

MEDICINA

NEFROANGIOESCLEROSIS Y NEFROPATIA DIABETICA

Cap. (M) Eleonora Guimaraens
Servicio de Nefrología del H.C.F.F.AA.

RESUMEN

La incidencia de insuficiencia renal terminal por nefroangioesclerosis y por nefropatía diabética ha aumentado en los últimos años, a pesar de un mejor control de la presión arterial (PA), por lo que actualmente se exigen cifras iguales o menores a 130/85 mmHg para detener o enlentecer su progresión.

La nefroangioesclerosis se asocia más comúnmente a la hipertensión arterial (HTA) esencial, siendo la afectación de las arterias de mediano y pequeño calibre, la lesión específica a nivel renal, acompañada generalmente de glomérulos isquémicos. Se puede manifestar por insuficiencia renal (IR) o por proteinuria, ambos, potentes factores de riesgo de muerte de causa cardiovascular.

El diabético tipo II (D II), dada la alta prevalencia que tiene de HTA esencial, puede presentar tanto nefroangioesclerosis como nefropatía diabética, aisladas o combinadas.

Según cifras de observaciones personales, existiría una mayor incidencia de IR por nefroangioesclerosis que por nefropatía diabética en esta población. Dado que la progresión de la IR es 3 a 4 veces más lenta en la nefroangioesclerosis, son menores las posibilidades de que lleguen a requerir tratamiento sustitutivo de la función renal al fallecer antes, generalmente de causa cardiovascular. Esto explicaría que en el D II en hemodiálisis prevalezca la nefropatía diabética sobre la nefroangioesclerosis como causa de IR terminal.

Concluyendo, es importante y de valor pronóstico, establecer el diagnóstico diferencial entre ambas nefropatías en el D II, jerarquizando la necesidad de un estricto control de la PA, además del de la glicemia, en esta población.

SUMMARY

Although there has been an improvement in hypertension control, the incident of end-stage renal failure due to nephroangioesclerosis and diabetic nephropathy has increased during the last couple of year. Therefore, arterial pressure equal or less than 130/85 mm Hg, is required in order to stop or slow down its progression.

Nephroangioesclerosis is more commonly associated with essential hypertension. Affected arteries of medium and small size constitute the specific renal damage which generally appears along with ischemic glomerulus. It can be clinically manifested as renal failure (RF) and/or proteinuria, which are both significant risk factors for death of cardiovascular etiology.

Type II diabetic patients (II D), may have either nephroandioesclerosis or diabetic nephropathy, alone or combined, due to a high prevalence of essential hypertension among them. According to data obtained from personal observations there might be little more incidence of RF due to nephroangioesclerosis than to diabetic nephropathy among II D. Since RF progression is 3 to 4 times slower in nephroangioesclerosis than in diabetic nephropathy, there are fewer possibilities for them to reach end-stage RF, because death of cardiovascular origin occurs earlier. This would explain the higher prevalence of diabetic nephropathy, compared to nephroangioesclerosis in II D in hemodialysis as a cause of end-stage renal disease.

To conclude with, it is important and of prognostic value to establish the differential diagnosis between both nephropathies in II D, stressing the need of a strict blood pressure control among this population, as tight as the glicemic one.

I. INTRODUCCION

La historia natural de la hipertensión arterial (HTA) esencial no tratada, se describió en estudios previos a la aparición de las drogas hipotensoras, y mostraban que 1 a 7% de los casos pasaban a una fase maligna, muriendo el 80-90% en un año, si no eran tratados. De los que permanecían en la fase benigna, pero que morían de repercusión parenquimatosa de su HTA, 40% lo hacían a causa de cardiopatía, 15% de accidente vascular encefálico y 5 a 15% de uremia, en

un período de 10 a 20 años.

En EUA, el 57% de los nuevos casos de insuficiencia renal terminal que ingresan a terapia de sustitución de la función renal se atribuyen a nefropatía hipertensiva y a nefropatía diabética. Se ha llegado a estas cifras, ya que en 5 años, la incidencia de la primera aumentó en un 40% y de la última en un 50%.

