

Proteinuria intensa e insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis «benigna»

J. Montoliu, J. Torras, J. M. Campistol**, A. Darnell**, M. J. Panadés* y J. Ramos*

* Servicio de Nefrología y * Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova (Lleida). ** Servicio de Nefrología. Hospital Clinic. Barcelona.

RESUMEN

En la nefroangiosclerosis benigna es poco frecuente el hallazgo de proteinuria severa o insuficiencia renal. Nosotros estudiamos retrospectivamente 17 pacientes (15 varones y dos hembras) de cuarenta y cuatro a ochenta y dos años (media, cincuenta y ocho) con nefroangiosclerosis benigna comprobada histológicamente que en el momento de la biopsia renal tenían proteinuria intensa (3,5-7,3, media $5,4 \pm 1,3$ g/24 h) con o sin insuficiencia renal (creatinina sérica 0,9-4,0 mg/dl, media $2,2 \pm 0,9$ mg/dl) ($79,2-352,0$ $\mu\text{mol/l}$, media $196,2 \pm 19,4$ $\mu\text{mol/l}$). Doce de los pacientes tenían hipertensión arterial moderada, no maligna (retinopatía hipertensiva grado I o II) y cinco, con una edad de cuarenta y seis a ochenta y dos años, eran normotensos. Un paciente tenía hipoalbuminemia discreta y ninguno edema periférico.

La biopsia renal mostró lesiones vasculares predominantes en todos los casos, que consistían en hialinización arteriolar e hiperplasia fibrosa de la pared de las pequeñas arterias, produciendo engrosamiento de la íntima y estrechamiento de la luz del vaso. No se encontró necrosis fibrinoide o endarteritis proliferativa. Los glomérulos eran o normales o mostraban cambios isquémicos no específicos: existían grados variables de esclerosis glomerular y lesiones tubulointersticiales. La inmunofluorescencia fue uniformemente negativa.

A pesar del buen control de la presión arterial, la proteinuria persistió en la mayoría, y tras un seguimiento medio de veinticuatro meses, dos pacientes estaban en hemodiálisis y otros dos tenían insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica de 5,1 y 6,0 mg/dl, 450,84 y 528 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente). Un paciente falleció por sepsis de origen urinario.

Concluimos que existe un subgrupo de pacientes con nefroangiosclerosis benigna que tienen proteinuria severa en ausencia de lesiones glomerulares específicas y que pueden desarrollar insuficiencia renal terminal. Por eso, la proteinuria severa en la nefroangiosclerosis benigna puede ser indicativa de un mal pronóstico.

Palabras clave: **Proteinuria. Nefroangiosclerosis. Insuficiencia renal.**

Recibido: 19-III-90.
En versión definitiva: 20-VII-90.
Aceptado: 25-VII-90.

Correspondencia: Dr. Jesús Montoliu Durán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.

MARKED PROTEINURIA IN «BENIGN» NEPHROSCLEROSIS

SUMMARY

Marked proteinuria or renal failure are believed to be uncommon in benign nephrosclerosis. We studied 17 patients (15 males and 2 females) aged 44-82 years (mean 58 years) with biopsy-proven benign nephrosclerosis who at the time of renal biopsy, had heavy proteinuria (3.5-7.3, mean 5.4 ± 1.3 g/24 h) with or without renal failure (serum creatinine 0.9-4.0, mean 2.2 ± 0.9 mg/dl) (79.2-352.0 $\mu\text{mol/l}$). Twelve of the patients has moderate, non-malignant hypertension (hypertensive retinopathy grade I or II) and five, aged 46-82 years, were normotensive. One patient had slight hypoalbuminemia and none peripheral edema.

Renal biopsy showed prominent vascular lesions in all cases, consisting of arteriolar hyalinization and fibrous hyperplasia of the wall of small arteries, resulting in intimal thickening and narrowing of the vessel lumen. There was no fibrinoid necrosis or proliferative endarteritis. Glomeruli showed ischaemic, non-specific changes. There were variable degrees of glomerular obsolescence and tubulointerstitial lesions. Immunofluorescence was uniformly negative.

In spite of good pressure control, proteinuria persisted in the majority and after a mean follow-up of 24 months, two patients went on to dialysis, and two have advanced renal failure (serum creatinine 5.1 and 6.0 mg/dl, 450.84 and 528.0 $\mu\text{mol/l}$ respectively). One patient died because of urinary sepsis.

Thus, there is a subset of patients with benign nephrosclerosis who have heavy proteinuria in the absence of specific glomerular lesions and who can develop terminal renal failure. Therefore, marked proteinuria in benign nephrosclerosis may be indicative of a poor prognosis.

Key words: **Proteinuria. Nephrosclerosis. Renal failure.**

Introducción

El cuadro histológico de la nefroangiosclerosis puede adoptar dos formas: benigna y maligna. La forma maligna se manifiesta comúnmente como insuficiencia renal que en ocasiones se acompaña de proteinuria superior a 3 g/24 h¹. Por el contrario, se acepta que en la nefroangiosclerosis benigna es poco frecuente la proteinuria o la insuficiencia renal^{2,3}. Al contrario de este punto de vista general, nosotros hemos observado en los diez últimos años un grupo de pacientes con nefroangiosclerosis benigna, comprobada por biopsia, que se manifestaron con proteinuria de rango nefrótico en ausencia de lesiones glomerulares específicas y alguno de ellos evolucionó a insuficiencia renal terminal. Este artículo describe nuestros hallazgos.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente el curso clínico y las biopsias renales de todos los pacientes a los que se le practicó biopsia renal entre 1980 y 1989 para estudio de proteinuria constante e importante y cuyo diagnóstico histológico fue de nefroangiosclerosis benigna. Diecisiete pacientes cumplieron los siguientes criterios: 1) una

