

Palabras clave

Riesgo renal, nefroangioesclerosis, nefropatía hipertensiva, enfermedad renal crónica, nefroprevención.

Abreviaturas utilizadas

APOL1: apolipoproteína L1
ARA2: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II
ERC: enfermedad renal crónica
GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
MRFIT: multiple risk factor intervention trial
NH: nefropatía hipertensiva
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica

Síntesis Inicial

La lesión renal por hipertensión es un diagnóstico de exclusión habitualmente sospechado, pero raramente confirmado. La nefropatía hipertensiva es la causa más frecuente de consulta nefrológica y la 2^a. etiología de ingreso a tratamiento hemodialítico.

La NH, caracterizada histológicamente con injuria vascular, glomerular y túbulo-intersticial, de manera habitual cursa con deterioro lento y progresivo de la función renal en pacientes con proteinuria <1,5 g/24 horas, sin otras anormalidades urinarias, con riñones simétricos y de tamaño reducido.

La prevención debería realizarse con el adecuado tratamiento de la hipertensión, que requiere dietas con restricción de sodio y, en general, al menos 3 fármacos para alcanzar objetivos aún no totalmente establecidos, pero aceptados para niveles <140/90 mm Hg.

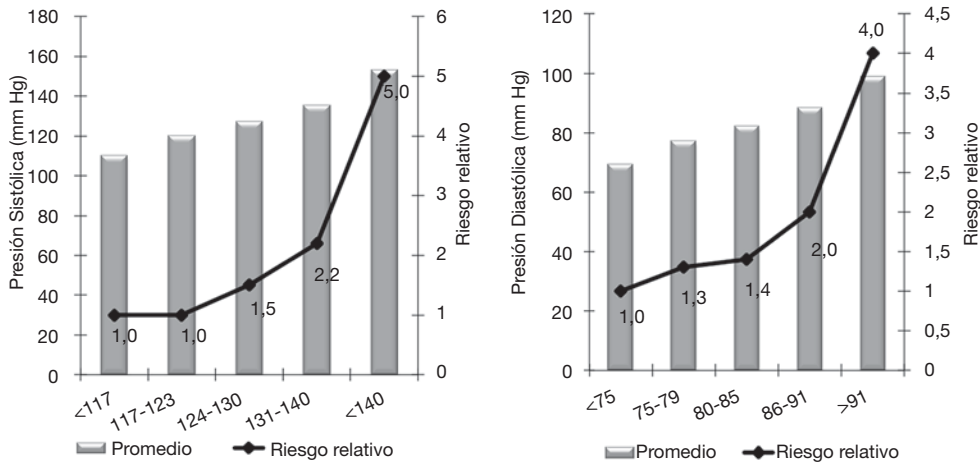
INTRODUCCIÓN

La nefroangioesclerosis, o NH, es la secuela renal de la HTA; aunque la incidencia de esta condición es baja, la gran prevalencia de HTA en la población general determina que en Argentina y otros varios países sea la causa más frecuente de consulta nefrológica y la 2.^a etiología de ingreso a hemodiálisis.^{1,2} La NH puede ser caracterizada como el deterioro renal que es iniciado, perpetuado o acelerado como consecuencia de la transmisión a la microvasculatura renal de algún componente de la presión arterial PA sistémica, medida como PAS, PAD, media o diferencial.

APROXIMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Asociación de la hipertensión primaria con la enfermedad renal

La asociación de la PAS o PAD con el desarrollo de ERC fue demostrada en el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), que evaluó 332.544 hombres entre 35 y 57 años observados durante 16 años. La tasa de ERC terminal fue de 15,6/100.000 personas-año.³ La fig. 2-1 muestra el riesgo relativo para ERC terminal en cada quintilo de PAS y PAD, aun dentro del rango de PA considerado normal. El nivel de PAS en el cuarto quintilo fue 131-140 mm Hg y el



Elaborado con Datos de Klag MU et al. NEJM 1996;334:13

Figura 2-1. Riesgo relativo ajustado para enfermedad renal crónica terminal de cualquier etiología de acuerdo al quintil de Presión Sistólica o Diastólica en 332.544 hombres evaluados para el MRFIT

de PAD 86-91 mm Hg. En estos niveles se duplicó el riesgo, comparando con el primer quintil. La HTA es el factor de riesgo que tiene mayor asociación con el deterioro de la función renal, ya que puede duplicar la disminución del filtrado glomerular que acompaña habitualmente al envejecimiento renal. Esta íntima relación entre los niveles de PA, enfermedad cardiovascular y ERC fue confirmada en otro estudio de 15 años de seguimiento que incluyó 12.000 individuos⁴, en el cual la hipertensión mal controlada fue un fuerte predictor de progresión para ERC en todas las categorías. La PAS entre 166-180 mm Hg se asoció con un incremento del riesgo de 2,8 veces, en tanto la disminución de 2 mm Hg con el tratamiento disminuía significativamente este riesgo, tanto más cuanto mayor fuera el descenso obtenido en la PA. Los otros factores de riesgo vascular también podrían influir sobre el deterioro renal.