Este aumento de la incidencia, y de la frecuencia de su presentación combinada muestran que deben hacerse los máximos esfuerzos para que esta situación

revierta. Paradójicamente, el aumento de la incidencia de nefroangioesclerosis como causa de insuficiencia renal terminal (IRT), corre paralelo con informes de que existe una disminución de la mortalidad por infarto de miocardio y accidente vascular encefálico en estos pacientes, atribuidos a un mejor control de la hipertensión. Por ello es importante saber si la hipertensión leve a moderada lleva también a la insuficiencia renal.

En EUA existen estudios anatomopatológicos que muestran que este diagnóstico puede estar sobrestimado, ya que sólo en un 40-44% coincidían el diagnóstico clínico de nefroangioesclerosis con la histología. En el Uruguay, las cifras no son tan alarmantes. Los registros de 1994, de la Sociedad Uruguaya de Nefrología, muestran una incidencia de nefropatía diabética del 16% y de nefroangioesclerosis del 18%.

II. PATOGENIA

Las lesiones patológicas de la nefroangioesclerosis se asocian más comúnmente con la hipertensión arterial (HTA), y su extensión y severidad están en proporción con la severidad de la hipertensión, tanto en la hipertensión esencial como en glomerulopatías que producen hipertensión en forma secundaria. Sin embargo puede aparecer similar histología en normotensos con volumen extracelular disminuido en forma crónica, con niveles de renina-angiotensina muy elevados; ej: el Síndrome de Bartter y la diarrea crónica. El hecho de que en autopsias de jóvenes con antecedentes familiares cargados de hipertensión también se halla encontrado esta histología, sin ser aún los pacientes hipertensos, ha hecho plantear que las lesiones renales puedan ser la causa, más que la consecuencia, de la HTA.

III. PATOLOGIA

En general en la literatura, no se enfatiza la diferencia entre lesión arterial y arteriolar de un paciente hipertenso. La lesión específica de la nefroangioesclerosis afecta las arterias de mediano y pequeño calibre, hasta las arterias interlobulares. La arteriolesclerosis denota la lesión de la arteriola aferente o eferente del glomérulo, y estas últimas son comunes pero no obligatorias en la nefroangioesclerosis y se encuentran principalmente en la hipertensión maligna, coagulación intravascular y diabetes.

Nefroangioesclerosis es por tanto una lesión esencialmente arterial.

Las lesiones renales de la nefroangioesclerosis involucran no sólo las arterias sino también el tejido renal. Las arterias muestran hipertrofia miointimal, reduplicación de la lámina elástica interna e hipertrofia de la media. La pared arterial está engrosada por depósitos hialinos, eosinofílicos, PAS positivos, y hay atrofia de las células musculares lisas. La luz vascular es estrecha. Los glomérulos generalmente son isquémicos, muchos están completamente escler-

róticos, y otros muestran hialinosis segmentaria. Los túbulos renales son atróficos, con membranas basales engrosadas, conteniendo cilindros proteicos. También hay fibrosis intersticial intensa.

IV. DEFINICIONES

Algunos autores denominan nefroesclerosis primaria a la que se ve en pacientes añosos, especialmente mayores de 60 años. En ellos la presión arterial aumenta con la edad, y hay evidencia que la pérdida media de filtrado glomerular que se observa con la edad (aproximadamente 1ml/min/año) se debe principalmente a aquellos que desarrollan HTA.

La nefroangioesclerosis hipertensiva está presente cuando la HTA produce insuficiencia renal o el desarrollo de proteinuria significativa.

La proteinuria es generalmente menor de 1.5 a 2 g en 24 horas, excepto si hay insuficiencia cardíaca derecha severa. El tamaño renal está levemente disminuído en forma simétrica. La asimetría en el tamaño aumenta la posibilidad de una complicación por hipertensión renovascular, por estenosis de la arteria renal.

V. CLINICA

1. Datos que apoyan el diagnóstico de nefroangioesclerosis:

- comienzo de la HTA entre los 25 y 45 años, asociada a anomalías lipídicas y en ocasiones a resistencia insulínica
- HTA severa o de larga data (no menos de 10 años)
- antecedentes familiares
- aparición de la HTA previo a la proteinuria
- ausencia de evidencias de enfermedad renal previa
- alteraciones en el fondo de ojo por HTA
- hipertrofia ventricular izquierda (HVI)
- raza negra
- evidencia biopsica

2. Progresión de la insuficiencia renal:

Tradicionalmente se ha dicho que la HTA lleva a la IR como consecuencia de la isquemia glomerular por estrechamiento de la luz de arterias y arteriolas preglomerulares, que disminuirían el flujo sanguíneo glomerular. Una idea complementaria es que el daño renal de la HTA depende de la trasmisión de la hipertensión sistémica a los capilares glomerulares, lesionándolos estructuralmente, con la consiguiente marcha hacia la IR.

