

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Interna**



**TESIS DOCTORAL**

**Afectación y supervivencia renal en la hipertensión  
arterial maligna**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Roberto González Fuentes**

Directores

**Manuel Praga Terente  
Enrique Morales Ruiz  
Ángel del Palacio Pérez-Medel**

**Madrid, 2011**

ISBN: 978-84-695-1001-8

© Roberto González Fuentes, 2011

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Interna**



**“AFECTACIÓN Y SUPERVIVENCIA RENAL EN LA  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL MALIGNA”**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Roberto González Fuentes**

Bajo la Dirección de los Doctores:

Manuel Praga Terente, Enrique Morales Ruiz y Ángel del Palacio Pérez-Medel

Madrid, 2011

***“Son los problemas sin resolver, no los resueltos,  
los que mantienen activa la mente”***

Erwin Guido Kolbenheyer

Vayan estas letras para mostrar mi más sincero agradecimiento a cuantas personas han contribuido de una u otra manera a que esta ardua tarea haya llegado a buen fin.

En primer lugar a mis directores de tesis, los Dres. Manuel Praga, Enrique Morales y Ángel del Palacio, por depositar en mí su confianza para desarrollar este bonito proyecto, por su cercanía, accesibilidad y colaboración con la que me han asistido en cada uno de los momentos difíciles que han ido surgiendo en el camino y por sus lecciones sobre la optimización del resultado del trabajo realizado, que tan útiles han resultado para esta Tesis y que me serán de gran ayuda para futuros proyectos. Espero haber estado a la altura de las expectativas creadas inicialmente.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi mujer, Sandra, y a mi pequeño Hugo, su paciencia y comprensión a lo largo de estos 5 largos años para sobrellevar con resignación cristiana los momentos familiares no compartidos, mi ánimo ciclotímico ó algún episodio de exasperación. Cómo no dedicar también el resultado de este esfuerzo a mi pequeña Emma que vendrá a este mundo en apenas unos días. ¡Qué mejor regalo para ella que tener a su padre con su Tesis "*ya hecha*"!

Quiero reconocer a mi familia su apoyo incondicional que me ha ayudado también a seguir adelante: a mi padre Lorenzo, por su incisividad, perseverancia y machacona " *¿qué tal la Tesis?* ", que realimentaba en los

momentos bajos mi orgullo para no abandonar y retomar el trabajo con fuerzas renovadas. A mi madre Julia, por ser el "*Jan*", el contrapeso de mi padre, cuando las arengas de este no eran bien encajadas, gracias por su cariño y tranquilidad. Y a mi hermana, Cristina, por estar siempre ahí, silenciosa. Espero que esta Tesis, fruto del esfuerzo continuado, le sirvan a ella de estímulo para progresar en su formación y capacitación en un futuro. Asimismo, querría compartir también este momento con mi familia política quien ha colaborado definitivamente, sustituyéndome en la atención a su nieto, a que esta empresa siguiera adelante.

Y por último, mi reconocimiento a la profesionalidad y excelencia de la plantilla clínica del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre en la atención a los pacientes con hipertensión maligna, así como a la diligencia de la Secretaria del Servicio, a los miembros del Servicio de Biblioteca y de Archivo de Historias Clínicas de nuestro hospital sin la cual este proyecto no habría sido posible.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
----------------------	----------

<b>ACRÓNIMOS</b> .....	<b>14</b>
------------------------	-----------

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
-------------------------------	-----------

<b>1.1 Concepto de hipertensión arterial maligna</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2 Presentación clínica</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3 Etiología</b> .....	<b>21</b>
<b>1.4 Anatomía patológica</b> .....	<b>23</b>
<b>1.5 Patogenia. Fisiopatología. Mecanismos moleculares</b> .....	<b>25</b>
1.4.1 Sistema de autorregulación .....	<b>25</b>
1.4.2 Factores ambientales .....	<b>26</b>
1.4.3 Factores endógenos .....	<b>26</b>
1.4.3.1 Hiperactivación del Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona .....	<b>26</b>
1.4.3.2 Hiperactivación del Sistema Nervioso Simpático .....	<b>29</b>
1.4.3.3 Papel de la vasopresina y endotelina-1 .....	<b>29</b>
<b>1.6 Evolución histórica</b> .....	<b>30</b>
1.6.1 Incidencia .....	<b>30</b>
1.6.2 Presentación clínica .....	<b>30</b>
1.6.3 Terapéutica .....	<b>31</b>
1.6.4 Factores pronósticos de supervivencia global y renal .....	<b>33</b>
1.6.4.1 AL DIAGNÓSTICO .....	<b>34</b>
1.6.4.1.1 Raza y situación socio-sanitaria .....	<b>34</b>
1.6.4.1.2 Etiología de la HTAM .....	<b>35</b>
1.6.4.1.3 Grado de Insuficiencia Renal (IR) .....	<b>35</b>
1.6.4.1.4 Desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT) .....	<b>36</b>
1.6.4.1.5 Cronicidad histológica en biopsias renales .....	<b>37</b>
1.6.4.2 DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	<b>37</b>
1.6.4.2.1 Control a largo plazo de la PA .....	<b>37</b>
1.6.4.2.2 Eventos cardiovasculares .....	<b>38</b>

<b>2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO</b> .....	<b>39</b>
--	-----------

<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
-------------------------------------	-----------

<b>3.1 Población y periodo de estudio</b> .....	<b>44</b>
<b>3.2 Variables</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3 Objetivos primario y secundarios</b> .....	<b>46</b>
<b>3.4 Definiciones</b> .....	<b>46</b>
<b>3.5 Análisis estadístico</b> .....	<b>49</b>



**RESUMEN**

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial maligna (HTAM) es la forma más grave de presentación de un paciente hipertenso. Los trabajos clásicos, realizados hace más de 4-6 décadas, mostraban una elevada tasa de mortalidad y de fallo renal permanente en los supervivientes. Algunos autores han sugerido una disminución de casos en las últimas décadas, así como un mejor pronóstico. No obstante, el número de trabajos relacionados con esta patología publicados en los últimos años es ciertamente escaso. Teniendo en cuenta los cambios demográficos experimentados por la sociedad y la disponibilidad de nuevos y más eficaces fármacos antihipertensivos, parece necesario reevaluar tanto la incidencia, como las formas de presentación y el pronóstico de esta entidad. Pocos estudios han analizado la evolución de la función renal a largo plazo tras un episodio de HTAM. Los estudios clásicos mencionados describían también una elevada tasa de pérdida progresiva de función renal, aunque la información es muy limitada. De confirmarse una mayor supervivencia en las fases iniciales de esta complicación, resultaría de gran trascendencia el identificar aquellos factores que condicionan el pronóstico renal a largo plazo, para mejorar la calidad y la expectativa de vida de estos pacientes.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

Como *objetivo primario* del estudio se estableció analizar en nuestros pacientes con HTAM la probabilidad de mantener una función renal estable (definida como mejoría de la creatinina sérica ó aumentos inferiores al 50% respecto a los valores basales) al final del seguimiento y como *objetivos secundarios* se fijaron la probabilidad de quedar libre de terapia de sustitución renal, de desarrollar eventos cardiovasculares (ECV) ó fallecer durante el

seguimiento, identificando en cada caso los factores implicados. Asimismo el estudio pretende describir la incidencia, epidemiología, etiología, presentación clínica, terapéutica y pronóstico de la HTAM en nuestro medio en las tres últimas décadas y detectar diferencias según la etiología subyacente y el momento histórico en que se produjo el diagnóstico.

### METODOLOGÍA

Realizamos un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de HTAM según criterios de la OMS en el hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid en el periodo septiembre 1974-diciembre 2007. Para la identificación de factores pronósticos se ha realizado análisis multivariante mediante regresión de Cox mientras que la supervivencia actuarial renal y global se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier.

### RESULTADOS

Se identificaron 329 pacientes durante el periodo de estudio, lo que supone una incidencia acumulada de 2 casos/100.000 personas-año. Se observó un predominio en varones (61%) con una edad de presentación de  $47 \pm 14$  años (15-88). El 97% de los pacientes fueron caucásicos. La HTA esencial fue la entidad más frecuentemente encontrada tras un diagnóstico de HTAM (69%), seguida por las enfermedades renales (17%) y la patología vasculorrenal (9%). Las cifras de PAS y PAD encontradas al diagnóstico fueron de  $210 \pm 34$  mmHg (175-300) y de  $126 \pm 21$  mmHg (115-200), respectivamente. Las alteraciones visuales (frecuentemente acompañadas de cefalea) fueron los síntomas de presentación más comunes si bien estaban ausentes hasta en un 70% de los pacientes, por lo que no habrían sido diagnosticados de esta complicación de no haber sido sometidos a un examen del fondo de ojo. Hasta

un 71% de los pacientes se presentaron con disfunción renal significativa ( $FG_e < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) con unas cifras medias de creatinina sérica de  $3.1 \pm 3.0 \text{ mg/dl}$  (0.5-24.9). Todos los pacientes fueron tratados enérgicamente con combinación de antihipertensivos orales y/o parenterales, además de hemodiálisis (HD) en el 10% de los casos por insuficiencia renal terminal e hipertensión rebelde. 5 de estos pacientes (14%) pudieron abandonar la HD por recuperación parcial de la función renal.

289 pacientes (87%) fueron elegibles para análisis pronósticos. Durante el seguimiento se consiguió, acorde a las recomendaciones en cada momento histórico, un razonable control tanto de la PA (valores de PAS y PAD de  $148 \pm 19$  y  $89 \pm 12 \text{ mmHg}$  respectivamente), como de la proteinuria ( $0.9 \pm 1.6 \text{ g/día}$ ) empleando para ello una media de  $2.7 \pm 1.1$  fármacos. Tras un seguimiento medio de  $80 \pm 85$  meses, un 65% de los pacientes alcanzaron el objetivo primario del estudio de estabilidad de la función renal al final del seguimiento. En el análisis univariante, los siguientes factores iniciales se asociaron con un mejor pronóstico renal: ausencia de insuficiencia renal crónica, etiología esencial, menor elevación de la creatinina sérica y de la proteinuria, ausencia de microhematuria ó anemia microangiopática, mayor edad al diagnóstico y presencia de obesidad. De los factores estudiados durante el seguimiento, un mejor control de la PA y de la proteinuria y el empleo desde el inicio y de forma continuada de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona ó antagonistas de los canales del calcio se relacionaron con un mejor pronóstico renal. De todos ellos, sólo el grado de control de la PA [IC 95%, OR 1.04 (1.01-1.05)] y, sobre todo, de la proteinuria durante el seguimiento [ IC 95%, OR 3.4 (1.8-6.1) ] determinaron de forma

independiente el pronóstico renal. La supervivencia renal actuarial (ausencia de terapia de sustitución renal al final del seguimiento) a 5 años en nuestra serie fue del 72%, implicándose en esta evolución los mismos factores antes referidos. Un 23% de los pacientes desarrollaron ECV evolutivos, con mayor riesgo para aquéllos con hábito tabáquico al diagnóstico y peor control de la PA a largo plazo ( $p < 0.05$  para ambas). La supervivencia global de nuestros pacientes a 5 años fue del 91% y resultó independiente de la evolución renal. Las causas de muerte no difirieron de las encontradas en población general.

En el subanálisis por etiologías encontramos un peor pronóstico renal y global de las formas de HTAM secundarias. Por momentos históricos se ha observado una incidencia estable de la HTAM y una tendencia a una presentación clínica menos espectacular (más casos oligosintomáticos al diagnóstico), a un mejor control de la PA y a una discreta mejoría en el pronóstico renal en los dos últimos periodos, si bien estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. La probabilidad de desarrollar ECV o de fallecer durante el seguimiento no varió significativamente durante el tiempo de estudio.

## CONCLUSIONES

La HTAM mantiene una incidencia estable en nuestro medio en las tres últimas décadas. Su diagnóstico requiere de un elevado índice de sospecha y del examen sistemático del fondo de ojo en pacientes con crisis hipertensivas. Confirmamos la significativa mejoría de su pronóstico renal y global respecto a otros momentos históricos (diagnóstico anterior a 1970) mostrada recientemente por otros grupos europeos, si bien en nuestra serie no hemos detectado cambios significativos entre los distintos periodos de estudio. La

#### **Afectación y supervivencia renal en la Hipertensión Arterial Maligna**

magnitud y la cronicidad del daño renal al diagnóstico y el estricto control de la PA y especialmente de la proteinuria durante el seguimiento se presentan como los principales determinantes del pronóstico renal a largo plazo de estos pacientes. Los ECV evolutivos representan otra de las principales amenazas para las personas afectas de esta complicación.

## **ACRÓNIMOS**

**AMA:** Anemia microangiopática

**ACC:** Antagonistas de los canales del calcio

**ACHO:** Anticonceptivos hormonales orales

**AGT:** Angiotensinógeno

**ARA-2:** Antagonistas de los receptores de la AT-2

**AT-2:** Angiotensina 2

**BB:** Beta-bloqueantes

**ECA:** Enzima convertidora de la angiotensina

**DIU:** Diuréticos

**DVA:** Daño vascular agudo

**EAR:** Estenosis de la arteria renal

**EPO:** Eritropoyetina

**FG<sub>e</sub>:** Filtrado glomerular estimado

**GN:** Glomerulonefritis

**HD:** Hemodiálisis

**HTA:** Hipertensión arterial

**HTAM:** Hipertensión arterial maligna

**HTAME:** Hipertensión arterial maligna esencial

**HTAMS:** Hipertensión arterial maligna secundaria

**HTAMR:** Hipertensión arterial maligna de causa renal

**HTAMR-G:** Hipertensión arterial maligna renal glomerular

**HTAMR-NG:** Hipertensión arterial maligna renal no glomerular

**HTAMVR:** Hipertensión arterial maligna vasculorrenal

**HTAMO:** Hipertensión arterial maligna de otro origen

**ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**IR:** Insuficiencia renal

**IRC:** Insuficiencia renal crónica

**IRT:** Insuficiencia renal terminal

**MAT:** Microangiopatía trombótica

**mmHg:** milímetros de mercurio

**NC-VIH:** Nefropatía colapsante asociada a la infección VIH

**NF:** Necrosis fibrinoide

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PA:** Presión arterial

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SNS:** Sistema Nervioso Simpático

**SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

## **1.- INTRODUCCIÓN**

## 1.1.- Concepto de hipertensión arterial maligna

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Hipertensión arterial maligna (HTAM) como un síndrome clínico caracterizado por hipertensión arterial (HTA) de rápida progresión con elevación súbita e importante de las cifras de presión arterial (PA) y desarrollo de retinopatía hipertensiva grave con exudados algodonosos y hemorragias retinianas bilaterales con o sin edema de papila bilateral asociado, cuyo trasfondo anatomopatológico es una arteritis necrotizante con degeneración fibrinoide<sup>1</sup> (**Imágenes 1 y 2**).

Clásicamente se diferenció entre HTA acelerada e HTA malignizada según el grado de retinopatía encontrado en el examen del fondo de ojo (exudados algodonosos y hemorragias retinianas bilaterales en el grado III ó con papiledema bilateral asociado en el grado IV de la clasificación de Keith-Wagener-Barker<sup>2</sup>. Con posterioridad se demostró que esta diferenciación oftalmoscópica no reflejaba diferencias en su fisiopatología, en su sustrato anatomopatológico, al describirse también necrosis fibrinoide (NF) de la pared vascular en biopsias renales de pacientes con HTA acelerada, ni tampoco en su presentación clínica, terapéutica ó pronóstico a largo plazo<sup>3</sup>. Por ello autores como Rivera, ante la inquietud que el término *maligna* genera en muchos pacientes por su estrecha asociación a las enfermedades neoplásicas, propone recientemente sustituir el término de HTA maligna por el de HTA acelerada, especificando el grado de retinopatía exudativa encontrada (grado III ó IV)<sup>4</sup>.

## 1.2.- Presentación clínica

La malignización de una HTA hasta entonces *benigna* condiciona un daño vascular agudo (DVA) mediado por una vasoconstricción arterial y arteriolar generalizada en respuesta al aumento súbito de la PA con la consiguiente isquemia y disfunción multiorgánica variable (sistema nervioso central -SNC-, corazón, riñón, páncreas, tubo digestivo).

En las primeras descripciones de HTAM, considerando los escasos recursos terapéuticos disponibles para el control de la PA y, por tanto, para neutralizar el proceso de malignización, el DVA interesaba simultáneamente a múltiples órganos y sistemas, presentándose como un cuadro clínico explosivo de emergencia hipertensiva con fallo renal grave, ocasional alteración del sensorio y sintomatología neurológica, cardiológica o digestiva<sup>2</sup>.

La afectación vascular del SNC en el seno de la HTAM puede manifestarse en forma de encefalopatía hipertensiva con alteración del sensorio y/o convulsiones secundaria a edema cerebral, déficit neurológico focal agudo (por ictus isquémico ó hemorrágico) ó alteraciones visuales como miodesopsias, visión borrosa, disminución de la agudeza visual ó escotomas (por la combinación de una leucoencefalopatía isquémica posterior reversible y una retino-papilitis isquémica).

De forma característica, un porcentaje considerable de los pacientes con HTAM (en ocasiones superior al 75%) presentan disfunción renal significativa, con frecuencia grave y en ocasiones irreversible siendo subsidiaria de tratamiento dialítico desde el diagnóstico. A nivel cardiológico el aumento súbito de la postcarga cardiaca y el DVA en la microcirculación pueden precipitar un fracaso ventricular izquierdo con edema pulmonar, dolor torácico anginoso

hemodinámico ó en el contexto de un síndrome coronario agudo así como una disección aórtica aguda. Otras formas de presentación menos frecuentes son: abdomen agudo con dolor abdominal y vómitos bien por isquemia pancreática o mesentérica, bien secundaria a la acidosis metabólica que acompaña a la uremia; síntomas generales inespecíficos como astenia, hiporexia, malestar general, poliuria, polidipsia y pérdida de peso secundarias a hiponatremia y depleción de volumen en el contexto de una *natriuresis a presión*, además de hipopotasemia por hiperaldosteronismo hiperreninémico; finalmente, a nivel hematológico el aumento de la presión hidrostática en los pequeñas arteriolas y capilares puede facilitar la aparición de diátesis hemorrágicas mucocutáneas (epistaxis, hiposfagma) a la vez que el daño endotelial hipertensivo promueve la liberación masiva de factor Von Willebrand y sustancias vasoconstrictoras en la microcirculación y pone en marcha un fenómeno de coagulación intravascular diseminada que se traduce a nivel histológico en una microangiopatía trombótica (MAT) y se manifiesta clínicamente por disfunción orgánica múltiple, además de anemia, trombopenia, esquistocitosis significativa y elevación de los niveles de láctico deshidrogenasa y bilirrubina indirecta en sangre periférica.

### 1.3.- Etiología

La HTAM es una forma severa de HTA que puede constituir tanto el debut clínico como una complicación evolutiva de pacientes afectados hasta entonces de una HTA no complicada, tanto esencial (HTAME) como secundaria (HTAMS). Entre las segundas, las enfermedades renales (HTAMR), tanto *glomerulares* (HTAMR-G, ya sean *primarias* como la glomerulonefritis [GN] mesangial IgA, la GN membrano-proliferativa y la GN extracapilar ó *secundarias* como la GN postinfecciosa, la GN membrano-proliferativa asociada a infección por virus hepatotropos y la nefropatía colapsante VIH) como *no-glomerulares* (HTAMR-NG: pielonefritis crónica, enfermedad por reflujo vésico-ureteral crónico, malformaciones renales, poliquistosis renal hereditaria) y la enfermedad vasculorrenal (HTAMVR) son las causas más frecuentes. La afectación vascular y del parénquima renal en el contexto de enfermedades sistémicas tales como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis sistémicas (panarteritis nodosa, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu) ó la crioglobulinemia pueden condicionar igualmente un cuadro de HTAM. Enfermedades endocrinológicas como el feocromocitoma, el hiperaldosteronismo primario ó el síndrome de Cushing, el empleo continuado de anticonceptivos hormonales orales (ACHO), eritropoyetina (EPO) y el abuso de simpaticomiméticos (cocaína, anfetaminas) son otras potenciales causas de HTA malignizada.

