

# Insuficiencia renal progresiva en la hipertensión arterial esencial

J. Montoliu, B. País, X. M. Lens, M. J. Panadés\* y J. Ramos\*

Servicio de Nefrología. \* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad de Lleida.

## Introducción

Las alteraciones renales se cuentan entre las principales complicaciones viscerales de la hipertensión. En diversos registros de enfermos renales se reconoce a la hipertensión y la nefroangiosclerosis como una de las causas más importantes de insuficiencia renal crónica terminal (tabla I). Sin embargo, a estos datos se pueden plantear algunas objeciones. En primer lugar, no se distingue entre nefroangiosclerosis benigna y maligna, cuando es bien sabido que su comportamiento clínico por lo que se refiere a la insuficiencia renal es bien distinto. En segundo lugar, casi nunca se hace referencia a la posibilidad de una enfermedad aterosclerótica de las arterias renales. Finalmente, la objeción más importante es que muchos de estos enfermos no han sido biopsiados y, por consiguiente, no puede excluirse la posibilidad de una nefropatía parenquimatosa, glomerular o no, que sea responsable de la hipertensión y no al revés. Es el caso clásico en Medicina del dilema sobre si viene antes el huevo o la gallina. Por estos motivos, la relación entre hipertensión arterial e insuficiencia renal es a menudo confusa y se presta a interpretaciones incorrectas. Intentaremos aquí ofrecer una actualización del tema utilizando marcos conceptuales concretos.

## Insuficiencia renal en la hipertensión maligna

La insuficiencia renal es un componente fundamental del síndrome de hipertensión maligna, junto con las cifras elevadas de tensión arterial, la retinopatía hipertensiva grado III o IV y la posible repercusión visceral en los órganos. Aunque es difícil decir cuál es el grado medio de insuficiencia renal de estos pacientes en el momento del diagnóstico, nuestra experiencia personal y la de otros autores<sup>5-8</sup> indica que la mayoría tienen insuficiencia renal de moderada a grave, que puede precisar tratamiento con

**Tabla I.** Hipertensión y nefroangiosclerosis como causa de insuficiencia renal crónica terminal

Registro	Referencia	Año	Porcentaje de pacientes
SEN .....	(1)	1986	10,2
EDTA-ERA .....	(2)	1987	9,8
Enfermos renales de Cataluña	(3)	1991	13
Estados Unidos .....	(4)	1986	17

diálisis. Hay una pequeña proporción de enfermos (quizás un 10 %) que en el momento del diagnóstico tienen una función renal normal o mínimamente alterada, pero la norma es que exista insuficiencia renal y que, sin tratamiento, ésta progresa hacia la uremia terminal.

## Insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis benigna

Si consideramos hipertensión benigna aquella que no se acompaña de una retinopatía hipertensiva de grado III o IV y que, en caso de ser examinados histológicamente los riñones, no encontramos las lesiones vasculares típicas de la hipertensión maligna, como son la necrosis fibrinoide o la endarteritis proliferativa, nos daremos cuenta de que su relación con la insuficiencia renal es mucho menos clara que en el caso de la hipertensión acelerada. Del grupo de enfermos en los que su hipertensión no se maligniza y siguen en su fase «benigna», pero mueren de daño causado por la hipertensión en los órganos diana, resulta que la muerte se debe casi siempre a enfermedad cardíaca o accidente vascular cerebral, y en menos de un 10 % de casos la muerte es causada por uremia. Sin embargo, la mayoría de estas series son antiguas, de hace más de cuarenta años<sup>9</sup>, y no disponemos de estudios recientes y serios que relacionen hipertensión benigna e insuficiencia renal. En textos clásicos se menciona que la incidencia de insuficiencia renal avanzada atribuible a hipertensión arterial esencial benigna, sin una fase acelerada, puede llegar a ser del 10 %<sup>10</sup>.

