

# TREBALL DE RECERCA

Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

---

**PROTEINURIA DE RANGO NEFRÓTICO Y NEFROANGIOSCLEROSIS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DIFERENCIALES**

---

Setembre 2011

**Autor:** Nàdia Martín Alemany

**Director:** Jaume Almirall Daly

## ÍNDICE

Resumen .....	1
Resum (versió en català) .....	2
Introducción .....	3
Objetivo .....	4
Material y métodos .....	4
Descripción del estudio .....	4
Selección de los casos .....	4
Criterios histológicos.....	4
Criterios clínicos .....	5
Selección de los controles .....	5
Recogida de datos .....	5
Método estadístico .....	6
Resultados.....	7
Características de los pacientes con NAS-HTA .....	7
Características de los controles.....	8
Características diferenciales.....	9
Discusión .....	10
Conclusiones .....	13
Anexos-Figuras .....	14
Anexos-Tablas.....	17
Anexos 1-CERTIFICADO DEL DIRECTOR.....	19
Bibliografía.....	20

## Resumen

---

La proteinuria de rango nefrótico (>3g/24h) suele considerarse secundaria a una enfermedad glomerular. Coincidiendo con otros autores hemos observado que algunos pacientes con biopsias renales indicadas por proteinuria nefrótica han sido diagnosticados de nefroangioesclerosis hipertensiva (NAS-HTA). Presentamos un estudio retrospectivo en el que describimos las características clínicas y evolutivas de estos pacientes en comparación con pacientes con proteinuria de rango nefrótico por otras etiologías.

Concluimos que deberíamos incluir la NAS-HTA en el diagnóstico diferencial de la proteinuria de rango nefrótico. La ausencia de edemas y la albúmina normal pueden ser un indicador clínico diferenciador con otras patologías que cursan con proteinuria de rango nefrótico que pueden ser de ayuda ante cuando la decisión de realizar una biopsia renal es controvertida.

---

**Palabras clave:** nefroangiosclerosis, proteinuria, nefrótico

## **Resum (versió en català)**

---

La proteïnúria de rang nefròtic (>3g/24h) sol considerar-se secundària a una malaltia glomerular. Coincidint amb altres autors hem observat que alguns pacients amb biòpsies renals indicades per proteïnúria de rang nefròtic han estat diagnosticats de nefroangiosclerosi hipertensiva (NAS-HTA). Presentem un estudi retrospectiu en el qual descrivim les característiques clíniques i evolutives d'aquests pacients en comparació amb pacients amb proteïnúria de rang nefròtic d'altres etiologies.

Concluïm que s'hauria d'incloure la NAS-HTA en el diagnòstic diferencial de la proteïnúria de rang nefròtic. L'absència d'edemes i una albúmina normal serien un indicador clínic diferenciador amb altres patologies que cursen amb proteïnúria de rang nefròtic i podrien servir d'ajuda en la presa de decisions quan la realització d'una biòpsia renal és controvertida.

---

**Paraules clau:** nefroangiosclerosi, proteïnúria, nefròtic

## Introducción

---

Tradicionalmente se ha considerado la nefroangiosclerosis hipertensiva (NAS-HTA), también denominada nefrosclerosis o nefroangiosclerosis, como la forma de repercusión renal que complica la hipertensión arterial.

Descrita por primera vez en 1919 por Fahr and Volhard (1,2) como la esclerosis producida en los vasos renales secundaria a la hipertensión se caracteriza especialmente por las alteraciones anatomopatológicas que se describen en las biopsias renales. No existe ningún marcador específico para su diagnóstico, por lo que es, a falta de una biopsia confirmatoria, un diagnóstico de exclusión.

Los hallazgos histológicos característicos, aunque no patognomónicos, de las biopsias con NAS-HTA se definen por cambios a nivel de la vasculatura (el principal: hialinosis de las arteriolas aferentes; hiperplasia de la íntima, hipertrofia de las células musculares lisas y reduplicación de la lámina elástica interna), y cambios a nivel glomerular e intersticial secundarios a la isquemia e hiperfiltración (retracción del ovillo, esclerosis o ovillos obsoletos, junto con fibrosis intersticial y atrofia tubular) (3, 4) (Figura 1)

Los criterios clínicos clásicos (Schlessinger et al., 1994) que definen la NAS-HTA incluyen: historia familiar de hipertensión, alteraciones orgánicas secundarias a la HTA a distinto nivel que el renal, en presencia de una función renal normal o ligeramente deteriorada y de una proteinuria ligera-moderada  $<1-1,5\text{g}/24\text{h}$ , sin evidencia de otra patología renal primaria (5) (tabla 1)

En comparación con las patologías glomerulares de causa inmunológica, metabólica (nefropatía diabética) o por depósito, la progresión hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal se considera lenta, aunque está bien establecido que la hipertensión es un factor predictor de IRC en estudios poblacionales recientes (6,7). Atendiendo a la poca expresividad del proceso casi nunca se realiza biopsia renal para garantizar el diagnóstico por lo que únicamente se recurre al estudio histológico ante la sospecha de una enfermedad glomerular que se acompaña de proteinuria significativa.

Salvo en situaciones de HTA acelerada o maligna o en casos de feocromocitoma la existencia de una proteinuria de rango nefrótico secundaria a NAS-HTA ha sido poco referenciada en la literatura (8-14)

## **Objetivo**

---

El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y evolutivas de aquellos pacientes biopsiados por proteinuria de rango nefrótico y con diagnóstico histológico de NAS-HTA y establecer si existían características clínicas diferenciales con los pacientes diagnosticados de otra patología glomerular.