muestra histológica correcta (5 o más glomérulos útiles para el diagnóstico) y que, mediante microscopio óptico e inmunofluorescencia, mostrase únicamente nefroangiosclerosis benigna y no otras patologías renales; 2) proteinuria constante por encima de 3,5 g/24 h; 3) ausencia de enfermedad sistémica, aparte de la hipertensión, que pudiera afectar al riñón; 4) no recibir drogas que pudieran ser responsables de la proteinuria, y 5) ausencia de hipertensión maligna. La hipertensión maligna se definió clínicamente por la existencia de retinopatía grado III o IV e histológicamente por la existencia de necrosis fibrinoide arteriolar y/o endarteritis proliferativa.

Patología

Las muestras de biopsia renal se obtuvieron percutáneamente y se procesaron para el microscopio óptico y para inmunofluorescencia en todos los casos y para microscopio electrónico en dos casos (números 1 y 6).

Para el microscopio óptico, el tejido se fijó con el líquido de Bouin o con formol. Tras la deshidratación o inclusión de parafina se realizaron secciones de 2-4 μ de grosor tiñéndose con hematoxilina y eosina, con el *periodic acid-Schiff* (PAS), con el tricómico de Masson y con plata-metamina.

Para la inmunofluorescencia directa, el tejido se conservó en suero salino y se practicaron secciones con el criostato en el transcurso de la primera hora, lavadas con buffer y teñidas a temperatura ambiente con antisuero a IgA, IgG, IgM, C1q, C4, C3 y fibrinógeno humano ligado a isotiocianato de fluoresceína (Behringwerke AG Laboratories, Marburg, West Germany). Los cortes se examinaron mediante un microscopio de fluorescencia (Zeiss II).

Para el microscopio electrónico se fijó con glutaraldehído 1 mm de tejido, postosmicado, deshidratado e incluido en resina araldite. Se montaron secciones ultrafinas en gradillas, teñidas con acetato de uranilo/citrato de plomo y examinados con un microscopio electrónico (Philips 201 C).

Los criterios para el diagnóstico de nefroangiosclerosis benigna fueron la presencia de lesiones vasculares constantes y prominentes que consistían en hialinización arteriolar e hiperplasia fibrosa de la pared de las pequeñas arteriolas que ocasionaba engrosamiento de la íntima y estrechamiento de la luz del vaso. Los glomérulos tenían que ser normales o mostrar cambios isquémicos no específicos que se definieron como plegamiento del penacho capilar, engrosamiento de las paredes capilares, fibrosis periglomerular, o en estadios más avanzados esclerosis glomerular parcial o completa. La existencia de fibrosis intersticial con o sin infiltrados inflamatorios crónicos y diversos grados de atrofia y/o dilatación tubular se aceptó como parte del cuadro histológico de la nefroangiosclerosis benigna. Las lesiones vasculares y tubulointersticiales se clasificaron semicuantitativamente de 0 a +++.

Estudios clínicos y de laboratorio

Se revisó la historia hospitalaria en busca de la presencia o ausencia de hipertensión. Cuando ésta estaba presente se valoraron sus características, tales como duración, severidad, afectación de los órganos diana y las causas de hipertensión secundaria.

Todos los pacientes tenían estudio de orina, creatinina sérica, nitrógeno ureico, electrolitos séricos, albúmina, colesterol, triglicéridos y excreción urinaria de proteínas de veinticuatro horas. Además, en un gran número de casos se determinó título de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, nivel de complemento sérico e inmunoelectroforesis de sangre y orina.

La presión sanguínea tabulada fue la del momento de la biopsia y sin tratamiento.

La hipoalbuminemia se definió como una albúmina sérica por debajo de 3,5 g/dl. Se diagnosticó de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia cuando el colesterol y los triglicéridos séricos estaban respectivamente por encima de 250 mg/dl (6,46 mmol/l) y 150 mg/dl (1,69 mmol/l).

La hematuria y la piuria se definieron respectivamente por la presencia de tres o más hematíes y de cinco o más leucocitos por campo en el sedimento urinario.

Resultados

Datos clínicos y de laboratorio

En las tablas I y II se reflejan los principales hallazgos clínicos y de laboratorio en el momento de la biopsia.

Tabla I. Manifestaciones clínicas en el momento de la biopsia renal

Paciente	Edad/sexo años	TA (mmHg)	Duración de HTA (años)	Grado de retinopatía hipertensiva *	HVI	Otras manifestaciones clínicas
1	58/V	170/100	5	II	Sí	
2	47/V	170/100	2	I	No	
3	51/V	160/100	13	II	No	
4	58/V	165/100	1	I	No	
5	57/H	160/100	10	I	Sí	
6	45/V	150/100	8	II	Sí	
7	59/V	120/70	No	—	—	Infarto antiguo
8	46/V	110/80	No	—	—	
9	58/V	130/80	No	—	—	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
10	65/V	130/80	No	—	—	Cor pulmonale (comp)
11	58/H	170/100	1	I	No	
12	64/V	170/100	1	II	Sí	Cardiopatía arteriosclerosa
13	57/V	180/110	5	II	Sí	
14	44/V	180/100	1/2	II	No	
15	68/V	180/100	10	II	Sí	
16	67/V	170/110	4	II	Sí	
17	82/V	130/70	No	—	Sí	