La asociación de HTA y NH no diagnosticada enfatiza la necesidad de evaluar la función renal a partir de la creatinemia (para estimar el filtrado glomerular) y de determinar la albuminuria en todos los pacientes hipertensos, para estratificar adecuadamente el riesgo individual, ya que una vez instalada la ERC es un predictor de peor evolución cardiovascular.

Hipertensión como factor de progresión de la enfermedad renal crónica

La pérdida de la función renal correlaciona fuertemente con el nivel de PA tanto en normotensos como en hipertensos. La velocidad de declinación del filtrado glomerular disminuye cuando el control de la hipertensión alcanza los objetivos. La evidencia actual muestra que los efectos adversos de la HTA en riñones previamente sanos o enfermos dependen del nivel de transmisión de la presión sistémica al ovillo glomerular. La susceptibilidad de esta transmisión está incrementada en condiciones que cursan con vasodilatación de la arteriola aferente y ausencia de los mecanismos autorregulatorios de la perfusión renal, tales como la diabetes, la ERC, el envejecimiento y algunos efectos farmacológicos. Estos

efectos deletéreos pueden ser reducidos cuando se disminuye la transmisión de la PA sistémica al capilar glomerular, disminuyendo la presión sistémica (todos los fármacos antihipertensivos) o utilizando fármacos que vasodilatan la arteriola eferente, como los IECA o los ARA2.⁵ Además, el 90% de los pacientes con ERC cursan con elevación de las cifras de PA, cuyo mecanismo principal es el inadecuado manejo del volumen, cerrando un círculo nocivo entre progresión de la ERC e HTA.

Los factores que han sido relacionados con la progresión de la enfermedad renal pueden agruparse en 3 mecanismos principales:

1. Las alteraciones vasculares en los glomérulos dañados producen disminución de la perfusión posglomerular e isquemia tubular, favoreciendo la atrofia e inflamación del túbulo y el intersticio. La hipoxia en las células tubulares produce diferenciación miofibroblástica y promueve la fibrogénesis y el aumento de la apoptosis, lo que induce la producción de factores mediadores que conducen al reclutamiento de macrófagos.
2. La proteinuria producida por el aumento de la presión de filtración es reabsorbida por los túbulos y causa inflamación intersticial, aumento de la matriz extracelular y atrofia tubular, mayor en glomérulos isquémicos y más tardía en los glomérulos hiperperfundidos con cambios de GEFS.
3. La derivación del ultrafiltrado glomerular al intersticio periglomerular y peritubular en las lesiones de tipo GEFS parece ser el mecanismo principal de progresión de la injuria glomerular segmentaria a la esclerosis global, con degeneración tubular y fibrosis intersticial.²

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La arteriolosclerosis, o hialinosis de la arteriola aferente, que se suponía patognomónica de la HTA, se conoce en la ac-

tualidad como una lesión asociada también con el envejecimiento, y puede interpretarse que la HTA acelera este proceso. El material hialino se deposita donde el músculo liso se halla alterado o atrófico, cuando aumenta la tensión luminal circunferencial y la permeabilidad endotelial permite la trasudación de proteínas. Este proceso ocurre principalmente en las arteriolas dilatadas por atrofia del músculo liso que irrigan glomérulos hipertróficos, con aumento del volumen del ovillo capilar y del diámetro capilar, conduciendo a la GEFS; esta alteración podría ser responsable de la pérdida de la autorregulación renal e hiperperfusión, con transmisión de la presión sistémica al ovillo glomerular.²

Existe otra población glomerular caracterizada por glomérulos isquémicos, irrigados por arteriolas de luz estrecha sin lesiones hialinas, que serían parte de una respuesta adaptativa de protección frente a la hipertensión sistémica. En la NH la mayor parte de los glomérulos evolucionan con la primera descripción, aunque la menor cantidad de glomérulos isquémicos podría relacionarse con mayor tasa de evolución terminal.²

La combinación de estas lesiones permite observar que las diferentes variedades glomerulares observables en los pacientes hipertensos serían las siguientes:

1. Glomérulos normales.
2. Glomérulos isquémicos, con grado variable de colapso y retracción del ovillo glomerular. Presentan aumento de la matriz mesangial, incremento del colágeno en la cápsula de Bowman, esclerosis y obsolescencia con mayor tasa de mortalidad glomerular (glomérulos en oblea).
3. Glomérulos hipertróficos, con el ovillo aumentado de tamaño y capilares dilatados, posiblemente tratando de suplir condiciones desventajosas, como menor cantidad de nefronas; algunos evolucionan a la hialinosis.