### **1.3.1.- Importancia relativa**

En la mayoría de las series de HTAM en humanos publicadas hasta la fecha, la HTA esencial se presenta como la principal enfermedad subyacente hasta en el 75% de los casos<sup>5-6</sup>. En el extremo opuesto, en una serie pequeña serie australiana (n=83) las formas de HTAS representaron cerca del 80% de los casos de HTAM, con la HTA secundaria a enfermedad glomerular (HTAMRG) a la cabeza<sup>7</sup>. Algunos trabajos en población oriental<sup>8</sup> y africana<sup>9</sup> han comunicado una menor incidencia de HTAMVR que en otras series integradas predominantemente por caucásicos. Parece por tanto que esta gran variabilidad en la etiología de la HTAM viene determinada principalmente por diferencias en el tamaño de las series, en su estructura étnica y en la exhaustividad del proceder diagnóstico para descartar formas de HTAMS.

#### 1.4.- Anatomía patológica

Como se refirió anteriormente, el sustrato anatomopatológico de la HTA acelerada-malignizada es una endarteritis proliferativa asociada en ocasiones a una NF de la pared de las pequeñas arteriolas renales y de otros lechos vasculares (encéfalo, corazón, intestino, páncreas) y que son consecuencia del DVA inducido por la hipertensión. La NF constituye uno de los hallazgos típicos (no patognomónico) de la HTAM, al ser compartido por otras entidades como las vasculitis primarias y las secundarias a un proceso infeccioso. La NF no siempre se encuentra presente en las biopsias renales de pacientes afectados de esta complicación. Como la HTA mal controlada es una contraindicación formal para la práctica de una biopsia renal percutánea por el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, se ha propuesto que la NF puede *curar* rápidamente al controlarse las cifras de PA, pudiendo por ello no encontrarse en una alta proporción de los especímenes analizados. Morfológicamente se caracteriza por el acúmulo en la pared arteriolar de un material eosinófilo granular PAS+ similar a la fibrina constituido por detritus celulares y restos proteicos. La *endarteritis proliferativa* es otro de los hallazgos histológicos característicos en la HTAM y representa un engrosamiento de la íntima por células musculares lisas, restos de membrana basal, mucopolisacáridos, proliferación miointimal e hipertrofia de la elástica interna adoptando el aspecto típico en *hojas de cebolla (onionskin)*. Estos cambios vasculares son más tardíos y pueden persistir una vez controlada la PA<sup>10</sup>. Además, coexiste una hiperplasia de las células musculares de la media asociada a una colagenización concéntrica que conlleva un estrechamiento de la luz vascular y un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo con la consiguiente

Isquemia parenquimatosa. A nivel del parénquima renal, en los glomérulos pueden encontrarse NF de las arteriolas aferentes, hipertrofia del aparato yuxtaglomerular, retracción isquémica y semilunas epiteliales. En técnicas de inmunofluorescencia se han descrito depósitos de C<sub>3</sub> ó fibrina en el caso de HTAM esencial<sup>11-12</sup> ó de IgA en la HTAM asociada a una Glomerulonefritis (GN) mesangial IgA . A nivel túbulo-intersticial son típicos los signos de necrosis tubular aguda de origen isquémico así como un infiltrado inflamatorio inespecífico por polimorfonucleares en fases iniciales, ó fibrosis intersticial y atrofia tubular en distinto grado en fases más evolucionadas<sup>13</sup>. Hoshi y cols. demostraron a partir de una pequeña serie de casos con HTAM a los que se practicó una biopsia renal (n=25) que el hallazgo anatomopatológico que mejor se correlacionaba con la reducción de la función renal era el daño intersticial crónico de origen isquémico y que éste estaba íntimamente relacionado con el daño vascular inducido por la hipertensión. En este mismo trabajo el daño glomerular se correlacionó mejor con la excreción urinaria de proteínas si bien no alcanzó la significación estadística<sup>14</sup>.

## 1.5.- Patogenia. Fisiopatología. Mecanismos moleculares

### 1.5.1.- Sistema de *autorregulación* del flujo arterial.

Los diferentes lechos vasculares del organismo cuentan con un *sistema de autorregulación* del flujo arterial que permite asegurar una perfusión tisular adecuada independientemente de las cifras de PA sistémicas. Así, por ejemplo, en respuesta a una elevación moderada y sostenida de la PA se produce una vasoconstricción arterial y arteriolar que protege el lecho vascular de ese exceso de presión. Si este aumento de presión se mantiene en el tiempo se inducen cambios morfológicos en la pared vascular (hialinosis e hipertrofia fibromuscular) que perpetúan a su vez la hipertensión arterial. Pero en determinadas circunstancias, como en la HTAM, este mecanismo de *autorregulación* se ve sobrepasado por la importante elevación de las cifras de PA en un corto periodo de tiempo. Es fundamentalmente este factor y no tanto el valor absoluto de PA alcanzada el principal mediador del DVA, como lo sugiere el hecho de que sólo una minoría de pacientes afectados de una crisis hipertensiva lo desarrollan. Por tanto, la existencia de una PA elevada es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de HTAM.

La siguiente pregunta a responder sería si se conocen con exactitud los factores que ponen en marcha esta fase de malignización bien como forma de debut de una HTA, bien en la evolución de una HTA hasta entonces no complicada. La respuesta a día de hoy es que no, si bien es probable que confluyan factores tanto ambientales como endógenos, como refleja la **Figura 1.**

### **1.5.2.- Factores ambientales**

Qué duda cabe que la supresión brusca y mantenida de la medicación antihipertensiva en un paciente hipertenso, el retraso en el diagnóstico y tratamiento específico de la HTA ó ciertos condicionantes socioeconómicos y culturales que pueden retrasar la solicitud de atención médica pueden jugar un papel determinante en esta transición<sup>8-9,15</sup>. En cambio, en numerosos pacientes con HTAM no se identifica ninguno de estos factores.

### **1.5.3.- Factores endógenos**

En las dos últimas décadas se han producido importantes avances en la caracterización de los mecanismos bioquímico-moleculares que median la HTAM y que, se piensa, juegan un importante papel patogénico como precipitantes desde un inicio ó como mediadores en la evolución de la fase de malignización.

#### **1.5.3.1.- Hiperactivación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

Desde la década de los años 80 se han ido sucediendo estudios tanto en animales de experimentación como en humanos que vinculan el desarrollo de HTAM con una hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>16-17</sup>. Fleming<sup>17</sup> en el modelo murino transgénico *TGR(mren2)*<sup>27</sup> consistente en la inserción del gen *mren2* que estimula la producción extrarrenal de renina con activación secundaria del angiotensinógeno (AGT) endógeno demostró que estos animales desarrollaban hipertensión severa y DVA. Éste era mediado por la angiotensina 2 (AT-2) sobre sus receptores tipo 1, activando a su vez factores de transcripción NFκB y adiponectina-1, facilitando la expresión de moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1

y promoviendo el reclutamiento leucocitario y la producción local de citocinas con el consiguiente aumento de la permeabilidad endotelial y daño parietal. Además puso de manifiesto la existencia de una actividad paracrina (tisular), más allá de la plasmática, de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de importante valor patogénico, pues su bloqueo con dosis no-hipotensoras de ramipril era capaz de bloquear la transición hacia una HTAM sin acompañarse de cambios significativos de la PA. En este mismo estudio sobre otro modelo murino no transgénico la presencia de ciertos polimorfismos catalogados de “alto riesgo” tanto en el locus del gen de la ECA (que condiciona niveles más elevados de ésta en plasma y tejidos) ó del receptor de la AT-2 tipo 1 (con mayor expresión de estos receptores en los lechos vasculares) conferían un mayor riesgo de muerte por HTAM. Además se demostró cómo la distinta densidad y activación de estos receptores en los distintos lechos vasculares influía en el grado de daño vascular generado en cada uno de ellos.

A nivel clínico en humanos con HTAM se ha observado una elevación de la actividad de renina plasmática y secundariamente de los niveles de AT-2 y aldosterona en la mayoría de los casos<sup>18-20</sup>. Dicha hiperactivación del SRAA suele atenuarse a medida que se consigue controlar la PA. A nivel molecular, diversos grupos han comunicado en los últimos años la mayor asociación de ciertos polimorfismos de los genes de la ECA(ACE I/D:genotipos D/D ó I/D)<sup>21-23</sup>, del gen del AGT (AGT M235T, genotipo TT)<sup>24</sup> ó del gen del receptor de la AT-2 tipo 1 (AT1R A1166C) con el desarrollo de HTAM (frente a pacientes con HTA no-maligna ó normotensos), si bien esta asociación no es consistente en todos los estudios. Este trans fondo genético condicionaría una excesiva hiperactivación del SRAA, bien por sobreproducción endógena de la ECA ó del

AGT, bien por la sobreexpresión de receptores de la AT-2 tipo 1 a nivel vascular lo que aumentaría la susceptibilidad a la acción vasoconstrictora de la AT-2 endógena.

Hay que considerar por otro lado que el SRAA se ve sobreestimulado inespecíficamente en respuesta a los diferentes acontecimientos fisiopatológicos de la fase maligna: en primer lugar, en respuesta a la isquemia del parénquima renal secundaria al DVA manifestado morfológicamente como NF, endarteritis proliferativa ó microangiopatía trombótica (MAT); por otro lado, secundariamente a la depleción de volumen condicionada por una “natriuresis a presión”. Finalmente, la hiperactivación del sistema nervioso simpático (SNS) que habitualmente acompaña a este proceso promueve igualmente el aumento en la secreción de renina.

En conclusión, si bien existen modelos animales y estudios clínicos en humanos que apoyan la hipótesis de una hiperactivación endógena del SRAA genéticamente condicionada como precipitante de la transición de una HTA benigna hacia la fase maligna en algunos pacientes, en otros, en cambio, la confirmación bioquímica de un hiperaldosteronismo hiperreninémico durante este proceso puede ser meramente adaptativa a los cambios fisiopatológicos que la acompañan.

### **1.5.3.2.- Hiperactivación del sistema nervioso simpático**

Varios estudios en humanos con HTAM y animales de experimentación (*two-clip Goldblatt hypertension*)<sup>16</sup> confirman la existencia de una hiperactivación del SNS mediante la demostración de niveles elevados de catecolaminas en suero. Apoyando estos hallazgos, el feocromocitoma es una conocida causa de HTA secundaria que puede evolucionar hacia una HTAM, siendo claro el papel patogénico de la hiperactivación del SNS en este caso. En cambio en otras formas de HTAM su papel causal no es tan evidente, pudiendo representar exclusivamente cambios adaptativos a la isquemia renal y depleción de volumen<sup>25</sup> antes referidos.

### **1.5.3.3.- Papel de la vasopresina y la endotelina-1**

Durante un tiempo se especuló con el posible papel de la vasopresina y de la endotelina-1 en la patogénesis de la HTAM basándose en modelos animales de experimentación donde ambas moléculas aparecían elevadas en suero durante la fase de malignización. No obstante en estudios posteriores con ratas predispuestas a desarrollar HTAM el empleo preventivo de antagonistas de ambas moléculas<sup>16,26-28</sup> no demostró beneficio frente al grupo control ni en reducción de las cifras de PA ni en la evolución hacia HTAM, postulándose que ambas moléculas reflejan simplemente el daño celular (endotelial) y la isquemia características de esta complicación, sin desempeñar ningún papel causal.

## **1.6.- Evolución histórica de la HTAM**

### **1.6.1.- Incidencia**

La incidencia de la HTAM en la población hipertensa general se establece en torno a un 1%<sup>29</sup>. En los albores de la terapia antihipertensiva moderna, las primeras grandes series de pacientes con HTAM hospitalizados ó atendidos en Unidades de Hipertensión describían una incidencia que oscilaba entre el 1-7%<sup>20,30-34</sup>. Esta variabilidad obedecía probablemente a diferencias demográficas, socioeconómicas y culturales que determinaban la mayor ó menor accesibilidad de los pacientes a una atención sanitaria y terapéutica antihipertensiva precoces. Con los avances en esta última y en los programas de detección precoz de la HTA en población general en las últimas décadas en los países desarrollados se llegó a considerar a la HTAM como una enfermedad *en extinción*<sup>35-36</sup>. No obstante, estudios europeos posteriores en población multiétnica durante la década de los 90 e inicio del siglo en curso no confirmaron esa tendencia, mostrando una incidencia estable cifrada en 1-2 casos<sup>37</sup> y 2.6 casos/100.000 habitantes-año<sup>5</sup>, respectivamente.

### **1.6.2.- Presentación clínica**

Como se refirió en el apartado 1.2 la descripción clásica de la HTAM mostraba un cuadro clínico explosivo de crisis hipertensiva (PAD habitualmente mayores de 120mmHg) con síntomas visuales, afectación neurológica (déficit focal o difuso, crisis comiciales), cardiológica (insuficiencia cardiaca, angor) ó sintomatología urémica, con una elevada mortalidad a corto plazo<sup>2,38</sup>. En la era de la terapia antihipertensiva moderna Ortiz y cols<sup>39</sup> alertaron en el año 2000 de un posible cambio en la presentación clínica de la HTAM hacia formas menos espectaculares, con menores cifras de PA y menor severidad del daño

renal al diagnóstico, mayor frecuencia de formas paucisintomáticas ó con escasa sintomatología visual, en posible relación con un diagnóstico y tratamiento más precoces de esta complicación. Este hecho fue corroborado también por otros grupos<sup>40-41</sup>. Asimismo, se sugirió que este cambio en la presentación clínica de la HTAM junto al progresivo abandono del examen oftalmoscópico sistemático de los pacientes con crisis hipertensivas en los servicios de urgencias<sup>39,42</sup> (criterio indispensable para el diagnóstico de HTAM) podrían haber contribuido a la aparente disminución de su incidencia en algunas áreas geográficas en las últimas décadas.

### **1.6.3.- Abordaje terapéutico**

En la primera mitad del siglo XX las opciones terapéuticas ante un cuadro de HTAM eran escasas por la ausencia de fármacos antihipertensivos eficaces y de terapia de sustitución renal. Merced a los avances en la farmacoterapia antihipertensiva y a la disponibilidad de las técnicas de diálisis a partir de los años 50-60, y pese a la observación contradictoria de que el control efectivo de la PA en pacientes con HTAM y función renal alterada podía producir un deterioro de la misma con reducción de la supervivencia<sup>43</sup>, varios autores preconizaron a partir de entonces el tratamiento antihipertensivo agresivo en conjunción con la práctica de diálisis en estos pacientes como el camino para superar la fase aguda y alcanzar la *remisión* de la enfermedad<sup>43-44</sup>. De hecho comenzaron a aparecer comunicaciones de recuperación parcial de la función renal (y abandono de la diálisis) en pacientes con HTAME con aparente insuficiencia renal terminal (IRT) al diagnóstico<sup>45</sup>.

En las décadas posteriores fueron incorporándose en la práctica clínica nuevas familias de antihipertensivos como el minoxidil, los inhibidores de la ECA (IECA), los antagonistas de los canales del calcio (ACC) ó de los receptores de la AT-2 (ARA-2), más eficaces en el control de la PA y con menos efectos adversos que sus predecesores. Teniendo en cuenta el relevante papel otorgado al SRAA en la patogénesis de la HTAM, varios autores comunicaron a partir de los años 80 una mejoría en el pronóstico renal y global de los pacientes con HTAM tratados con bloqueantes de este sistema, fundamentalmente IECA. No obstante se trataba de pequeñas series de casos, frecuentemente no controladas, por lo que la recomendación surgida desde entonces del empleo de IECA como fármacos de elección en el manejo de la HTAM no estaba sustentada por un alto nivel de evidencia<sup>18,46-47</sup>. Desgraciadamente a estos pequeños estudios preliminares no le siguieron otros más amplios específicamente diseñados con aleatorización y grupo control para confirmar la superioridad de estos fármacos sobre otros antihipertensivos en el manejo de la HTAM. Con el devenir de los años ha quedado demostrado que un control más estricto de la PA en la población hipertensa se asociaba a una significativa reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal, por lo que las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas respecto al objetivo de control de la PA han sido cada vez más estrictas<sup>48</sup>. Por otro lado los bloqueantes del SRAA (IECA, ARA-2, inhibidores directos de la renina) han demostrado su papel nefroprotector en diversas nefropatías proteinúricas<sup>49-53</sup>.

Es, por tanto, en base a estas consideraciones y en ausencia de evidencia científica de peso específica en la HTAM, por lo que los objetivos terapéuticos a alcanzar en estos pacientes son: en fase aguda, el rápido y progresivo descenso de las cifras de PA mediante la combinación de antihipertensivos orales y parenterales en coadyuvancia con HD en casos refractarios con IR avanzada al diagnóstico y, a largo plazo, el estricto y sostenido control de la PA. En ambas fases, independientemente del grado de afectación renal y siempre que no exista sospecha de enfermedad vasculorrenal bilateral, los bloqueantes del SRAA se siguen presentando como la piedra angular del tratamiento antihipertensivo.

#### **1.6.4.- Pronóstico**

En paralelo a los avances en la terapia antihipertensiva, en las técnicas de depuración renal y en el cuidado del trasplantado renal, el pronóstico global y renal de la HTAM ha ido mejorando significativamente respecto a las descripciones iniciales donde éste era ominoso, con una mortalidad anual próxima al 80% debida fundamentalmente a uremia<sup>2</sup>. Así en la década de los años 80 varios autores describieron una supervivencia global del 63%<sup>54</sup>-75%<sup>7,55-56</sup> y renal del 47%<sup>56</sup> a 5 años y en décadas posteriores dos grupos europeos comunicaron aún una mayor reducción en la mortalidad global y renal (supervivencia a 5 años del 90% y 81%, respectivamente)<sup>5,40</sup>.

Es importante recordar al considerar estos cambios tan significativos en el pronóstico de la HTAM que los criterios de inclusión de los pacientes entre las diferentes series no han sido homogéneos, siendo requisito indispensable en la mayoría de las series iniciales la existencia de un fallo renal significativo ( $Cr_s > 5 \text{mg/dl}$  ó  $> 300 \mu\text{mol/L}$ ). Es fácil de entender que una disfunción renal grave

al diagnóstico en un momento histórico con escasos recursos terapéuticos, repercutiera significativamente en la supervivencia global.

Además del momento histórico, entre los diferentes factores demográficos y clínicos tanto al diagnóstico como durante el seguimiento que de una forma más consistente han influido significativamente en el pronóstico global y renal de pacientes con HTAM en las series publicadas hasta la fecha cabe destacar:

#### **1.6.4.1.- AL DIAGNÓSTICO:**

##### **1.6.4.1.1.- Raza y situación sociosanitaria**

Varias series de HTAM procedentes de países africanos<sup>9,57</sup> han mostrado un peor pronóstico de los pacientes respecto a otras series coetáneas en países desarrollados. Además, en las series holandesa<sup>5</sup> y de Birmingham<sup>40</sup>, los pacientes de raza negra tuvieron una mayor incidencia de HTAM y mayores complicaciones renales que los pacientes de otras razas. Tanto en uno como en otro caso estas diferencias se atribuyeron más a un peor control de la PA en pacientes de raza negra por el retardo en la solicitud de atención médica (dependiente de la accesibilidad a los servicios sanitarios y condicionada habitualmente por el status económico y el nivel cultural), la menor adherencia a la medicación antihipertensiva y al seguimiento clínico que a diferencias intrínsecas a la raza en la respuesta terapéutica a los fármacos hipotensores.