A pesar de esto, el criterio general es que la insuficien-

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

cia renal en la nefroangiosclerosis benigna suele ser discreta<sup>11</sup>.

### **La hipertensión secundaria a nefropatías parenquimatosas y confundida con hipertensión esencial**

Una gran variedad de enfermedades del parénquima renal se acompañan de hipertensión. A menudo sucede que la hipertensión aparece precozmente en el curso de la enfermedad, antes de que aparezcan otros signos o síntomas de nefropatía, y si no se hacen determinaciones analíticas de creatinina, proteinuria, sedimento urinario, etcétera, se acostumbra a dar la hipertensión como «esencial» y limitarse a tratarla. Esta situación es extraordinariamente frecuente sobre todo en los primeros niveles de la atención sanitaria. Cuando la nefropatía ha avanzado inexorablemente y el enfermo se presenta con insuficiencia renal avanzada, la única historia previa que podemos obtener es la de hipertensión. Entonces lo más fácil es catalogar al enfermo de «nefroangiosclerosis», olvidando que puede tener toda una serie de enfermedades glomerulares, intersticiales o quísticas. Conviene señalar que hay enfermedades glomerulares muy prevalentes en nuestro ambiente que tienen una particular tendencia a presentarse como hipertensión aislada, como es el caso de la nefropatía IgA<sup>12</sup>. Todo ello hace que exista la posibilidad de haber sobreestimado la verdadera incidencia de nefroangiosclerosis benigna como causa de insuficiencia renal crónica terminal, pero esto es difícil de demostrar con los datos de los que actualmente se dispone.

### **El síndrome proteinuria intensa-insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis benigna**

Como hemos visto, la nefroangiosclerosis benigna no se caracteriza habitualmente por proteinuria intensa ni por una marcada tendencia a evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, en los últimos años se ha identificado cada vez con mayor claridad un subgrupo de pacientes con nefroangiosclerosis benigna comprobada histológicamente, que se presentan clínicamente con proteinuria intensa, incluso de rango nefrótico, y pueden evolucionar con bastante rapidez a la uremia terminal. Las primeras descripciones de este síndrome fueron hechas por Pillay y colaboradores en 1974<sup>13</sup>, pero se le ha prestado particular atención a partir de las series publicadas de 1985 en adelante en Estados Unidos<sup>14-16</sup> e Israel<sup>17</sup>. Recientemente nosotros publicamos la que creemos es la serie más amplia de la literatura<sup>18</sup>, con 17 pacientes, que actualmente hemos ampliado a 23. Probablemente este síndrome sea más frecuente de lo que comúnmente se cree, como corroboran tres comunicaciones presentadas en el Congreso de la EDTA-European Renal Association celebrado en Rimini (Italia) en 1991<sup>19, 20</sup>.

Clinicamente el síndrome puede resumirse así: se trata generalmente de hombres de mediana edad con hipertensión moderada de larga evolución y retinopatía grado I-II. Se presentan con proteinuria intensa, superior a los 2 g/24 horas y muchas veces de rango nefrótico. A pesar de ello, la albúmina sérica acostumbra a ser normal y no tienen edema periférico. Más del 70 % tienen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, y son muy frecuentes las manifestaciones de arteriosclerosis asociada en forma de cardiopatía isquémica o trombosis cerebral. En el momento del diagnóstico, la función renal puede estar alterada, con creatininas séricas medias de 2-3 mg/100 ml. La biopsia renal muestra los cambios clásicos de la nefroangiosclerosis «benigna»: degeneración hialina de la pared vascular, hiperplasia fibrosa, engrosamiento intimal no proliferativo y disminución del calibre de la luz vascular. No hay necrosis fibrinoide ni endarteritis proliferativa. Los glomérulos son normales o pueden mostrar diversos grados de esclerosis segmentaria o global. Puede haber fibrosis intersticial y atrofia tubular. La inmunofluorescencia es uniformemente negativa. En conjunto, la biopsia demuestra ausencia de enfermedad glomerular primitiva y cambios marcados de nefroangiosclerosis.