## **Material y métodos**

---

### ***Descripción del estudio***

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de casos y controles. La selección de pacientes se realizó a partir de la base de datos de biopsias renales del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell que incluía un total de 373 biopsias, entre enero de 1998 a diciembre de 2007.

### ***Selección de los casos***

Para la definición de los casos se utilizaron tanto criterios histopatológicos como clínicos.

### **Criterios histológicos**

Pacientes con diagnóstico histológico de NAS-HTA definida por ausencia de necrosis fibrinoide, hialinización arteriolar, engrosamiento de la íntima, retracción del ovillo glomerular, fibrosis periglomerular-intersticial y atrofia tubular, de muestras de biopsias renales adecuadas (más de 5 glomérulos), con inmunofluorescencia negativa.

### **Criterios clínicos**

Los pacientes presentaban en el momento de la biopsia renal una proteinuria medida mediante orina de 24h  $>3\text{g}/24\text{h}$ . No debían presentar signos o criterios de enfermedad sistémica, inmunológica, HTA maligna o ingesta de fármacos o tóxicos que pudieran explicar la proteinuria.

### **Selección de los controles**

Se escogieron de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica los pacientes biopsiados por proteinuria de rango nefrótico ( $>3\text{g}/24\text{h}$ ) que presentaban otros diagnósticos distintos a la NAS-HTA y que se encontraban registrados inmediatamente después de cada uno de los casos.

### **Recogida de datos**

Los datos clínicos y analíticos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas, así como la obtención de la información de sus comorbilidades.

- a) Variables clínicas: edad, sexo, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, y índice de masa corporal, eventos cardiovasculares previos a la realización de la biopsia renal (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica); años de evolución de la hipertensión, años de seguimiento del paciente antes de la biopsia renal, tensión arterial (TA) en el momento de la biopsia, número de fármacos en el momento de la biopsia.
- b) Variables analíticas: creatinina (mg/dL), filtrado glomerular medido mediante aclaramiento de creatinina (ml/min/24h), proteinuria (g/24h) mediante recogida de orina de 24h, albúmina plasmática (g/dL), colesterol (mg/dL), LDL-colesterol (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL).

Se analizó la evolución de la función renal a lo largo del tiempo de seguimiento así como la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo renal.

Se utilizó una clasificación cualitativa de los edemas según: 0 (no edemas), 1+ (edemas leves), 2+ (edemas moderados), 3+ (edemas severos).

Se revaloraron las muestras histológicas de los pacientes con diagnóstico de NAS-HTA por 2 anatomopatólogos del hospital. Se reexaminaron todas las muestras con microscopía óptica y

se revisaron los resultados de la inmunofluorescencia. Se recogieron los datos del número de glomérulos de la biopsia, el % de glomérulos obsolescentes, isquémicos y normales. Se puntuó del 0 al 3 el grado de arteriopatía hialina, arteriopatía hiperplásica, así como la afectación tubular e intersticial (grado de fibrosis y de infiltrado inflamatorio), y la atrofia tubular.

### ***Método estadístico***

Se utilizó el paquete SPSS statistics 17.0. Se describieron los datos cuantitativos según si su distribución fuese normal o no, expresando los datos mediante media y desviación estándar para las distribuciones simétricas, y mediana y rango intercuartil para las distribuciones asimétricas. La distribución de frecuencias de los datos cualitativos se expresaron mediante porcentajes. Los datos comparativos cuantitativos y con distribución normal se analizaron mediante t-student, mientras que los asimétricos se analizaron mediante el test no paramétrico para variables independientes U de Mann-Whitney, siendo la p significativa si  $<0.05$ . Los datos cualitativos comparativos se analizaron mediante Ji-cuadrado siendo significativos para p  $<0.05$ .

Se realizaron tests de correlación para analizar las relaciones existentes entre las variables histológicas y las variables clínicas y analíticas, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson para datos cuantitativos y el coeficiente de correlación de Spearman para las variables ordinales.

Se realizó análisis de regresión logística para valorar qué variables clínicas o histológicas estaban relacionada con la entrada en diálisis y se realizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meyer para predecir el tiempo en qué ambos grupos alcanzaban el tratamiento sustitutivo renal.



## Resultados

---

Se registraron 19 casos y 19 controles de un total de 373 pacientes biopsiados en el periodo de 9 años entre 1998 y 2007. Los 19 pacientes que presentaban un diagnóstico histológico de NAS-HTA representaron el 5% del total de biopsias.

### ***Características de los pacientes con NAS-HTA***

#### a) Características clínicas:

El análisis de los casos permitió caracterizarlos como pacientes de edad media  $58.8 \pm 12$  años, con un tiempo medio de evolución de la hipertensión de 6 años (0-30), y TA medias al inicio del seguimiento de  $174.7/93 \pm 27/19$  mmHg. El tiempo de control nefrológico antes de la realización de la biopsia renal fue de 2 años (mediana de 3 meses). Eran tratados con una media de  $2.44 \pm 1.5$  fármacos antihipertensivos (siempre incluyendo el bloqueo del sistema renina-angiotensina). Presentaban otros factores de riesgo cardiovascular: eran fumadores (55.6%), dislipémicos (72.2%) e hiperuricémicos (53%), con un IMC medio de  $29.36 \pm 4.6$  y antecedentes de otras patologías cardiovasculares (38.9%) -vasculopatía periférica en el 70% de los casos-. (tabla 2,4)

El 89% de los casos no presentaban edemas o eran leves en el momento de la biopsia.