#### **1.6.4.1.2.- Etiología de la HTAM**

Si bien sólo en algunas series de HTAM con seguimiento a largo plazo están representadas sus diferentes formas etiológicas y aunque algunos autores no han detectado diferencias en el pronóstico renal dependientes de la etiología subyacente<sup>58-59</sup>, otros han comunicado una menor supervivencia renal en los casos de HTAMS por enfermedad parenquimatosa renal respecto a la HTAME<sup>5,8,30,54</sup>. En cuanto a la supervivencia global, la información disponible es igualmente contradictoria. Así mientras Kawazoe y cols.<sup>8</sup> describieron una menor supervivencia global en pacientes afectados de HTAEM (frente a la HTAMG), Isles y cols.<sup>54</sup> demostraron un peor pronóstico en pacientes con HTAMR.

#### **1.6.4.1.3.- Grado de Insuficiencia Renal al diagnóstico**

Quizá sea éste uno de los factores que más consistentemente ha demostrado su influencia sobre el pronóstico renal y global de los pacientes con HTAM. Como se comentó anteriormente, antes del desarrollo clínico de las técnicas de reemplazo y trasplante renal la IR avanzada representaba la principal causa de muerte en estos pacientes. En la época actual la influencia del fallo renal al diagnóstico (directa ó indirectamente por complicaciones asociadas a la diálisis crónica o trasplante renal) sobre la mortalidad no ha sido específicamente evaluada en las series más modernas (a partir de los años 80-90). Quizá la baja mortalidad y el corto tiempo de seguimiento han podido influir en esta falta de información al respecto. Por el contrario, la influencia del grado de IR al diagnóstico sobre el pronóstico renal de los pacientes con HTAM es evidente. Sin embargo tampoco existe consenso en si la existencia de una IR severa al diagnóstico

(subsidiaria inclusive de tratamiento dialítico) conduce invariablemente a la pérdida definitiva de la función renal a largo plazo ó de si existe un dintel de IR al diagnóstico que discrimine adecuadamente la evolución de la función renal tras la fase aguda de malignización. Así la descripción de casos de abandono del tratamiento dialítico iniciado al diagnóstico por recuperación parcial de la función renal durante el seguimiento<sup>45</sup> y la estabilidad-mejoría de la función renal durante el seguimiento en un porcentaje significativo de pacientes (48%) con HTAM afectos de fallo renal inicial grave ( $Cr_s > 300 \mu\text{mol/l}$  ó  $3.4 \text{ mg/dl}$ )<sup>60</sup> dejan abierta la puerta a una eventual recuperación de la función renal en este tipo de pacientes. De igual manera estos mismos autores<sup>60</sup> y otros muchos<sup>5,7,9,20,30,39,41,54,56,61</sup> describieron numerosos casos de pacientes con IR grave al diagnóstico abocados indefectiblemente a una IRT independientemente del esfuerzo y éxito terapéutico en el control de la PA. Los factores determinantes de esta evolución dicotómica no hay sido aún aclarados en su totalidad.

#### **1.6.4.1.4.- Desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT)**

En algunos pacientes el DVA que acontece en la HTAM promueve el desarrollo de MAT. Su frecuencia se estima entre un 5-27% de los casos de HTAM estando esta variabilidad probablemente determinada por diferencias en su definición. La MAT potencia el daño tisular isquémico asociado a la endarteritis proliferativa que caracteriza a la HTAM y ha sido asociada por van den Born y cols. no sólo con la presencia de IR al diagnóstico, sino con su severidad y reversibilidad, presentándose como uno de los principales factores pronósticos de la evolución renal a largo plazo<sup>62-63</sup>. Este hecho no ha sido evaluado por otros grupos.

#### **1.6.4.1.5.- Cronicidad de lesiones histológicas en biopsias renales**

Al igual que en otras nefropatías (glomerulopatías, patología túbulo-intersticial) la cronicidad de las lesiones histológicas se correlaciona estrechamente con la duración de la injuria, la severidad e irreversibilidad del fallo renal, en la nefroangiosclerosis maligna parece razonable especular con que cuanto más se retrase su detección y tratamiento mayor probabilidad existirá de desarrollar un daño renal crónico de origen isquémico (a nivel vascular, glomerular y túbulo-intersticial) y menores serán las posibilidades de recuperación. Este razonamiento lógico, corroborado con la experiencia de algunos autores<sup>64-65</sup>, no ha promovido la práctica sistemática de biopsias renales en este contexto, no sólo por su utilidad diagnóstica para descartar enfermedad renal subyacente sino para ayudar a emitir un pronóstico a largo plazo en casos de HTAM complicada con IR grave. Este hecho ha podido estar determinado en parte por la subestimación del papel pronóstico de los hallazgos histológicos en la evolución renal de la HTAM junto con el aumento del riesgo de sangrado asociado al procedimiento en pacientes con HTA de difícil control.

#### **1.6.4.2.- DURANTE EL SEGUIMIENTO**

##### **1.6.4.2.1.- Control a largo plazo de la PA**

Está ampliamente reconocido el papel crucial que el control sostenido de la PA tiene sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal en la población hipertensa general<sup>48</sup>. Igualmente, el control de la PA se presenta como unos principales objetivos del paciente hipertenso con insuficiencia renal crónica de cualquier origen para evitar su progresión hacia estadios más avanzados<sup>48,66</sup>.

Numerosas comunicaciones han confirmado el beneficio del control estricto de la PA durante el seguimiento en el pronóstico global y renal de los pacientes con HTAM<sup>5,6,7,29-30,39-41,44,55-56,61</sup>, a pesar de no ser infrecuente la observación durante la fase inicial de malignización de un deterioro transitorio y reversible de la función renal al controlar las cifras tensionales. No obstante, como se acaba de comentar, no existe consenso en si el papel nefroprotector del control de la PA es constante para cualquier grado de IR al diagnóstico en estos pacientes.

#### **1.6.4.2.2.- Eventos cardiovasculares**

Como su propia definición indica la HTAM es una forma severa de HTA. Los pacientes con HTAM tienen un riesgo aumentado de presentar en su debut o evolutivamente accidentes cardio y cerebrovasculares agudos, patología aórtica, así como isquemia arterial periférica en las extremidades. Gracias a los avances en el manejo de la IRT en las últimas décadas, los eventos cardiovasculares (ECV) son en la actualidad una de las principales causas de mortalidad en la HTAM, además de generar importantes secuelas y deterioro de la calidad de vida en un porcentaje significativo de los supervivientes. Autores como Martínez-Amenós y cols. han señalado al desarrollo de ECV evolutivos como uno de los principales factores pronósticos en la HTAM<sup>6</sup>.

## **2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES DEL TRABAJO**

De lo expuesto en esta revisión pormenorizada de la experiencia clínica internacional en HTAM pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1.- La incidencia de la HTAM parece mantenerse estable en las últimas décadas en los registros europeos más recientes, alejándose del concepto anterior de "*HTAM como entidad en extinción*". La menor espectacularidad clínica al diagnóstico, el progresivo abandono sistemático del examen oftalmoscópico en la evaluación de las crisis hipertensivas y la percepción de esta enfermedad como pretérita probablemente hayan contribuido a reducir el índice de sospecha en los servicios de urgencias, pudiendo justificar en parte la menor incidencia detectada en otras áreas geográficas<sup>42</sup>.

2.- Aunque en la década de los años 80 numerosos grupos españoles<sup>6,40,59,67</sup> incluido el nuestro<sup>47</sup>, mostraron un gran interés por el estudio sistemático de esta enfermedad quedando refrendado en varias publicaciones a partir de series clínicas con un número considerable de casos, tenemos la percepción de que desde entonces, quizá arrastrados por esa misma tendencia en otras áreas geográficas, la HTAM en nuestro país ha quedado en el olvido. Así, las últimas comunicaciones sobre HTAM en nuestro entorno se han limitado a la descripción anecdótica de casos aislados, habitualmente aquéllos de presentación clínica más espectacular, ó pequeñas series de casos sin profundizarse en su abordaje global.

3.- Aunque se han producido significativos avances en el conocimiento de la patogenia de la HTAM implicándose factores tanto endógenos como ambientales, existen aún interrogantes por resolver como la identificación del hecho último que precipita la puesta en marcha del proceso de malignización.

4.- Gracias al empleo de fármacos hipotensores cada vez más eficaces y mejor tolerados y a la universalización de los programas de detección precoz de la HTA en el adulto sano, esta rara complicación se diagnostica cada vez más precozmente y con menor daño de órganos diana que en las descripciones originarias del cuadro. Estos dos factores han influido definitivamente en la progresiva mejoría de la supervivencia renal y global de los pacientes con HTAM en las últimas décadas. A pesar de este hecho, aún hoy en día, un porcentaje significativo de estos pacientes evolucionan hacia una IRT o fallecen como consecuencia de esta complicación.

5.- Si bien desde la primera descripción de esta entidad a principios del siglo XX<sup>28</sup> han sido numerosos los factores pronósticos, fundamentalmente al diagnóstico, que se han mostrado su influencia en el pronóstico global y renal de esta entidad, son el grado de IR al diagnóstico y el control estricto de la PA durante el seguimiento los que de una forma más consistente han determinado su evolución a largo plazo.

6.- Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en pacientes afectados de esta complicación que demuestren la superioridad de unos grupos de hipotensores frente a otros en la reducción de morbimortalidad renal y global. Así, las recomendaciones terapéuticas en la HTAM se extrapolan de la evidencia de los estudios clínicos en población hipertensa general de alto riesgo y/o con enfermedad renal o cardiovascular asociadas.

Todas estas consideraciones han determinado los propósitos fundamentales de nuestro estudio. A saber:

1.- Analizar la evolución de la incidencia de la HTAM en el área de influencia de nuestro hospital a lo largo de las 3 últimas décadas y compararla con las tendencias mostradas en otras series internacionales recientes.

2.- Caracterizar la HTAM en su epidemiología, presentación clínica, etiología, tratamiento y pronóstico a largo plazo y detectar cambios a lo largo del periodo de estudio.

3.- Confirmar si los progresos en la terapia antihipertensiva y en los programas de detección precoz de la HTA en las últimas décadas han contribuido a mejorar su pronóstico como han comunicado otros grupos.

4.- Identificar los principales factores determinantes del pronóstico renal y global de esta enfermedad, no solo al diagnóstico sino fundamentalmente durante el seguimiento al haber sido menos estudiados hasta la fecha.

5.- Pese a que el diseño de nuestro estudio no es el apropiado para evaluar diferencias evolutivas según la terapia antihipertensiva empleada por la falta de control sobre ésta y por su carácter retrospectivo, el importante número de casos encontrados y el largo periodo de seguimiento nos han estimulado a analizar si alguna intervención terapéutica ha influido de forma independiente en la evolución renal ó global de la enfermedad.

6.- Que los resultados y conclusiones de este trabajo estimulen el interés de otros investigadores españoles por retomar el estudio sistemático de esta entidad y que entre todos seamos capaces de difundir su conocimiento a otros profesionales sanitarios, dar solución a los enigmas aún no resueltos y continuar mejorando su pronóstico.

### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1.- Población y periodo de estudio

Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos por HTAM en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid en el periodo septiembre de 1974-diciembre de 2007. El Hospital Universitario “12 de Octubre” es un centro sanitario de tercer nivel cuya población de referencia ha oscilado entre 450.000 y 600.000 personas durante el periodo de estudio.

Se han incluido únicamente los pacientes adultos que cumplieron criterios de HTAM según la definición de la OMS<sup>1</sup>. Todos ellos se presentaron con cifras de PA muy elevadas (frecuentemente con cifras de PAD mayores de 120 mmHg) además de una retinopatía hipertensiva grado III ó IV. Aquéllos con hallazgos fundoscópicos unilaterales ó con papiledema bilateral sin exudados ó hemorragias retinianas acompañantes fueron excluidos del estudio. Para la valoración del pronóstico renal y global a largo plazo no se incluyeron los pacientes que aun habiendo sido diagnosticados de HTAM en nuestro centro no realizaron seguimiento clínico tras el alta (abandono, cambio de zona sanitaria), no disponían de parámetros de seguimiento clínico relevantes (evolución de cifras de PA ó creatinina sérica -Cr<sub>s</sub>- a largo plazo) ó presentaron durante el seguimiento algún factor intercurrente que modificó de forma no-reversible su función renal e influyó determinadamente en la valoración de la afectación renal asociada a la HTAM.

### 3.2.- Variables de estudio

Los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos se tomaron de las historias clínicas de los pacientes. En todos los pacientes se recogieron el año del diagnóstico, la edad, el sexo y los antecedentes médico-quirúrgicos más relevantes, con especial interés en el diagnóstico previo de HTA ó insuficiencia renal crónica (IRC), así como las cifras de PA detectadas en el servicio de Urgencias. Entre los parámetros analíticos se incluyeron los valores del hemograma, un perfil bioquímico que incluyó estudio de la función renal a través de los valores de  $Cr_s$ , ionograma, valores de ácido úrico, proteínas totales, inmunoglobulinas y lípidos en suero y la cuantificación de proteínas en orina de 24h. El filtrado glomerular estimado ( $FG_e$ ) se calculó mediante la ecuación MDRD-4<sup>69</sup>. Se analizaron igualmente los hallazgos en el sedimento urinario, las arteriografías renales selectivas, eco-doppler renales y biopsias renales percutáneas realizadas.

Para cada paciente el punto de partida del estudio lo constituyó el momento del diagnóstico. Tras el alta hospitalaria, los pacientes con HTAM fueron seguidos en consultas externas a intervalos regulares mensuales los tres primeros meses, trimestrales durante el primer año y posteriormente según evolución. En cada uno de ellos se consideró el tiempo de seguimiento, la evolución de la función renal (variaciones de  $Cr_s$  y  $FG_e$ , necesidad de terapia de sustitución renal) y se determinó el promedio de las cifras de PA (PAS y PAD) y de la proteinuria diaria durante el seguimiento a través de los promedios semestrales de cada una de ellas. Además se prestó especial atención al desarrollo de ECV, a la recurrencia del proceso de malignización ó al fallecimiento durante el seguimiento.

El régimen terapéutico empleado en cada paciente (número y clases de hipotensores) fue minuciosamente analizado tanto al ingreso como durante el seguimiento. Los principales fármacos antihipertensivos orales empleados en los pacientes fueron agrupados en las siguientes clases: bloqueantes del SRAA (IECA y ARA-2), ACC, BB y DIU. Los pacientes abandonaron el estudio al iniciar terapia sustitutiva por pérdida definitiva de la función renal ó con anterioridad en caso de fallecimiento ó abandono prematuro del seguimiento.

### **3.3.- Objetivos del estudio**

El *objetivo primario* del estudio fue analizar el porcentaje de pacientes que mejoraron ó mantuvieron su función renal estable a largo plazo tras el diagnóstico de HTAM y los factores clínico-analíticos implicados. Como principales *objetivos secundarios* se establecieron el análisis de la necesidad de terapia sustitutiva por muerte renal, de la probabilidad de desarrollar ECV evolutivos y de la mortalidad por cualquier causa al final del seguimiento, así como la detección de diferencias en la incidencia, epidemiología, presentación clínica y pronóstico de la HTAM según la etiología subyacente ó el momento histórico en que se produjo el diagnóstico.

### **3.4.- Definiciones**

La *mejoría ó estabilización de la función renal* durante el seguimiento se definieron a través de unos valores de  $Cr_s$  que descendieron más de un 50% respecto a los valores basales ó permanecieron estables (oscilaciones menores al 50%), respectivamente. El *empeoramiento de la función renal* se definió como un incremento mayor del 50% de las cifras de  $Cr_s$  basales durante el seguimiento. En base a esto los pacientes se clasificaron en 2 grupos:

aquéllos cuya función renal mejoró o se estabilizó durante el seguimiento (grupo I) y aquéllos que deterioraron su función renal (grupo II).

Se consideró *disfunción renal* significativa a valores repetidos de  $FG_e$  menores de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , *proteinuria* a la detección de al menos 0.3 gr de proteínas en el recuento urinario de 24 horas y *microhematuria* a la observación de al menos 5 hematíes por campo al microscópico óptico de gran aumento. Valores de sodio y potasio séricos inferiores a 135 mEq/l y 3.5 mEq/l definieron la existencia de *hiponatremia* e *hipopotasemia*, respectivamente. Para confirmar la presencia de *AMA asociada a la HTAM* se exigió la existencia de anemia, trombopenia y esquistocitosis significativa en sangre periférica, además de niveles elevados de bilirrubina indirecta y láctico deshidrogenasa en suero. El *grado de esclerosis-cronicidad observado en las biopsias renales* practicadas a los pacientes con HTAM se clasificó arbitrariamente en tres categorías (ausente-leve, moderada ó grave) en base a la ausencia ó existencia de esclerosis en menos del 33%, entre el 33-66% ó en más del 66% de los glomérulos, túbulos e intersticio analizados. La existencia de trombos fibrino-plaquetarios en las pequeñas arteriolas y capilares glomerulares con engrosamiento de su pared define la *microangiopatía trombótica (MAT)*. Respecto al *tratamiento antihipertensivo* empleado, considerando el largo tiempo de seguimiento de los pacientes y que la introducción *tardía* de un determinado agente podía no reflejar verazmente su eficacia antihipertensiva ó antiproteinúrica, sólo se consideró a un paciente *receptor* de un determinado fármaco si éste le fue prescrito desde el diagnóstico de la HTAM y se mantuvo durante al menos los 6 meses siguientes ó bien hasta su pérdida si ésta tuvo lugar con anterioridad.

Se consideró *accidente cardiovascular evolutivo* a la necesidad de hospitalización por infarto agudo de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular agudo ó a la constatación durante el seguimiento de enfermedad arterial periférica significativa (aunque no precisara de hospitalización). Los pacientes con HTAM fueron clasificados según su etiología fuese esencial (HTAME) ó secundaria (HTAMS), y éstos a su vez en HTAM de causa renal (HTAMR), glomerular (HTAMR-G) y no-glomerular (HTAMR-NG), vasculorrenal (HTAMVR) ó de otro origen (HTAMO), para tratar de detectar diferencias en la epidemiología, presentación clínica y pronóstico de la HTAM dependientes de la etiología subyacente. Se consideró HTAME aquella situación en la que descartó una causa de HTA secundaria tras un exhaustivo proceso diagnóstico que incluyó una historia farmacológica negativa, determinación de niveles de cortisol y catecolaminas en orina de 24h, niveles basales de actividad de renina plasmática y de aldosterona en suero, el examen minucioso del sedimento urinario, una batería inmunológica que incluyó la determinación de anticuerpos antinucleares, anticardiolipina, antimembrana basal glomerular, anti citoplasma del neutrófilo, crioglobulinas, dosificación de inmunoglobulinas y niveles de complemento en suero, la realización de un eco-doppler ó una arteriografía renal y, eventualmente, la práctica de una biopsia renal percutánea con examen al microscopio óptico y empleo de técnicas de inmunofluorescencia. Dado que la política de nuestro Servicio es conservadora respecto a la práctica de biopsias renales percutáneas en el contexto de HTAM por el mayor riesgo hemorrágico, no a todos los pacientes diagnosticados de HTAMR-G se les realizó una biopsia renal si la presentación clínica y los hallazgos analíticos ó

del sedimento urinario eran altamente sugestivos de proceso glomerular y su realización no iba a modificar significativamente el tratamiento de fondo. Entre los pacientes glomerulares, aquéllos biopsiados se clasificaron como HTAMR-G *confirmada histológicamente* y los no biopsiados como HTAMR-G *sospechada sin confirmación histológica*. No obstante, si la evolución del paciente hacía aconsejable la práctica de una biopsia renal para confirmar la etiología subyacente y optimizar el tratamiento, ésta se realizó en un segundo tiempo. Por el contrario, todos los pacientes con HTAMVR precisaron de la confirmación mediante angiografía renal selectiva de la existencia de una trombosis ó estenosis significativa a nivel de alguna de las arterias renales principales. En estos casos la transición de la HTA hacia la fase maligna garantizaba la trascendencia hemodinámica de los hallazgos angiográficos.