Como ya dijimos, las estadísticas muestran que el llevar la presión diastólica a algo menos de 90 mmHg, protege corazón y cerebro, pero no el riñón.

Walker y col, analizando los resultados del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) en EUA, encontraron que de 12.866 participantes, 5.524 tenían

una presión diastólica de base de 90 mmHg o mayor. La edad promedio de este grupo al inicio fue de $46,5 \pm 5,9$, la presión promedio de 143/97 y la creatinina promedio de $1,1 \pm 0,14$. Se descendió la diastólica a menos de 90 mmHg y a los 2 años, la creatinemia había descendido, excepto en un 5.6% de esta población en que se observó pérdida de la función renal de un 3% o más anual. Este ascenso de la creatinemia fue mayor en los de mayor edad, en negros y en los que tenían mayor HTA al inicio del seguimiento. La caída del filtrado glomerular en un 3% anual o más, de persistir, lleva a la IR terminal en 25 a 30 años, es decir que a los 65-70 años, se encuentra el pico de incidencia de entrada a diálisis por nefroangioesclerosis que coincide con los 67 años promedio registrados en EUA.

Toto y cols, lograron mantener durante 4 años, dos grupos de pacientes con nefroangioesclerosis: uno con diastólica de $81 \pm 0,8$ mmHg y otro con $86,7 \pm 1,1$ mmHg y no encontraron diferencias significativas en la caída del filtrado glomerular entre ambos grupos, observando que en ambos era muy lenta, por lo que creían que un seguimiento a 10 años recién podría mostrar diferencias. También observaron que algunos pacientes mejoraban o estabilizaban la función, y que unos pocos de todas formas progresaban a la insuficiencia renal terminal.

¿Cuál es la presión recomendable a lograr para retardar la progresión de la nefropatía? Sería igual o menor a 130/85, siempre y cuando el paciente no requiera niveles algo más elevados por otra patología vascular asociada. Se jerarquiza más el control de la presión diastólica, ya que evidencia vasoconstricción sistémica, que isquemiaría aún más el parénquima renal. Se van a lograr mejores resultados cuanto menor sea el grado de insuficiencia renal de inicio.

Con niveles mayores de 3 a 4 mg/dl de creatinemia, el control de la hipertensión no detendría la marcha a la IR terminal.

La IR es un potente factor de riesgo de muerte, y es de destacar que con creatinemia mayor de 1,7 mg/dl se ha observado una triplicación de la mortalidad.

3. Importancia de la proteinuria:

Los mecanismos fisiopatológicos de la microalbuminuria son aún controvertidos, pero básicamente son alteraciones morfológicas y funcionales del glomérulo, principalmente aumento de la presión de filtración glomerular y del daño vascular. Actualmente se estudia la acción de una citoquina, el factor de crecimiento endotelial, potente factor de permeabilidad, que se vería estimulada su producción por la anoxia, y tendría su acción a nivel de la célula endotelial del glomérulo.

La prevalencia de la microalbuminuria varía entre 5 y 30% y de la macroproteinuria alrededor del 11% en los pacientes con HTA esencial. Ocasionalmente se han descrito proteinurias de rango nefrótico, aún sin estar frente a una nefroangioesclerosis maligna.

La proteinuria se ha visto asociada a varios factores de riesgo cardiovascular como la resistencia insulínica,

un perfil lipídico aterogénico (aumento de Lp(a), de la relación LDL/HDL, y del descenso de HDL, y a disfunción endotelial (aumento de los niveles del factor Von Willebrand) así como a daño de órganos blanco de la HTA (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y aumento del grosor de la pared carotídea).

La presencia de albuminuria por encima de los niveles de 30 mg/día, se correlaciona con aumento del grado de progresión de la nefropatía, y también se asocia con incremento de la mortalidad de causa cardiovascular.

