

Hipertensión arterial maligna y síndrome urémico hemolítico

S. Casado Pérez

Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

La hipertensión arterial maligna (HTAM) tiene un sustrato histológico a nivel vascular, caracterizado por una severa desestructuración de la capa íntima de los vasos con edema endotelial, que facilita la insudación, hacia el espacio subendotelial, de macromoléculas plasmáticas y la infiltración de células de la sangre. En un estadio posterior se produce una proliferación neointimal con formación incontrolada de colágeno y degeneración fibrinoide.

No conocemos con precisión toda la secuencia fisiopatológica de la HTAM, pero el propio impacto hemodinámico sobre el endotelio y el efecto de algunas sustancias vasoactivas pueden ser determinantes en el desarrollo de esta grave afectación vascular. De todas formas siempre cabe la posibilidad de que algún otro factor más inicial, como puede ser el tabaco, sea clave para desequilibrar la función endotelial.

Las importantes lesiones vasculares son las responsables de la grave repercusión orgánica que nos ofrece la HTAM en su evolución natural, siendo un dato importante para el diagnóstico clínico la presencia de una retinopatía grado III o IV de la clasificación de Keith-Wegener.

Aunque no ocurre con frecuencia, todavía podemos atender algún caso de HTAM evolucionada, complicado con un cuadro de anemia hemolítica microangiopática, que se produciría en el contexto de esta grave alteración vascular a la que hacíamos referencia y que sería la responsable a nivel de los pequeños vasos de la hemólisis mecánica. También en estos mismos territorios vasculares se producen fenómenos trombóticos, con trombos formados por plaquetas y fibrina y que se denomina microangiopatía trombótica.

El síndrome urémico hemolítico (SUH) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son

2 procesos muy parecidos que se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática con trombosis plaquetaria y plaquetopenia. En el SUH se viene aceptando que la afectación vascular estaría casi limitada al riñón, mientras que en la PTT el fenómeno vascular sería más difuso, pero respetando al riñón. Sin embargo, esta separación es muchas veces sólo conceptual, pues el solapamiento clínico es muy frecuente.

En estos 2 procesos la disfunción y desestructuración endotelial sin duda desempeñan un papel decisivo en su patogenia, pero en los últimos años ha cobrado un papel esencial el factor de von Willebrand (FvW)¹.

El FvW es secretado por las células endoteliales en forma de grandes multímeros que en condiciones normales serían excindidos en pequeños fragmentos no patógenos por una enzima de la familia de las metaloproteasas².

Diversos trabajos señalan que en pacientes con PTT se pueden detectar multímeros del FvW en el plasma y también en los trombos vasculares³. Por otro lado también se conocía que estas grandes moléculas de FvW se fijaban espontáneamente a las plaquetas y las aglutinaban⁴ facilitando la trombosis, mecanismo que como señalábamos se inicia desde el propio vaso cuando el endotelio se hace disfuncionante.

Estudios prospectivos y retrospectivos señalan que pacientes con PTT presentan multímeros de FvW circulante que permanecen sin metabolizar, ya que existe un déficit de una enzima metaloproteasa que los escinde en moléculas más pequeñas no patógenas, y que podría ser de causa congénita en los casos familiares o por otras causas, que inducen la formación de anticuerpos contra estas endoproteasas en los casos no familiares^{5,6}.

El SUH en su forma clásica ocurre en niños y viene precedido por una infección intestinal que cursa con diarreas hemorrágicas.

Por otro lado se han descrito casos esporádicos de SUH en adultos en una variedad de condiciones y circunstancias que resumimos en la **tabla 1**.

Correspondencia:

S. Casado Pérez.

Servicio de Nefrología.

Unidad de Hipertensión.

Fundación Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2.

28040 Madrid.

TABLA 1
Síndrome urémico hemolítico

Idiopático
Familiar
Fármacos
Ciclosporina
Mitomicina C
5-fluoracilo
Ticlopidina
"Crak", cocaína
Clopidogrel
Infecciones
Bacterianas
Víricas
Tumores malignos
Embarazo
LED
HTA maligna
Esclerodermia
Trasplante de médula

LED: lupus eritematoso diseminado; HTA: hipertensión arterial.

En la misma línea que señalábamos, diversos estudios apuntan al FvW, que también estaría aumentado en el plasma en forma de grandes multímeros, pero los pacientes con SUH tendrían, sin embargo, actividad metaloproteasa normal^{5, 7, 8}, lo cual, por un lado, les diferencia de la PTT, pero plantea un problema de interpretación patogénica que podría solventarse si admitimos que ante un episodio de SUH el intenso daño y estimulación del endotelio determina la producción de grandes cantidades de FvW en forma de multímeros de alto peso que escapan a la acción proteolítica de metaloproteasa, incapaz de incrementar paralelamente su síntesis. En estas circunstancias el FvW activa las

plaquetas y promueven su agregación y adhesión hasta la formación de trombos.

Si ahora retomamos el proceso de la HTAM podríamos trazar la siguiente secuencia: el efecto hemodinámico de la presión arterial elevada junto con posibles factores humorales determinan una importante alteración endotelial generando mecanismos amplificadores de vasoconstricciones y creando las condiciones para que en un momento determinado se incremente la liberación de multímeros de FvW, que por un lado activan las plaquetas y por otro estimulan el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), con lo que se configura un escenario adecuado, a nivel de la microcirculación, para que finalmente se produzca hemólisis y trombosis.

Bibliografía

1. Moake JL, Moschcowitz, Multimers and Metalloprotease. *N Engl JMed* 1998;339 (22):1.629-1.631.
2. Salant DJ, Colvin RB. A 66-year-old woman with rapidly deteriorating renal function, 1990; 323 (15):1.050-1.061.
3. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kakutani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII antigen. *Thromb Res* 1985; 38:469-479.
4. Moake JL, McPherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Med* 1982; 87:9N-15N.
5. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl JMed* 1998; 339 (22):1.578-1.584.
6. Tsai HM, Chun-Yet E. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl JMed* 1998; 339 (22):1.585-1.594.
7. Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, et al. Q Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome. *Blood* 1984; 64:592-598.
8. Furlan M, Lämmle B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura-new insights into underlying biochemical mechanisms. *Neph Dial Transpl* 2000; 15:1.112-1.114.