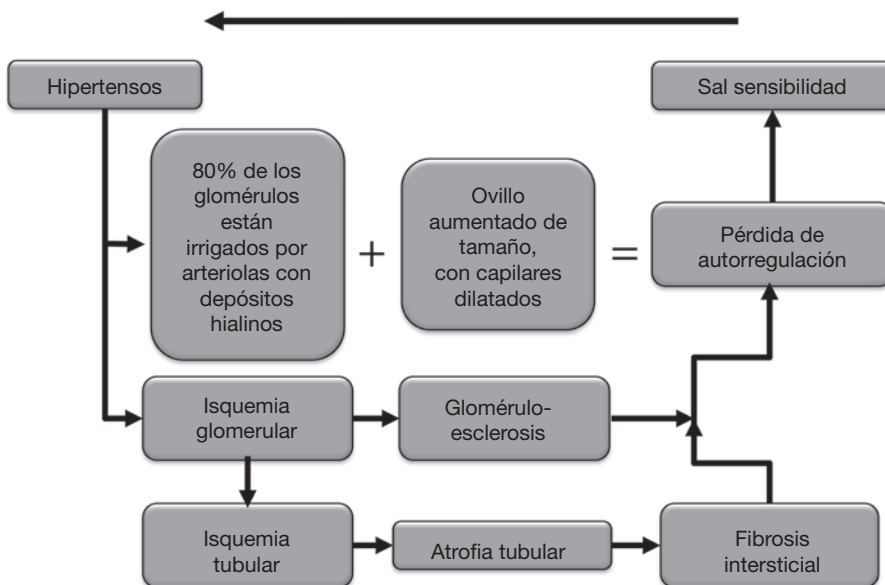
4. Glomérulos tipo GEFS como camino común de varios procesos fisiopatológicos. El ovillo y arteriolas están aumentados de tamaño, adhesiones capsulares y cicatrices segmentarias que afectan solo una parte del glomérulo y lesiones de hialinosis.

Las relaciones estructurales y funcionales pueden observarse en la fig. 2-2.

FACTORES PREDISPONENTES

Polimorfismos genéticos

La NH es más frecuente en etnias negras, puede estar implicado el polimorfismo del gen MYH9, situado en el cromosoma 22, que codifica la cadena pesada 9 de la miosina IIA no muscular, integrante del citoesqueleto podocitario; la estructura alterada se asocia a disfunción podocitaria que contribuiría a la nefroangiosclerosis. El polimorfismo del gen MYH9 en caucásicos está menos estudiado, aunque las isoformas de riesgo se hallaron en el 4% de esta etnia, en tanto los afroamericanos la presentan en un 60%; en los primeros, la NH parece más vinculada al aceleramiento del proceso de envejecimiento renal por hipertensión.^{6,7} Más recientemente se halló una asociación entre la GEFS y la NH con el gen de la APOL1, situado muy cerca del gen MYH9. Este gen es capaz de secretar una proteína asociada a las HDL circulantes, y su polimorfismo tiene una relación de probabilidades para NH de 7,3 comparado con el MYH9. La alta presencia de este alelo en africanos podría vincularse con una ventaja selectiva relacionada con actividad protectora para el tripanosoma brucei (enfermedad del sueño). Las relaciones de estos polimorfismos con la NH y otras lesiones vasculares se hallan en estudio, habiéndose observado expresión de APOL1 en cultivos de cé-



GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Figura 2-2. Relación entre las alteraciones estructurales y funcionales de la nefroangiosclerosis.

lulas endoteliales y podocitos, y su intervención en procesos autofágicos y apoptóticos.⁷ Otros polimorfismos genéticos están siendo estudiados en varias nefropatías, incluyendo los vinculados al sistema renina angiotensina, sin hallarse hasta el presente relación fuerte con la NH.⁷