La evolución es variable. Mientras algunos enfermos se mantienen estables, otros, entre el 30-50 %, evolucionan a la insuficiencia renal crónica terminal en períodos relativamente cortos de tiempo (menos de cinco años). Un dato constante en todas las series es que la evolución hacia la uremia terminal ocurre independientemente del control de la tensión arterial, y, por otra parte, el síndrome puede darse en enfermos normotensos<sup>18</sup>. En estos casos, los cambios de nefroangiosclerosis serían debidos al proceso de envejecimiento<sup>22</sup>. La tabla II resume las principales características del síndrome.

Desde su publicación en 1991<sup>18</sup> hemos podido ampliar la serie propia de 17 a 23 pacientes. Tras un tiempo medio de seguimiento de cuarenta y cinco meses, 11 de estos enfermos están en diálisis.

El mecanismo de la proteinuria intensa y las lesiones renales en este síndrome no se conoce con exactitud, pero probablemente intervengan uno o varios de los factores que se exponen a continuación.

**Tabla II.** Principales características del síndrome proteinuria intensa-insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis

1. Predominio en sexo masculino.
2. Historia de hipertensión moderada (retinopatía grado I-II).
3. Proteinuria > 2 g/24 h.
4. Ausencia de hipoalbuminemia o edema.
5. Hiperlipemia frecuentemente asociada (75 %).
6. Clínica de arteriosclerosis coronaria o cerebral asociada.
7. Insuficiencia renal moderada en el momento del diagnóstico.
8. Nefroangiosclerosis benigna en la biopsia renal.
9. Ausencia de hipertensión maligna.
10. Ausencia de glomerulopatía primitiva.
11. Evolución a uremia terminal (30-50 %).

**Mecanismos de la lesión renal en la hipertensión arterial**

La hipertensión sistémica resulta en un aumento de la presión hidráulica transglomerular, es decir, produce hipertensión glomerular, que juega un papel fundamental en la progresión de la lesión renal a través de varios mecanismos, cuyo efecto final es contribuir a la lesión estructural renal en forma de esclerosis glomerular (fig. 1).

El aumento de presión hidráulica glomerular facilita la liberación de sustancias vasoactivas como el tromboxano por parte de las células endoteliales y su interacción con las plaquetas<sup>23</sup>. También hace que aumente el depósito de lípidos en el glomérulo. A este respecto hay que señalar que existen muchas analogías entre el proceso patobiológico de la arteriosclerosis y el de la glomerulosclerosis<sup>24</sup>. Hay que recordar que muchos enfermos hipertensos, y en particular los que muestran una mayor tendencia a progresar hacia la insuficiencia renal, presentan hi-

perlipemia<sup>18</sup>. La hiperlipemia puede ser, a través del depósito intraglomerular de lípidos, uno de los factores que contribuyen a la enfermedad renal progresiva<sup>25</sup>, tema que es objeto de investigación desde hace algunos años.

La proteinuria *per se* puede igualmente contribuir a la progresión de la insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis, particularmente en el antes referido síndrome de proteinuria intensa-insuficiencia renal. Como ocurre en casi todas las enfermedades glomerulares, la intensidad de la proteinuria influencia adversamente el pronóstico en cuanto a la conservación de la función renal<sup>26</sup>. El mecanismo íntimo de esta acción está por dilucidar, pero el aumento del «tráfico» de proteínas puede ser tóxico para las células mesangiales y epiteliales del glomérulo, así como para las células tubulares. Asimismo, la proteinuria favorece indirectamente la hiperlipemia y la hiperagregabilidad plaquetaria<sup>26</sup>.