V: varón. H: hembra. * Clasificación Keith-Wagener-Barker. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla II. Datos de laboratorio en el momento de la biopsia renal

Paciente	Creatinina sérica (mg/dl)	Albúmina sérica (g/dl)	Colest/trig. (mg/dl)	Proteinuria (g/24 h)	Sedimento hematuria/piuria
1.....	1,8	4,3	286/350	7	Sí/Sí
2.....	3,8	4,2	404/86	7	Sí/Sí
3.....	1,8	3,6	160/325	5,7	Sí/No
4.....	2	4	354/161	6,5	No/No
5.....	2,9	3,7	215/379	4	No/Sí
6.....	2	3,7	270/325	6,5	No/No
7.....	1,5	3,5	194/204	4,6	Sí/No
8.....	1,9	3,7	321/229	7,3	Sí/No
9.....	1	3,9	310/70	3,5	No/No
10.....	0,9	3,9	213/86	3,8	No/No
11.....	1,1	3,5	241/405	3,5	No/No
12.....	2,9	4,0	203/408	5,8	No/Sí
13.....	4,0	4,1	141/43	3,5	No/No
14.....	1,9	3,5	230/107	6,1	No/No
15.....	2,7	3,5	190/122	6	Sí/No
16.....	2,4	4	280/105	5,7	No/No
17.....	1,8	3,0	309/224	5,9	Sí/No

Tabla II. Datos de laboratorio en el momento de la biopsia renal

Paciente	Creatinina sérica mg/dl (μmol/l)	Albúmina sérica (g/dl)	Colesterol/triglicéridos mg/dl (mmol/l)	Proteinuria (g/24 h)	Sedimento hematuria/piuria
1.....	1,8 (159,12)	4,3	286 (7,39)/350 (3,95)	7	Sí/Sí
2.....	3,8 (335,92)	4,2	404 (10,44)/86 (0,97)	7	Sí/Sí
3.....	1,8 (159,12)	3,6	160 (4,13)/325 (3,66)	5,7	Sí/No
4.....	2 (176,8)	4	354 (9,15)/161 (1,81)	6,5	No/No
5.....	2,9 (256,36)	3,7	215 (5,55)/379 (4,27)	4	No/Sí
6.....	2 (176,8)	3,7	270 (6,98)/325 (3,66)	6,5	No/No
7.....	1,5 (132,6)	3,5	194 (5,01)/204 (2,30)	4,6	Sí/No
8.....	1,9 (167,96)	3,7	321 (8,30)/229 (2,58)	7,3	Sí/No
9.....	1 (88,4)	3,9	310 (8,01)/70 (0,79)	3,5	No/No
10.....	0,9 (79,56)	3,9	213 (5,50)/86 (0,97)	3,8	No/No
11.....	1,1 (99,0)	3,5	241 (6,23)/405 (4,57)	3,5	No/No
12.....	2,9 (26,34)	4,0	203 (5,25)/408 (4,60)	5,8	No/Sí
13.....	4,0 (35,36)	4,1	141 (3,65)/43 (0,48)	3,5	No/No
14.....	1,9 (167,9)	3,5	230 (5,95)/107 (1,21)	6,1	No/No
15.....	2,7 (238,7)	3,5	190 (4,92)/122 (1,38)	6	Sí/No
16.....	2,4 (212,6)	4	280 (7,24)/105 (1,18)	5,7	No/No
17.....	1,8 (159,1)	3,0	309 (7,99)/224 (2,53)	5,9	Sí/No

La edad media de los 17 pacientes fue de cincuenta y ocho años, y existía un fuerte predominio de varones (15 a dos). Doce pacientes tenían hipertensión arterial moderada, no maligna, y cinco (pacientes 7 a 10 y 17) eran normotensos. Las edades de estos cinco normotensos no eran muy diferentes a las del grupo en su conjunto. Se encontró con frecuencia un ligero-moderado incremento de la creatinina sérica, siendo el nivel medio de la creatinina en el momento de la biopsia renal de $2,23 \pm 0,22$ mg/dl ($196,24 \pm 19,36$ μmol/l). Todos los pacientes tenían proteinuria de rango nefrótico, con un promedio de $5,4 \pm 0,3$ g/24 h. A pesar de esta proteinuria severa, sólo un paciente tenía hipoalbuminemia (paciente 17) y ninguno edema periférico. No se encontró ningún hallazgo específico en el sedimento urinario, que fue normal en ocho casos y mostraba hematuria microscópica en cinco casos, piuria en dos casos y combinación de hema-

turia y piuria en dos casos. La hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron frecuentes (13 de 17 pacientes).

Se practicó arteriografía renal en cuatro casos (núms. 6, 12, 13, 17) para descartar hipertensión vascularrenal y fue normal. En los restantes ocho pacientes hipertensos, la hipertensión vascularrenal se consideró improbable en vista de la moderada elevación de la presión, la ausencia de retinopatía severa y la simetría renal en la pielografía (dos casos) o tamaño renal simétrico en la simple de abdomen o en la ecografía (seis casos). Un paciente (núm. 10, con *cor pulmonale* compensado) dio negativo para amiloide en la aspiración de grasa subcutánea abdominal.

El nivel de complemento sérico (C3) fue normal en los 15 pacientes en que se midió. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en los 14 casos en que se investigó. La inmunoelectroforesis de sangre y orina descartó proteína monoclonal en los tres pacientes en que

se determinó. Se investigaron crioglobulinas en tres pacientes y fueron negativas.

