

## Hipertensión arterial maligna y trombopenia en trasplante renal tras cambio de sirolimus a tacrolimus

Malignant hypertension and thrombopenia in renal transplant after switching from sirolimus to tacrolimus

Clara M<sup>a</sup> Moriana Domínguez, Francisco José Borrego Utiel, María Pilar Pérez del Barrio, Josefa Borrego Hinojosa.

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén, España.

### Resumen

Presentamos un caso clínico, hasta ahora no descrito, de paciente trasplantado renal que desarrolla hipertensión arterial maligna tras el cambio de sirolimus por tacrolimus. Además presentó trombopenia y anemia que como primera orientación podrían hacer pensar en un síndrome hemolítico urémico, pero la evolución del caso confirmó que todo fue debido a la hipertensión maligna.

### Abstract

We report a case, undescribed until now, of a renal transplant patient who developed a malignant hypertension after change sirolimus by tacrolimus. Also presented thrombocytopenia and anemia as a first orientation could suggest a hemolytic uremic syndrome, but subsequent events confirmed that everything was due to malignant hypertension.

*Palabras clave:* Hipertensión arterial maligna, Trasplante renal.

*Keywords:* Malignant hypertension, renal transplantation.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial en pacientes trasplantados renales es de origen multifactorial (1,2) siendo su incidencia discretamente mayor cuando la inmunosupresión se realiza con ciclosporina que con tacrolimus (3,4). La aparición de hipertensión arterial maligna en trasplantados renales es extremadamente rara. Se ha descrito en trasplantados de médula ósea asociado al uso de ciclosporina (5) y muy rara vez en trasplantados con tacrolimus (6). Por otra parte tacrolimus puede desencadenar un síndrome urémico-hemolítico con elevación de la presión arterial en trasplantados renales de forma muy infrecuente, que obliga al tratamiento con plasmaféresis o infusiones de plasma para su manejo con buenos resultados (7,8).

Presentamos un caso de hipertensión arterial maligna con trombopenia y anemización en un trasplantado renal de larga evolución que se desarrolló al cambiar la inmunosupresión, de sirolimus a tacrolimus.

### CASO CLÍNICO

Varón de 18 años con enfermedad renal crónica secundaria a nefronoptosis que inició hemodiálisis en marzo de 2008.

Recibió trasplante renal el 1 de octubre de 2008 con tratamiento inmunosupresor inicial: daclizumab, tacrolimus, MMF y prednisona. Presentó retraso en la función del injerto, con biopsia que mostró rechazo y datos de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos por lo que se cambió tacrolimus por sirolimus. El injerto renal sufrió deterioro progresivo de la función renal con presencia de proteinuria creciente en el curso de los años, presentando en julio/2012 Cr 4,28 mg/dl y proteinuria 2,6 g/día. Tenía un peso de 94 kg y un IMC 33 kg/m<sup>2</sup>. Seguía tratamiento antihipertensivo con losartán 50 mg/12 h, enalapril 7,5 mg/12 h y amlodipino 7,5 mg/12 h manteniendo tensión arterial de 127/65 mmHg. La inmunosupresión en este momento era: sirolimus 2mg/24 h, micofenolato de mofetilo 250 mg/12h y prednisona 7,5 mg/24h. En el curso de los meses se observó incremento de los edemas en miembros inferiores junto con elevación de la presión arterial por lo que en febrero/2013 se sustituyó enalapril por ramipril hasta 5 mg/12 h y en marzo/2013 se añadió furosemida 40 mg/día. En mayo/2013 mostró incremento ponderal de 6 kg con TA 159/99 mm Hg y ascenso de la proteinuria a 6,8 g/día, por lo que se cambió sirolimus por tacrolimus (6 mg/día), a la vez que se sustituyó amlodipino por manidipino, se añadió doxazosina (hasta 4 mg/8 h) y se subió dosis de furosemida a 120 mg/día. En junio/2013 acude a Urgencias con TA 210/120 mm Hg con edematización hasta ingles, descubriendo deterioro severo de la función renal (Cr 9,3 mg/dl), anemia (Hb 8,6 g/dl) y trombopenia (79.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Se realiza fondo de ojo en donde se visualizan hemorragias retinianas

y papiledema, con desprendimiento seroso del epitelio pigmentario bilateral. Se coloca catéter venoso femoral derecho y se inicia hemodiálisis y ultrafiltración logrando controlar la presión arterial tras reducción de 12 kg de su peso corporal y mejoría significativa de los datos de hemólisis en 4 días (Hb 9,7 g/dl y plaquetas 204.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), sin precisar infusión de plasma ni plasmaféresis. Asimismo se inicia retirada de tratamiento inmunosupresor a lo largo de las semanas siguientes y se incluye de forma definitiva en hemodiálisis.

## DISCUSIÓN

Los edemas son frecuentes en pacientes trasplantados renales en tratamiento con inhibidores de la m-TOR siendo atribuidos a una inhibición de la linfangiogénesis. En estudios experimentales se ha comprobado un menor desarrollo de vasos linfáticos cuando se administra sirolimus y se ha observado que la inhibición de la vía m-TOR provoca que VEGF-C y VEGF-D no tengan efecto sobre su receptor VEGF-3, necesario en la proliferación y regeneración de vasos linfáticos (9,10). En modelos experimentales también se ha encontrado que sirolimus es capaz de incrementar la expresión y actividad de cotransportadores de sodio en células tubulares renales en cultivo (11), aunque este mecanismo no está claro si está involucrado en la génesis del edema. Su manejo incluye administración de altas dosis de diuréticos junto con fármacos venotónicos, con una eficacia más bien poco exitosa, siendo el principal motivo de retirada de estos fármacos.

