

Nefropatía hipertensiva: ¿la hipertensión arterial esencial es una causa importante de insuficiencia renal crónica?



Ramón Romero y Josep Bonet

Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona.

La hipertensión arterial (HTA) no es sólo un factor determinante en la evolución de los pacientes con diversas nefropatías, sino que se considera en la actualidad una de las tres primeras causas etiológicas de insuficiencia renal crónica (IRC) de los pacientes en diálisis. Este hecho contrasta con la disminución de los episodios cardiovasculares relacionados con la hipertensión debido a la eficacia de los tratamientos hipotensores¹⁻³.

El diagnóstico de nefropatía hipertensiva o nefroangiosclerosis se refiere al daño renal o insuficiencia renal, derivados de la presencia de HTA como único factor etiológico. Esta definición obliga descartar otras causas de insuficiencia renal asociadas a HTA, en general sin confirmación histológica. El concepto de nefropatía hipertensiva fue introducido al inicio del siglo xx por Volhard y Fahr⁴, y se utiliza ampliamente en medicina. Es un concepto simple, que ha hecho fortuna, pero científicamente ambiguo y poco preciso; por ejemplo, induce a pensar que los pacientes hipertensos con IRC y ausencia de otra causa clara presentan nefropatía hipertensiva, cosa ciertamente inexacta como veremos. Es poco discutible que la HTA maligna afecta al riñón y produce insuficiencia renal. En 1954 Parera⁵ presentó la evolución de 500 pacientes con HTA hasta la muerte «*none of whom was treated with other than symptomatic measures*». Un 42% presentó proteinuria, un 18% uremia y un 2% falleció a consecuencia de ella. La HTA acelerada –el autor prefiere no hablar expresamente de maligna– se observó en el 7%, con una supervivencia media de un año. Evidentemente este trabajo, con los criterios científicos y terapéuticos de la época, refleja la importante repercusión renal de la HTA. Sin embargo, en el momento actual, con tratamiento, es difícil explicar el aumento de pacientes tratados mediante diálisis por HTA.

¿Hasta qué punto la HTA afecta al riñón? El estudio MRFIT⁶, realizado en Estados Unidos en 332.544 varones de mediana edad seguidos durante 16 años, demostró que sólo un 2,2 por 1.000 de los pacientes alcanzaron una creatinina sérica superior a 2 mg/dl, y el riesgo se incrementaba con la gravedad de la HTA. En el estudio HDFP⁷, con un seguimiento de 5 años, un 2,3% de los pacientes presentaron incrementos de más de un 25% de la creatinina plasmática y superaron los 2 mg/dl de creatinina, pero fue dos o tres ve-

ces menos frecuente en los sujetos de raza blanca. El riesgo era más elevado en los varones mayores, de raza negra y con la presión diastólica más elevada. Algunos de estos pacientes ya presentaban alteraciones urinarias, como proteinuria, al inicio del seguimiento. Asimismo en un trabajo retrospectivo realizado por Madhavan et al⁸ en 2.125 pacientes, se observaron alteraciones urinarias iniciales en el 31%, lo que indica que un número importante de pacientes podrían tener una nefropatía primitiva previa, no hipertensiva. Ciertamente con estos datos es difícil afirmar que la HTA esencial sea causa importante de IRC y que los pacientes en diálisis que consideramos como secundarios a HTA posiblemente en un número significativo presenten otros tipos de nefropatías. Estas dudas acerca de la importancia de la HTA como causa prevalente en la IRC en sujetos de raza blanca podrían explicarse de diversas maneras. En primer lugar, un porcentaje relativamente escaso de pacientes con una enfermedad tan prevalente como la HTA conduciría a un número absoluto significativo en diálisis. En segundo lugar, la progresión hacia la IRC es tan lenta que los estudios, en su mayoría de 5 a 7 años, no pueden evaluar en realidad el problema. Es decir, son útiles para evaluar la mortalidad cardiovascular pero no el daño renal. Por último, algunos pacientes pueden tener una enfermedad renal primitiva no diagnosticada u otros factores de riesgo asociados, como la nefropatía isquémica renal o el ateroembolismo. Todas estas explicaciones no pueden hacer olvidar la importancia de la HTA no controlada, que aumenta en 11 veces el riesgo de progresión a IRC⁶. La importancia de la HTA quedó asimismo subrayada en el estudio MDRD, en pacientes con diversas nefropatías⁹.