Patología

En la tabla III se muestran los hallazgos histológicos. Se encontraron afectos los cuatro componentes del tejido renal. Muchos glomérulos eran normales, pero existía un grado notable de esclerosis glomerular parcial o total debido a la isquemia (fig. 1). Los otros cambios isquémicos glomerulares, tales como el plegamiento del peñacho capilar, el engrosamiento mesangial o la fibrosis

periglomerular, también se observaron con frecuencia. Sin embargo, no existía hiper celularidad y las alteraciones glomerulares no eran específicas para ningún tipo de glomerulopatía primitiva.

Los cambios más importantes se localizaron en la pared vascular. Estas lesiones vasculares se hallaron de forma constante y predominante, y consistieron en degeneración hialina de la pared vascular (moderada o intensa en 12/17 de los casos) e hiperplasia fibrosa (siempre moderada o intensa) (figs. 2, 3 y 4). En 16/17 de los casos se encontró engrosamiento intimal no proliferativo debido a depósitos hialinos subendoteliales o por hiper-

Tabla III. Datos histológicos

	Número de glomérulos	Esclerosis		Glomérulos		Casos			Intersticio	Túbulos		Inmunof.		Dilatación	Cilindros	
		total	parcial	Glomérulos isquémicos	Glomérulos normales	Hialinosis arteriolar	Hiperplasia fibrosa	Engrosamiento intimal	Reducción de la luz	Atrofia de la muscularis	Infiltrado inflam. crónico	Fibrosis	Atrofia			
1	5	0	0	3 (60%)	2 (40%)	++	++	+	++	++	+	+	++	0	+	Negativa
2	44	18 (41%)	6 (14%)	16 (37%)	4 (9%)	+++	++	++	+++	++	+++	++	++	+	0	Negativa
3	10	5 (50%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	+	++	+	+	+	+++	++	++	0	0	Negativa
4	5	0	0	1 (20%)	4 (80%)	++	++	+	+	+	+	+	+	0	+	Negativa
5	28	15 (54%)	2 (7%)	2 (7%)	9 (40%)	++	+++	++	++	+	+++	++	+++	+	++	Negativo*
6	14	4 (28%)	3 (22%)	0	7 (50%)	+++	++	++	++	+	++	++	+	0	0	Negativo*
7	15	0	0	2 (13%)	13 (87%)	+	+++	+	+	++	0	+	+	0	0	Negativo*
8	7	2 (28%)	2 (28%)	0	3 (44%)	++	++	+	++	0	++	+++	++	0	0	Negativa
9	10	2 (20%)	0	0	8 (80%)	+	++	+	+	+	0	0	0	0	+	Negativa
10	5	2 (40%)	1 (20%)	0	2 (40%)	++	+++	+	+	++	0	++	+	0	+	Negativa
11	12	8 (67%)	4 (33%)	0	0	+++	+	+	0	0	0	++	++	0	0	Negativa
12	15	3 (20%)	0	0	12 (80%)	++	+	+	0	0	+	+	++	+	0	Negativa
13	6	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	2 (33%)	+	+++	+++	+	0	+	++	+	+	0	Negativa
14	8	5 (63%)	1 (12%)	1 (12%)	1 (12%)	+++	+	+	0	+	++	++	++	+	0	Negativa
15	10	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0	+++	+++	+++	+	+	+	+++	++	++	0	Negativa
16	35	7 (20%)	7 (20%)	14 (40%)	7 (20%)	+++	+++	+++	+	0	+	++	++	+	++	Negativa
17	50	30 (60%)	0	30 (60%)	20 (40%)	0	+	++	0	+	+	++	++	0	0	Negativa

* Salvo C3 ocasional en pared arteriolar.



Fig. 1.—Glomérulo esclerosado junto a otros con aspecto normal (PAS × 100).

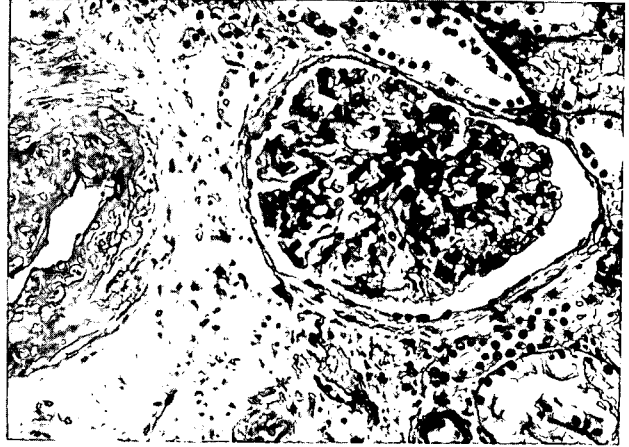


Fig. 2.—Glomérulo esencialmente normal junto a una arteria que muestra hiperplasia de la pared del vaso y estrechamiento de la luz (PAS × 300).

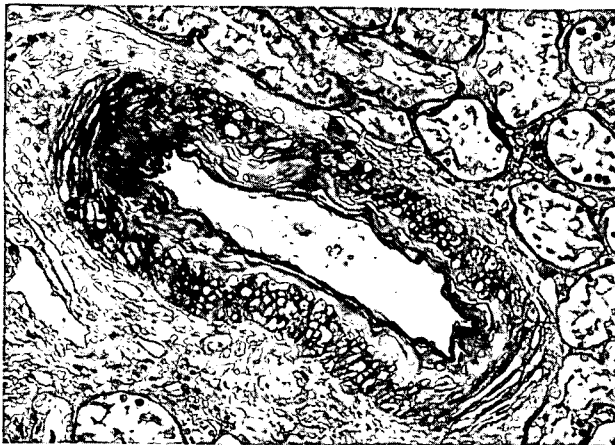


Fig. 3.—Hiperplasia fibrosa de la media en una arteria (PAS × 300).