De forma similar a lo comentado respecto a la etiología de la HTAM, el periodo de estudio (septiembre 1974-diciembre 2007) fue dividido en 3 etapas (1974-1985, 1986-1996 y 1997-2007) para evaluar cambios significativos en la incidencia, epidemiología, presentación clínica y pronóstico y tratamiento de la HTAM.

### 3.5.- Análisis estadístico

Las características clínicas al diagnóstico y la supervivencia global fueron analizados en una cohorte de 329 pacientes diagnosticados de HTAM. El análisis evolutivo a largo plazo se confinó a 289 pacientes, según las especificaciones previas (**ver epígrafe 3.1**).

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como *media ± desviación estándar* ó *intervalos de confianza al 95%* mientras que las variables categóricas se expresaron como *porcentajes*. La asociación estadística entre dos variables categóricas se analizó mediante el *test de la Chi-Cuadrado*. Si en alguna de los valores obtenidos el número de casos observado fue menor de 5 se empleó la *corrección de Yates* y, si fue menor de 3, el *test exacto de Fisher*. La asociación entre una variable categórica y otra cuantitativa continua se evaluó mediante el test de la *t-Student para muestras independientes* si la variable categórica presentaba sólo 2 valores ó mediante el *análisis de varianza (ANOVA)* si tenía 3 ó más. La relación entre dos variables cuantitativas continuas se evaluó mediante el *coeficiente de correlación de Pearson*. La comparación de 2 valores de una misma variable cuantitativa en 2 momentos diferentes se realizó mediante la *t-Student para muestras relacionadas*.

Para detectar diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variedades etiológicas ó entre los diferentes períodos de estudio, cada uno de ellos se comparó uno a uno con las restantes categorías mediante la *Chi-Cuadrado* ó la *t-Student para muestras independientes*, según procediese.

La supervivencia actuarial con mejoría ó estabilidad de la función renal y sin dependencia de diálisis crónica así como la supervivencia actuarial global

tras el diagnóstico de HTAM se calcularon mediante curvas de *Kaplan-Meier* y éstas fueron comparadas mediante el *log-rank test*.

Para explorar la influencia de las diferentes variables en la supervivencia renal y global se realizó un estudio de *regresión de Cox*. Sólo las variables que resultaron significativas en el análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante. Valores de  $p < 0.05$  ó intervalos de confianza del 95% fueron considerados significativos. El software empleado para la realización del análisis estadístico fue el SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versión 15.0 para Windows).

## **4.- RESULTADOS**

Tras revisar la base de datos de nuestro Servicio se identificaron 329 pacientes diagnosticados de HTAM durante el periodo de estudio (septiembre de 1974- diciembre de 2007, **Figura 2**). La edad media de presentación fue de  $47\pm 14$  años (15-88). Sólo un 12.4% de los pacientes tenían más de 65 años al diagnóstico. Se observó un predominio en varones en una proporción aproximada 2:1. Nuestros pacientes fueron mayoritariamente caucásicos (97.5%), diagnosticándose esta complicación en sólo 6 pacientes de raza negra y en 2 orientales. Algo más de la mitad de los casos se conocían previamente hipertensos (58.9%) y aproximadamente un tercio de los pacientes presentaban algún otro factor de riesgo cardiovascular añadido (tabaquismo, diabetes, dislipemia u obesidad).

#### **4.1 Presentación clínica**

Las principales características demográficas, los datos clínico-analíticos al diagnóstico más relevantes y los síntomas de presentación en los pacientes con HTAM se recogen en las **Tablas 1 y 2**. Todos los pacientes acudieron a urgencias con HTA severa y retinopatía hipertensiva avanzada (65.6% grado III, 34.4% grado IV) presentando unas cifras de PAS, PAD y PAM de  $210\pm 34$  (180-300),  $126\pm 21$  (110-220) y  $154\pm 23$  (130-220) mmHg respectivamente. Los síntomas neurológicos fueron los más frecuentemente referidos por los pacientes. De todos ellos la sintomatología visual (disminución de la agudeza visual, visión borrosa, escotomas, midesopsias) fue la más común (37.5%), con frecuencia acompañada de cefalea (12%), seguida de la presentación con un déficit neurológico focal agudo (9.5%) ó encefalopatía hipertensiva (2.5%). Hasta un 11% de los pacientes aquejaron síntomas cardiológicos al diagnóstico (disnea, angor). Es interesante resaltar que hasta un 21.2% de los pacientes no

presentaron ningún síntoma durante la fase de malignización, habiendo sido remitidos a urgencias por detectarse ambulatoriamente cifras de PA muy elevadas. Un 71% de los pacientes presentaban disfunción renal significativa al diagnóstico ( $FG_e < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) con unas cifras de  $Cr_s$  de  $3.1 \pm 3.0$  mg/dl (0.5-24.9). Un 12.1% de los pacientes presentaban IRC previa agravándose en la mayoría de los casos como consecuencia de la HTAM. Un 59.5% asociaban proteinuria significativa ( $> 0.3$  g/24) con unos valores medios de  $1.3 \pm 2.4$  g/24h (0-20) y un 39% tenían microhematuria en el examen del sedimento urinario. Como manifestación de la natriuresis a presión y del hiperaldosteronismo hiperreninémico típicos de la HTAM, un 7.3% de los pacientes presentaron al diagnóstico hiponatremia ( $130.3 \pm 3.8$  mEq/l, rango 115-134) y un 20.5% hipopotasemia ( $2.9 \pm 0.3$  mEq/l, rango 2.0-3.4). Un 5.5% de los pacientes cumplía criterios de anemia hemolítica microangiopática (AMA), que en la mayoría de los casos no requirió de soporte hemoterápico y que se resolvió una vez controlada la PA.

#### Evaluación etiológica:

En los pacientes de nuestra serie además de los estudios analíticos básicos en sangre y orina, la batería hormonal e inmunológica referidos en el apartado *Métodos* se practicaron un total de 99 arteriografías renales selectivas y 99 estudios eco-doppler renales (30%), que resultaron positivos en así como 56 biopsias renales percutáneas (17%), de las que no se pudieron recuperar los informes anatomopatológicos en 9 (16%). Los hallazgos histológicos más relevantes en los restantes pacientes biopsiados se resumen en la **Tabla 3**. Como puede observarse, la hiperplasia parietal con o sin NF asociada a nivel vascular y un grado variable de esclerosis glomerular, de fibrosis intersticial y

atrofia tubular (significativo en 2 de cada 3 pacientes) fueron los hallazgos más frecuentemente encontrados. Si excluimos a los pacientes en cuya biopsia renal se encontraron signos de nefropatía diabética ó ateroembolismo, que participan en la disfunción renal pero no están relacionados con el proceso de malignización, la biopsia renal percutánea contribuyó a confirmar el origen renal de la HTAM en un 42.7% de los pacientes biopsiados.

Tras esta exhaustiva evaluación, la HTA de origen esencial (HTAME) emergió como la principal entidad nosológica causante del síndrome de HTAM, representando casi 3 de cada 4 casos diagnosticados (69.3%) como muestran la **Figuras 2 y 3**. Entre las formas de HTAMS, la enfermedad renal y la patología vasculorrenal englobaron al 84% de los casos. En las **Tablas 4 y 5** se recogen las diferentes causas de HTAM de origen renal (HTAMR) ó de otro origen (HTAMO) en los pacientes de nuestra serie.

#### **Tratamiento en fase aguda:**

Uno de los objetivos fundamentales del manejo inicial de la HTAM es controlar enérgicamente las cifras de PA empleando para ello cuantos fármacos hipotensores sean necesarios, tanto vía oral como parenteral, con el objetivo de minimizar el DVA inducido por la hipertensión. El descenso de las cifras de PA debe ser no obstante paulatino, no aconsejándose reducciones de la PA superiores al 25-30% en las primeras 24h para evitar generar disfunción de los órganos diana por hipoperfusión hasta que el sobrepasado *sistema de autorregulación del flujo arterial* vuelve a reestablecerse progresivamente. En nuestros pacientes se precisaron una media de  $2.8 \pm 1.1$  (1-6) fármacos hipotensores para controlar razonablemente las cifras de PA. Como consecuencia del largo tiempo de estudio (3 décadas), la farmacoterapia

en cada periodo estuvo fuertemente influenciada por el momento histórico y su disponibilidad en la clínica observándose un predominio de empleo de los BB, DIU, simpaticolíticos e hidralazina en la primera década y de los bloqueantes del SRAA y los ACC en las dos últimas, según muestran las **Figuras 4 y 5**. 73 pacientes (22.2%) precisaron al diagnóstico perfusión de nitroprosiato sódico, 19 (5.7%) de nitroglicerina y 8 (2.4%) de diazóxido. 35 pacientes fueron sometidos a HD aguda por IR severa e HTA rebelde, abandonándola con posterioridad sólo 5 pacientes (14.2%).

#### Tratamiento a largo plazo:

Como se ha comentado anteriormente los pacientes con HTAM seguidos a largo plazo precisaron un promedio de 3 fármacos hipotensores para alcanzar los objetivos de control de la PA y de la proteinuria. Dado que en los 2 últimos periodos los fármacos más antiguos fueron abandonándose progresivamente en favor de los más modernos, durante el seguimiento analizamos exclusivamente la evolución en la prescripción de las 4 familias farmacológicas más importantes: bloqueantes del SRAA, ACC, BB y DIU. Como puede observarse en la **Figura 4**, los bloqueantes del SRAA son globalmente los fármacos más utilizados en el manejo de la HTAM (en casi 2 de cada 3 pacientes) y, entre los fármacos más clásicos, los DIU mantienen también un elevado porcentaje de prescripción, especialmente entre los pacientes con la forma *esencial* de la enfermedad (**Tabla 6**).

## 4.2 Pronóstico a largo plazo

289 de los 329 pacientes diagnosticados de HTAM en nuestro Servicio (87.8%) fueron elegibles para seguimiento a largo plazo según se especifica en el apartado *Métodos*. Los pacientes fueron seguidos hasta su pérdida, fallecimiento ó entrada en terapia de sustitución renal. Los principales datos evolutivos se recogen en la **Tabla 6**. El tiempo de seguimiento medio fue de  $80\pm 85$  meses (rango 1-384). Se consiguió un razonable control de las cifras de PA durante el seguimiento, con unas cifras medias de PAS, PAD y PAM de  $148\pm 19$ ,  $89\pm 12$  y  $109\pm 14$  mmHg respectivamente, así como de la proteinuria diaria ( $0.9\pm 1.1$  g/24h), precisando para ello una media de  $2.8\pm 1.1$  fármacos hipotensores. 21 pacientes (7.3%) sufrieron una recurrencia de la fase maligna por incumplimiento terapéutico. 62 pacientes (21.5%) desarrollaron diabetes o dislipemia durante el seguimiento.

#### 4.2.1 Pronóstico renal

La evolución de la función renal a largo plazo en pacientes con HTAM se evaluó desde 2 puntos de vista: a través de variaciones superiores al 50% en los valores de  $Cr_s$  respecto a la de inicio (grupos I y II, ver en *Métodos*) ó a través de la necesidad al final de seguimiento de terapia de sustitución renal.

##### 4.2.1.1 Estabilidad versus deterioro de la función renal. Predictores

190 de los 289 pacientes (65.7%) diagnosticados de HTAM y con seguimiento clínico mantuvieron su función renal estable (**grupo I**), mientras que en los 99 restantes (34.3%) ésta se deterioró (**grupo II**), con unos valores medios de  $Cr_s$  al final del seguimiento de  $1.5 \pm 0.9$  mg/dl (rango 0.6-6.7) y  $7.7 \pm 3.6$  mg/dl (rango 0.8-24.9), respectivamente. Tanto la mejoría de la  $Cr_s$  observada en el **grupo I** como el deterioro en el **grupo II** durante el seguimiento resultaron estadísticamente significativas respecto a los valores basales ( $p=0.000$  para ambas). La mayoría de los pacientes pertenecientes al **grupo II** (89.9%) evolucionaron hacia una IRT, precisando terapia de sustitución renal. Las principales diferencias tanto al diagnóstico como durante el seguimiento entre ambos grupos se resumen en la **Tabla 7**.

Como muestra la **Tabla 8**, la mayor edad, la existencia de obesidad, la etiología esencial, la ausencia de IRC previa, microhematuria ó AMA y la menor magnitud del daño renal y de la proteinuria aparecen *al diagnóstico* como predictores de deterioro de la función renal en la HTAM durante el seguimiento. El mejor control de la PA y de la proteinuria y el empleo de inicio y continuado de bloqueantes del SRAA ó ACC *durante el seguimiento* confirieron igualmente un mejor pronóstico renal a los pacientes de nuestra serie ( $p<0.05$  para todos ellos). Entre los pacientes con HTAM sometidos al diagnóstico a una

biopsia renal percutánea en los que se pudo recuperar la histología (n=47), aquéllos con daño renal crónico leve o ausente tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial tendieron a una mejor evolución renal, resultando la asociación sólo significativa para el componente glomerular ( $p=0.024$ ) según muestra la **Figura 6**. El hallazgo de NF en la vascularización (30.2%) no influyó en el curso renal ulterior.

En el análisis de regresión logística, únicamente el estricto control de la PA y, sobre todo, de la proteinuria durante el seguimiento emergieron como los principales predictores independientes de la evolución renal en la HTAM (**Tabla 8**), con mejor pronóstico para aquellos pacientes en los que la PA durante el seguimiento se consiguió mantener por debajo de 150/100 mmHg y la proteinuria por debajo de 0.5 g/24h (**Figuras 7 y 8**). La supervivencia actuarial sin deterioro de la función renal (definida como el descenso ó incrementos de la  $Cr_s < 50\%$ ) tras un seguimiento de 1, 5, 10, 15 y 20 años fue del 83%, 72%, 60%, 56% y 47% respectivamente en la serie global mediante análisis de Kaplan-Meier. Según el control de la proteinuria durante el seguimiento, la supervivencia renal actuarial fue del 99%, 98%, 93%, 91% y 85% si la proteinuria media fue menor de 0.5gr/24h y del 86%, 50%, 19%, 11% y 4% si ésta se mantuvo por encima de estos niveles. La función renal en el subgrupo de pacientes con proteinurias medias entre 0.5-1 gr/24h tuvo un comportamiento más parecido al de los pacientes con proteinurias medias mayores de 1 gr/24h que al de valores menores a 0.5 gr/24h (supervivencia actuarial sin deterioro renal del 89%, 79%, 46%, 16 y 0% respectivamente).

#### 4.2.1.2 Diálisis al final del seguimiento. Predictores

89 de los 289 pacientes con HTAM y seguimiento a largo plazo evolucionaron hacia una IRT (30.8%) precisando terapia de sustitución renal al cabo de  $36\pm 56$  meses (rango 1-340). A esta situación llegaron el 89.9% de los pacientes del **grupo II**. 40 pacientes (45%) recibieron un trasplante renal de cadáver tras un tiempo medio en diálisis de  $32\pm 33$  meses (3-180). La supervivencia renal actuarial definida como la ausencia de terapia de reemplazo renal al final del seguimiento en la serie global fue del 84%, 72%, 63%, 61% y 57% a 1, 5, 10, 15 y 20 años respectivamente (**Figura 9**). Evaluando las variables con implicación pronóstica, en el análisis *univariante* la mayor edad, la presencia de obesidad, la etiología esencial (**Figura 10**), la ausencia de IRC previa, de microhematuria ó de AMA y la menor magnitud del fallo renal y de la proteinuria al diagnóstico, así como un mejor control de las cifras medias de PAS, PAD y proteinuria durante el seguimiento y el empleo continuado de bloqueantes del SRAA ( $p=0.000$ ), ACC ( $p=0.001$ ) ó BB ( $p=0.01$ ) redujeron significativamente la probabilidad de evolución hacia una IRT al final del seguimiento. Asimismo el menor grado de daño histológico crónico en los pacientes biopsiados inicialmente y con histología disponible ( $n=47$ ) se correlacionó con un mejor pronóstico renal, alcanzándose sólo la significación estadística para el componente glomerular. En el análisis *multivariante*, únicamente la mayor edad, la presencia de obesidad, el menor daño renal al diagnóstico y el mejor control de la PAS, de la PAD y la proteinuria durante el seguimiento mantuvieron la significación estadística, según se muestra en la **Tabla 9**.

De una forma análoga a la probabilidad de mantenimiento de la función renal estable durante el seguimiento, los valores de PA y proteinuria medias durante el seguimiento de 150/100 mmHg y 0.5gr/24h fueron los que más claramente determinaron en este caso la probabilidad de supervivencia renal (estado libre de diálisis). Si bien la exposición crónica a ningún hipotensor en concreto modificó (en el análisis multivariante) la probabilidad de evolución hacia una IRT, los pacientes que recibieron de inicio y continuadamente bloqueantes del SRAA y que terminaron entrando en HD crónica lo hicieron significativamente más tarde que los no tratados con estos fármacos ( $61.9 \pm 58.6$  vs  $26 \pm 52$  meses,  $p=0.005$ ). Estas diferencias no se observaron para los restantes fármacos hipotensores.

#### 4.2.2 Morbilidad cardiovascular

Durante el seguimiento 53 pacientes (18.3%) desarrollaron como complicación un total de 91 ECV: fibrilación auricular ó insuficiencia cardiaca que precisaron ingreso hospitalario (n=14, 4.8%), cardiopatía isquémica (n=22, 7.6%) ó enfermedad cerebrovascular aguda (n=45, 15.5%). Un total de 10 pacientes (3.4%) desarrollaron arteriopatía periférica significativa en extremidades que obligó al inicio de tratamiento médico ó quirúrgico específico. Así, la probabilidad actuarial de desarrollar ECV evolutivos mediante análisis de Kaplan-Meier fue del 4%, 12%, 23%, 33% y 48% a 1, 5, 10, 15 y 20 años respectivamente (**Figura 9**). Ésta fue independiente del origen de la HTAM, de la evolución de la función renal, del desarrollo de diabetes y dislipemia ó el control de la proteinuria durante el seguimiento, así como del esquema de antihipertensivos utilizado (p=NS para todos ellos). No obstante se observó una estrecha relación con el hábito tabáquico al diagnóstico (p=0.02), y el grado de control a largo plazo de la PA, especialmente de la PAS (p=0.00), según muestra la **Figura 11**. En el análisis de regresión logística ninguna variable alcanzó la significación estadística.

### 4.2.3 Mortalidad

Durante el seguimiento se produjeron un total de 22 fallecimientos (6.7%). 3 tuvieron lugar en el ingreso hospitalario inicial por HTAM, 2 debidos a eventos cerebrovasculares agudos (1 isquémico y 1 hemorrágico) y otro a complicaciones urémicas. Los restantes 19 pacientes fallecieron tras un periodo de seguimiento de  $35\pm 53$  meses (rango 1-180). La supervivencia actuarial (definida como ausencia de muerte) de la serie global estimada por Kaplan-Meier a 0, 1, 5, 10, 15 y 20 años fue del 98%, 95%, 91%, 91%, 87% y 87% respectivamente (**Figura 9**). Las causas de muerte de nuestros pacientes aparecen recogidas en la **Tabla 10**. Como puede observarse, de forma similar a lo que sucede en la población general, la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de muerte en los pacientes con HTAM. Los pacientes con HTAMS tuvieron menor supervivencia durante el seguimiento que los pacientes con HTAME ( $p=0.005$ , **Figura 10**). No se encontró asociación estadística entre el riesgo de muerte y el hábito tabáquico ó la magnitud del fallo renal al diagnóstico, el tiempo de seguimiento, el grado de control de la PA ó de la proteinuria a largo plazo, la evolución de la función renal ni la terapia antihipertensiva recibida.