Probablemente, el mecanismo de la lesión renal en la nefroangiosclerosis no sea único y existan varias alteracio-

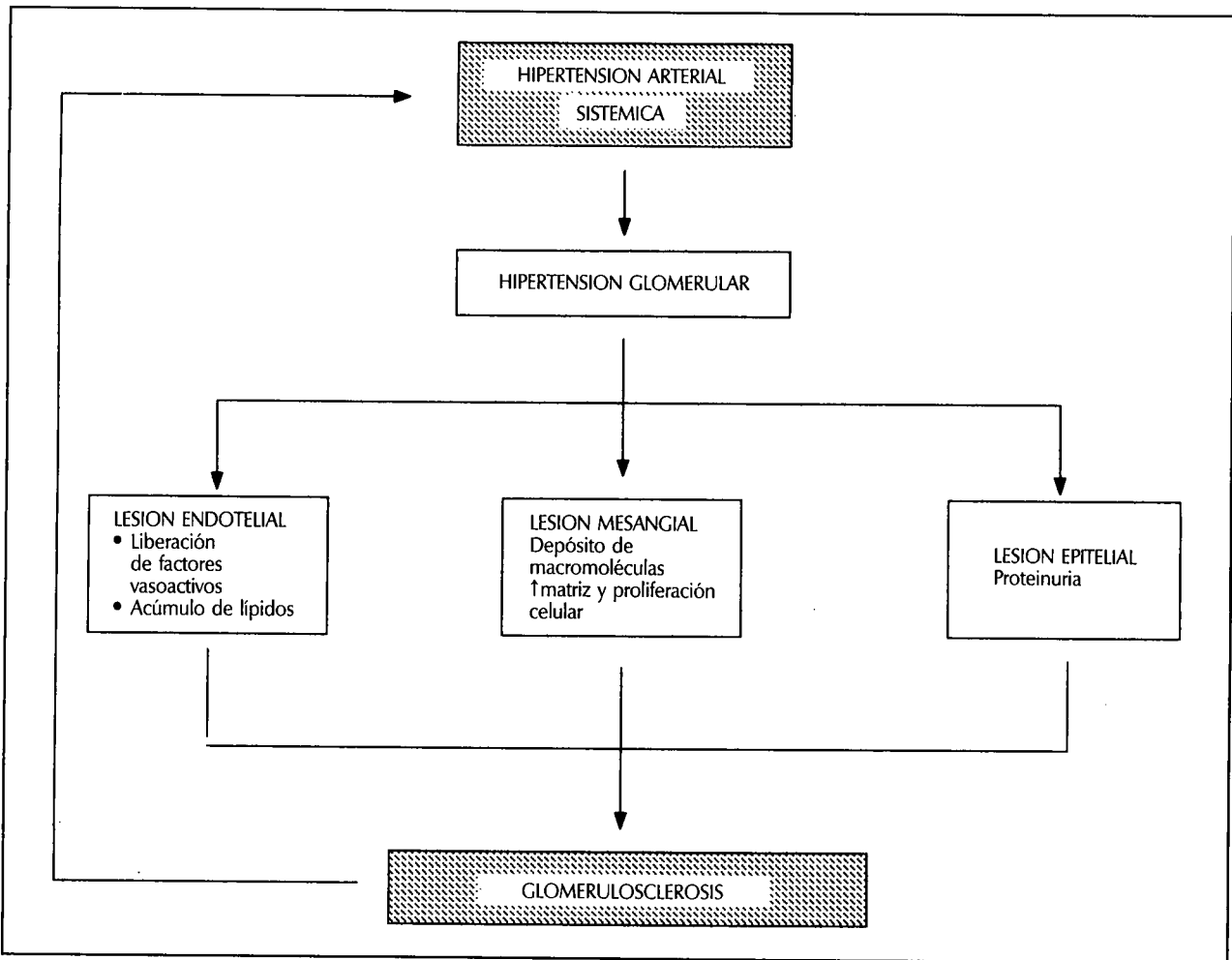


Fig. 1.—Mecanismos de lesión renal en la hipertensión esencial.

nes que actúen conjuntamente para activar las vías de progresión de la insuficiencia renal<sup>27</sup>.