Quizás sería el momento de volver sobre el diagnóstico anatómopatológico comúnmente aceptado de nefroangiosclerosis, expresión histológica de la nefropatía hipertensiva^{10,11}. El cuadro histológico se caracteriza por la afectación de los vasos preglomerulares con engrosamiento de la íntima y estrechamiento de la pared arterial, especialmente en las arterias interlobares. Existe además una hiperplasia muscular y reduplicación de la lámina elástica interna con fibrosis de la íntima. El depósito frecuente de material hialino en la pared vascular se relaciona más con la edad que con la HTA. La lesión glomerular se manifiesta por esclerosis glomerular global, reflejo de la isquemia glomerular o esclerosis glomerular focal relacionada con la existencia de hiperfiltración glomerular, dos mecanismos diferentes de lesión glomerular con desigual evolución funcional renal^{12,13}. Un último aspecto histológico es la presencia de una grave lesión intersticial cuyo significado no está enteramente aclarado. Pero al margen de cualquier interpretación académica debemos admitir que los cambios histológicos antepuestos se observan en diferentes nefropatías crónicas. Como indican Tracy e Ishii¹⁴, el cuadro puede que no corresponda a una sola entidad y

Correspondencia: Dr. R. Romero.
Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: rromero@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 24-7-2001; aceptado para su publicación el 21-8-2001.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 536-538

se vea influido por la HTA o la edad. La fibroplasia de la íntima parece ser el mayor condicionante de la nefroangiosclerosis. Por tanto, el cuadro histológico, en algunos casos, podría estar relacionado con la edad o corresponder a otras enfermedades.

Tenemos, pues, un diagnóstico, la nefropatía hipertensiva, que precisaría de una confirmación histológica cuidadosa, pero que casi nunca se realiza por considerarse poco útil en la práctica clínica. En su ausencia, es preciso basar el diagnóstico en criterios fenotípicos firmes. Schllessinger et al¹⁵ incluyen ausencia de alteración renal inicial, historia familiar de HTA, evidencia de lesión orgánica (hipertrofia ventricular izquierda o retinopatía), proteinuria mínima (< 500 mg) y ausencia de enfermedad renal de otra etiología. Pocos pacientes cumplen estos requisitos a veces por desconocimiento de los propios enfermos. Recientemente Zarif et al¹⁶ han observado que sólo 4 entre 100 pacientes diagnosticados de nefropatía hipertensiva (73% afroamericanos) cumplían todos los criterios fenotípicos de esta entidad. Si sólo estudiaban los pacientes afroamericanos, 28 de 91 cumplían los criterios del African American Study of Kidney Disease (AASK)¹⁷. Si se admitía que la HTA no precedía en el tiempo al inicio de la IRC, la nefropatía hipertensiva aumentaba a 40 pacientes y 39 de 91, respectivamente. Con los criterios más estrictos, la prevalencia de nefropatía hipertensiva quedaría reducida al 37 y al 44%, respectivamente. Como podemos apreciar, estamos reduciendo la prevalencia de la nefropatía hipertensiva a menos de la mitad. La ausencia de criterios estrictos conduce a diagnosticar de nefropatía hipertensiva a pacientes con otras enfermedades renales o con HTA secundaria, y dificulta la investigación para la determinación, por ejemplo, de genes causantes o susceptibles que ayuden a identificar a los pacientes con riesgo de evolucionar a IRC. Esto es especialmente importante puesto que parece evidente que existe una predisposición genética para desarrollar IRC^{18,19}. El estudio en pacientes bien seleccionados podría simplificar el estudio de genes candidatos²⁰. La inclusión de pacientes con criterios poco estrictos o no suficientemente bien estudiados puede llevar a calificar como de nefropatía hipertensiva en IRC a pacientes con enfermedad isquémica renal, enfermedad ateroembólica, una enfermedad renal intrínseca, enfermedad microvascular renal y pacientes con episodios no diagnosticados de HTA maligna^{11,13}. En este sentido, Zuchelli y Zuccala²¹ estudiaron histológicamente a 58 pacientes consecutivos remitidos por nefroangiosclerosis benigna. El diagnóstico sólo se confirmó en 27 de ellos (46%), siendo la segunda causa en 19 pacientes (32%) la ateromatosis de arteria renal. La relación es más estrecha en pacientes afroamericanos¹⁷, en los que el diagnóstico clínico de nefropatía hipertensiva se confirmó en el 85% de las biopsias; esto se podría explicar por una mayor susceptibilidad de este grupo a la IRC. La raza aparece como un hecho relevante y podría explicar las diferencias observadas en diferentes poblaciones y regiones. La nefropatía hipertensiva como causa de IRC ocurre entre tres y 5 veces más frecuentemente en sujetos de raza negra^{2,17}, lo que por otra parte reduce la prevalencia en los sujetos de raza blanca. Otro aspecto importante es el comportamiento ante el tratamiento; así, Rostand et al²² demostraron que un 16% (10 de 61) de los pacientes hipertensos correctamente tratados progresan hacia IRC, y que la edad y la raza eran los factores determinantes. La progresión hacia IRC era el doble en los pacientes de raza negra. Este deterioro de la función renal a pesar del tratamiento hipotensor correcto ha puesto en duda la utilidad del tratamiento en la protección de la función renal. En un reciente metaanálisis²³ que incluía a 26.521 pacientes seguidos al menos

