantes usuales, tales como infección, medios de contraste, hipovolemia o consumo de AINEs, entre otros.

En esta cohorte se evidenció una mejoría estadísticamente significativa o estabilización de la función renal en 82% de los casos a los 8 meses (2-17) de seguimiento y no mejoró la función renal en 18%, atribuyendo los últimos casos a la evolución natural de la ERC. En los 17 casos que se sometieron a dúplex de las arterias renal debido a sospecha de hipertensión renovascular, no se encontró en ninguno de ellos estenosis significativa clínicamente.

Los estudios publicados en la literatura sobre la disminución de la TFG cuando se usan bloqueadores del SRAA en pacientes de edad muy avanzada con ERC son abrumadoramente pobres. Hasta donde sabemos, el primero fue descrito por Onuigbo<sup>3</sup>, quien informó de un seguimiento observacional de 100 pacientes de edad avanzada (71 años). Se encontró en 16 de ellos (16%) progresión a enfermedad renal terminal y mejoría de la TFG en el 74% restante (inicial  $23,9 \pm 9$  [7-47] y final  $39,2 \pm 15,4$  [17-89] mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 26 (3-46) meses después de dejar los bloqueadores del SRAA ( $p=0,001$ ). Nuestros resultados coinciden con los de Onuigbo, et al.

El estudio que realizamos tiene varias limitaciones: es observacional, retrospectivo, con un tamaño de

muestra pequeño y hubo ausencia de estudios de imagen de la arteria renal en 66% de los casos.

Cabe señalar que el llamado síndrome Lorffab se produce con mayor incidencia en la población de más de 75 años, con ERC de etiologías hipertensiva y diabética. Ambas enfermedades están asociadas a la hipótesis que explica la patogénesis del síndrome Lorffab, respecto a una lesión de la microvasculatura renal, que conduce a un fenómeno hemodinámico similar al mecanismo de la estenosis de la arteria renal y que es el mismo mecanismo que explicaría el deterioro renal abrupto descrito aquí.

No sabemos si la suspensión de los bloqueadores del SRAA en estos pacientes dio lugar a un aumento de eventos cardiovasculares, a la progresión a enfermedad renal terminal ni su efecto sobre la mortalidad.

Por último, nuestro estudio confirma la existencia de este síndrome, pero hay que recalcar que se limita a la población descrita y, aunque su incidencia en nuestro caso fue baja (alrededor del 2% de los pacientes evaluados), es importante sospecharlo en cualquier paciente de edad avanzada que esté tomando bloqueadores del SRAA y que presenten un deterioro rápido y progresivo de su TFG, sin que existan noxas renales para explicarlo. En estos casos, una medida muy simple es retirarle los medicamentos bloqueadores del SRAA y reevaluar al cabo de uno o dos meses. Esto puede repercutir positivamente en la calidad de vida, por el retraso del inicio de la terapia de reemplazo renal, reducir los costos de salud y prevenir las complicaciones inherentes al inicio de la diálisis.

Desafortunadamente, los métodos diagnósticos imaginológicos son poco fiables en estos casos y, usualmente, los radiólogos rechazan realizarlos con medios de contraste por el peligro de empeorar aún más la TFG. Por lo tanto, recomendamos que, en caso de presentarse un deterioro renal marcado, sin causa aparente, en un anciano que previamente venía estable en su función renal y que usa IECA o ARA, es preferible retirar dichos medicamentos, al menos como prueba, y reevaluar al paciente de nuevo en dos o tres meses. De confirmarse la mejoría de su TFG, deberán evitarse dichos medicamentos en el futuro. Asimismo, no recomendamos el uso de dú-

plex color de arterias renales en el estudio de estos casos, por su baja sensibilidad y especificidad para detectar estenosis significativas.

Por último, debe quedar claro que esta observación es aplicable única y exclusivamente a una población de pacientes ancianos, y no debe generalizarse a toda persona que tome IECA o ARA, medicamentos

que han demostrado ser muy útiles en muchas nefropatías y manejo de la HTA<sup>4</sup>.

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

## Referencias

1. Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, Milam C, Pettinger WA. Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 1;115(7):513–9.
2. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):685–93.
3. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):233–9. doi: 10.1007/s11255-007-9299-2. Epub 2008 Ene 15.
4. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Abr 10;358(15):1547–59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317. Epub 2008 Mar 31.