### Intervención terapéutica

El efecto beneficioso del tratamiento dependerá de su capacidad para controlar la hipertensión glomerular, que juega un papel central en la perpetuación del mecanismo de progresión de la insuficiencia renal.

En este número monográfico se tratan extensamente las diversas formas de tratamiento que se están intentando actualmente para evitar el deterioro paulatino de la función renal, por lo que aquí sólo haremos referencia a aspectos relacionados con la nefroangiosclerosis.

Está bien establecido que en la hipertensión acelerada el control tensional adecuado se acompaña a menudo de una mejora de función renal<sup>28</sup>, pero en el caso de la nefroangiosclerosis «benigna», y también en otras nefropatías, está menos claro que el control de la hipertensión arterial influye en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal<sup>29</sup>. De hecho, una de las características del antes mencionado síndrome de proteinuria intensa-insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis benigna es su tendencia a empeorar a pesar de un buen control de la presión arterial<sup>16-20</sup>.

Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden reducir la proteinuria<sup>30</sup>, y existen indicios de que puedan detener la disminución progresiva del filtrado glomerular<sup>31</sup>. Sin embargo, hay que ser prudente en la valoración de la utilidad de estas drogas para detener la progresión de la insuficiencia renal, porque los datos actuales son sólo preliminares y se requiere más experiencia y series más amplias.

La implicación de los lípidos en la progresión de la insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis ofrece la posibilidad de intervenir con hipolipemiantes. Experimentalmente se ha comprobado que la lovastatina mejora el desarrollo de glomerulosclerosis y uremia en el síndrome nefrótico con hipercolesterolemia<sup>31</sup>. Sin embargo, en algún estudio la lovastatina ha producido toxicidad hepática y renal en ratas con síndrome nefrótico<sup>32</sup>.

En el hombre no hay datos que permitan obtener las mismas conclusiones, a pesar de estudios preliminares que parecen indicar que la adición de simvastatina a los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina tiene un efecto favorable al enlentecer el ritmo de progresión de la insuficiencia renal<sup>33</sup>. Queda aún por demostrar que el tratamiento con hipolipemiantes tenga un efecto consistentemente positivo deteniendo la evolución a la uremia terminal.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda de la Sra. M.<sup>a</sup> Teresa Plana en la preparación del manuscrito.