Menor masa funcional

La revisión de E. Ritz analiza las relaciones entre factores que disminuyen la cantidad de glomérulos por riñón con la predisposición para HTA y ERC. Esta situación ha sido observada en riñones gestados en un ambiente intrauterino desfavorable y se asocia a la teoría de Baker, que describió que los nacidos a término, pero con bajo peso (<2400 g.) tenían mayor predisposición para eventos vasculares y metabólicos en la adultez, amplificadas por la predisposición al crecimiento rápido compensador, desarrollo de obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, HTA y ERC. La principal condición asociada a nacimientos en término con bajo peso es el ambiente intrauterino desfavorable, como el generado por alteraciones nutricionales maternas (principalmente nutrición insuficiente) o tabaquismo durante el embarazo. Los riñones con menor cantidad de nefronas, estructuralmente hipertróficas y funcionalmente hiperfiltrantes, favorecen el desarrollo de enfermedad renal progresiva e HTA cuando ocurren desafíos ambientales, como la ingesta elevada de sodio; en efecto, esta condición ha sido relacionada con mayor sensibilidad al sodio. Estudios necrópsicos realizados en muertes accidentales demostraron que los individuos hipertensos tenían menor cantidad de nefronas, y se observó en las remanentes desarrollo vicariante con hipertrofia, mayor tasa de glomeruloesclerosis y aumento de la íntima vascular.⁸

Envejecimiento renal y vascular

El envejecimiento es un proceso biológico natural hasta ahora inevitable. Con el transcurso de la edad los riñones

padecen cambios estructurales y funcionales que no pueden diferenciarse fácilmente de los producidos por la HTA y la aterosclerosis. Estos cambios pueden observarse en donantes renales sin enfermedad renal aparente, con incremento de la esclerosis glomerular y disminución progresiva de la cantidad de glomérulos funcionantes. La glomeruloesclerosis tiene apariencia isquémica con colapso y fibrosis intracapsular, lo que sugiere el origen vascular del proceso. Posteriormente, el ovillo glomerular se contrae y el espacio de Bowman muestra contenido fibrocolágeno, las arteriolas presentan hiperplasia fibrointimal, hipertrofia de la media e hialinosis, con atrofia tubular y fibrosis intersticial. Otros glomérulos muestran aumento de tamaño, aunque la densidad glomerular (cantidad de glomérulos por unidad de superficie) disminuye correlativamente con la disminución de la función.⁹

En la senescencia hay una progresiva destrucción de las fibras elásticas en la aorta y arterias medianas, que resulta en incremento del flujo que deviene pulsátil, efecto que alcanza todas las ramificaciones arteriales.² En los riñones, las arterias musculares y arteriolas presentan engrosamiento intimal progresivo con miofibroblastos que migran desde la media, la cual disminuye su espesor. Estos miofibroblastos se alinean longitudinalmente y provocan menor contractibilidad e incremento de la rigidez arterial. Consecuentemente, en el envejecimiento las arterias arcuatas e interlobulares y las arteriolas aferentes están expuestas a flujo pulsátil con aumento de presión y cambios acentuados en la HTA que alcanzan los capilares glomerulares, contribuyendo así a la progresión a la glomerulosclerosis.²

La interrelación entre factores predisponentes y promotores se observa en la fig. 2-3.

ASPECTOS CLÍNICOS

La NH es un diagnóstico de sospecha pocas veces confirmado, ya que es infrecuente solicitar la biopsia renal. Las principales características para identificar los pacientes con ERC por hipertensión se observan en la tabla 2-1. La NH

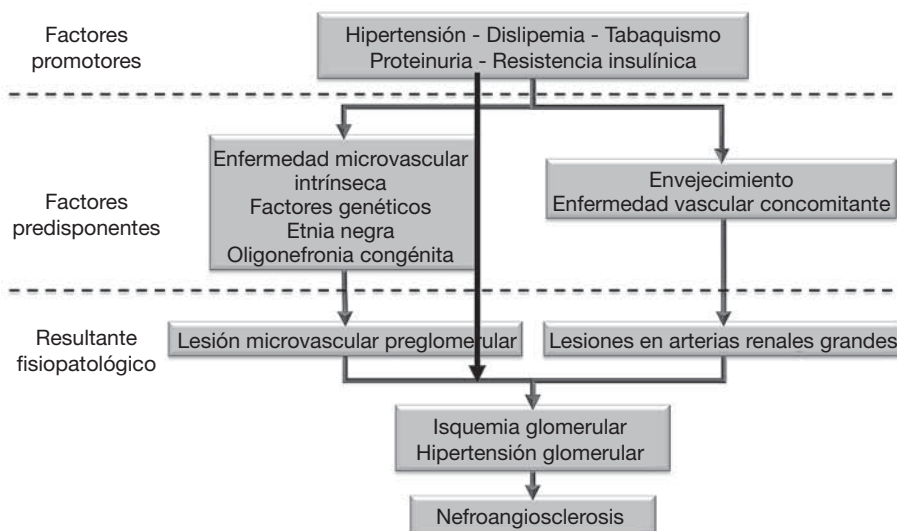


Figura 2-3. Factores que influyen el desarrollo de nefroangiosclerosis.

