

¿Las alteraciones histológicas sugestivas de nefroesclerosis aparecen con la edad en sujetos sanos?

The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. *Ann Intern Med* 2010;152:561-7.

Análisis crítico: **B. Diez**

Sección de Nefrología. Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

NefroPlus 2010;3(3):45-8

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Oct.10680

■ Tipo de diseño y ámbito

Estudio transversal, realizado en la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota), con 1.203 biopsias renales de donantes sanos para trasplante renal de vivo, obtenidas entre el 10 de mayo de 1999 y el 4 de febrero de 2009.

■ Pacientes

Se identificaron 1.221 donantes vivos de riñón a los que se había realizado biopsia renal de injerto durante la intervención, tras las anastomosis vascular y ureteral. Se excluyeron 18 muestras en las que sólo se había obtenido médula renal, de modo que se analizaron 1.203 biopsias.

Se excluyeron previamente aquellos candidatos potenciales con un filtrado glomerular (FG) medido (por aclaramiento de iotalamato no marcado) inferior al percentil 5º esperado para la edad, microalbuminuria positiva (>30 mg/día), diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa. Los donantes hipertensos se admitieron si su hipertensión arterial (HTA) se mantenía controlada con un tratamiento mínimo (menos de 2 fármacos, siendo uno de ellos un diurético tiazídico).

■ Variables a estudio

Se dicotomizaron las alteraciones histológicas según su presencia o ausencia.

Se recogieron variables demográficas, índice de masa corporal (IMC), variables relativas a la función renal (creatinina sérica, FG estimado mediante la fórmula MDRD abreviada, FG medido mediante aclaramiento de iotalamato, proteinuria y excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas), niveles de glucosa, ácido úrico y lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol).

Se realizó monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) durante 18 horas, con registros cada 10 minutos durante el período diurno y cada 20 durante el nocturno.

■ Variables de resultado

Principal:

- Determinar si la presencia de nefroesclerosis (definida por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos histológicos: glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis), se incrementa con la edad.

Secundarias:

- Determinar si la presencia de nefroesclerosis se relaciona con el deterioro de la función renal que se produce con la edad.
- Determinar si la presencia de nefroesclerosis se relaciona con factores de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC).

■ Análisis estadístico

Se analizaron las distintas variables por grupos de edad (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 y 70-77 años). El modelo multivariante incluyó edad, sexo, excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas, presión arterial nocturna en la MAPA, presencia de HTA, historia familiar de ERC terminal, IMC, colesterol, glucosa y ácido úrico. Se analizó la reproducibilidad del estudio histológico mediante el estadístico kappa (κ) en un subgrupo con biopsia repetidas.

■ Ética y registro

El estudio clínico fue aprobado por la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota). Se excluyeron aquellos donantes que rechazaron dar su autorización para participar en estudios de investigación.

■ Promoción

El estudio fue financiado por los National Institutes of Health, National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Disorders, aunque dichas instituciones no participaron en el diseño ni en su publicación. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal

Se analizaron 1.203 biopsias con una media de 20 ± 9 glomerulos por corte. La edad media de los donantes fue 44 ± 11 años, un 42% eran varones y un 93% de raza caucásica. La cifra media de creatinina fue de $0,89 \pm 0,16$ mg/dl, el FGR medido 104 ± 17 ml/min/1,73 m² y la excreción urinaria de albúmina $6,2 \pm 9,2$ mg/día.

Variables del estudio

La presencia de nefroesclerosis se incrementó de forma significativa con la edad, y la exclusión de los individuos hipertensos sólo disminuyó ligeramente la prevalencia de nefroesclerosis (tabla 1).

El ajuste por sexo, excreción urinaria de albúmina, filtrado glomerular y presencia de hipertensión no modificó el incremento progresivo de nefroesclerosis asociado a la edad.

El FG medido descendió $6,3$ ml/min/1,73 m² con cada década de edad ($r = -0,42$; $p < 0,0001$), pero tampoco se demostró relación entre dicho deterioro y la presencia de nefroesclerosis.