Fig. 4.—Arteriosclerosis hialina en múltiples vasos y fibrosis intersticial (PAS × 300).

plasia fibrosa. Este engrosamiento intimal producía disminución del calibre de la luz vascular. Cuando la hiperplasia fibrosa era severa, existía un grado variable de atrofia de las células musculares de la media. Cuando la hiperplasia fibrosa era más cercana a la vertiente subendotelial, contribuía a engrosar la íntima y a reducir la luz vascular. Por el contrario, cuando se relacionaba más con la capa muscular, producía desplazamiento y atrofia en las células musculares. Las lesiones de hialinización vascular predominaban en arteriolas. En vasos mayores, la lesión predominante era la hiperplasia fibrosa (fig. 3), que podía estar presente también en los vasos de menor calibre, generalmente en forma de reduplicación de la lámina elástica interna.

Se observaron grados variables de infiltración intersticial por células inflamatorias, fibrosis intersticial y/o dila-

tación tubular, asociado o no a cilindros eosinofílicos intratubulares.

La inmunofluorescencia fue uniforme y completamente negativa, salvo por la presencia de depósitos granulares discretos y aislados de C3 en las paredes arteriolas en tres casos, que podrían corresponder probablemente a un atrapamiento no específico.

En los casos estudiados con microscopio electrónico, los principales hallazgos consistían en un incremento discreto en el grosor de la membrana basal glomerular, ausencia de depósitos electrodensos y fusión difusa de los pies de los podocitos (fig. 5).

En conjunto, en todos los casos los hallazgos histopatológicos eran enteramente compatibles con el diagnóstico de nefroangiosclerosis benigna, siendo las lesiones vasculares particularmente marcadas y generalizadas.

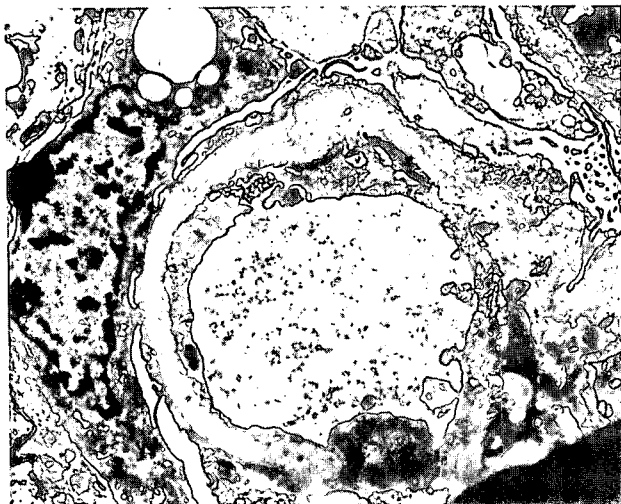


Fig. 5.—Fotografía de microscopio electrónico que muestra un discreto incremento de grosor de la membrana basal glomerular, ausencia de depósitos electrodensos y fusión difusa de los pies de los podocitos (x 9730).

Seguimiento

En la tabla IV se refleja la duración del seguimiento, proteinuria al final del mismo y la evolución de los pacientes. Los pacientes hipertensos se controlaron adecuadamente con tratamiento médico. Algunos pacientes estuvieron ocasionalmente moderadamente hipertensos, pero la presión arterial nunca sobrepasó una sistólica de 180 mmHg o 110 mmHg de diastólica y en ningún caso se produjo una fase maligna. Los pacientes normotensos lo fueron durante todo el seguimiento. El término «esencialmente estable» de la tabla IV quiere significar que la

creatinina sérica no varió más de 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) con respecto al valor basal en el momento de la biopsia.

Dos pacientes presentaron reducción de la proteinuria por debajo de 3,5 g/24 h a lo largo del seguimiento y con un buen control de la tensión arterial (núms. 11 y 12). Dos pacientes (núms. 3 y 8) evolucionaron a insuficiencia renal y requirieron tratamiento con hemodiálisis. La evolución del paciente núm. 3 a insuficiencia renal se produjo a pesar del buen control tensional. Es de destacar que el paciente núm. 8 fue siempre normotenso. Otros dos pacientes (núms. 5 y 13) evolucionaron a insuficiencia renal avanzada. Un paciente falleció por sepsis de origen urinario a los dos meses de seguimiento.

Discusión

En este estudio hemos demostrado que en la nefroangiosclerosis benigna puede aparecer proteinuria intensa (rango nefrótico), en ausencia de patología sistémica o primaria renal que la justifique. Los pacientes evaluados fueron aquellos a los que se realizó biopsia renal para investigar la proteinuria acompañada o no de insuficiencia renal, ya que sus médicos sospechaban la presencia de una enfermedad glomerular y no nefroangiosclerosis benigna. Esto era así porque se cree que la proteinuria severa es infrecuente en la nefroangiosclerosis benigna³. Parving y cols.² detectaron microalbuminuria en pacientes hipertensos mediante el uso de un radioinmunoanálisis muy sensible, pero que no había sido detectada mediante los métodos clínicos usados comúnmente, tales como el Albustick test. En otros estudios de función renal en hipertensos primarios se ha hallado proteinuria clínicamente detectable, pero ésta raramente supera los 500 mg/24 h⁴. Sin embargo, otros estudios en pacientes