TABLA 2-1 Principales características clínicas de la nefroangiosclerosis

- Historia familiar de hipertensión y enfermedad renal crónica
- Género masculino
- Edad superior a 55 años
- Historia de HTA esencial, no maligna, de largo tiempo de evolución
- Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo o daño vascular aterosclerótico en otros órganos: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular
- Ausencia de diabetes mellitus
- Nivel de creatinina inicial entre 1,3 y 2,0 mg/dl. Filtrado glomerular estimado (MDRD) inicial 30-59 ml/min/1,73 m².
- La velocidad de declinación de la función renal es generalmente lenta
- Proteinuria inferior a 1,5 g/24 horas o 1,5 g/1g creatinina, escasamente progresiva
- Ausencia de microhematuria
- Habitualmente dislipidemia e hiperuricemia asociadas
- Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía

debería sospecharse en los pacientes con HTA inadecuadamente tratada por períodos prolongados, con deterioro lento de la función renal, proteinuria <1,5 g/24 hs. (o relación proteinuria/creatininuria en muestra espontánea <1,5 g/g), sin hematuria y sin reconocerse otra etiología para la ERC. Habitualmente, presentan lesión de otros órganos blanco o arteriopatía difusa, son diagnosticados cuando la ERC se halla en estadio 3, aunque en muchos casos el diagnóstico por exclusión de otras etiologías se realiza cuando es necesario suplir la función renal. Los estudios por imágenes muestran riñones en su mayoría simétricos y reducidos de tamaño, con ecogenicidad aumentada y retracción de la cortical.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO EN EL RIESGO RENAL POR HIPERTENSIÓN

Los resultados de una revisión realizada por Bakris y colaboradores sugieren que para disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad renal se debe alcanzar una PA <130/80 mm Hg, y aún menor (<125/75 mm Hg) en pacientes con proteinuria >1g/día. Para alcanzar este nivel de PA se requieren habitualmente 3 o más fármacos, uno de los cuales debería ser un diurético adaptado al nivel de función renal, ya que casi todos los pacientes se hallan expandidos.¹⁰ Algunos estudios posteriores de intervención farmacológica no lograron demostrar que el control estricto de la PA (PA media <92 mm Hg) en individuos de etnia afroamericana sin diabetes ni proteinuria fuera mejor que el nivel entre 102-107 mm Hg.⁵

Como el nivel óptimo de PA a alcanzar en estos pacientes es aún un tema controvertido, resulta necesario realizar nuevos estudios diseñados con diferentes objetivos de PA y con tiempo de seguimiento suficiente; mientras tanto, parece cauteloso intentar niveles <140/90 mm Hg en todos los pacientes y <130/80 mm Hg en los pacientes con proteinu-

ria. Se ha demostrado que el tratamiento protocolizado de la HTA que incluya cambios en el estilo de vida, con especial énfasis en la reducción de la ingesta de sodio (que es un factor de progresión independiente de la ERC) y un esquema farmacológico adecuado, utilizando inhibidores del sistema renina-angiotensina especialmente en pacientes proteinúricos, disminuye la progresión de la nefropatía.

Bibliografía sugerida

1. Marinovich, S.; Lavorato, C. y col. : Registro Argentino de Diálisis Crónica SANINCUCAI 2009-2010. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2011. Disponible en: http://www.san.org.ar/docs/REGISTRO_ARGENTINO_DE_DIALISIS_CRONICA2009_2010.pdf.
2. Hill, G.S. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008, 17: 266-270.
3. Klag, M.J.; Whelton, P.K. y col. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18
4. Perry, H.M. Jr.; Miller, J.P. y col. Early predictors of 15 year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25:587-594.
5. Bidani, A.K. y Griffin, K.A. Blood-pressure targets in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:128-130
6. Murea, M. y Freedman, B.I. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:235-241.
7. Krummel, T.; Bazin, D. y col.. Hypertensive nephrosclerosis. *Presse Med* 2012;41:116-124
8. Ritz, E.; Amann, K. y col. Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:137-144
9. Glasscock, R.J. y Rule, A.D. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int* 2012;82:270-277
10. Bakris, G.L.; Williams, M. y col. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.