Tras ajustar la muestra por edad y sexo, la presencia de nefroesclerosis se asoció con la excreción urinaria de albúmina ($p = 0,010$), la presión arterial nocturna ($p = 0,019$ para la sistólica y $p = 0,002$ para la diastólica), y la presencia de HTA ($p = 0,020$). No se encontró asociación significativa con la presencia de un FG estimado (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² ($p = 0,75$).

Validez y reproducibilidad del estudio histológico

Para evaluar la validez del estudio histológico, un investigador revisó de manera aleatoria las muestras de los 19 donantes más jóvenes y los 19 de mayor edad (método ciego simple). La proporción de nefroesclerosis en la reevaluación fue idéntica a la del estudio inicial.

Para evaluar la reproducibilidad del estudio histológico, se estudiaron biopsias seriadas en los receptores ABO incompatibles a los que se les realizó biopsia del injerto de protocolo a las 3 semanas del trasplante. La evidencia fue modesta ($\kappa = 0,35$; $p = 0,007$).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En adultos sanos existe una relación continua e independiente entre la edad y la presencia de lesiones histológicas de nefroesclerosis. Las diferencias en la excreción urinaria de albúmina, el nivel de presión arterial o el FG no explican por sí mismas este incremento.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefroesclerosis. Factores de riesgo en enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Trasplante renal. Donantes de vivo. Biopsia renal.

Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de recomendación: Débil.

■ **Tabla 1**

Prevalencia de nefroesclerosis, ajustada por grupos de edad

Grupo de edad (años)	Prevalencia, % (IC 95%)	Prevalencia tras la exclusión de los hipertensos, % (IC 95%)
18-29	2,7 (1,1-6,7)	2,7 (1,1-6,7)
30-39	16 (12-20)	15 (12-20)
40-49	28 (24-32)	26 (22-31)
50-59	44 (38-50)	42 (36-49)
60-69	58 (47-67)	55 (44-66)
70-77	73 (43-90)	75 (41-93)
Total	28 (25-30)	26 (24-29)

COMENTARIOS DE LA REVISORA

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, con revisión de las variables de forma retrospectiva, y con ausencia de seguimiento. Este tipo de diseño, pese a que la metodología sea adecuada, no parece apropiado para la investigación causal de los factores que favorecen la progresión de la nefroesclerosis.

El estudio aporta evidencias consistentes de la fuerte relación que existe entre la edad y el hallazgo de nefroesclerosis en sujetos sanos. Dicha asociación ya estaba descrita previamente en pacientes con enfermedad renal¹, aunque el tamaño muestral de este trabajo es muy superior al de otras publicaciones con biopsias renales. Sin embargo, la muestra elegida no es realmente representativa de la población con ERC, pues en su mayoría se trata de sujetos sanos que no tienen enfermedad renal reconocible ni comorbilidad cardiovascular, excepto HTA ligera en el 6% de los casos. Los autores justifican la necesidad del estudio por la ausencia de análisis histológicos en individuos con función renal normal y sin factores de riesgo de ERC.

Otra interesante observación del estudio es la confirmación del descenso del FG medido por aclaramiento de iotalamato con la edad, fenómeno ya descrito por el mismo grupo², que utiliza este método para evaluar la función renal de los potenciales donantes renales, desechando aquellos por debajo del percentil 5º ajustado para la edad.

El hallazgo más inesperado fue que el descenso de la función renal con la edad no explica la presencia de nefroesclerosis. Sin embargo, esta falta de relación no debe generalizarse. Sólo es posible aceptarla para la población estudiada, que era relativamente joven (edad media 44 años) y «especialmente sana», puesto que los casos fueron seleccionados con criterios muy estrictos para ser donantes de vivo. La consideración de ERC a partir de un FG estimado $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, es discutible, ya que los mismos autores restan validez al FG estimado mediante fórmulas en sujetos con función renal normal.