### **4.3 Análisis de la HTAM según la etiología subyacente**

En este apartado estableceremos en primer lugar una comparativa entre la epidemiología, presentación clínica y pronóstico a largo plazo de la HTAME y la HTAMS para, posteriormente, pasar a particularizar las características específicas de cada etiología en cuestión.

#### **4.3.1 Análisis comparativo entre HTAME e HTAMS**

Como se mencionó con anterioridad, la HTA de origen esencial es la principal causa en nuestro medio de HTAM, en una relación 3:1 respecto a la HTAMS. Según muestra la **Tabla 1**, en los pacientes con HTAMS esta complicación se diagnosticó a una edad más temprana ( $p=0.000$ ), fundamentalmente a expensas de los pacientes con enfermedad renal (HTAMR). Los pacientes con HTAME eran más frecuentemente obesos ó presentaban síndrome metabólico que los pacientes con HTAM de las demás etiologías ( $p=0.000$  para todas ellas). No se observaron diferencias en la distribución por sexo ni raza. La fase acelerada-malignizada constituyó el debut clínico de la HTA en mayor proporción entre los pacientes con formas secundarias ( $p<0.05$ ). Al diagnóstico los pacientes con HTAMS se presentaron con cifras de PAS más elevadas que aquéllos con HTAME ( $p=0.021$ ), a expensas de los pacientes con HTAMVR. Asimismo, tuvieron más frecuentemente IRC previa, debutaron con mayor deterioro de la función renal, mayor proteinuria diaria, presentaron más frecuentemente microhematuria ó iniciaron terapia de reemplazo renal desde el diagnóstico ( $p=0.000$  para todas ellas). La hiponatremia al diagnóstico fue también más frecuente entre los pacientes con HTAMS ( $p=0.001$ ).

Según recoge la **Tabla 6**, durante el seguimiento no se observaron diferencias significativas en el grado de control de la PAS ni de la PAD entre las distintas etiologías, pudiéndose considerar globalmente bueno. Por el contrario, la proteinuria al final del seguimiento fue significativamente más alta en los pacientes con HTAMS de origen renal ( $p=0.001$ ). Los pacientes con HTAME necesitaron un mayor número de fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo de PA ó proteinuria ( $p=0.031$ ). La supervivencia renal definida tanto como estabilidad de la función renal como de la necesidad de terapia sustitutiva al final del seguimiento fue menor en los pacientes con HTAMS (**Figura 10**), estableciéndose estas diferencias fundamentalmente entre la HTAME y la HTAMR ó la HTAMO. El tiempo hasta la entrada en HD fue también significativamente menor en las distintas variantes de HTAMS, si bien sólo se alcanzó la significación estadística en la comparación entre la HTAME y la HTAMR ( $p=0.000$ ). En los pacientes que quedaron con IRC, los valores finales de  $Cr_s$  fueron significativamente mayores en pacientes con HTAM secundaria a enfermedad renal ( $p=0.000$ ). Respecto a la HTAME, los pacientes con HTAMS tuvieron mayor mortalidad durante el seguimiento (**Figura 10**), alcanzándose significación estadística para la HTAMVR e HTAMO (valor  $p$  de 0.030 y 0.002 respectivamente). No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de desarrollar ECV evolutivos entre las distintas etiologías. En cuanto a la terapia antihipertensiva recibida a largo plazo, los bloqueantes del SRAA y los DIU se emplearon más entre los pacientes con HTAME ( $p= 0.017$  y  $0.001$  respectivamente). Éstos desarrollaron con mayor frecuencia nueva metabolopatía (diabetes, dislipemia ó síndrome metabólico) durante el seguimiento ( $p=0.000$ ).

#### 4.3.2 HTAM esencial (HTAME)

Nuestra experiencia en HTAME quedó recogida en una publicación y una comunicación científica y se muestra en los **ANEXOS 1 y 2**. Un total de 228 pacientes de nuestra serie fueron diagnosticados de HTAME tras la negatividad de un exhaustivo proceso diagnóstico (ver apartado *Métodos*).

Como hechos diferenciales de esta etiología cabe destacar los siguientes:

- La HTAME es la principal causa de HTAM en nuestro medio (69% de los casos).
- Afecta predominantemente a varones (relación 2:1) en la edad media de la vida ( $49 \pm 13$  años).
- Frecuentemente aparece en la evolución de una *HTA no complicada* previamente conocida (64% casos).
- Casi 2 de cada 3 pacientes presentan al diagnóstico disfunción renal significativa ( $FG_e < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Aunque ésta suele ser menos severa que en otras formas de HTAMS, hasta un 25% de los casos se encuentran en situación de IR avanzada (estadios IV-V).
- En un porcentaje significativo de los pacientes se detecta microhematuria en el examen de sedimento urinario al diagnóstico, probablemente como marcador inespecífico de daño renal que suele desaparecer durante el seguimiento.
- Si bien no se observan diferencias significativas en cuanto al control a largo plazo de la PA entre etiologías, los pacientes con HTAME son los que quedan con una menor proteinuria residual durante el seguimiento, pudiendo este hecho estar determinado por el menor

daño glomerular, la mayor prescripción de bloqueantes del SRAA y la mayor respuesta *intrínseca* a las medidas de nefroprotección.

- El pronóstico renal a largo plazo de la HTAME es significativamente mejor que el de las restantes etiologías, con una supervivencia actuarial con función renal estable y/o sin precisar terapia de reemplazo renal a 5 años del 86%. La magnitud y la cronicidad del daño renal al diagnóstico, el grado de control de la PA y, sobre todo, de la proteinuria residual durante el seguimiento son, al igual que en las restantes etiologías, los principales determinantes del pronóstico renal en la HTAME. Cabe insistir al respecto en el beneficio del estricto control de la proteinuria (idealmente a un nivel menor de 0.5g/24h) entre los pacientes esenciales (a pesar de la menor proteinuria residual frente a otras etiologías) como lo demuestra el hecho de que la supervivencia actuarial con función renal estable a 5 años es del 100% entre los pacientes con proteinuria residual menor de 0.5 g/24h y del 50% si la proteinuria residual es mayor de 2 g/24h.
- Aunque la supervivencia global actuarial de los pacientes con HTAME es mayor que en los pacientes con HTAMS (96% a 5 años), los ECV evolutivos constituyen otra de las grandes amenazas a largo plazo en este subgrupo.

### 4.3.3 HTAM secundarias (HTAMS)

101 pacientes (31.7%) fueron diagnosticados de HTAMS. Los pacientes fueron agrupados en 3 subcategorías etiológicas para facilitar estudios comparativos: HTAM secundaria a enfermedad renal, HTAM vasculorrenal e HTAM secundaria de otro origen (miscelánea).

#### 4.3.3.1 HTAM secundaria a enfermedad renal (HTAMR)

Como refleja la **Figura 3**, la enfermedad renal representó aproximadamente el 17% de los casos de HTAM convirtiéndose en la segunda etiología como grupo más frecuente en nuestra serie y representando algo más de la mitad de los casos de HTAMS (56%). Las *enfermedades renales* que en su debut ó evolución clínica produjeron un cuadro de HTAM se clasificaron en 2 grandes grupos: enfermedades glomerulares (HTAMR-G) y enfermedades no-glomerulares (HTAMR-NG). Como se especificó en el apartado *Métodos* (pág. 45) no en todos los casos clasificados como *glomerulares* existía confirmación histológica mediante biopsia renal, asentando el diagnóstico sobre una presentación y evolución clínica características de estos procesos (baja carga familiar de HTA esencial, vascularización renal normal, presentación con hematuria macroscópica intermitente ó alteración persistente del sedimento urinario con o sin cilindruria, además de proteinuria significativa y tendencia al deterioro renal progresivo). Por ello estos pacientes fueron subclasificados en HTAMR-G *confirmada histológicamente* si se les realizó una biopsia renal confirmatoria ó como HTAMR-G *sospechada sin confirmación histológica* en caso contrario. En la **Tabla 4** se recogen las diferentes causas de HTAMR.

Así, un total de 57 pacientes fueron diagnosticados de HTAMR: 39 de origen glomerular (68%), con confirmación histológica en 27 (69%), y los 18 restantes de origen no glomerular. Si observamos las **Tablas 1 y 6**, la HTAMR se caracteriza frente a otras etiologías por un debut clínico a edades más precoces y con mayor afectación de la función renal, resultante de la combinación de la disfunción intrínseca a la enfermedad renal subyacente y de nefroangiosclerosis maligna. Entre los pacientes con seguimiento (n=50, 87%) el pronóstico renal a largo plazo es significativamente peor que en otras etiologías (sólo equiparable a las HTAMO), ya se mida según las variaciones de la  $Cr_s$  durante el seguimiento respecto a los valores basales, ya en forma de evolución hacia una IRT. Esto acontece a pesar de alcanzarse un grado de control de la PA durante el seguimiento similar a las restantes etiologías. Por el contrario, no sucede lo mismo con la proteinuria residual que resulta significativamente mayor. Al igual que en otras formas de HTAM el control de la proteinuria durante el seguimiento fue vital en el pronóstico renal a largo plazo de los pacientes con HTAMR, existiendo una relación inversamente proporcional entre la supervivencia renal y la cuantía de la proteinuria diaria ( $p=0.000$ ), como lo demuestra el hecho de que entre aquellos pacientes en que se consiguió mantener su proteinuria diaria por debajo de 0.5 g/24h (n=10), la función renal se mantuvo estable en el 90% de los casos, precisando sólo el 10% terapia de reemplazo renal al final del seguimiento, mientras que si la proteinuria diaria durante el seguimiento fue superior a 1 gr (n=17), sólo el 12% de los casos estabilizó su función renal, acabando el 88% en diálisis crónica. En términos de supervivencia global y de ECV evolutivos la HTAMR, dentro de las causas secundarias, se equiparó con la HTAME.

Como puede observarse en la **Tabla 11**, no se observaron diferencias significativas en la presentación entre la HTAMR-G y la HTAMR-NG salvo en la mayor frecuencia de microhematuria en la primera ( $p < 0.005$ ). Observamos cierta tendencia a una evolución renal y global más benigna en los pacientes con HTAMR-NG, con mayor probabilidad de estabilidad renal que en los glomerulares (58% vs 29%,  $p = 0.064$ ), menor evolución a una IRT (41% vs 71%,  $p = 0.064$ ) y menor mortalidad (0% vs 12%,  $p = 0.3$ ) durante el seguimiento. Entre los pacientes con HTAMR-G, aquéllos *sospechados sin confirmación histológica* mostraron una tendencia no significativa hacia una peor evolución renal que los pacientes glomerulares *con confirmación histológica*.

#### **4.3.3.1.1 HTAM y GN mesangial por depósito de IgA (GN-IgA)**

Entre las HTAMR y específicamente entre HTAMR-G, la GN-IgA probablemente sea la principal entidad tras un diagnóstico de HTAM. De hecho, la GN-IgA con confirmación histológica aporta tantos casos a la HTAMR como la HTAMR-NG en su conjunto. Teniendo en cuenta que la nefropatía mesangial IgA idiopática es la GN más frecuente en nuestro medio y también la más estrechamente asociada al desarrollo de HTAM<sup>71-72</sup>, es probable que una elevada proporción de los casos de HTAMR-G *sospechados sin confirmación histológica* fueran secundarios a este proceso.

Nuestro grupo revisó el pronóstico renal de la GN-IgA confirmada histológicamente complicada con HTAM en un estudio reciente que incluyó algunos pacientes diagnosticados de HTAM después de diciembre de 2007 y que, por tanto, no fueron incluidos en el presente trabajo (**ANEXO 3**).

Se identificaron un total de 22 pacientes de predominio masculino (proporción 2:1) y una edad media al diagnóstico de  $41 \pm 13$  años (18-68). Los pacientes presentaron un importante daño renal al diagnóstico con unos valores de  $Cr_s$  de  $4.9 \pm 2.7$  mg/dl (1.5-12.4), un  $FG_e$  de  $18 \pm 13$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (4-60) y una proteinuria diaria de  $2.3 \pm 1.4$  g/24h (0.4-4.4). Se consiguió una significativa reducción de la PAS ( $144 \pm 22$  mmHg, rango 120-207) y de la PAD ( $86 \pm 12$  mmHg, rango 70-111) pero no de la proteinuria residual ( $2 \pm 1.8$  g/24, rango 0-8). Ninguno de los pacientes del estudio recibió tratamiento con esteroides, inmunosupresores ó aceites de pescado. Un 86% de los pacientes fueron tratados con bloqueantes del SRAA. La supervivencia renal actuarial de los pacientes a 1 y 5 años (definida como ausencia de diálisis al final del seguimiento) fue del 68% y del 39% respectivamente. Comparamos el pronóstico renal de estos 22 pacientes con GN-IgA e HTAM con un grupo control de pacientes con GN-IgA confirmada histológicamente pero no complicada con HTAM, observando un dramático empeoramiento de la supervivencia renal en los primeros ( $p=0.000$ ).

Así pues, la GN-IgA se presenta como la principal enfermedad renal causante de un cuadro de HTAM, lo que le otorga un peor pronóstico renal respecto a las formas esenciales. A la vez, el desarrollo de HTAM en el curso evolutivo de una GN-IgA ensombrece significativamente la supervivencia renal.

#### **4.3.3.1.2 HTAM en las glomerulopatías asociadas a la infección por VIH distintas de la nefropatía colapsante**

Nuestro hospital atiende a una población con elevada prevalencia en infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>73</sup>. En los últimos años hemos observado en la población VIH positiva un número significativo de casos de HTAM como forma de presentación de una enfermedad glomerular distinta de la nefropatía colapsante asociada a VIH (NC-VIH). La escasez de información clínica y pronóstica sobre la HTAM en las enfermedades glomerulares distintas de la NC-VIH en la literatura internacional motivó la realización de un estudio retrospectivo para describir la presentación y el pronóstico renal y global de estas glomerulopatías (todas ellas confirmadas histológicamente) en razón de la coexistencia ó no de HTAM (**ANEXO 4**). En el periodo 1992-2007 10 pacientes desarrollaron un cuadro de HTAM entre los 30 pacientes con infección por VIH y una GN confirmada histológicamente distinta de la NC-VIH. Cuando el grupo de estudio (n=30) se comparó con un grupo control de enfermos glomerulares biopsiados no infectados por el VIH, la incidencia de HTAM fue mayor entre los primeros. Los pacientes que desarrollaron HTAM se presentaron con cifras significativamente mayores de PA y el hallazgo histológico de una GN-IgA ó signos de nefroangiosclerosis maligna fue más frecuente que en los pacientes sin HTAM. Si bien no se observaron diferencias significativas en los niveles de  $Cr_s$  ni proteinuria al diagnóstico, los pacientes que desarrollaron HTAM tuvieron una peor evolución renal a largo plazo con mayores valores finales de  $Cr_s$  ( $p < 0.001$ ) y mayor probabilidad de entrada en diálisis ( $p < 0.01$ ) a pesar de un buen control de la PA y el empleo generalizado de bloqueantes del SRAA. Asimismo, los

#### Afectación y supervivencia renal en la Hipertensión Arterial Maligna

pacientes VIH positivos con GN e HTAM tuvieron, para similares niveles de carga viral y recuento de CD4 al diagnóstico que los pacientes sin HTAM, una peor evolución virológica (mayor carga viral al final del seguimiento,  $p < 0.005$ ) e inmunológica (menor recuento de CD4 final,  $p < 0.005$ ) a pesar de un porcentaje de prescripción de terapia antirretroviral similar. Finalmente, la supervivencia global de los pacientes que desarrollaron HTAM fue significativamente menor que la de los no afectados por esta complicación ( $p < 0.01$ ).

En definitiva, la HTAM constituye en la población VIH positiva una novedosa forma de presentación de los procesos glomerulares distintos de la nefropatía colapsante, especialmente de la GN-IgA, con infausto pronóstico renal y global a pesar de un adecuado control de la PA y de una elevada prescripción de terapia antirretroviral.

#### 4.3.3.2 HTAM secundaria de origen vasculorrenal (HTAMVR)

Como muestra la **Figura 3** la enfermedad vasculorrenal representa la tercera gran causa de HTAM en nuestro medio y la segunda dentro de las HTAMS. Nuestra experiencia en HTAMVR ha sido presentada como comunicación científica tipo póster en el XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (Granada, Octubre 2010) y aparece recogida en el **ANEXO 5**.

29 pacientes fueron diagnosticados de HTAMVR durante el periodo de estudio, todos ellos con confirmación angiográfica. La estenosis significativa de la arteria renal (EAR) fue unilateral en el 71% de los casos. La arteriosclerosis fue la principal causa de EAR (61%) seguida por la fibrodisplasia muscular de la media (39% restante). Los principales valores al diagnóstico y evolutivos aparecen recogidos en las **Tablas 1 y 6**. Como características diferenciales de la HTAMVR cabe reseñar:

- Su diagnóstico a edades más avanzadas respecto a otras formas de HTAMS. Más del 25% de los casos se observaron en pacientes con edad mayor de 65 años), representando la segunda causa de HTAM en este segmento de edad (19.5%).
- Al igual que en otras formas de HTAM, el riñón fue uno de los órganos diana más severamente afectados por el proceso de malignización, estando el 45% de los pacientes en situación de IR avanzada (estadios IV-V) al diagnóstico.
- Si bien la función renal y la proteinuria al diagnóstico y el grado de control de la PA y la proteinuria durante el seguimiento fueron los

#### Afectación y supervivencia renal en la Hipertensión Arterial Maligna

principales determinantes del pronóstico renal a largo plazo en el análisis univariante ( $p < 0.05$  para todos ellos), ninguno de estos factores alcanzó la significación estadística en el multivariante probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

- Sólo un 65% de los pacientes pudieron beneficiarse de revascularización, bien a través de angioplastia percutánea (53%) ó quirúrgica (47%) mediante by-pass aorto u espleno-renal ( $n=7$ ) combinada con nefrectomía parcial ó total en 3 casos. La revascularización no influyó ni en el número de fármacos antihipertensivos necesarios para alcanzar los objetivos de PA ni en la función renal al final del seguimiento ( $p=0.230$ ) aunque contribuyó a mejorar el control de la PA ( $p=0.07$ ).
- El pronóstico renal a largo plazo de la HTAMVR fue significativamente mejor que en la HTAMR ( $p < 0.05$ ) y similar al de la HTAME ( $p=NS$ ) y estuvo determinado frente a la primera por un menor daño renal al diagnóstico y un mejor control de la proteinuria para un control similar de la PA durante el seguimiento.
- Casi una cuarta parte de los pacientes con HTAMVR desarrollaron ECV evolutivos. Si bien no influyeron en la mortalidad ( $p=NS$ ) se convirtieron junto con la uremia al final del seguimiento (33% de los casos) en las principales amenazas a largo plazo en los pacientes afectados por esta complicación.