(Figura 2)

#### b) Características analíticas:

Presentaban una proteinuria de 4.6 (3-9.6) g/24h, con un aclaramiento de creatinina medio de 32 (10-116) ml/min/24h, siendo los valores de albúmina, colesterol y triglicéridos de  $39.5 \pm 6.4$  g/L, 192.5 (15-294) mg/dL, 242 (84-341) mg/dL respectivamente.

#### c) Características histológicas (Figuras 4 a 9):

La arteriopatía hialina (Figura 8) y la fibrosis intersticial (Figura 6) fueron los hallazgos más severos más frecuentemente encontrados, en un 59% y un 35.3%, respectivamente. Hay que considerar el gran % de glomérulos obsoletos (casi la mitad de los glomérulos presentaban entre un 50 y un 75% de glomérulos

obsolescentes), no siendo tan importante el hallazgo de glomérulos isquémicos (la gran mayoría con <25% de glomérulos isquémicos). (Figuras 4 y 5)

d) Relaciones clínico-histológicas (tabla 5):

No se pudo demostrar asociación entre la proteinuria y el porcentaje de glomérulos obsolescentes ( $p=0.51$ ) ni con el grado de fibrosis intersticial ( $p=0.17$ ).

Si existía relación entre la función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina) con el porcentaje de glomérulos obsolescentes y la fibrosis intersticial y atrofia tubular, aunque no llegó a la significación ( $p=0.06$ ,  $0.065$  y  $0.07$ , respectivamente).

La presencia de arteriopatía hialina se relacionó con las cifras de TA sistólica de forma casi significativa ( $p=0.076$ ), no fue así con la diastólica ni la presión de pulso. Ni la arteriopatía hialina (AHL) ni la hiperplásica (AHP) pudieron relacionarse con el % de glomérulos obsolescentes o isquémicos, ni con el grado de fibrosis (aunque la AHP casi alcanzó la significación con  $p=0.065$ ), ni con el grado de atrofia tubular.

d) Evolución de los pacientes (tabla 6):

En general la evolución de la función renal fue desfavorable y el 44% de los pacientes con diagnóstico de NAS-HTA precisaron tratamiento sustitutivo renal en un plazo medio de 4,2 años (Figura 11). En la Figura 10 se representa la evolución de los pacientes a lo largo del tiempo y en la tabla 6 los datos de función renal al final del seguimiento.

### ***Características de los controles***

La media de edad de los controles fue de  $45.5 \pm 19$  años, hombres en su mayoría (84.2%). Como otros factores de riesgo vascular el 52.6% eran fumadores, diabéticos un 15.8%. La causa de glomerulopatía más frecuente fue la glomerulonefritis membranosa con 12 casos (63.2%), el resto de los casos se distribuyeron en 2 casos de GN mesangial y glomerulonefritis focal y segmentaria (10.5% respectivamente); 1 caso de mesangial IgM, 1 de GN colapsante y uno de amiloidosis (5.3% respectivamente). Eran hipertensos conocidos desde hacía sólo  $2.3 \pm 3.6$  años, con un control subóptimo de la TA  $142/79 \pm 36/20$  mmHg, recibían menor número de fármacos hipotensores  $1.21 \pm 1.1$  y llevaban menos tiempo de seguimiento por el nefrólogo  $2.42 \pm 3.6$  meses (mediana 1 mes (0-15)).

El 16% de los casos habían presentado algún evento cardiovascular antes de la realización de la biopsia renal.

En el momento de la biopsia su función renal medida por aclaramiento de creatinina era de  $91.1 \pm 49$  ml/min/24h, presentaban una proteinuria de 6 (3-20)g/24h, con albúmina plasmática, colesterol y triglicéridos de  $29.4 \pm 10$  g/L, 293 (145-567)mg/dL, 182 (110-437)mg/dL respectivamente.

A diferencia de los casos, los controles presentaron edemas moderados o severos en su mayoría (73%). (Figura 3)

El 26% de los controles precisaron diálisis tras una media de 7.3 años. (Figura 11)

### ***Características diferenciales***

Destacamos como características diferenciales casos/controles las siguientes (tabla 2, 3, 4 y 6):

Los casos de NAS-HTA eran de mayor edad, presentaban un mayor tiempo de evolución de su HTA (6 vs 1 año), peor controlada (175/97 vs 142/79 mmHg), a pesar de mayor tratamiento hipotensor (2.44 vs 1.21 fármacos) y más tiempo de seguimiento previo por el nefrólogo ( $23.21 \pm 37$  vs  $2.42 \pm 3.6$  meses).

Respecto a las comorbilidades, el 39% de los casos vs el 16% habían presentado algún evento cardiovascular previo a la biopsia renal, siendo la existencia de vasculopatía periférica especialmente importante en los pacientes con NAS-HTA.

Aunque los controles presentaban mayor proteinuria que los casos (4.6 vs 6 g/24h) no se alcanzó significación estadística. En cambio, los pacientes con NAS-HTA a diferencia de los pacientes glomerulares, presentaron una albúmina dentro del rango de normalidad (39.5g/L vs 29.4g/L), siendo la presencia de edemas importantes (++ o +++) y la hipercolesterolemia, mayor en los pacientes glomerulares en comparación con los nefroangiosclerosos.

Cabe destacar que los pacientes con NAS-HTA se biopsiaron con peor función renal (32 (10-116) ml/min/24h vs 91.46 (17.6-245) ml/min/24h) y un mayor porcentaje (44% vs 26%) evolucionó a insuficiencia renal terminal precisando tratamiento renal sustitutivo dentro del periodo de estudio.

## Discusión

---

El diagnóstico de síndrome nefrótico se basa en la presencia de criterios clínicos y biológicos basados en el hallazgo de proteinuria  $>3\text{-}3.5\text{g}/24\text{h}$ , con coexistencia de hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, en un paciente que presenta edemas moderados-severos (++)/+++).