Tabla IV. Seguimiento (ver texto)

Paciente	Duración del seguimiento (meses)	Proteinuria al final del seguimiento (g/24 h)	Evolución
1.....	18	4,3	Esencialmente estable
2.....	54	6	Esencialmente estable
3.....	66	Hemodiálisis	Hemodiálisis
4.....	32	7	Esencialmente estable
5.....	61	6,1	Creatinina sérica de 5,1 mg/dl (450,84 μmol/l)
6.....	18	4	Esencialmente estable
7.....	18	6,8	Esencialmente estable
8.....	42	Hemodiálisis	Hemodiálisis
9.....	9	3,6	Esencialmente estable
10.....	8	4,1	Esencialmente estable
11.....	10	1,3	Esencialmente estable
12.....	36	2,0	Esencialmente estable
13.....	8	3,5	Creatinina sérica de 6,0 mg/dl (528,00 μmol/l)
14.....	10	4	Esencialmente estable
15.....	2	?	Sepsis y fallecimiento
16.....	4	4,5	Esencialmente estable
17.....	3	5,0	Esencialmente estable

con insuficiencia renal y nefroangiosclerosis benigna comprobada histológicamente describen proteinuria alta, de 2,5 o más^{5,6}. La proteinuria de rango nefrótico como la que tenían nuestros pacientes es poco frecuente en la nefroangiosclerosis benigna, pero, sin embargo, existen casos reportados⁷⁻¹⁰. Mujais y cols.⁷ publicaron una serie de 18 pacientes hipertensos con proteinuria marcada (por encima de 4,9 g/24 h). Sin embargo, es importante resaltar que este estudio difiere del nuestro en que 10 de los 18 pacientes tenían o hipertensión severa o hipertensión maligna, mientras que en nuestro estudio ésta se ha excluido porque ya es bien conocido que la proteinuria en la hipertensión maligna puede alcanzar niveles francamente nefróticos^{1,11}. Bastante semejante a nuestra serie es el trabajo de Morduchowicz y cols.⁸, quienes reportaron 12 enfermos con hipertensión no maligna, con nefroangiosclerosis comprobada histológicamente y proteinuria entre 1,4 y 14,2 g/24 horas en el momento de la biopsia renal. Recientemente, en un resumen⁹ y en el artículo de Navarte y cols.¹⁰, se ha llamado la atención sobre la asociación entre proteinuria de rango nefrótico, hipertensión esencial y nefroangiosclerosis benigna.

La presentación clínica de nuestros pacientes fue bastante uniforme. Eran individuos moderadamente hipertensos o normotensos que fueron estudiados por proteinuria asintomática que con frecuencia se asociaba a insuficiencia renal moderada y un sedimento de orina no específico. Los 12 pacientes hipertensos evaluados tenían una hipertensión moderada y de fácil control. Sin embargo, siete de ellos presentaron hipertrofia ventricular izquierda, y esto puede sugerir que durante algún lapso de tiempo pueden haber tenido un control subóptimo de la hipertensión¹². Una diferencia importante entre este estudio y los previos es el hecho de que cinco de nuestros pacientes eran normotensos a lo largo de todo el seguimiento. A pesar de esto, tenían claros signos de nefroangiosclerosis en la biopsia renal. Debemos destacar que la existencia de nefroangiosclerosis en la histología no supone que necesariamente exista hipertensión en el contexto clínico. La nefroangiosclerosis puede darse como un proceso de envejecimiento en pacientes con presión sanguínea normal^{13,14}. El engrosamiento de la íntima de las arterias y la arteriosclerosis aumenta con la edad y puede ser independiente de la hipertensión, aunque estos cambios están acelerados por la existencia de una presión sanguínea elevada^{15,16}. Es por ello totalmente posible que nuestros pacientes normotensos tengan nefroangiosclerosis como consecuencia de la edad avanzada y en ausencia de la hipertensión.

Aunque la proteinuria era severa, sólo uno de nuestros pacientes tenía hipoalbuminemia y ninguno edema periférico, lo cual indica que la síntesis de albúmina hepática era capaz de compensar las pérdidas urinarias¹⁷. Esta falta de edema en el síndrome de proteinuria marcada en la nefroangiosclerosis ha sido reportado por otros⁷. Praga y cols.¹⁸ han señalado la interesante posi-

bilidad de que la ausencia de hipoalbuminemia en estados de proteinuria masiva sea un marcador de las patologías caracterizadas por hiperfiltración glomerular, posibilidad que, aplicada al caso que nos ocupa, se discute más adelante. El sedimento urinario podía ser normal o mostrar hematuria microscópica, piuria o ambos. En un estudio previo se reportó que las anomalías del sedimento urinario eran mínimas⁷.