#### 4.3.3.3 HTAM secundaria de otro origen (HTAMSO)

Bajo la categoría HTAMO se englobaron aquellos pacientes con HTAM no debida a una HTAME ni a una HTAMS renal ó vasculorrenal. Como muestra la **Tabla 5**, la toma crónica de ACHO ó análogos de la EPO aparecen como 2 causas exógenas importantes asociadas al desarrollo de HTAM. No identificamos ningún caso secundario a abuso de simpaticomiméticos, otro motivo frecuente de malignización de una HTA hasta entonces no complicada. 2 casos de hiperaldosteronismo primario, otros 2 de enfermedad renal asociada a esclerosis sistémica y 4 de origen no filiado (IRT al diagnóstico y riñones atróficos) completan esta categoría. Como grupo, el pronóstico renal a largo plazo es significativamente peor que el de la HTAEM y se asemeja al de la HTAMR. No obstante, varía según la enfermedad subyacente: infausto en los casos asociados a esclerosis sistémica ó de origen no filiado (el 100% en diálisis crónica al final del seguimiento), mejor en los casos asociados a la administración exógena de ACHO-EPO ó por hiperaldosteronismo primario (80% de supervivencia renal). Esta categoría es la que registra porcentualmente una mayor tasa de mortalidad (21%), resultando las diferencias sólo significativas respecto a la HTAME ( $p=0.003$ ).

#### **4.4 Análisis diferencial por periodos de estudio (1974-1985, 1986-1996, 1997-2007)**

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 329 casos de HTAM: 93 en el periodo 1974-1985, 121 en el periodo 1986-1996 y 115 entre 1997 y 2007 (**Figura 2 y Tabla 12**). Dado que la población de referencia de nuestro hospital varió durante los periodos de estudio (450.000 habitantes en el primer y tercer periodos y 600.000 habitantes en el segundo), la incidencia acumulada de la HTAM en nuestro entorno fue de 2 casos/100.000 personas-año si consideramos el periodo completo de estudio y de 1.87, 1.83 y 2.32 casos/100.000 personas-año para cada uno de los periodos, respectivamente (p=NS). No se han observado grandes cambios en la etiología de la HTAM durante estas 3 décadas, si exceptuamos una ligera tendencia no significativa a más casos de HTAMR en detrimento de la HTAME en el último periodo. La HTAM se diagnosticó con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años en el último periodo del estudio (p=0.003). Los pacientes diagnosticados entre 1997-2007 tenían más frecuentemente IRC de base (p=0.002) ó hábito tabáquico activo (p=0.006). Los casos diagnosticados en el primer periodo presentaron mayores cifras de PAS y PAD que en los restantes periodos, sin diferencias significativas en las cifras de  $Cr_s$ , proteinuria diaria ni en el hallazgo de microhematuria en el sedimento. La frecuencia de retinopatía hipertensiva grado IV en el examen funduscópico fue disminuyendo por periodos (p=0.004) al igual que fue aumentando el número de casos con presentación oligosintomática (p=0.06). La hiponatremia y la AMA al diagnóstico fueron más frecuentes en el tercer periodo (p=0.000 y p=0.09, respectivamente). Un número similar de pacientes en cada periodo precisaron diálisis crónica desde

el diagnóstico ( $p=NS$ ). Como muestra la **Tabla 13**, el pronóstico renal de la HTAM (ya se consideraran la probabilidad de estabilidad renal ó la ausencia de diálisis crónica al final del seguimiento) tendió a mejorar discretamente ( $p=NS$ ) durante el periodo de estudio merced a un progresivo mejor control de la PA ( $p<0.005$ ) por una terapéutica antihipertensiva más agresiva basada fundamentalmente en bloqueantes del SRAA y ACC ( $p=0.000$ ). Probablemente el mayor tiempo de seguimiento penalizara sobre el pronóstico renal en los dos primeros periodos (mayor tiempo para poder deteriorar la función renal), hecho confirmado ante la ausencia de significación estadística en el análisis de Kaplan-Meier que elimina su influencia pronóstica (logRANK: 1.86,  $p=0.39$ ). La probabilidad de desarrollar ECV durante el seguimiento fue progresivamente menor ( $p<0.05$ ) si bien, al igual que en la supervivencia renal, las diferencias podrían ser atribuibles al menor tiempo de seguimiento (logRANK= 2.07,  $p=NS$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en términos de mortalidad.

## **5.- DISCUSIÓN**

Varios grupos europeos interesados en el estudio sistemático de la HTAM han alertado recientemente de que su incidencia en los países desarrollados no había disminuido sino que se mantenía estable en las últimas décadas situándose en torno a 2 casos/100.000 personas-año<sup>5,15</sup>, en contraposición a las aseveraciones previas de otros autores americanos y australianos y a pesar de la progresiva sensibilización de la comunidad científica de la trascendencia de la detección y terapéutica precoz de la HTA para reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal. La composición étnica de las series británica y holandesa era multirracial, con hasta un 47% de pacientes de raza negra en la segunda. Estos autores describieron en este subgrupo étnico una mayor incidencia de HTAM y un peor pronóstico renal y global a largo plazo, atribuible a una demora en la atención sanitaria y a una menor adherencia terapéutica determinada por factores socio-económicos y educacionales asociados a la etnia más que una mayor severidad de la HTA ó menor respuesta a la terapia antihipertensiva intrínseca a la raza. En nuestra serie integrada casi exclusivamente por caucásicos (97.5%) observamos en las 3 últimas décadas una incidencia de la HTAM similar a la descrita por estos grupos, sin cambios significativos entre los diferentes periodos. Por ello, suscribimos la idea previa de que la incidencia de la HTAM en Europa no ha disminuido en las últimas décadas sino que más bien podría haber aumentado en población caucásica.

La HTAM debe considerarse un síndrome hipertensivo severo en cuya aproximación diagnóstica es mandatorio descartar una HTAS. Sin embargo nuestro estudio, al igual que la mayor parte de las series contemporáneas más

amplias, muestra a la HTA esencial como la principal causa de HTAM, sin variaciones relevantes entre los diferentes periodos salvo una tendencia no significativa a más casos de HTAMR en el último periodo.

Como se comentó con anterioridad nuestra experiencia previa<sup>13,39</sup>, concordante con la de otros grupos<sup>40-41</sup>, alertaba de un posible cambio en la presentación clínica de la HTAM en las últimas décadas en algunos pacientes con mayor frecuencia de formas paucisintomáticas y menor daño de órgano diana y que éste podía correlacionarse con la mayor precocidad en el diagnóstico y tratamiento de la HTAM y la mayor eficacia de los modernos fármacos antihipertensivos. El presente estudio confirma lo descrito con anterioridad: a lo largo de las tres últimas décadas se observa una mayor proporción de casos de HTAM con presentación clínica oligosintomática (17% en el primer periodo, 28% en el último,  $p=NS$ ) siendo el mal control tensional aislado el principal motivo de derivación hospitalaria en estos casos. Si tenemos en cuenta que sólo un tercio de los pacientes refirieron sintomatología visual al diagnóstico (pese a que todos por definición presentaban retinopatía hipertensiva grados III-IV) se refuerza aun más la trascendencia de tener un alto índice de sospecha en esta entidad y de realizar un estudio oftalmoscópico sistemático a todo paciente con crisis hipertensiva para no infradiagnosticar esta complicación. La demora en su detección condicionaría una infraestimación del potencial lesivo sobre los órganos diana de esta forma severa de hipertensión y, por tanto, de la necesidad de un abordaje terapéutico más enérgico, con agravamiento del daño vascular y de la disfunción de los órganos diana.

A pesar de esta presentación clínica aparentemente más *benigna* en algunos casos, la gran mayoría de los pacientes con HTAM mostraron severa afectación de los órganos diana (ocular, neurológica, cardíaca) coexistiendo grados variables de IR hasta en el 70% de los pacientes, independientemente de la etiología subyacente. Un número significativo de estos pacientes quedaron con secuelas visuales y neurológicas permanentes. Observamos además cierta selectividad en cada paciente por el órgano diana preferentemente afectado. Así, encontramos pacientes con HTAM con afectación cardiovascular pero sin IR al diagnóstico que mantuvieron su función renal estable (94.5%) con escasa proteinuria a pesar de un mal control de la PA (35% con PAS media >150mmHg) e inclusive recurrencia de la fase maligna por incumplimiento terapéutico, mientras que en otros pacientes el pronóstico renal estuvo estrechamente influenciado por el control de la PA y de la proteinuria durante el seguimiento. Esta es la primera vez que se describe esta selectividad por el órgano diana afectado en la HTAM. La distribución heterogénea de los receptores de la AT-2 en los distintos lechos vasculares del organismo apuntada por Fleming<sup>17</sup> en modelos experimentales de HTAM y, por tanto, la heterogeneidad en la distribución del DVA característico de la fase maligna, podría ser una de las posibles explicaciones patogénicas a esta observación clínica.

En términos generales podemos decir que el pronóstico renal de nuestros pacientes con HTAM es favorable, ya que 2 de cada 3 pacientes estabilizaron su función renal a largo plazo tras la fase maligna y hasta un 70% quedaron libres de diálisis crónica tras un seguimiento medio de 80±85 meses.

A 5 años, la supervivencia renal actuarial (definida tanto por la estabilidad de la función renal como por la ausencia de diálisis crónica al final del seguimiento) fue del 72% mediante análisis de Kaplan-Meier, resultando ligeramente menor que la descrita por los grupos de Birmingham y Amsterdam (próxima al 80%)<sup>5,15</sup>. En nuestro estudio, los factores con influencia en la evolución renal de la HTAM a largo plazo son múltiples:

- **Grado de disfunción renal al diagnóstico:** quizá sea éste uno de los principales y más extensamente estudiados predictores de la evolución renal a largo plazo en HTAM, con peor evolución renal a mayor grado de IR al diagnóstico. Nuestros pacientes siguieron esa misma tendencia. Así lo confirman hechos como que el valor de  $Cr_s$  al diagnóstico en los pacientes que terminaron en diálisis fue de  $5.9 \pm 4.1$  mg/dl, que el 87.5% de los pacientes con  $Cr_s$  de inicio mayor de 5 mg/dl evolucionaron a una IRT y que sólo un 9% de los pacientes con  $Cr_s$  basal menor de 1.5 mg/dl deterioraron la función renal durante el seguimiento. La existencia de microhematuria<sup>30</sup> y proteinuria<sup>15,30</sup> significativa al diagnóstico también se han relacionado con un peor pronóstico renal por algunos autores, hecho confirmado también por nuestro grupo. No obstante, creemos que su valor pronóstico como factor independiente es limitado pues está estrechamente relacionado con la magnitud del daño renal, de mayor poder predictivo. Encontramos sin embargo algunos pacientes con similar grado de disfunción renal al diagnóstico que evolucionan de forma diferente a largo plazo, lo que hace necesaria la participación de otros factores pronósticos.

- **Etiología de la HTAM:** Coincidiendo con lo previamente descrito por otros autores<sup>5,8,30,54</sup> observamos un peor pronóstico renal entre los pacientes con HTAMS frente a aquéllos con HTAME, especialmente en los pacientes con enfermedad renal subyacente, sobre todo glomerular, ya que en éstos a la disfunción renal secundaria a nefroangiosclerosis maligna se añade la asociada a la evolución natural de la nefropatía en cuestión. Esta relación pronóstica entre la HTAM y la enfermedad renal es bidireccional ya que no sólo la nefropatía empeora el pronóstico de la HTAM, sino que el desarrollo de ésta en curso natural de distintas nefropatías (véase GN-IgA ó glomerulopatías asociadas a la infección por VIH distintas de la nefropatía colapsante) ensombrece su pronóstico renal, como se ha expuesto anteriormente.

Como muestra la **Tabla 8**, encontramos en nuestra serie que los pacientes más jóvenes y los no-obesos al diagnóstico (IMC<30) presentaron una peor evolución renal, alcanzándose la significación estadística en el análisis univariante (no así en el multivariante). El grupo de Birmingham<sup>74</sup> analizó en un estudio la evolución de la HTAM según la edad de los pacientes en la presentación (mayor ó menor de 65 años) no encontrando diferencias significativas en términos de supervivencia renal ó global atribuibles a la edad. La asociación encontrada en nuestro estudio entre la evolución renal y la edad al diagnóstico probablemente esté determinada por la etiología de la HTAM. En la **Tabla 1** puede observarse que la edad media de presentación de los pacientes con HTAMR fue significativamente menor que la de aquéllos con HTAME y que, por tanto, la probabilidad de encontrar una enfermedad renal en el

origen de un cuadro de HTAM es mayor entre los pacientes más jóvenes. En la serie británica la principal causa de HTAM fue la HTA esencial, sin diferencias etiológicas significativas entre los 2 grupos etarios, hecho que podría explicar el similar pronóstico renal en ambos.

Por otro lado, la asociación entre la obesidad y una mejor evolución renal observada en nuestro estudio resulta cuanto menos contradictoria teniendo en cuenta que en la actualidad la obesidad se considera un factor de mal pronóstico en diversas nefropatías proteinúricas<sup>76-79</sup>. Creemos igualmente que la asociación observada se explica por la etiología subyacente, al encontrar que hasta en el 93% de los pacientes obesos la HTA esencial era la causante de la HTAM.

- **Control de la PA durante el seguimiento:** Éste, junto con el grado de daño renal al diagnóstico, ha sido otro de los más potentes predictores del pronóstico renal tanto en la HTAM como en la HTA no-maligna habiendo sido corroborado por numerosos autores. Esto ha determinado que los objetivos de control de la PA recomendados por las diferentes sociedades científicas hayan sido cada vez más estrictos en las últimas décadas<sup>48,66</sup>. Así se explica el mejor control de la PA y el mayor número de fármacos antihipertensivos observado en nuestro estudio si comparamos el primer y tercer periodos ( $p < 0.05$  para ambas). Nuestra experiencia reafirma el papel vital de un estricto control de la PA durante el seguimiento sobre el pronóstico renal. Siendo conscientes de la dificultad para alcanzar los objetivos ideales de control de la PA en estos pacientes, muchos de los cuales cumplirán criterios de *HTA refractaria*, se aconseja reducir sostenidamente la PA, cuanto menos, a valores de 150/100 mmHg.

- **Control de la proteinuria durante el seguimiento:** Como puede observarse en la **Tablas 8 y 9**, la cuantía de la proteinuria a lo largo del seguimiento aparece en nuestro estudio como el principal predictor del pronóstico renal en la HTAM, con peor pronóstico a mayor proteinuria residual (OR 3.8, IC 95% 1.8-6.2). La **Figura 8** muestra que un nivel de proteinuria diaria menor a 0.5 gr/24h es el dintel que mejor discrimina el pronóstico renal y, que por lo tanto, debería ser el objetivo a alcanzar en el manejo de la HTAM. Éste es el primer estudio en el que se analiza la significación de la proteinuria residual durante el seguimiento en el pronóstico renal a largo plazo de la HTAM y puede justificar la distinta evolución renal observada en algunos pacientes a pesar de tener un similar grado de IR al diagnóstico y de control de la PA durante el seguimiento. Este hallazgo coincide con la importante influencia pronóstica que la proteinuria residual ha mostrado en numerosas enfermedades renales crónicas<sup>49-51</sup>. La evidencia experimental acumulada indica que la proteinuria induce un daño túbulo-intersticial sostenido a través de una producción incrementada de sustancias vasoactivas y proinflamatorias por las células tubulares y del intersticio<sup>51</sup>.

- **Terapia antihipertensiva:** La identificación en nuestro estudio del determinante papel pronóstico del control de la proteinuria durante el seguimiento resulta particularmente interesante en relación a la elección de la terapia antihipertensiva. Muchos estudios clínicos y experimentales han demostrado que los bloqueadores del SRAA (IECA, ARA-2 y más recientemente aliskireno) comparten un efecto antiproteinúrico específico y que el beneficio que estos agentes han mostrado en nefropatía diabética

y no diabética<sup>49-53</sup> asienta principalmente en la reducción de la proteinuria. Son muchos también los estudios en los que los antagonistas de los canales del calcio (ACC), tanto dihidropiridínicos como no-dihidropiridínicos, han mostrado tanto en monoterapia como en combinación con bloqueantes del SRAA su eficacia en la reducción de la proteinuria<sup>80-84</sup>. Como se comentó en el apartado *Introducción* la trascendencia patogénica de la hiperactivación del SRAA en el síndrome de HTAM no está clarificada en todos los casos y el peso de la evidencia científica sobre la que asienta el empleo sistemático de bloqueantes de este sistema como piedra angular de la terapia antihipertensiva en estos pacientes es débil. Aunque el diseño de nuestro estudio no es el idóneo para detectar diferencias en el pronóstico renal atribuibles a la terapia antihipertensiva (carácter retrospectivo, falta de aleatorización y uso combinado de antihipertensivos) observamos que, como muestran las **Tablas 8 y 9**, los pacientes que recibieron desde el inicio y prolongadamente bloqueantes del SRAA y/o ACC tendieron a una mejor evolución renal en términos tanto de estabilidad renal como de entrada en diálisis al final del seguimiento, si bien estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas cuando se controlaron otros factores pronósticos mediante regresión logística. Los bloqueantes del SRAA fueron los únicos fármacos que prolongaron el tiempo hasta la entrada en diálisis crónica en los pacientes que evolucionaron hacia una IRT. Así pues, teniendo en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, concluimos que tanto los bloqueantes del SRAA como los ACC (o ambos) deberían ser considerados como las primeras opciones terapéuticas en la HTAM.

- **Grado de cronicidad histológica:** Un problema clínico aún no resuelto es por qué algunos pacientes con HTAM e IR severa al diagnóstico (inclusive subsidiarios de diálisis) evolucionan de forma desigual a pesar de grados similares de disfunción renal al diagnóstico y de un adecuado control de la PA y de la proteinuria durante el seguimiento. En nuestra serie hasta 5 pacientes pudieron abandonar el tratamiento de reemplazo renal iniciado al diagnóstico de la fase maligna con una supervivencia renal de  $65 \pm 66$  meses (13-180). Creemos que si bien el control de la PA y de la proteinuria a largo plazo y la función renal de inicio son los principales determinantes del pronóstico renal en la HTAM, el grado de cronicidad de las lesiones renales debidas a nefroangiosclerosis maligna (además de las propias de la enfermedad renal subyacente en casos de HTAMR) puede explicar esta evolución dicotómica (diálisis vs mejoría renal). Como ya se comentó en la *Introducción* mientras que en las glomerulopatías primarias ó secundarias la cronicidad de las lesiones renales es uno de los principales determinantes del pronóstico renal a largo plazo, este aspecto ha sido escasamente analizado en la HTAM<sup>64-65</sup>. Entre nuestros pacientes biopsiados en que se pudo rescatar la histología (n=47) se observó una tendencia a un menor efecto nefroprotector del adecuado control tensional a medida que la cronicidad histológica aumentaba, especialmente en el componente glomerular (p=0.02). Por tanto, podemos concluir que la respuesta clínica a las medidas de nefroprotección (control enérgico de la PA y de la proteinuria residual) probablemente sea mayor cuanto menor cronicidad histológica al diagnóstico exista, estando ésta determinada por el tiempo transcurrido

hasta la detección de la fase maligna, y que la biopsia renal puede convertirse en una herramienta no sólo diagnóstica sino pronóstica fundamental en los casos de HTAM complicada con disfunción renal grave.

- **Desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT):** La MAT puede considerarse un marcador de DVA de origen hipertensivo, habitualmente en las fases iniciales del proceso de malignización, que promueve la liberación de sustancias procoagulantes desde las células endoteliales y fenómenos trombóticos en la microcirculación. El grupo holandés<sup>63</sup> describió una mayor severidad del daño renal pero también una mayor probabilidad de recuperación del mismo en pacientes con HTAM que desarrollaron MAT en fase aguda. En nuestra serie la relación observada entre la presencia de MAT al diagnóstico y la evolución renal posterior es inversa a la descrita por Van de Boer y cols., con peor pronóstico renal en pacientes que desarrollaron esta complicación.