¿Es importante vigilar la albuminuria en un paciente con HTA esencial?

Sí, importaría para:

- valorar el riesgo cardiovascular
- valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo
- reconocer la disfunción renal precozmente, aunque no siempre la proteinuria aparece antes de la IR

VI. NEFROANGIOESCLEROSIS EN LA NEFROPATIA DIABETICA

La glomerulopatía diabética en su etapa avanzada, es la nefropatía en que se ve la nefroangioesclerosis con mayor severidad, siendo una característica importante de esta. Se verían lesiones isquémicas inducidas por hialinosis que obliteran vasos pequeños y medianos en el riñón diabético y esta lesión contribuiría a la glomeruloesclerosis global disminuyendo aún más el filtrado glomerular. La oclusión glomerular se corresponde con el territorio de las arterias interlobulares en la corteza renal, que se hialinizan. El grado de obstrucción y de obliteración de los vasos se correlaciona inversamente con el grado de función renal y directamente con la mayor severidad de la glomerulopatía diabética y de la fibrosis intersticial. También la hialinosis arteriolar tiende a ser más severa en los pacientes con nefropatía manifiesta. Además, el hecho de que 20% de los glomérulos están totalmente ocluidos en los pacientes con nefropatía manifiesta, mientras que menos del 10% de los glomérulos lo están en pacientes menos afectados, sugieren que la oclusión vascular puede representar un mecanismo importante de pérdida de glomérulos en los individuos afectados más severamente.

Esta sería una descripción de nefroangioesclerosis instalada en una nefropatía diabética clásica, como se ve en el diabético Tipo I, en quien la manifestación clínica sigue las etapas descritas de:

- a) microalbuminuria con normotensión o HTA leve, b) macroproteinuria no selectiva que llega al rango nefrótico, con HTA y ascenso de la creatinemia, que alcanza por último, c) IR terminal con riñones de tamaño normal, asociada a retinopatía diabética en el

fondo de ojo la mayoría de las veces.

En el diabético tipo II (D II), por diferentes factores, la descripción clínica no es tan clara y en ellos, una microalbuminuria o una proteinuria no siempre corresponde a una nefropatía diabética.

Gambara y col efectuaron PBR a 52 D II con proteinuria mayor a 1 g y observaron 3 modelos lesionales:

- 1) 36% tenían nefropatía diabética típica
- 2) 31% nefroangioesclerosis sin claros cambios glomerulares, predominando en ellos la isquemia
- 3) 33% de glomerulopatía primitiva sobreimpuesta a una nefropatía diabética

Es claro que la elevada prevalencia de HTA esencial de los diabéticos tipo II ya va a estar incidiendo negativamente en la función renal, en caso de instalarse posteriormente una nefropatía diabética.

Berrut y col analizaron la progresión de la IR en D II hipertensos sin nefropatía clínica y vieron que la evolución de la IR era más rápida en los DII con microalbuminuria y se relacionaba negativamente con la presión arterial diastólica más elevada de este grupo.

Mostramos algunos datos recogidos en nuestro medio:

- En la policlínica de Endocrinología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas se estudiaron 323 diabéticos tipo II con examen de orina sin macroproteinuria. Se encontró un 9.6% (31/323) con insuficiencia renal (IR) (clearance de creatinina < 50 ml/min.) (Figura N°1). Con IR y sin proteinuria, no se plantea una glomerulopatía diabética. La prevalencia de HTA en esta población estudiada, con edad de 61,5 ± 10,7 años, fue del 74%. De estos 31 diabéticos con IR, 27 eran hipertensos, por lo que se podría plantear a la nefroangioesclerosis como causa de ella. También la comparación del clearance de creatinina entre hipertensos y normotensos en esta población mostró una disminución significativa de éste en los hipertensos: 76,9 ml/min ± 28 vs. 87,8 ml/min ± 27 (p= 0.002) (Figura N°2).

- En la policlínica de Nefropatía Diabética del HCFFAA, se tienen registrados 69 diabéticos tipo II que consultaron por IR. Clasificados clínicamente, el 42% tiene nefropatía diabética, 51% probable nefroangioesclerosis y el 7% restante otro tipo de nefropatía.