El diagnóstico diferencial es amplio y se incluyen las glomerulonefritis primarias y enfermedades sistémicas de depósito y autoinmunes, lo que nos conduce en la mayoría de los casos a la realización de una biopsia renal que confirme el diagnóstico.

Ante un paciente hipertenso de larga evolución, sobretodo si éste está fuera de los objetivos terapéuticos, asumimos que la presencia de una proteinuria  $<1.5\text{g}/\text{d}$  es secundaria a la hipertensión y no suele realizarse biopsia renal diagnosticando al paciente clínicamente de nefroangiosclerosis hipertensiva. La existencia de proteinuria de rango nefrótico en el contexto de hipertensión, fuera de los casos de HTA maligna, renovascular o feocromocitoma, ha sido raramente descrita en la literatura (8-14).

En consecuencia, cuando un paciente hipertenso presenta una proteinuria de rango nefrótico solemos realizar una biopsia renal en busca de otra patología que defina el trastorno.

El análisis de los casos del presente estudio nos permitió definir a los pacientes con NAS-HTA como pacientes de 60 años de edad media, hipertensos de larga evolución y con mal control tensional a pesar de tratamiento antihipertensivo. Presentaban frecuentemente otros factores de riesgo cardiovascular: eran fumadores, dislipémicos e hiperuricémicos, con antecedentes de otras patologías cardiovasculares.

A nivel histológico, la arteriopatía hialina se relacionó con la TA sistólica y los hallazgos de fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular, a pesar de no alcanzar la significación estadística, presentaron relación con el grado de función renal. No pudo relacionarse la proteinuria con ningún dato histológico ni clínico. En el estudio AASK (Hypertensive Nephrosclerosis in African Americans) la extensión de la esclerosis glomerular global pudo correlacionarse con el grado de hipertensión, y tanto este hallazgo como la fibrosis intersticial se correlacionaron con el grado de insuficiencia renal (15).

Al evaluar qué factores podían definirse como predictores de la entrada en diálisis en este grupo, sólo se encontró asociación con el CICr g/24h y el valor de la creatinina en el momento de la biopsia renal.

Cabe destacar que la edad ( $p=0.2$ ) y la presencia de eventos cardiovasculares ( $p=0.1$ ) parecen relacionarse con la entrada en diálisis y la progresión de la enfermedad como ya ha sido referenciado por otros autores, aunque no llegaron a la significación en este estudio, probablemente debido al limitado número de pacientes. Aunque la proteinuria es un reconocido factor de progresión de la IRC (16) en todos los pacientes considerados en este estudio (casos y controles) los rangos de proteinuria eran muy elevados, por lo que no encontramos diferencias entre ambos grupos en la entrada en diálisis en relación a un mayor valor de proteinuria.

Al comparar ambos grupos (pacientes con NAS-HTA y controles) se pudieron encontrar diferencias significativas entre la edad de los pacientes (los NAS-HTA eran de mayor edad), los años de evolución de la HTA (los NAS-HTA presentaban mayor tiempo de evolución), y con las cifras de TAS (más elevadas en los nefroangiosclerosos). A nivel analítico, los casos presentaban una peor función renal en el momento de la biopsia renal, menor grado de proteinuria sin encontrarse diferencias entre los dos grupos en la cantidad de proteinuria/24h excretada ( $p=0.055$ ). Ambos grupos presentaban hipercolesterolemia, pero los valores en el grupo control en el momento de la biopsia (pacientes con patologías glomerulares) fue más elevado.

Existen dos características clínicas remarcables y diferenciales entre ambos grupos que se hallaron en este estudio ya que definen un síndrome nefrótico completo: el hecho de encontrar diferencias significativas en los valores de albúmina y en la presencia de edemas. Mientras los controles presentaban hipoalbuminemia y edemas, los pacientes diagnosticados de nefroangiosclerosis hipertensiva presentaban valores de albúmina dentro de la normalidad y en su mayoría no presentaban edemas o eran leves. Praga et al (17, 18) observaron los mismos hallazgos (normoalbuminemia y ausencia de edemas) en pacientes con patologías que cursaban con hiperfiltración (reflujo vesicoureteral, reducción de masa renal y obesidad mórbida).

Gupta et al (19) describieron la distribución de los diagnósticos histológicos según los rangos de albuminemia en pacientes con proteinuria de rango nefrótico para poder establecer una ayuda a la toma de decisiones por parte de los nefrólogos a la hora de realizar una biopsia renal. Identificaron 57 pacientes con proteinuria  $>3\text{g/d}$ , excluyendo patologías sistémicas, DM VIH, uropatía obstructiva y malignidad. Dividieron los pacientes en 3 grupos según el rango de albuminemia ( $\leq 29\text{g/L}$ ,  $30\text{-}34\text{g/L}$ ,  $\geq 34\text{g/L}$ ). Encontraron una relación inversa entre la albuminemia y la severidad de los edemas, tal y como describimos en nuestro estudio.

Actualmente el daño renal causado por la hipertensión constituye la segunda causa más común de enfermedad renal crónica (ERC) después de la diabetes, y se le atribuye el 25% de casos de ERC en EEUU y el 17% en los registros europeos (20-22), con una incidencia creciente en la última década en nuestras consultas, tal y como subrayan Robles NR et al. (23)

Las hipótesis fisiopatológicas clásicas postulan que la NAS-HTA es debida a una inadecuada autoregulación hemodinámica en la que por un lado el glomérulo se protege de la HTA sistémica mediante vasoconstricción de la arteriola aferente, causando disminución del flujo e isquemia glomerular, y posteriormente se produce una adaptación por la reducción de la masa renal y la disminución del filtrado glomerular, por lo que desaparece la vasoconstricción de la arteria aferente y se produce una hiperperusión glomerular con hiperfiltración que favorece la esclerosis del oville (24-25). No se conoce si estos fenómenos son simultáneos o sucesivos.