Otra posible limitación del estudio puede tener relación con la consideración histológica del término nefroesclerosis. Tradicionalmente se ha reconocido que la nefroesclerosis es un proceso que afecta fundamentalmente a la microvasculatura pleglomerular. Se produce una hialinosis de las arteriolas aferentes con disminución de la luz vascular. Esta alteración provoca secundariamente isquemia glomerular (retracción del ovillo, esclerosis focal o global) y, en algunas zonas, fibrosis intersticial y atrofia tubular³. Los autores equiparan la importancia de las lesiones de las arterioloesclerosis con las del resto de estructuras. Quizá la definición de nefroesclerosis se debería haber realizado basándose sobre todo en la intensidad de las lesiones vasculares. No sabemos si este modo de

aproximación al concepto histológico del proceso habría producido resultados diferentes.

Otra posible limitación del estudio es la ausencia de análisis de la relación de la raza con el hallazgo de nefroesclerosis. Aunque el 93% de los individuos de la muestra eran de raza caucásica, no se ofrece información sobre la contribución de la pequeña proporción de sujetos afroamericanos en los resultados finales, cuando es conocido que la gravedad de las alteraciones renales es mayor en esta población⁴.

CONCLUSIONES DE LA REVISORA

Parece claro que la presencia de lesiones histológicas sugestivas de nefroesclerosis se relaciona sólo con la edad en sujetos sanos con función renal normal, por lo que podrían ser parte de las consecuencias del envejecimiento, por los fenómenos degenerativos. Sin embargo, esta afirmación debe ser aplicada con reserva para la población general en la que sí pueden estar presentes otros factores no bien representados en el presente trabajo, como la presencia de ERC, HTA y factores genéticos, raciales y metabólicos.

NOTAS METODOLÓGICAS

La validez del estudio histológico se basa en el método simple ciego mediante la reevaluación de biopsias seleccionadas por otro patólogo. Sin embargo, el primer análisis es el realizado de rutina en el estudio de los donantes, y no se hace una lectura sistemática y uniforme diseñada expresamente para este estudio. Los autores reconocen que la descripción de las muestras habitualmente siguió la clasificación de 1997 de Banff, pero en aquellos casos en que el informe era meramente descriptivo se asignó una escala según la gravedad de las lesiones. Además, reconocen cierto sesgo de observador, ya que los patólogos desconocían la identidad del donante, pero no la del receptor, así como su relación (padre-hijo...), con lo que podrían haber deducido la edad del donante. Por otra parte, se atribuye la modesta reproducibilidad del estudio a que la media de glomérulos por corte era significativamente menor en la biopsia percutánea diferida (15 frente a 21; $p < 0,001$).

NOTAS CLÍNICAS

Es sabido que la hialinosis de las arteriolas aferentes es la lesión microscópica más característica de la nefroesclerosis, y es similar a las alteraciones que se observan en sujetos de edad avanzada⁵. Hasta la fecha, dado que el diagnóstico de nefroesclerosis se realiza habitualmente sin soporte histológico, los estudios con biopsias renales son escasos y con pe-

queños tamaños muestrales, de ahí la importancia del trabajo que comentamos.

Su relación causal con la HTA esencial es todavía objeto de debate, y el estudio que comentamos tampoco aporta evidencias sobre si las alteraciones estructurales renales podrían preceder a la HTA. Por la propia naturaleza del diseño transversal, no ofrece datos sobre los posibles factores de riesgo de la nefrosclerosis, ni sobre los marcadores pronósticos que puedan favorecer la progresión de la misma. Además, sabemos que en raza afroamericana la nefrosclerosis es más frecuente y agresiva, y recientemente se ha establecido el papel de diversos polimorfismos del gen *MYH9* en su desarrollo en esa población⁶, por lo que existen datos que apuntan a que podría tratarse de una enfermedad primitiva renal.

Por todo ello, parecen necesarios más estudios histológicos de diseño prospectivo para confirmar el efecto de la edad sobre el desarrollo de nefrosclerosis, sumado a otros factores como la raza, el sexo, los polimorfismos genéticos, la proteinuria, el grado de función renal, de comorbilidad cardiovascular asociada, y de HTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:517-23.
2. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:112-9.
3. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 207-221.
4. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002; 62:172-80.
5. Hill GS, Heudes D, Jacquot C, Gauthier E, Bariéty J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006;69:823-31.
6. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (*MYH9*) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75:736-45.