- Las proporciones cambian al analizar los diabéticos en hemodiálisis, donde sólo un 15% ingresa a HD por nefroangioesclerosis. Esto probablemente está relacionado con un subdiagnóstico, con la mayor lentitud de la progresión de la IR en la nefroangioesclerosis y la estabilización de la función renal en la mayoría de los casos si se logra la normotensión, haciendo que sea menor el número que llega a la insuficiencia renal terminal.

En conclusión, es importante y de valor pronóstico establecer el diagnóstico diferencial entre los D II que tienen glomerulopatía diabética y los que tienen nefroangioesclerosis. Los resultados expuestos sugieren que el control estricto de la PA, además del de

la glicemia, es de importancia en el tratamiento de los diabéticos tipo II.

VII. TRATAMIENTO

En Conferencia de Consenso de la American Diabetes Association, no se llegó a acordar el tipo de antihipertensivo preferido como droga inicial para la hipertensión en la diabetes en ausencia de nefropatía.

Las tiazidas se podrían usar en pequeña dosis: 12,5 de hidroclorotiazida o clortalidona. A dosis mayores, se verían los efectos metabólicos secundarios y estimularían el sistema renina-angiotensina (S R-A). En presencia de IR, con creatinina > 2 mg, se deben reemplazar por diuréticos de asa. De requerirse dosis mayores de diuréticos, se sugiere asociar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para evitar los efectos negativos del estímulo del S R-A.

Los IECA y los antagonistas cálcicos pueden ofrecer el tratamiento de elección en la nefroangioesclerosis aunque no esté probado por estudios prospectivos. Ambas clases de drogas parecen aumentar el flujo sanguíneo renal y esto puede ser especialmente ventajoso en la hipertensión esencial, donde la vasoconstricción renal puede jugar un rol muy importante. Los IECA tienen la ventaja de disminuir la presión intraglomerular, por su acción predominante sobre la arteriola eferente. En caso de existir una insuficiencia renal previa, este último efecto puede agravarla. También se ha visto IR aguda en nefroangioesclerosis tratadas con IECA, que sufren deshidratación o hipotensión relativa, aún sin estar en presencia de una estenosis bilateral de la arteria renal. Ambas mejoran con la suspensión de la droga.

En los diabéticos hipertensos con albuminuria, los IECA serían de primera elección tanto para el tratamiento de la nefroangioesclerosis como de la nefropatía diabética. También se están usando con muy buenos resultados los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (Losartan).

Los betabloqueantes así como los alfa bloqueantes se usan con menos frecuencia por sus efectos secundarios.

Como concepto final para el tratamiento:

Importa más el control de la hipertensión, que la adherencia estricta a una clase particular de droga.

DIABÉTICOS TIPO II SIN MACROALBUMINURIA

Con CCr < 50 mL/min (IR) : 9.6% (31/323)

IR en $\left\{ \begin{array}{l} \geq 60 \text{ años de edad} : 16\% (30/190) \\ \geq 70 \text{ años de edad} : 25\% (15/61) \end{array} \right.$

Prevalencia de IR según rangos etarios

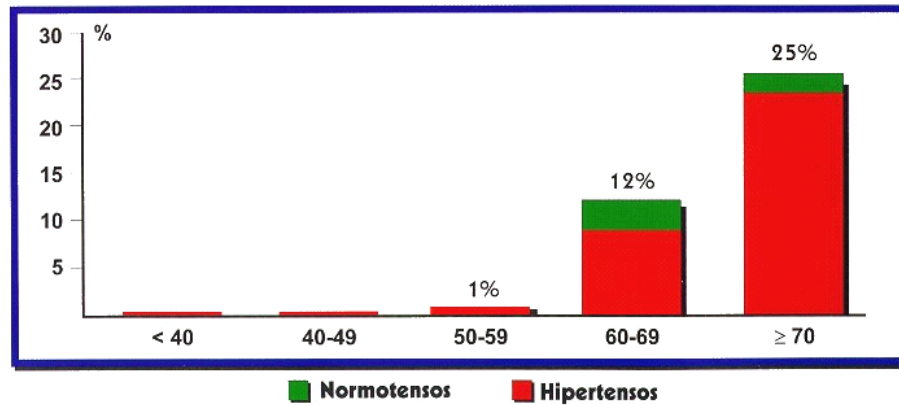
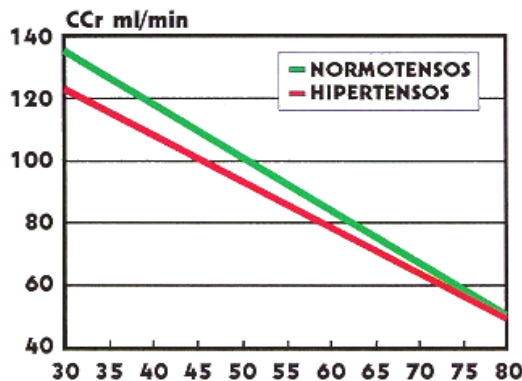