La prevalencia de esta patología en los afroamericanos es 5 veces mayor que entre los caucásicos, se presenta a edades más tempranas y tienen, ciertamente, peor pronóstico renal, ya que más frecuentemente progresan a ERC (26-28), independientemente del control tensional (29). Factores genéticos como polimorfismos del gen MYH9 (30-31), o otros más recientemente estudiados como el gen APOL1 podrían explicar esta disparidad entre caucásicos y afroamericanos, así como su falta de respuesta a tratamientos antihipertensivos. Quizás los datos del estudio NEFROSEN confirmen también dichos hallazgos en la población española, y permita establecer perfiles genotípicos más precisos sobre aquellos pacientes con mayor predisposición a la progresión a ERC (32).

## Conclusiones

---

Coincidiendo con otros autores deberíamos considerar la NAS-HTA dentro del diagnóstico diferencial de la proteinuria de rango nefrótico en pacientes hipertensos de difícil control.

A diferencia de otros pacientes que presentan proteinuria de rango nefrótico, esencialmente de causa glomerular, característicamente se presentan con síndrome nefrótico incompleto: sin edemas o muy discretos, albúmina plasmática dentro de la normalidad, y rangos no tan elevados de hipercolesterolemia. La evolución de la función renal es poco favorable, y evolucionan a la insuficiencia renal terminal precisando tratamiento renal sustitutivo en poco tiempo.

Estas características pueden ser de ayuda en el diagnóstico clínico de esta patología aún no muy bien comprendida, así como ayudarnos en la toma de decisiones en aquellos pacientes en los que la indicación de una biopsia renal es controvertida.

## Anexos-Figuras

Figura 1. Características histológicas de la NAS-HTA

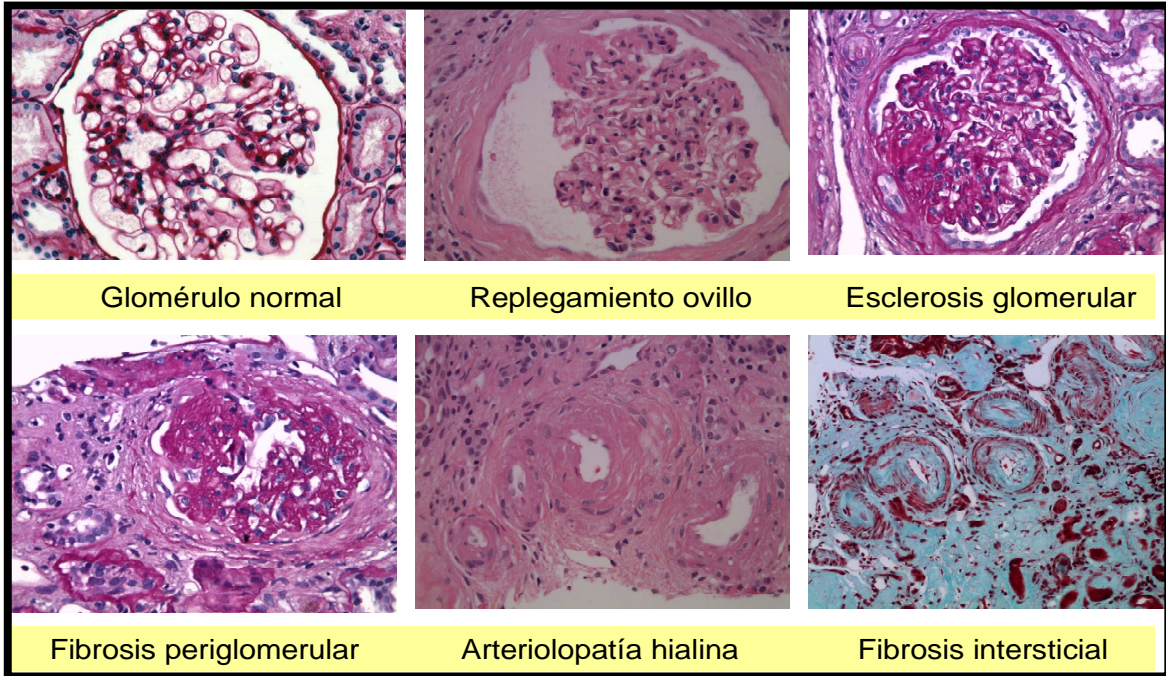


Figura 2

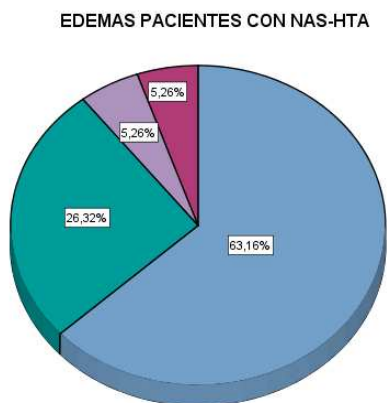
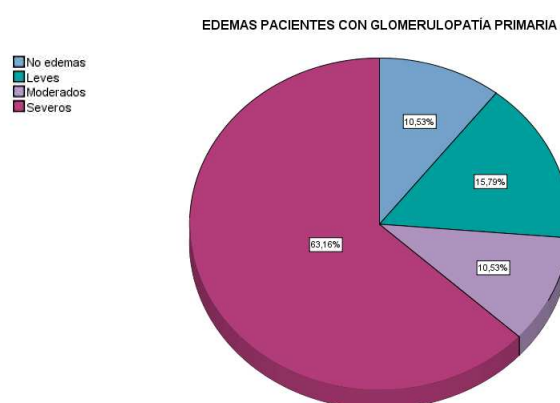