Independientemente del grado de afectación renal, la morbilidad cardiovascular es otra de las principales amenazas en pacientes con HTAM. En nuestro estudio, casi un 20% de los pacientes desarrollaron ECV tanto al diagnóstico como durante el seguimiento a largo plazo. Confirmamos la trascendencia de un control estricto de la PA durante el seguimiento, además del de otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, dislipemia) para reducir la morbilidad cardiovascular en estos pacientes. En nuestro estudio la evolución renal de los pacientes no pareció influir en el

riesgo de desarrollar ECV. Debido a que no se han considerado los ECV acontecidos tras el abandono del seguimiento ó entrada en diálisis su incidencia real en pacientes con HTAM puede ser mayor de la observada en nuestro estudio. El pronóstico vital de los pacientes de nuestra serie es favorable con una mortalidad en fase aguda menor del 1% y una supervivencia actuarial a 5 años del 91%, siguiendo la tendencia mostrada por las series europeas de HTAM más recientes<sup>5,40</sup>. No obstante, como se acaba de mencionar, nuestra cohorte puede infraestimar la mortalidad real al no considerarse los fallecimientos tras el abandono del seguimiento ó entrada en diálisis. Las causas de muerte en nuestros pacientes se asemejan a los de la población general con la patología cardiovascular (36%) y las neoplasias (32%) a la cabeza.

Considerando los periodos de estudio, en nuestra población mayoritariamente caucásica la incidencia de la HTAM se ha mantenido estable, situándose en torno a 2 casos/100.000 personas-año. Hemos observado un número creciente de pacientes con presentación clínica paucisintomática que no habrían sido diagnosticados ni probablemente tan enérgicamente tratados de no haber sido sometidos a un examen oftalmoscópico. A pesar de esta menor expresividad clínica, no se han producido cambios significativos en la afectación de órganos diana al diagnóstico por HTAM, especialmente a nivel renal. El pronóstico renal y global de la HTAM es significativamente mejor que el de los pacientes diagnosticados antes de la introducción de los modernos antihipertensivos, pero no ha variado sustancialmente en las 3 últimas décadas. No obstante nuestra impresión clínica es que la evolución renal de la HTAM es

algo más benigna en los últimos años posiblemente por la generalización del empleo de bloqueantes del SRAA y por el mejor control de la PA a largo plazo. No obstante, la ausencia de diferencias en el control de la proteinuria durante el seguimiento (ANOVA:  $F:0.12$ ,  $p=0.88$ ) y la mayor proporción de casos con diagnóstico de HTAMR en el último periodo ( $p=NS$ ) podrían justificar que las diferencias en el pronóstico renal no hayan resultado estadísticamente significativas. Esto no hace sino reafirmar el crucial papel del control de la proteinuria en el pronóstico renal de la HTAM convirtiéndolo en uno de los más importantes, si no el principal, factor a controlar a largo plazo en estos pacientes.

## **6.- CONCLUSIONES**

Del exhaustivo análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados y tratados por HTAM en nuestro centro en las tres últimas décadas podemos extraer, por tanto, las siguientes conclusiones:

1.- A pesar de los avances en la terapéutica antihipertensiva moderna, de la generalización de los programas de detección precoz de la HTA en el adulto sano y de la recomendación de unos objetivos de control de la PA cada vez más estrictos en el paciente hipertenso, el síndrome de HTAM mantiene su vigencia en la actualidad, con una incidencia estable en las 3 últimas décadas en población caucásica de 2 casos/100.000 personas-año.

2.- Ante un caso de HTAM deberá iniciarse un exhaustivo proceso diagnóstico para descartar formas de HTA secundaria, si bien la HTA esencial es su causa más frecuente en nuestro medio.

3.- Hemos observado una tendencia a una menor expresividad en la presentación clínica de la HTAM en los últimos años siendo imprescindible para su detección mantener un elevado índice de sospecha y recuperar la práctica sistemática del examen funduscópico en pacientes afectos de crisis hipertensivas, inclusive en ausencia de sintomatología visual. A pesar de esto, el daño orgánico asociado a la HTAM tanto al diagnóstico como durante el seguimiento a largo plazo (evolución hacia una IRT, morbimortalidad cardiovascular) continúa siendo importante.

4.- Coincidimos con otros autores en que el pronóstico renal y global de los pacientes con HTAM ha mejorado significativamente respecto a otros momentos históricos (pacientes diagnosticados antes de 1970), si bien esta mejoría no ha tenido continuidad en las 3 últimas décadas en nuestro entorno.

Por ello, aún hoy en día un número significativo de pacientes precisan terapia de sustitución renal o trasplante, desarrollan ECV o fallecen a consecuencia de la HTAM.

5.- El pronóstico renal de la HTAM está determinado de manera importante por la causa subyacente, con peor evolución de los casos secundarios a enfermedad glomerular, así como por la magnitud y cronicidad del daño renal al diagnóstico. No obstante, la minimización del daño renal crónico mediante la detección precoz de este síndrome, el enérgico control de la PA y especialmente la reducción de la proteinuria residual durante el seguimiento merced a una terapéutica basada en los bloqueo único ó dual del SRAA y la asociación con ACC pueden estabilizar e incluso revertir parcialmente una disfunción renal inicialmente severa, independientemente de la etiología.

6.- Los pacientes con HTAM tienen un muy alto riesgo cardiovascular tanto a corto como a largo plazo. El estricto control de la PA durante el seguimiento además del de los restantes factores de riesgo (tabaquismo, síndrome metabólico, diabetes) resulta fundamental para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

7.- La supervivencia global ha mejorado dramáticamente respecto a otros momentos históricos (anterior a 1970) pero se mantiene estable en las 3 últimas décadas en nuestro medio. Las causas de muerte en nuestro estudio no difieren significativamente de las encontradas en la población general. No obstante, un porcentaje significativo de los supervivientes quedan con severo daño crónico en los distintos órganos diana y significativo deterioro de su calidad de vida.

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

#### Afectación y supervivencia renal en la Hipertensión Arterial Maligna

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Hipertensión arterial. Informe de un Comité de Expertos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (serie de informes técnicos) 1978; 628.
- 2.- Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197:332-43.
- 3.- Ahmed MEK, Walker JM, Beevers DG, Beevers M: Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *BMJ* 1986; 292:235-7.
- 4.- F. Rivera. Hipertensión maligna: ¿otra expresión poco adecuada?. *Nefrología* 2002; 22:589.
- 5.- van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:2299-304.
- 6.- A Martínez-Amenós, J Carratalá, X Pintó, M Romero, M Santaló, D Serón, et al. Hipertensión arterial maligna. Aspectos clínicos y factores pronósticos en 165 casos (1974-1984). *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 661-5.
- 7.- Yu SH, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Malignant hypertension: aetiology and outcome in 83 patients. *Clin Exp Hypertens A*. 1986; 8:1211-30.
- 8.- Kawazoe N, Eto T, Abe I, Takishita S, Ueno M, Kobayashi K, et al. Long-term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1988; 29:53-7.
- 9.- Kadiri S, Olutade O. The clinical presentation of malignant hypertension in Nigerians. *J Hum Hypertens* 1991; 5:339-43.

- 10.- JP Alfonzo Guerra, M Almaguer López. Hipertensión maligna. En Tratado de Nefrología. 2ª Edición. Editores M Martínez Maldonado, JL Rodicio, J Herrera Acosta. Ediciones Norma, 1993. Pág 491-503.
- 11.- F. Rivera. Hipertensión arterial maligna. En: Díez J, editor. Enfermedad vascular e hipertensión. Ed. Harcourt Brace de España; 1997, p. 215-30.
- 12.- Friedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. Am J Kidney Dis 1995; 25:207-21.
- 13.- E. Morales Ruiz, M. Ortiz Librero, E. González Monte. ¿Está disminuyendo la hipertensión arterial maligna o está cambiando su presentación clínica?. Hipertensión 2003; 20:25-36.
- 14.- Hoshi S, Yamaguchi Y, Sanaka T, Hosoya T. Clinicopathological analysis of malignant nephrosclerosis. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 2008; 50:488-98.
- 15.- Lip GYH, Beevers M and Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. J of Hypertens 1995; 13:915-24.
- 16.- Suzuki H, Saruta T, Ferrario CM, Brosnihan KB. Characterization of neurohormonal changes following the production of the benign and malignant phases of two-kidney, two-clip Goldblatt hypertension. Jpn Heart J. 1987; 28:413-26.
- 17.- Fleming S. Malignant hypertension – the role of the paracrine renin-angiotensin system. J Pathol 2000; 192:135-9.
- 18.- Herbland A, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J and Gosse P. Hypertension artérielle maligne. Évolution chez 42 patient. Arch Mal Coeur 2004; 97:299-304.

- 19.- van den Born BJH, Koopmans RP, van Montfrans GA. The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *AJH* 2007; 20:900-6.
- 20.- Ramos O. Malignant hypertension: The Brazillian experience. *Kidney Int* 1984; 25:209-17.
- 21.- Espinel E, Tovar JL, Borrellas J, Piera L, Jardi R, Frias FR, et al. Angiotensin-converting enzyme i/d polymorphism in patients with malignant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7:11-5.
- 22.- Maver NJ, Forsyth A, Kantachuvesiri S, Mullins JJ, Fleming S. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury. *Mol Pathol* 2002; 55:29-33.
- 23.- Stefansson B, Ricksten A, Rymo L, Aurell M, Herlitz H. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in malignant hypertension. *Blood Press* 2000; 9:104-9.
- 24.- van den Born BJ, van Montfrans GA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, Koopmans RP. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with the risk of malignant hypertension in white patients. *J Hypertens* 2007; 25:2227-33.
25. Kincaid-Smith P. Understanding malignant hypertension. *Aust N Z J Med* 1981; 11 Suppl 1:64-8.
- 26.- Filep J, Frölich JC, Fejes-Tóth G. Effect of vasopressin blockade on blood pressure in conscious rats with malignant two-kidney Goldblatt hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1985; 7:1007-14.

- 27.- Li JS, Schürch W, Schiffrin EL. Renal and vascular effects of chronic endothelin receptor antagonism in malignant hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1996; 9:803-11.
- 28.- Whitworth CE, Veniant MM, Firth JD, Cumming AD, Mullins JJ. Endothelin in the kidney in malignant phase hypertension. *Hypertension* 1995; 26:925-31.
- 29.- Botey Puig A, Poch López de Briñas E. Hipertensión Maligna. *Hipertensión* 2000; 17:198-207.
- 30.- Rivera Hernández F, Samper Ots P, Daniel Puig A, González Martínez C, Giménez Vega E, Olivares Martín J. Hipertensión maligna. Estudio de 86 casos. *Nefrología* 1986; 6:69-80.
- 31.- Kaplan NM and Lieberman E: Hypertensive Crisis. *Clinical hypertension*. Second Edition. The Williams and Wilkins Company. Baltimore 160-77, 1978.
- 32.- Kincaid Smith P, McMichael J and Murphy EA: The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Quart J Med* 1958; 27:117-53.
- 34.- Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33-41.
- 35.- Kincaid Smith P. What has happened to malignant hypertension? In: Bulpitt CJ (ed). *Handbook of Hypertension Vol 6. Epidemiology of hypertension*. Elsevier: Amsterdam, 1985, pp 255-65.
- 36.- Perry HM, Freis ED, Frolich ED. Department of Veterans Affairs hypertension meeting: a proposal for improved care. *Hypertension* 2000; 35:853-57.

- 37.- Lip GYH, Beevers M, Beevers DG. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994; 12: 1297-305.
- 38.- Harington M, Kincaid-Smith P, Mc Michael J. Results of treatment in malignant hypertension. A seven year experience in 94 cases. *Br Med J* 1959; 2: 969-73.
- 39.- Ortiz M, Morales E, González E, Praga M, Herrero JC, Alcázar JM et al. Is the incidence of malignant hypertension decreasing or is changing its clinical presentation? *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:352A
- 40.- Lane DA, Lip GYH, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1199-204.
- 41.- Scarpelli PT, Gallo M, De Cesaris F, Chiari G, Dedola G, Cappeli S, et al. Continuing follow-up of malignant hypertension. *J Nephrol* 2002; 15:431-7.
- 42.- Edmunds E, Beevers DG and Lip GYH. What has happened to malignant hypertension? A disease no longer vanishing. *J Hum Hypertens* 2000; 14:159-61.
- 43.- Woods J, Blythe W, Huffines W. Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. *N Engl J Med* 1974; 291: 10-4.
- 44.- Mrocek W, Davidov M, Gavrilovich L and Finnerty FA Jr. The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation* 1969; 40: 893-904.
- 45.- James SH, Meyers AM, Milne FJ, Reinach SG. Partial recovery of renal function in black patients with apparent end-stage renal failure due to primary malignant hypertension. *Nephron* 1995; 71:29-34.

- 46.- Case DB, Atlas SA, Sullivan PA and Laragh JH. Acute and chronic treatment of severe and malignant hypertension with the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. *Circulation* 1981; 64:765-71.
- 47.- Martínez Fernández R, Fernández Rodríguez R, Lizasoain Hernández M, Praga Terente M, Alcázar de la Ossa JM, Rodicio Díaz JL. Captopril en la hipertensión arterial maligna esencial con insuficiencia renal. *Rev Clín Esp* 1988;183:184-9.
- 48.- Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the Management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16:135-232.
- 49.- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal diseases. *Kidney Int* 2001; 60:1131-40.
- 50.- Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540-6
- 51.- Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62 (Suppl 82): S42-S46.

- 52.- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin- converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-Analysis of Patient-Level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- 53.- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-46.
- 54.- Isles GC, Lim KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, et al. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; 3 Suppl 3: 405-7.
- 55.- Gudbrandsson T, Hansson L, Herlitz H and Andrén L. Malignant hypertension. Improving prognosis in a rare disease. *Acta Med Scand* 1979; 206: 495-9.
- 56.- Guerin C, Gonthier R, Berthoux FC. Long-term prognosis in malignant or accelerated hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:33-7.
- 57.- Jhetam D, Dansey R, Morar C, Milne FJ. The malignant phase of essential hypertension in Johannesburg Blacks. A prospective study. *S Afr Med J* 1982;61:899-902.
- 58.- Lawton WJ. The short term course of renal function in malignant hypertensives with renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1982;17:277-83.
- 59.- Pérez Fontán M, Escuín F, Huarte E, Miguel JL, Selgas R, Rodríguez-Carmona A, et al. Presentación clínica y factores pronósticos en la hipertensión acelerada. Revisión de 29 casos. *Med Clin (Barc)* 1984;83:747-51.

- 60.- Lip GYH, Beevers M and Beevers DG. Does renal function improve after diagnosis of malignant phase hypertension?. *J Hypertens* 1997;15:1309-15.
- 61.- Herlitz H, Gudbrandsson T and Hansson L. Renal function as an indicator of prognosis in malignant essential hypertension. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16:51-5.
- 62.- van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E, Lenting PJ, Meijers JC, Levi M, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension* 2008;51:862-6.
- 63.- van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans Rp, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 2005;45:246-51.
- 64.- Kadiri S, Thomas JO. Kidney histology and clinical correlates in malignant hypertension. *East Afr Med J* 1993; 70:112-6.
- 65.- Hoshi S, Yamaguchi Y, Sanaka T, Hosoya T. Clinicopathological analysis of malignant nephrosclerosis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2008; 50:488-98.
- 66.- R Marín, MA Goicoechea, M Gorostidi, A Cases, J Díez, G Escolar, et al. Comité de expertos de la Sociedad Española de Nefrología. Guías de la Sociedad Española de Nefrología: el riñón y la enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 2006; 26:31-44.
- 67.- P Armario, R Hernández, JM Gasulla y H Pardell. Hipertensión arterial maligna. *Med Clin (Barc)* 1987;89(20):888.
- 68.- Volhard F, Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit. *Klinik, Pathologie und Atlas* 1914. Berlin: Verlag von Julius Springer 1914; 2: 47-280.

- 69.- A.S. Levey, T. Greene, J.W. Kusek, G.L. Beck, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract) J Am Soc Nephrol 2000; 11:155A.
- 70.- González R, Morales E, Segura L, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:3266-72.
- 71.- Chen Y, Tang Z, Yang G, Shen S, Yu Y, Zeng C, et al. Malignant hypertension in patients with idiopathic IgA nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2005; 28:251-8.
- 72.- Subias R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. Clin Nephrol. 1987;27:1-7.
- 73.- CAM. Vigilancia Epidemiológica de la Infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid, hasta diciembre de 2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2004;10:3-24.
- 74.- Morales E, Gutiérrez-Solis E, Gutiérrez E, González R, Martínez MA, Praga M. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3901-7.
- 75.- Lip GYH, Beevers M, Potter JF, Beevers DG. Malignant hypertension in the elderly. QJMed 1995; 88:641-7.
- 76.- E. Morales Ruiz, M. Praga Terente, JL Rodicio Díaz. Influencia de la obesidad sobre nefropatías proteinúricas crónicas. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2005.
- 77.- E. Morales, A. Huerta, E. Gutiérrez, E. Gutiérrez-Solís, J. Segura, M. Praga. Efecto antiproteinúrico del bloqueo del sistema renina-angiotensina-

aldosterona (SRAA) en los pacientes obesos: ¿cuál es la opción terapéutica más eficaz? *Nefrología* 2009; 29:421-29.

78.- Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:481-86.

79.- Praga M. Obesity - a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1157-9.

80.- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:1173-81.

81.- Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2009; 32:270-5.

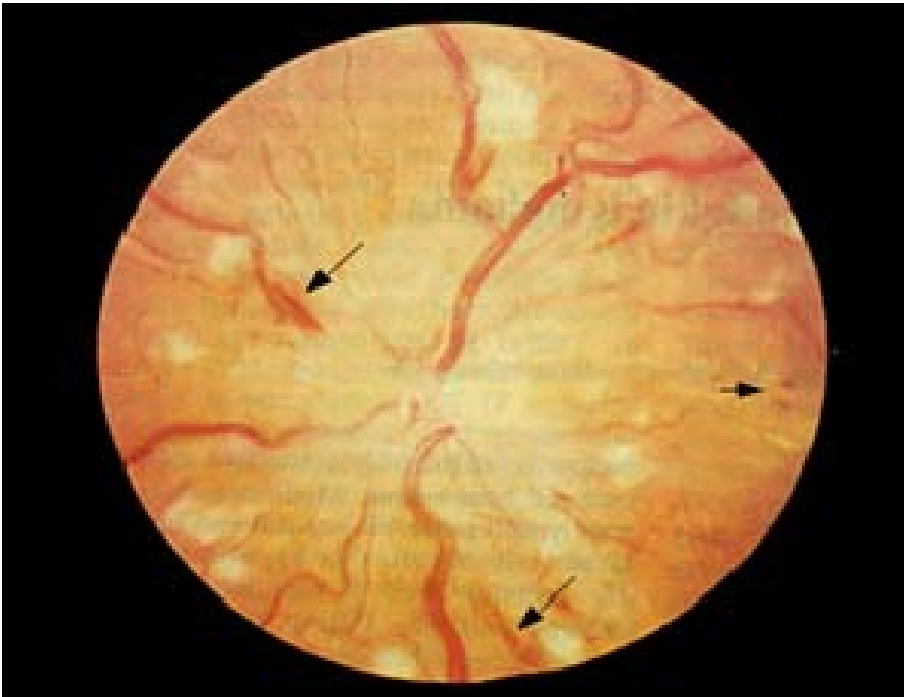
82.- Fogari R, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Preti P, et al. Addition of manidipine improves the antiproteinuric effect of candesartan in hypertensive patients with type II diabetes and microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2007; 20:1092-6.

83.- Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo JJ, Gomez-Harper CT. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:1688-91.