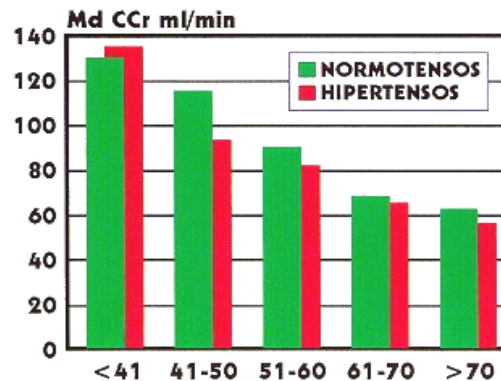
FIGURA N° 1

DNID SIN MACROALBUMINURIA

CORRELACIÓN CCr - EDAD



TENDENCIA DE CCr SEGÚN RANGOS ETARIOS



Normotensos: $y = 188 - 1.73 * x$ ($r = 0.72$)
 Hipertensos: $y = 168 - 1.49 * x$ ($r = 0.57$)

FIGURA N° 2

VIII. BIBLIOGRAFIA

- (1) BERRUT G, BOUHANICK P, FABBRI G, GUILLOTEAU F, BLED F, LE JEUNE J, et al.

- Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Clin Nephrol* 1997;48 - 92.
- (2) CONSENSUS STATEMENT : Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:1 ; S 107.
 - (3) GAMBARA V, MECCA G, REMUZZI G. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1458.
 - (4) MEYRIER A, SIMON P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2116
 - (5) NIELSEN S, DOLLERUP J, NIELSEN B, JENSEN H, MOGENSEN C. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ;12 (2) :19
 - (6) PEDRINELLI R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage ? *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12: 379
 - (7) PONTREMOLI R. Microalbuminuria in essential hypertensin - its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11: 2113.
 - (8) RAMBAUSEK M, FLISER D, RITZ E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin. Nephrol* 1992; (1) 38: S40.
 - (9) REDON J, BALDO E, LURBE E, BERTOLIN V, LOZANO J, MIRALLES A, et al: Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hipertensión. *Kidney Int.* 1996 ; 49 (55) S 81.
 - (10) RIUS F, PIZARRO E, CASTELLS I, SALINAS I, SANMARTÍ A, ROMERO R. Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin - dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1996 ; 49 (55) S88.
 - (11) RUILOPE L. Microalbuminuria as a risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997 12 (2) :2
 - (12) RUILOPE L. The kidney and cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 ; 12: 243.
 - (13) SALVETTI A, GIOVANNETTI R, ARRIGHI P, ARZILLI F, PALLA R. How to treat the hypertensive patient with early renal damage. *Am J Kidney Dis* 1993 (2) 21 : 95.
 - (14) SCHLESSINGER SD, TANKERSLEY MR, CURTIS JJ. Clinical documentation of end stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 655.
 - (15) TOTO R, MITCHELL H, SMITH R, LEE H, MCINTIRE D, PETTINGER W. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995 ; 48: 851.
 - (16) WALKER G. Hypertension-related renal injury : a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 :164.
 - (17) WEIR M, BAKRIS G, TOTO R, FLACK J, WILLIAMS B, NEUTEL J. Hypertension . In : *Current Nephrology*, vol. 19: 203 Edit : Mosby. 1996
 - (18) ZIYADEH F. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease *Kidney Int.* 1996; 46 (54) S 10.
 - (19) ZUCCHELLI P, ZUCCALA A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis : the nephrologist view. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (2) : 87.