Figura 3





Anexos-Figuras

Figura 4

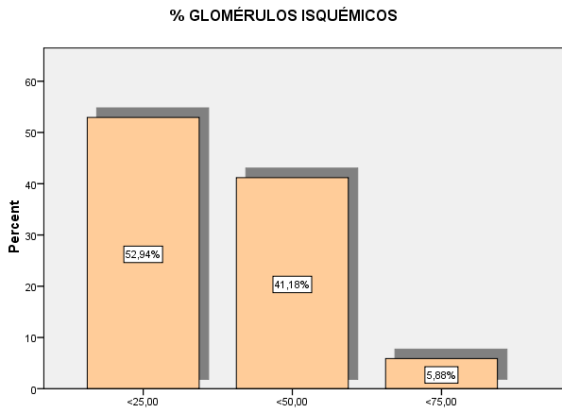


Figura 5

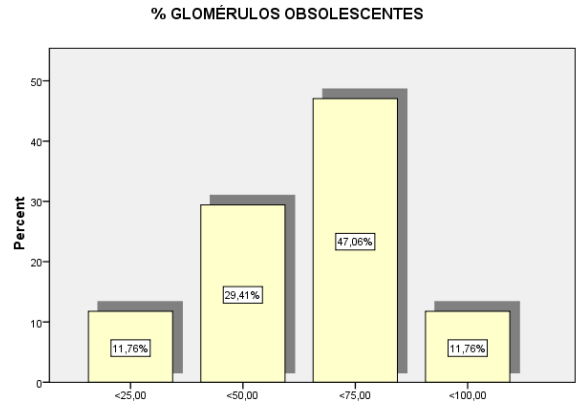


Figura 6

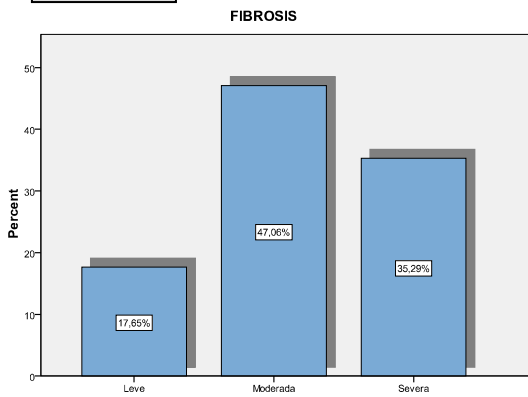


Figura 7

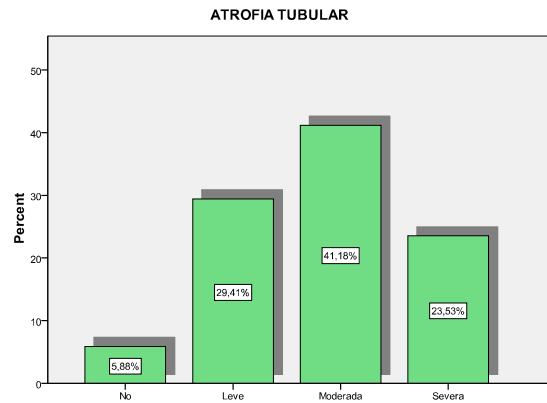


Figura 8

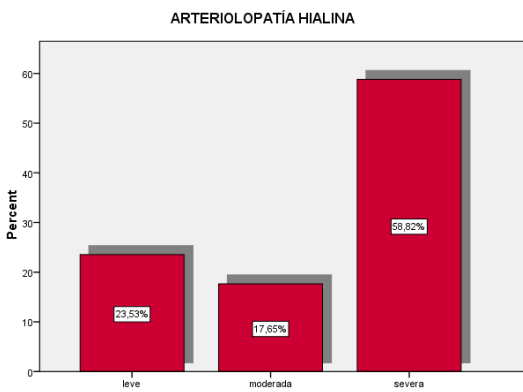
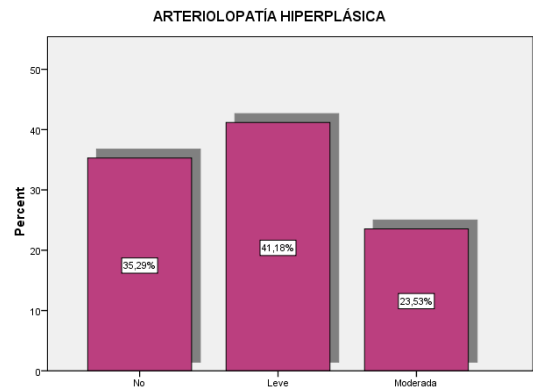