durante un año no se observaron, sorprendentemente, diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo control. Pero, como con gran autoridad comenta Bakris²⁴ en un editorial en el mismo número, ninguno de los estudios fue diseñado para investigar como acontecimiento primario la función renal; además, los episodios cardiovasculares acaecen anticipadamente en el tiempo e interrumpen por razones obvias el estudio. La conclusión aparentemente lógica del metaanálisis de Hsu²³ es, por consiguiente, errónea.

Finalmente, como indica Luke¹⁰, para aproximar la prevalencia de la nefropatía hipertensiva a la real como causa de IRC habría que realizar una biopsia renal a aquellos pacientes que no tienen HTA acelerada ni prolongada, con creatinina inferior a 2,5-3 mg/dl y proteinuria mayor de 1,5 g en 24 h. El objetivo sería descartar a los pacientes con otros tipos de nefropatía, especialmente la diabética, y conocer con mayor precisión qué pacientes presentan nefropatía hipertensiva y precisar su evolución. También es muy importante descartar una nefropatía isquémica, mediante angiografía por ejemplo, puesto que precisa un tratamiento diferente.

En conclusión, aunque la HTA es el principal factor de riesgo de deterioro de la función renal tanto en pacientes con nefropatía hipertensiva como con otras nefropatías, el notable incremento de pacientes con IRC atribuido a nefropatía hipertensiva por HTA no está enteramente demostrado, puesto que pueden estar incluidos pacientes con otros tipos de nefropatías, especialmente en los sujetos de raza blanca. De hecho, en estudios prolongados la incidencia de insuficiencia renal en pacientes con HTA es escasa. Es necesario realizar estudios con criterios fenotípicos claros y llevar a cabo una biopsia renal y angiografía en aquellos que no cumplan criterios estrictos para conocer con más precisión la prevalencia y establecer el diagnóstico correcto de la nefropatía hipertensiva. Es preciso conocer aquellos factores de riesgo, incluyendo el genético, que provocan que un número probablemente escaso de pacientes con HTA esencial evolucionen a IRC con objeto de realizar un tratamiento más intensivo y supervisado. Por último, el deterioro de la función renal en pacientes correctamente tratados obliga a estudiar si se necesitan nuevas estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- Agodoa LY, Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: data from the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 119-133.
- Jungers P, Choukroun G, Robino Ch, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2000-2006.
- Heidland A, Gerek W, Sebekova K, Volhard F, Fahr T. Achievements and controversies in their research in renal disease and hypertension. *J Human Hypertens* 2001; 15: 5-16.
- Parera GA. Hypertensive cardiovascular disease; description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
- Shulman NB, Ford ChE, May D, Blaufox MD, Simon D, Langford HG et al. On behalf of the hypertension detection and follow-up program. prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13 (Supl I): 80-93.
- Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345: 749-751.
- Peterson JC, Sharon A, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker L et al, for Modification Diet in Renal Disease Study Group. Blood pressure control, proteinuria and progression renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.

10. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence: essential hypertension is an important cause of end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271-2278.
11. Meyerier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal disease: new insights into old entities. *Kidney Int* 1998; 54: 2-13.
12. Raij L, Hayakawa H, Jaimes E. Cardioresenal injury and nitric oxide synthase activity in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16 (Supl 8): 69-73.
13. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 207-221.
14. Tracy RE, Ishii T. What is «nephrosclerosis»? Lessons from the US, Japan, and México. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1357-1366.
15. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JS. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 655-660.
16. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1801-1807.
17. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA et al. Accuracy of diagnostic of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.
18. Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, Iyengar S, Sedor JR. Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 465-472.
19. O'Dea DF, Murphy SW, Hefferton D, Parfrey PS. Higher risk for renal failure in first-degree relatives of white patients with end-stage renal disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 794-801.
20. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998; 53: 1743-1747.
21. Zuchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Supl 6): 2-5.
22. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1988; 320: 684-688.
23. Hsu CY. Does treatment of non-malignant hypertension reduce the incidence of renal dysfunction? A meta-analysis of 10 randomised, controlled trials. *J Human Hypertension* 2001; 15: 99-106.
24. Bakris GL. Treatment of stage I hypertension and development of renal dysfunction. *J Human Hypertension* 2001; 15: 81-84.