Existen diversas posibilidades que no pueden descartarse con absoluta seguridad. Por ejemplo, ha sido demostrado ampliamente que la renina es capaz de inducir proteinuria masiva en el hombre^{19,20}, y en nuestro estudio los niveles de renina plasmática no se midieron y sólo se descartó con arteriografía la hipertensión renovascular en cuatro de los hipertensos. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la hipertensión renovascular se consideró improbable en el resto de pacientes hipertensos. Al no haberse realizado inmunofluorescencia para cadenas ligeras, existe la posibilidad teórica de que hubiéramos pasado por alto alguna nefropatía para cadenas ligeras. Tal posibilidad parece improbable, sin embargo, ya que ninguno de nuestros pacientes tenía una discrasia de células plasmáticas o un componente proteico monoclonal y faltaban los cambios típicos en el microscopio óptico de la nefropatía por cadenas ligeras. Se podría argumentar que estos pacientes tenían una asociación casual de síndrome nefrótico por lesiones mínimas y nefroangiosclerosis, pero existen algunas razones en contra. La enfermedad de los cambios mínimos se presenta casi de forma invariable con un cuadro clínico florido de síndrome nefrótico, con hipoalbuminemia y edema²¹, y ninguno de nuestros pacientes lo tenía. Una proteinuria aislada, tal como la que tenían nuestros pacientes, sería una forma extremadamente rara de presentación del síndrome nefrótico por lesiones mínimas. La evolución de algunos de nuestros pacientes a insuficiencia renal crónica es también inconsistente para este diagnóstico. De forma similar, dos de los hallazgos histológicos en nuestra serie van en contra de la coincidencia con un síndrome nefrótico por lesiones mínimas, que son: el alto porcentaje de glomérulos esclerosados o isquémicos y particularmente la extensión y severidad de las lesiones vasculares observadas. Es bastante difícil, si no imposible, tener seguridad en descartar la glomerulosclerosis focal y segmentaria en nuestros pacientes. Sin embargo, pensamos que el cuadro clínico, las lesiones arteriales y glomerulares presentes en la biopsia renal y la ausencia de depósitos inmunofluorescentes compatibles con glomerulosclerosis focal y segmentaria son más sugestivos de nefroangiosclerosis. Sin embargo, debe dejarse abierta la posibilidad de que algunos de nuestros pacientes tengan una glomerulosclerosis focal y segmentaria.

El curso clínico de nuestros pacientes es peculiar, ya que la proteinuria persistió en la mayoría a pesar del buen control de la hipertensión y también porque dos pacientes evolucionaron a insuficiencia renal terminal re-

quiriendo hemodiálisis (uno de ellos siempre normotenso), y a insuficiencia renal crónica avanzada en otros dos casos. Estos cuatro pacientes se caracterizaban por la existencia de un relativo alto porcentaje de glomérulos esclerosados en la biopsia renal. También hay que señalar que los pacientes de nuestra serie que evolucionaron a la insuficiencia renal tenían en su conjunto mayor período de seguimiento y en los casos con hipertensión una mayor duración de la misma. Ello abre la posibilidad de que, con un período de seguimiento más prolongado, una mayor proporción de nuestros casos desarrollen insuficiencia renal avanzada. Otros autores también han observado que se producía progresión a grados avanzados de insuficiencia renal en el síndrome de nefroangiosclerosis con proteinuria severa. En un estudio reciente²² sobre 94 pacientes hipertensos moderados que al inicio del control tenían función renal normal se observó un deterioro discreto, pero significativo, de su función renal en el 15 % de los individuos. Este deterioro fue más severo en los que no mostraban buen control de su tensión arterial (incremento creatinina sérica de 4,23 versus 0,67 mg/dl), pero más frecuente en los que sí se obtuvo buen control de la tensión (12 % versus 16 %). De los pacientes con hipertensión leve o moderada reportados por Mujais y cols., uno requirió hemodiálisis⁷. En el trabajo de Morduchowicz y cols., dos de los 12 enfermos con proteinuria y nefrosclerosis benigna fueron a hemodiálisis y siete presentaron deterioro de la función renal⁸. De especial interés es el resumen de Sethi y cols., donde se dice que nueve de 16 pacientes con proteinuria nefrótica, hipertensión esencial y nefroangiosclerosis benigna comprobada histológicamente requirieron diálisis durante el primer año, y que otros tres pacientes evolucionaron a insuficiencia renal terminal en cuatro años⁹. Del mismo modo, en otro trabajo, la función renal empeoró en la mayoría de pacientes durante el seguimiento y tres de los ocho pacientes tuvieron que incluirse en hemodiálisis¹⁰. En nuestros casos y en los reportados previamente, la progresión a insuficiencia renal terminal ocurrió independientemente del buen control de la presión⁸⁻¹⁰.

El mecanismo causante de la proteinuria en la nefroangiosclerosis benigna es desconocido. Sin embargo, es posible que en los pacientes con hipertensión, el incremento de la presión arterial sistémica pueda producir un incremento en la presión hidrostática intracapilar, originando esclerosis mesangial y proteinuria²³. La esclerosis glomerular puede perpetuar este efecto a través de hiperfiltración en las nefronas restantes y predisponiéndolas a tasas de filtración de albúmina anormalmente altas²⁴. La hiperfiltración glomerular en las restantes nefronas podría también proveer una base no inmunológica para explicar por qué algunos de nuestros pacientes progresaron a insuficiencia renal avanzada²⁴.