Figura 9



Anexos-Figuras

Figura 10. Progresión de la IRC en los pacientes con NAS-HTA

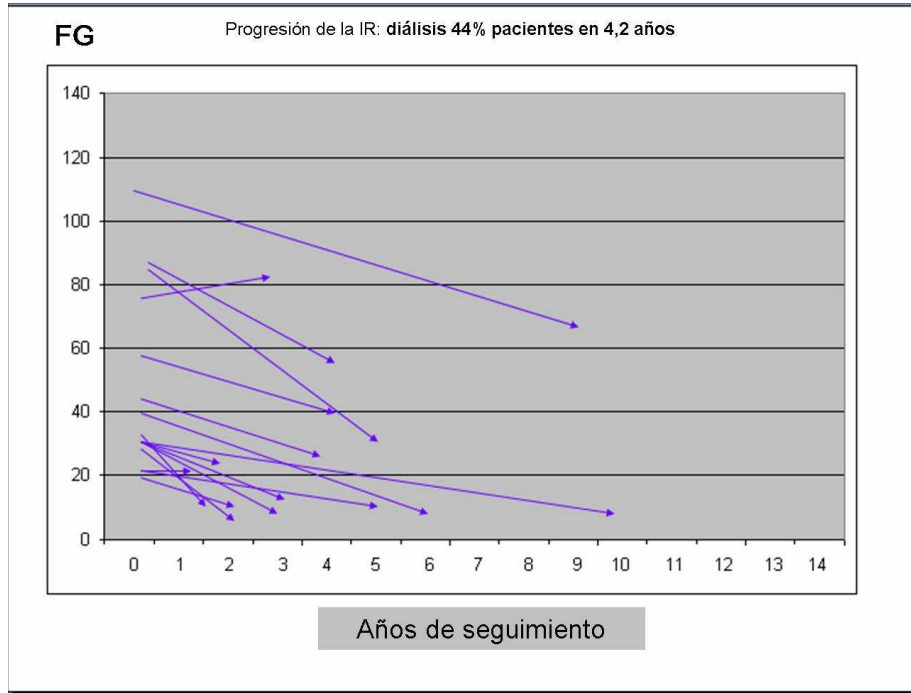
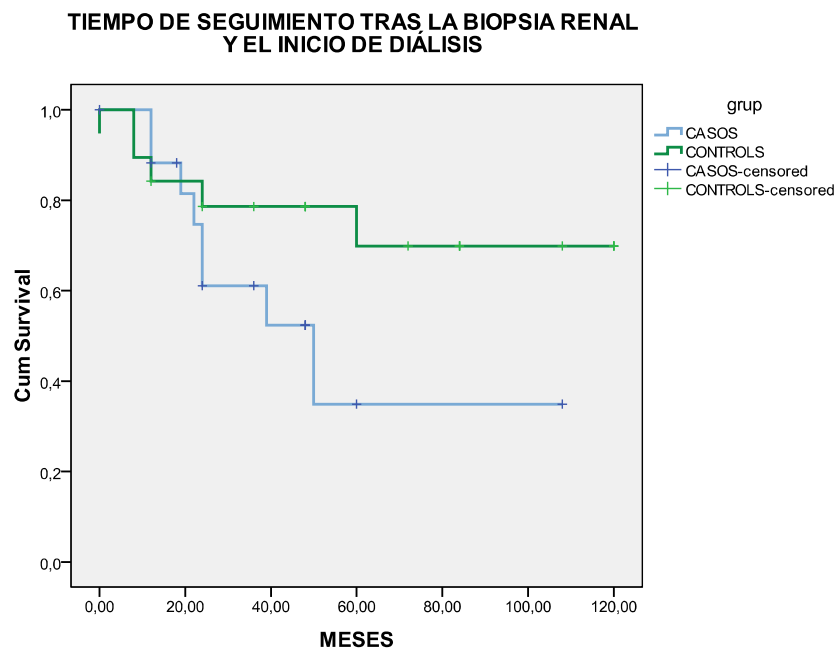


Figura 11



## Anexos-Tablas

Tabla 1. Criterios clínicos clásicos para el diagnóstico de nefroangiosclerosis hipertensiva.
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Historia familiar de HTA</li> <li>· Hombre, edad &gt; 55 años</li> <li>· Predominio raza negra.</li> <li>· Historia de HTA esencial de largo tiempo de evolución</li> <li>· Lesiones diana en otros órganos (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva)</li> <li>· Enfermedad cardiovascular asociada: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular.</li> <li>· Presencia de dislipemia e hiperuricemia.</li> <li>· Creatinina basal 1,2mg/dL-2mg/dL con filtrado glomerular estimado 30-59ml/min/1,73m<sup>2</sup>.</li> <li>· Proteinuria &lt;1g/orina 24h</li> <li>· Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía.</li> <li>· Lenta progresión de la insuficiencia renal.</li> </ul>

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL	NAS-HTA	Controles	Significación (p)
Edad (años)	58.84±12.64	45.53±19.62	0.02
Género (%hombres)	68.42%	84.2%	0.2
Seguimiento pre-biopsia renal (meses)	23.21±37	2.42±3.6	0.019
Tabaquismo	55.6%	52.6%	NS
DM	11%	15.8%	NS
Dislipemia	72.2%	5%	0.001
Hiperuricemia	53%	37%	0.3
Eventos CV previos	38.9%	16%	0.1
IMC	29.36±4.7	28.87±6.1	NS

Tabla 3. DATOS ANALÍTICOS EN EL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL	NAS-HTA	Controles	Significación (p)
Creatinina (mg/dL)	2.13±0.73	1.4±0.92	0.01
Aclaramiento de creatinina (ml/min/24h)	32 (10-116)	91.46 (17.6-245)	0.001
Proteinuria (g/24h)	4.6 (3-9.6)	6 (3-20)	0.191
Albúmina (g/L)	39.5±6.4	29.4±9.7	0.001
Colesterol total (mg/dL)	192.5 (15-294)	293 (145-567)	0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	109 (80-155)	199.5 (100-342)	0.001
HDL-colesterol (mg/dL)	39 (32-68)	50 (34-106)	0.01
Triglicéridos (mg/dL)	242 (84-341)	182 (110-437)	0.5