El desarrollo de hipertensión maligna es muy raro en trasplantados renales (6) y puede ser explicado por varios factores en nuestro caso. Por una parte observamos un empeoramiento inicial del control de la presión arterial antes del cambio de sirolimus, asociado a una ganancia de peso y mayores edemas, por lo que en parte puede ser atribuido a la expansión del volumen extracelular en un paciente con una función renal deteriorada, que dificulta la adecuada excreción renal de agua y sodio. Tacrolimus pudo empeorar el control tensional por su conocido efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas aferente y eferente glomerulares, con reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular (12), que es mediado por un incremento de la producción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y el tromboxano A<sub>2</sub> (13), un incremento del tono simpático (14), además de la reducción de la producción de sustancias vasodilatadoras como prostaglandinas y óxido nítrico (13). Sin embargo, diferentes trabajos experimentales consideran que el efecto más importante es el estímulo del cotransportador de cloro-sodio (NCC) sensible a tiacidas en el túbulo contorneado distal, que conduce a una reabsorción incrementada de sodio y agua (15,16). En nuestro caso sobre la expansión de volumen extracelular existente y una función renal reducida, es posible que el incremento de la reabsorción tubular de sodio y agua inducido por tacrolimus, supusiera el mecanismo descompensador definitivo que provocara el incremento de la presión arterial para desembocar finalmente en una hipertensión maligna.

La función renal sufrió un rápido deterioro tras la introducción de tacrolimus, acompañado de trombopenia y anemia. Este deterioro puede relacionarse en principio con un simple deterioro como evolución final de la disfunción crónica del injerto renal y quizás favorecido por la vasoconstricción renal del tacrolimus, más que por el efecto de la hipertensión maligna sobre el lecho vascular renal, dado el poco tiempo transcurrido. La presencia de trombopenia y anemia está presente en la hipertensión maligna (17) pero también es un dato de un síndrome urémico-hemolítico. Tacrolimus se ha asociado al desarrollo de microangiopatía trombótica en los trasplantados renales de forma poco frecuente (7,8). Su tratamiento suele requerir la retirada del fármaco, el cambio a un inhibidor de la m-TOR y realización de plasmaféresis. En nuestro caso la anemia y trombopenia cedieron rápidamente tras la entrada en diálisis, sin retirar la inmunosupresión y no precisando infusión de plasma ni plasmaféresis, por lo que parece que la anemia microangiopática podría ser más bien una manifestación más de la hipertensión arterial maligna.

Por tanto, en los casos en que se cambie la inmunosupresión de un paciente trasplantado renal desde un inhibidor de un m-TOR

a tacrolimus por la presencia de edemas severos, es conveniente incrementar convenientemente la administración de diuréticos para asegurar una eliminación urinaria adecuada de sodio y agua, que evite el incremento sin control de la presión arterial. La tensión arterial debe ser estrechamente monitorizada empleando entre la medicación prescrita diuréticos tiazídicos (12) y/o calcioantagonistas dado su efecto vasodilatador de la arteriola aferente y su efecto beneficioso mostrado en pacientes que toman anticalcineurínicos (18).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(2): 331-41.
- Chatzikyrkou C, Menne J, Gwinner W, et al. Pathogenesis and management of hypertension after kidney transplantation. *J Hypertens.* 2011; 29(12): 2283-94.
- Vincenzi F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation.* 2002; 73(5): 775-82.
- Campistol J.M., Romero R., Paul J., Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 3): iii62–iii66.
- Textor SC, Forman SJ, Bravo EL, Carlson J. De novo accelerated hypertension during sequential cyclosporine and prednisone therapy in normotensive bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc.* 1988; 20(3 Suppl 3): 480-6.
- Neu AM, Furth SL, Case BW, Wise B, Colombani PM, Fivush BA. Evaluation of neurotoxicity in pediatric renal transplant recipients treated with tacrolimus (FK506). *Clin Transplant* 1997; 11(5 Pt 1): 412-4.
- Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation.* 1999; 67(4):539-44.
- Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(10): 1289-94.
- Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int.* 2007; 71(8): 771-7.
- Desai N, Heenan S, Mortimer PS. Sirolimus-associated lymphoedema: eight new cases and a proposed mechanism. *Br J Dermatol* 2009; 160(6): 1322-6.
- Yue G, Edinger RS, Bao HF, Johnson JP, Eaton DC. The effect of rapamycin on single ENaC channel activity and phosphorylation in A6 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279(1): C81-8.
- Perico N., Ruggenenti P., Gaspari F., et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54(1): 56-60.
- Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993; 91(5): 2144-9.
- Scherrer U., Vissing S.F., Morgan B.J., et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323(11): 693-9.
- Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride

- cotransporter to cause hypertension. *Nat Med.* 2011; 17(10): 1304-9.
16. Luft FC. How calcineurin inhibitors cause hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(2): 473-5.
  17. Shavit L, Reinus C, Slotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension--case series and review of literature. *Clin Nephrol.* 2010; 73(2):147-52.
  18. Ruggenenti P, Perico N., Mosconi L., et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993; 43: 706-11.