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

### Bibliografía

1. García García M y Vallés Prats M: Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante en España (1986). *Nefrología*, 8 (Supl. 2):1-11, 1988.
2. Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe, XIX, 1988. *Nephrol Dial Transplant*, 4 (Supl. 4):5-29, 1989.
3. Registre de Malalts Renal de Catalunya. Informe estadístic 1991. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.
4. Blythe WB y Maddux FW: Hypertension as a causative diagnosis of patients entering renal disease programs in the United States from 1980 to 1986. *Am J Kidney Dis*, 18:33-37, 1991.
5. Montoliu J: Hipertensión maligna o acelerada. *Cardiovasc Rev Reports* (ed. esp.), 4:41-45, 1983.
6. Rivera F, Samper P, Daniel A, González C, Giménez E y Olivares J: Hipertensión maligna. Estudio de 86 casos. *Nefrología*, 6:69-80, 1986.
7. Rivera Hernández F y Samper Ots P: Nefroangiosclerosis. *Hipertensión*, 6:149-156, 1989.
8. Kincaid-Smith P: Malignant hypertension: mechanisms and management. *Pharmacol Ther*, 9:245-269, 1980.
9. Smith DE, Odel HM y Kemohan JW: Causes of death in hypertension. *Am J Med*, 9:516-523, 1980.
10. Papper S y Vaamonde CA: Nephrosclerosis. En *Diseases of the Kidney*. Strauss MB, Welt CG (eds.). Little, Brown, Boston, pp. 735-768, 1971.
11. Badr KF y Brenner BM: Vascular injury to the kidney. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Capítulo 230, 12.<sup>a</sup> edición. McGraw-Hill. Nueva York, pp. 1192-1196, 1991.
12. Subias R, Botey A, Damell A, Montoliu J y Revert L: Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 27:1-7, 1987.
13. Pillay VKG, Wang F, Gandhi VC, Lee HJ y Dunea G: Uremia from benign hypertension. *S Afr Med J*, 48:953-956, 1974.
14. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS y Spargo BH: Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol*, 5:190-195, 1985.
15. Sethi K, Zonozi SM, Diamond LH, Currier R, Sabnis S y Antonovych T: Nephrotic proteinuria in essential hypertension. *Kidney Int* (abstract), 27:200, 1985.
16. Navarte J, Prive M, Saba SH y Ramirez G: Proteinuria in hypertension. *Am J Kidney Dis*, 10:408-416, 1987.
17. Morduchowicz G, Bonner G, Ben Bassat M y Rosenfeld JB: Proteinuria in benign nephrosclerosis. *Arch Intern Med*, 146:1513-1516, 1986.
18. Montoliu J, Torras J, Campistol JM, Darnell A, Panadés MJ y Ramos J: Proteinuria intensa e insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis «benigna». *Nefrología*, 11:30-39, 1991.
19. Innes A, Hinwood M, Morgan AG y Burden RP: Benign hypertensive nephrosclerosis proteinuria and progression of renal failure XXVIIIth Congress of the EDTA-European Renal Association. Rimini (Italia). Libro de Abstracts, p. 39, 1991.
20. Innes A, Burden RP, Johnston P, Morgan AG y Davison AM: Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of biopsy. XXVIIIth Congress of the EDTA-European Renal Association. Rimini (Italia). Libro de Abstracts, p. 39, 1991.
21. McClelland P, Curtis J, Yakoob M, Williams PS, Patterson D, Rugman F, Hay C, McDicken I y Bone JM: Hypertensive nephrosclerosis and progression of renal failure. XXVIIth Congress of the EDTA-European Renal Association. Rimini (Italia). Libro de Abstracts, p. 78, 1991.
22. Kasiske BL: Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int*, 31:1153-1159, 1987.
23. Lüscher TF, Diederich D, Weber E, Vanhoutte PM y Bühler FR: Endothelium-dependent responses in carotid and renal arteries of normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 11:573-578, 1988.
24. Diamond JR: Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int*, 39 (Supl. 31):S29-S34, 1991.

25. Moorhead JF: Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int*, 39 (Supl. 31):S35-S40, 1991.
26. Cameron JS: Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol*, 10 (Supl. 1):81-87, 1990.
27. Montoliu J y Lens XM: La progresión de la insuficiencia renal (editorial). *Nefrología*, 11:4-6, 1991.
28. Mroczek WJ, Davidov M, Gavrilovich L y Finnerty F: The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation*, 40:893-904, 1969.
29. Frohling PT, Kurpki F, Kokot F, Vetter K, Kaschube I y Lindenau K: What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S106-S109, 1989.
30. Heeg JE, Dejong PE, Van Der Hem GK y De Zeeuw D: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 32:78-83, 1987.
31. Reisch C, Mann J y Ritz E: Conversion enzyme inhibitors in the antihypertensive treatment of patients with renal failure. *Dtsch Med Wochenschrift*, 33:1249-1252, 1987.
32. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors. Current experience and future directions. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
33. Harris KPG, Purkerson ML, Yates J y Klahr S: Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 15:16-23, 1990.
34. Joven J, Vilella E, Camps J, Masana, Turner PR, Simó JM y Villabona J: Toxicity of lovastatin in rats with experimentally induced nephrotic syndrome. *Nephron*, 56:399-404, 1990.
35. Bazzato G y Toffoletto PP: Proteinuria + hyperlipidemia: Two major risk factors in the progression of renal diseases. Abstracts. XXVIII Congress EDTA-European Renal Association. Rimini (Italia), p. 75, 1991.