La teoría de un estado de hiperfiltración glomerular es la hipótesis, a nuestro juicio, más plausible para explicar la proteinuria. Además del contexto clínico y los datos

histológicos hay varios puntos que favorecen esta teoría. El gran predominio de varones de nuestra serie se ve también en los modelos clásicos de hiperfiltración glomerular, como la glomerulosclerosis segmentaria y focal de los monorrenos²⁵. Este predominio de varones podría tener su origen en una mayor ingesta proteica o bien estar condicionado genéticamente²⁶. El condicionamiento genético de la hipertensión intraglomerular puede relacionarse con la tendencia de los negros hipertensos a desarrollar insuficiencia renal^{9,22} y con el hecho de que aparezca insuficiencia renal en individuos normotensos o hipertensos controlados. La ausencia de hipoalbuminemia también favorece la teoría de la hiperfiltración glomerular¹⁸. De acuerdo con esta patogenia, sería teóricamente posible una intervención terapéutica con inhibidores del enzima de conversión para retrasar la evolución de la insuficiencia renal, y ello abre interesantes perspectivas futuras. Al ser el nuestro un trabajo retrospectivo, no hemos podido valorar adecuadamente la influencia del tratamiento en la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal. Existen, sin embargo, datos que indican que la proteinuria *per se* es un factor que puede favorecer la progresión de la insuficiencia renal y que esta evolución puede verse modificada con el empleo terapéutico de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina²⁷ y más recientemente del diltiazem²⁸. Casos como los de esta serie pueden servir para valorar la eficacia de estos agentes para detener la evolución de la insuficiencia renal.

Asimismo, es bien conocido que la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que en nuestros pacientes fue frecuente, desempeñan un papel importante en la patogenia y progresión de las lesiones vasculares y glomerulares^{29,30}, y también aquí se podría intervenir terapéuticamente con hipolipemiantes.

En resumen, creemos que existe un subgrupo de pacientes con nefroangiosclerosis benigna que se presentan con proteinuria intensa en ausencia de lesiones glomerulares específicas y que pueden evolucionar a insuficiencia renal terminal.

Por tanto, la proteinuria intensa en la nefroangiosclerosis benigna puede, en algunos casos, ser indicativa de un mal pronóstico.

Bibliografía

1. Kincaid-Smith P, McMichael J y Murphy EA: The clinical course and pathology of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Quart J Med*, 27:117-153, 1958.
2. Parving HH, Jensen AE, Mogensen CE y Ervin PE: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*, 1:1190-1192, 1974.
3. Humphreys MH y Alfrey AC: Vascular diseases of the kidney. En: Brenner BM, Rector FC (eds.). *The Kidney*, Chapter, 26. Philadelphia, WB Saunders Co., pp. 1196-1200, 1986.
4. Woods JE: Renal function in essential hypertension. *Semin Nephrol*, 3:30-39, 1983.
5. Pillay VKG, Wang F, Gandhi VC, Lee HJ y Dunea G: Uremia from benign hypertension. *S Afr Med J*, 48:953-956, 1974.

6. Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR y Reidenberg MM: N-acetyl-b-glucosaminidase and B₂-microglobulin: Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med*, 143:1183-1185, 1983.
7. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS y Spargo BH: Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol*, 5:190-195, 1985.
8. Morduchowicz G, Bonner G, Ben-Bassat M y Rosenfeld JB: Proteinuria in benign nephrosclerosis. *Arch Intern Med*, 146:1513-1516, 1986.
9. Sethi K, Zonozi SM, Diamond LH, Curreri R, Sabnis S y Antonovych T: Nephrotic proteinuria in essential hypertension. *Kidney Int (Abstract)*, 27:200, 1985.
10. Narvarte J, Prive M, Saba SH y Ramirez G: Proteinuria in hypertension. *Am J Kidney Dis*, 10:408-416, 1987.
11. Pillay VKG, Schwartz FD y Kark RM: Proteinuria in malignant hypertension. *Lancet*, 2:1263-1264, 1968.
12. Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP y Gifford RW: Electrocardiogram in evaluation of resistance of antihypertensive therapy. *Arch Intern Med*, 137:1125-1129, 1977.
13. Heptinstall RH: *Pathology of the kidney*. Boston, Ed. Little Brown and Co., pp. 121-162, 1974.
14. Moritz AT y Oldt MR: Arteriolosclerosis in hypertensive and non hypertensive individuals. *Am J Pathol*, 13:679-728, 1937.
15. Kasiske BL: Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int*, 31:1153-1159, 1987.
16. Smith JP: Hyaline arteriolosclerosis in the kidney. *J Pathol Bacteriol*, 69:147-168, 1955.
17. Walker WA, Lowman JT y Hong RA: Measuring albumin turnover rates in patients with hypoproteinemia. A Microtechnique. *Am J Dis Child*, 125:51-54, 1973.
18. Praga M, Andrés A, Morales JM, Romero JC y Rodicio JL: Massive proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 37:261, 1990.
19. Montoliu J, Botey A, Torras A, Danell A y Revert L: Renin induced massive proteinuria in man. *Clin Nephrol*, 11:267-271, 1979.
20. Eiser AR, Katz SM y Swartz C: Reversible nephrotic range proteinuria with renal artery stenosis: A clinical example of renin-associated proteinuria. *Nephron*, 30:374-377, 1982.
21. Couser WG: Glomerular disorders. En: Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*, 17 ed., Chapter 80. Philadelphia, WB Saunders Co., pp. 568-589, 1985.
22. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA y Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *New Engl J Med*, 320:684-688, 1989.
23. Hostetter TH, Olson SL, Rennke HC y cols.: Hyperfiltration in remnant nephrons. A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.
24. Brenner BM: Haemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23:647-655, 1983.
25. Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Donini U y Pasquali S: Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int*, 24:649-655, 1983.
26. Weening JJ, Beukers JJB, Grond J y Elema JD: Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 29:789-798, 1986.
27. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med*, 111:503-616, 1989.
28. Bakris GL: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 112:707-708, 1990.
29. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis. *Am J Nephrol*, 8:261-271, 1988.
30. Moorhead JF, El Nakos M, Chan MK y Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*, 2:1309-1310, 1982.

Agradecimientos:

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto SM 90-003 de la Dirección General de Investigaciones Científica y Técnica.