Anexos-Tablas

	NAS-HTA	Controles	Significación (p)
Años con HTA	6 (0-30)	1 (0-15)	0.002
TAS inicial (mmHg)	174.74±26.8	142.11±35.6	0.001
TAD inicial (mmHg)	92.8±26.9	78.84±18.8	0.014
Nº fármacos iniciales	2.44±1.5	1.21±1.1	0.008
TAS en BR	166.44±29.85	132.68±25	0.01
TAD en BR	90.33±19.75	75.42±15.2	0.014
Nº fármacos BR	2.83±1.34	2.11±1.2	0.084
Edemas (0→3)	0.53±0.84 (+)	2.26±1.1 (+++)	0.001

TAS:tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; BR: biopsia renal

Histología	Parámetros clínicos	Significación (p)
GL esclerosados	proteinuria	0.51
GL esclerosados	CICr	0.065
Fibrosis intersticial	proteinuria	0.17
Fibrosis intersticial	CICr	0.06
Fibrosis intersticial	creatinina	0.07
Atrofia tubular	creatinina	0.07
AHL	TAS	0.076
AHP	TAS	0.1

GL: Glomérulos; CICr: Aclaramiento de creatinina; TAS: Tensión arterial sistólica; AHL: Arteriopatía hialina; AHP: Arteriopatía hiperplásica

	NAS-HTA	Controles	Significación (p)
Meses seguimiento	49.76±30.12	60.29±22.5	0.4
Aclaramiento creatinina (ml/min)	26.51±23.5	69.02±47.4	0.003
Diálisis (%)	44%	26%	0.2

## **Anexos 1-CERTIFICADO DEL DIRECTOR**

---

Jaume Almirall Daly, nefròleg Consultor de la Corporació Parc Taulí, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Proteinuria de rango nefrótico y nefroangiosclerosis. Características clínicas y evolutivas diferenciales**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Nàdia Martín Alemany amb DNI 47714432N, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 28, Juliol, de dos mil onze.



## Bibliografía

---

1. Fahr, T. Ubre Nephrosklerose. *Virchows Arch (Pahol Anat)* 26:119-178, 1919
2. Volhard F D. Die Slerosen, in *Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Brighsche Krankheit)*, Berlin, J Spronger Verlag, 1918, p491
3. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Arterial hipertension and renal vascular disease: nephroangiosclerosis. *Nefrologia*. 2002;22 Suppl 1:36-45.
4. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hipertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transpl* (1996): 11: 2116-20
5. Marcantoni C, Fogo AB. A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol*. 2007 Sep-Oct; 20(5):518-24.
6. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23; 169(4):342-50.
7. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension*. 2003 Jun; 41(6):1341-5.
8. Morduchowicz G, Boner G, Ben-Bassat M, Rosenfeld JB. Proteinuria in benign nephrosclerosis. *Arch Intern Med*. 1986 Aug; 146(8):1513-6.
9. Innes A, Johnston PA, Morgan AG, Davison AM, Burden RP. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med*. 1993 Apr; 86(4):271-5.
10. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS, Spargo BH. Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol*. 1985; 5(3):190-5.
11. Obialo CI, Hewan-Lowe K, Fulong B. Nephrotic proteinuria as a result of essential hypertension *Kidney Blood Press Res*. 2002; 25(4):250-4.
12. Narvarte J, Privé M, Saba SR, Ramirez G. Proteinuria in hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1987 Dec;10(6):408-16.
13. Toto RD. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int Suppl*. 2004 Nov;(92):S102-4.
14. Pahl MV, Nast CC, Adler SG. Proteinuria in patients with arterial/arteriolar nephrosclerosis. *Clin Nephrol*. 2002 Oct; 58(4):260-6.
15. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, Glassock R. Accuracy of the diagnosis 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 Jan; 51(1):244-52
16. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar ;18(3):517-23.
17. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal

- segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jan; 33(1):52-8.
18. Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis.* 1991 Mar; 17(3):330-8.
  19. Gupta K, Iskandar SS, Daeihagh P, Ratliff HL, Bleyer AJ. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May; 23(5):1595-9.
  20. ERA-EDTA Registry. 2003. Annual report. 2005
  21. US renal Data System. USRDS 2004 Annual Data Report.
  22. US renal Data System. USRD 2010 Annual Data Report.
  23. Robles NR, Romero B, Bureo N, Macías R, Sánchez Casado E, Cubero JJ. Hypertensive vascular disease: evolution of its incidence in the period 1991-2007 and survival prior to end-stage renal disease. *Nefrologia.* 2010;30(3):304-9
  24. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Oct; 14(10):2271-8.
  25. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008 May; 17(3):266-70.
  26. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA.* 1997 Apr 23-30; 277(16):1293-8.
  27. Obialo CI, Hewan-Lowe K. Rapid progression to end-stage renal disease in young hypertensive African Americans with proteinuria. *J Natl Med Assoc.* 1998 Nov; 90(11):649-55.
  28. Toto RD. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int Suppl.* 2004 Nov;(92):S102-4.
  29. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2; 363(10):918-29.
  30. Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov; 19(11):2047-51.
  31. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J, Kopp JB, Winkler CA, Nelson GW, Langefeld CD, Bowden DW. 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 Apr; 75(7):736-45.
32. Díez Ojea B, Marín R, Coto E, Fernández Vega F, Alvarez Navascués R, Fernández Fresnedo G, Pobes Martínez de Salinas A, Suárez Laurés A, García Monteavaro C, Gorostidi M, Sánchez E, Arias M, Ortega F. Clinical and genetic basis of hypertensive nephrosclerosis. NEFROSEN Study. *Nefrologia.* 2010; 30(6):687-97