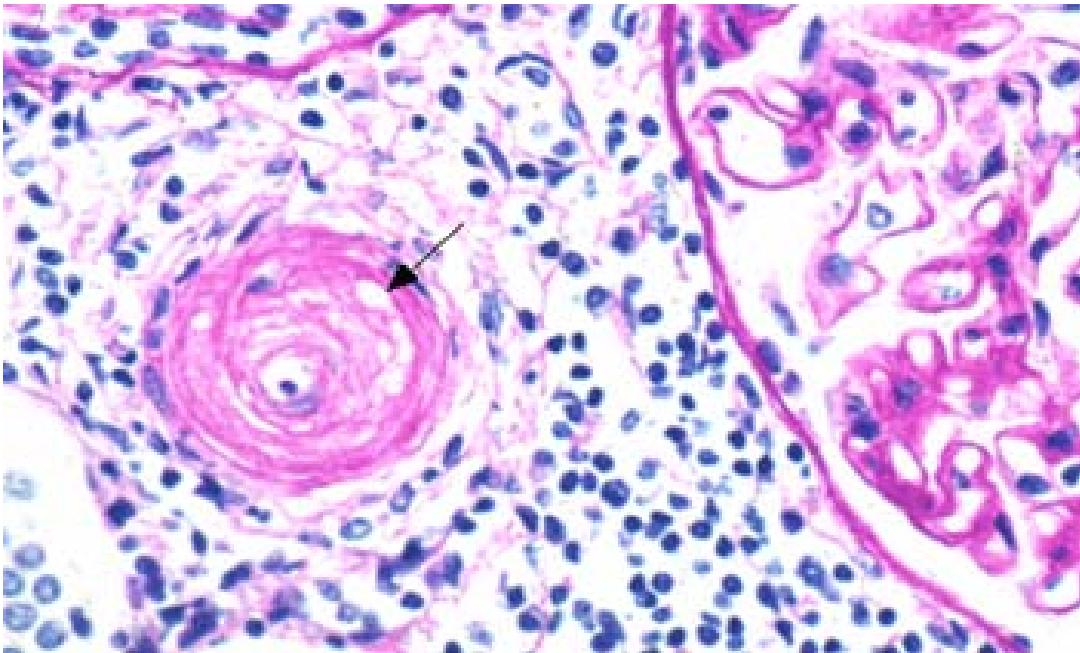
84.- Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54:1283-9.

## **8.- IMÁGENES**

**Imagen 1.** Retinopatía hipertensiva grado IV (exudados algodonosos y hemorragias retinianas junto a papiledema).



**Imagen 2.** Biopsia renal con signos de nefroangiosclerosis maligna (hiperplasia concéntrica de la pared vascular y necrosis fibrinoide).



## **9.- TABLAS**

**Tabla 1.** Variables al diagnóstico en pacientes con HTAM según su etiología.

	HTAM GLOBAL	HTAM ESENCIAL (HTAME)	HTAM SECUNDARIA (HTAMS)			
			GLOBAL	RENAL (HTAMR)	VASCULO-RENAL (HTAMVR)	OTRAS (HTAMO)
<b>Nº pacientes</b>	329	228	101	57	29	15
<b>Edad (años)</b>	47.1±14.2 (15-88)	49.3±13.4 (19-88)	42.6±15 ** (15-77)	39.1±13.5** (15-71)	52.3±14.8 (22-77)	37±12.9 ** (18-61)
<b>Sexo V/M (%)</b>	203 (61.7) 126 (38.3)	145 (63.6) 83 (36.4)	58 (57.4) 43 (42.6)	39 (68.4) 18 (31.6)	19 (65.5) 10 (34.4)	0 (0) ** 15 (100)
<b>HTA previa (%)</b>	194 (58.9)	146 (64)	48 (47.5) *	22 (38.5) **	19 (65.5)	7 (46.6)
<b>IRC previa (%)</b>	40 (12.1)	19 (8.3)	21 (20.8) **	16 (28) **	3 (10.3)	2 (13.3)
<b>Tabaquismo (%)</b>	107 (31.4)	78 (34.2)	28 (28.7)	18 (31.5)	10 (34.4)	1 (6.6) *
<b>Obesidad (%)</b>	82 (24.8)	77 (33.7)	5 (5) **	4 (7) **	1 (3.4) **	0 (0) **
<b>PAS (mmHg)</b>	210.6±34 (175-300)	207.8±32 (175-280)	217.1±37 + (180-300)	211.3±35 (179-300)	225.1±41 * (182-300)	223.6±33 (184-270)
<b>PAD (mmHg)</b>	126.1±21 (115-200)	125.1±21.4 (115-190)	128.3±20.5 (119-200)	127.2±19 (119-170)	128.4±22.6 (121-180)	132.4±23 (122-200)
<b>Cr<sub>s</sub> (mg/dl)</b>	3.1±3.0 (0.5-24.9)	2.5±2.9 (0.6-24.9)	4.1±3.0 ** (0.5-15.1)	4.8±3.1 ** (0.9-15.1)	2.8±2.2 (0.9-10)	4.1±3.3 * (0.5-10)
<b>FG<sub>e</sub> (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	42.9±27.8 (2-144)	49.3±27 (2-144)	28.4±24 ** (3.7-130)	21.8±16 ** (3.7-73)	37.7±25.6 * (4-103)	35.4±37.6 (5-130)
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	1.3±2.4 (0-20)	0.8±2.0 (0-20)	2.3±3.0 ** (0-20)	2.9±3.2 ** (0-20)	1.7±2.7 * (0-13.1)	1.2±1.6 (0-6)
<b>Microhematuria (%)</b>	122 (38.8)	56 (25.9)	66 (67.3) **	49 (87.5) **	9 (31%)	8 (61.5) *
<b>AMA (%)</b>	18 (5.5)	10 (4.4)	8 (8.1)	6 (10.7) **	0 (0)	2 (14.2)
<b>Diálisis de inicio (%)</b>	35 (10.6)	15 (6.5)	20 (19.8) **	11 (19.3)	3 (10.3)	6 (40) **

HTA: Hipertensión arterial, IRC: Insuficiencia renal crónica, PAS, PAD y PAM: valores de presión arterial sistólica, diastólica y media, Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica, FG<sub>e</sub>: filtrado glomerular estimado por MDRD-4, AMA: anemia microangiopática, HD: hemodiálisis

\*: diferencias entre HTAME y HTAMS con valor p<0.05, \*\*: diferencias entre HTAME y HTAMS con valor p< 0.005.  
 \*: diferencias entre HTAME y HTAMR con valor p<0.05, \*\*: diferencias entre HTAME y HTAMR con valor de p<0.005,  
 \*: diferencias entre HTAME y HTAMVR con valor p<0.05, \*\*: diferencias entre HTAME y HTAMVR con valor p<0.005,  
 \*: diferencias entre HTAME y HTAMO con valor p<0.05, \*\*: diferencias entre HTAME y HTAMO con valor p<0.005.

**Tabla 2.** Síntomas aislados de presentación en pacientes con HTAM \* (n=329).

<b>1. <u>Síntomas neurológicos</u></b>	
<b>1.1 Alteraciones visuales</b> .....	<b>37.5%</b>
- Disminución de agudeza visual	
- Visión borrosa	
- Escotomas	
- Miodesopsias	
<b>1.2 Cefalea</b> .....	<b>12.3%</b>
<b>1.3 Déficit neurológico focal agudo</b> .....	<b>9.5%</b>
<b>1.4 Encefalopatía hipertensiva</b> .....	<b>1.5%</b>
<b>2. <u>Síntomas cardiológicos</u></b>	
<b>2.1 Insuficiencia cardiaca</b> .....	<b>9.5%</b>
<b>2.2 Angor</b> .....	<b>1.5%</b>
<b>2.3 Disección aórtica</b> .....	<b>0.003%</b>
<b>3. <u>Miscelánea</u> .....</b>	
- Uremia	
- Sangrado cutáneo-mucoso	
- Astenia	
- Dolor abdominal	
<b>4. <u>Asintomáticos (cifras de PA muy elevadas)</u> .....</b>	<b>21.2%</b>

\* Numerosos pacientes con HTAM presentaron al diagnóstico varios síntomas simultáneamente

**Tabla 3.** Hallazgos histológicos en pacientes con HTAM sometidos a una biopsia renal percutánea (n=47).

	HALLAZGOS	FRECUENCIA (%)
<b>VASCULARIZACIÓN</b>	- Hiperplasia parietal	46 (97.8)
	- Necrosis fibrinoide	14 (29.7)
	- Microangiopatía trombótica	4 (8.4)
	- Imagen en <i>capas de cebolla</i>	2 (4.2)
<b>GLOMÉRULOS</b>	- Glomeruloesclerosis ausente ó leve	17 (36.1)
	- Glomeruloesclerosis moderada-grave	30 (63.9)
<b>INTERSTICIO</b>	- Fibrosis intersticial ausente ó leve	12 (25.5)
	- Fibrosis intersticial moderada-grave	35 (74.5)
<b>TÚBULOS</b>	- Atrofia tubular ausente ó leve	13 (27.6)
	- Atrofia tubular moderada-grave	34 (72.3)
<b>HALLAZGOS ESPECÍFICOS</b>	- Ausentes	23 (48.9)
	- Glomerulonefritis	16 (34)
	- Nefropatía diabética	3 (6.3)
	- Nefropatía por VIH	2 (4.2)
	- Esclerosis sistémica	2 (4.2)
	- Ateroembolismo	1 (2.1)

**Tabla 4.** Causas de HTAM secundaria a enfermedad renal (HTAMR, n=57).

<b>ENFERMEDADES GLOMERULARES (n=39)</b>	
<b>1. Confirmadas histológicamente (69%)</b>	
+ GN mesangial IgA idiopática .....	18 pacientes
+ GN mesangial con depósitos de IgM .....	1 paciente
+ GN mesangial con depósitos de C <sub>3</sub> .....	1 paciente
+ GN membrano-proliferativa	
- idiopática .....	1 paciente
- asociada a crioglobulinemia .....	1 paciente
+ GN membranosa idiopática .....	2 pacientes
+ Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	
idiopática .....	1 paciente
+ Nefropatía VIH	
- colapsante .....	1 paciente
- no colapsante .....	1 paciente
<b>2. Sospechadas, sin confirmación histológica (31%)</b>	
<b>ENFERMEDADES NO-GLOMERULARES (n=18)</b>	
+ Pielonefritis crónica .....	6 pacientes
+ Nefropatía por reflujo vésico-ureteral .....	4 pacientes
+ Hiperfiltración por agenesia ó hipoplasia renal	
unilateral .....	4 pacientes
+ Nefropatía crónica del injerto .....	2 pacientes
+ Poliquistosis renal hereditaria .....	1 paciente
+ Afectación renal bilateral metastásica .....	1 paciente

**Tabla 5.** Causas de HTAM secundaria de otro origen (HTAMO, n=15).

1. Toma de ACHO .....	33.3%
2. No filiada .....	26.6%
3. Administración de EPO .....	13.3%
4. Esclerosis sistémica .....	13.3%
5. Hiperaldosteronismo primario .....	13.3%

**ACHO:** Anticonceptivos hormonales orales, **EPO:** Eritropoyetina

**Tabla 6.** Parámetros evolutivos durante el seguimiento en los pacientes con HTAM según su etiología.

	HTAM GLOBAL	HTAM ESENCIAL (HTAME)	HTAM SECUNDARIA (HTAMS)			
			GLOBAL	RENAL (HTAMR)	VASCULO-RENAL (HTAMVR)	OTRAS (HTAMO)
Nº pacientes (%)	289 (88)	198 (87)	91 (90)	50 (87)	27 (93)	14 (93)
Tº seguimiento (meses)	80±85.2 (1-384)	92.7±88.6 (1-384)	52.3±31.2 ** (1-120)	37.4±46.9 ** (1-204)	77.4±91 (1-336)	57.3±84.7 ** (1-300)
PAS seguimiento (mmHg)	148.1±19.6 (101-220)	148.8±19.6 (110-220)	146.3±19.6 (101-190)	145.6±21.6 (101-190)	149.6±18.8 (120-190)	140.1±13.7 (128-172)
PAD seguimiento (mmHg)	89.4±12.5 (61.5-150)	90.4±12.7 (69-150)	87.0±11.9 * (61.5-116.6)	89.7±12.6 (63-116)	85.2±10.3 (66.6-103.7)	80.2±9.9 * (61.5-96.5)
Cr <sub>e</sub> final (mg/dl)	3.6±3.7 (0.6-24.9)	2.9±3.5 (0.6-24.9)	5.0±3.7 ** (0.8-15.5)	6.1±3.7 ** (0.8-15.1)	3.7±3.5 (0.8-15.5)	4.1±3.4 (0.8-10)
FG <sub>e</sub> final (ml/min/m <sup>2</sup> )	41.3±31.4 (0.7-148)	48.2±31.2 (0.7-148)	26.2±26 ** (1.3-96)	18.6±19 ** (1.3-80)	36.2±30.1 (1.3-96)	34.3±33.7 (5-90)
Proteinuria seguimiento (g/24h)	0.9±1.6 (0-11.6)	0.6±1.3 (0-7.7)	1.6±2.1 ** (0-11.6)	2.1±2.4 ** (0-11.6)	0.9±1.3 (0-4.3)	0.6±1.3 (0-4)
Nº fármacos	2.7±1.1 (0-6)	2.8±1.2 (0-6)	2.5±1.0 * (0-5)	2.6±1.0 (1-4)	2.4±1.2 (0-5)	2.4±0.9 (1-4)
Estabilidad-mejoría renal (%)	190 (65.7)	149 (75.3)	41 (45.1) **	18 (36) **	18 (63)	6 (42.9) *
Diálisis final (%)	89 (30.8)	41 (20.7)	48 (52.7) **	32 (64) **	9 (33)	7 (50) *
Tº entrada en diálisis (meses)	36.2±56.1 (1-340)	52.5±74.4 (1-340)	23.4±31.2 * (1-120)	22.3±31.8 * (1-120)	28.5±28.8 (1-96)	20.5±35.8 (1-84)
Recurrencia (%)	21 (7.3)	15 (7.6)	6 (6.6)	4 (8)	2 (7.4)	0 (0)
Éxitus (%)	19 (6.6)	7 (3.5)	12 (13.2) **	5 (10)	4 (14.8) *	3 (21.4) **
Eventos CV evolutivos (%)	68 (23.5)	42 (21.2)	26 (28.5)	10 (20)	11 (40.7)	5 (35.7)
DM / Dislipemia seguimiento (%)	62 (21.5)	54 (27.3)	8 (8.8) **	3 (6) **	4 (14.8)	1 (7.1)
F antihipertensivos						
- Bloq.SRAA	177 (61.2)	136 (68.6)	41 (45) *	28 (56)	9 (33.3) *	4 (28.6) *
- ACC	99 (34.3)	72 (36.4)	27 (29.7)	12 (24)	11 (40.7)	4 (28.6)
- BB	82 (28.4)	62 (31.3)	20 (22)	12 (24)	4 (14.8)	4 (28.6)
- DIU	114 (39.4)	91 (46)	23 (25.3) **	13 (26) *	6 (22.2) *	4 (28.6)

\* : diferencias entre HTAME y HTAMS con valor p<0.05 , \*\* : diferencias entre HTAME y HTAMS con valor p< 0.005.  
 \* : diferencias entre HTAME y HTAMR con valor p<0.05, \*\* : diferencias entre HTAME y HTAMR con valor de p<0.005,  
 \* : diferencias entre HTAME y HTAMVR con valor p<0.05, \*\* : diferencias entre HTAME y HTAMVR con valor p<0.005,  
 \* : diferencias entre HTAME y HTAMO con valor p<0.05, \*\* : diferencias entre HTAME y HTAMO con valor p<0.005.

**Tabla 7.** Características al diagnóstico (n=329) y durante el seguimiento (n=289) de los pacientes con HTAM según su evolución renal (estabilidad [grupo I] vs empeoramiento [grupo II] ).

	GRUPO I	GRUPO II	Valor p
Nº pacientes	190	99	
Edad (años)	48.8±13.2 (21-88)	43.9±15 (15,77)	0.049
Edad >65 años (%)	24 (12.6)	11 (11.1)	NS
Sexo V/M	61 / 39	62 / 38	NS
Periodo de estudio (%)			
1974-1985	49 (59.8)	33 (40.2)	NS
1986-1996	72 (66.1)	37 (33.9)	
1997-2007	69 (70.4)	29 (29.6)	
IRC previa (%)	11 (5.8)	22 (22.2)	0.000
Tabaquismo (%)	70 (36.8)	27 (27.3)	NS
Obesidad (%)	61 (32.1)	13 (13.3)	0.001
Etiología			
Esencial/Secundaria (%)	78.4 / 21.6	49.5 / 50.5	0.000
PAS diagnóstico (mmHg)	208.2±34.2 (180-300)	209.5±31.7 (184,300)	NS
PAD diagnóstico (mmHg)	126.2±22.3 (110-200)	124.2±19.4 (108-190)	NS
Proteinuria diagnóstico (g/24h)	0.5±1.1 (0-10.9)	2.9±3.6 (0-20)	0.000
Microhematuria (%)	42 (22.6)	68 (73.1)	0.000
AMA (%)	8 (4.3)	10 (10.4)	0.045
Retinopatía grado III/IV	132/58	61/38	NS
Cr <sub>s</sub> inicial (mg/dl)	1.7±1.1 (0.6-6.9)	5.4±4.1 (0.5-24.9)	0.000
Cr <sub>s</sub> final (mg/dl)	1.5±0.9 (0.6-6.7)	7.6±3.6 (0.9-24.9)	0.000
FG <sub>e</sub> inicio (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	54.2±24.9 (7-144)	22.7±21.5 (2-130)	0.000
FG <sub>e</sub> final (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	59.1±24.6 (11-148)	10.7±10.5 (2-81)	0.000
PAS media seguimiento (mmHg)	144.9±18.1 (101-220)	156.8±20.9 (118-203)	0.000
PAD media seguimiento (mmHg)	88.3±11.8 (61.5-150)	92.5±13.9 (66.6,129.7)	0.015
Proteinuria seguimiento (g/24h)	0.3±0.6 (0-4.3)	2.6±2.3 (0-11.6)	0.000
F antihipertensivos (%)			
- Bloq. SRAA	134 (70.5)	43 (43.4)	0.001
- BB	61 (32.1)	21 (21.2)	NS
- ACC	79 (41.6)	20(20.2)	0.000
- DIU	79 (41.6)	35 (35.4)	NS
Recurrencia malignización (%)	11 (5.8)	10 (10.1)	NS
Tª seguimiento (meses)	97.3±89.6 (3-384)	46.6±64.5 (1-336)	0.000

IRC: Insuficiencia renal crónica, PAS, PAD: Valores de presión arterial sistólica y diastólica, AMA: anemia microangiopática, Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica, FG<sub>e</sub>: filtrado glomerular estimado, SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona, BB: Betabloqueantes, ACC: Antagonistas de los canales del calcio, DIU: Diuréticos.

**Tabla 8.** Análisis uni y multivariante de la probabilidad de deterioro de la función renal durante el seguimiento (incremento de Cr<sub>s</sub>>50%) en pacientes con HTAM (IC 95%)

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR	Valor p	OR	Valor p
<b>Edad (años)</b>	0.97 (0.95-0.99)	0.006	0.98 (0.93-1.02)	NS
<b>IRC previa (%)</b>	4.64 (2.15-10.05)	0.000	0.30 (0.045-2.00)	NS
<b>Obesidad (%)</b>	0.32 (0.16-0.62)	0.001	0.237 (0.055-1.030)	NS
<b>Etiología esencial (%)</b>	0.27 (0.16-0.45)	0.000	1.71 (0.49-5.89)	NS
<b>Proteinuria diagnóstico (g/24h)</b>	2.37 (1.83-3.06)	0.000	1.423 (0.89-2.26)	NS
<b>Microhematuria (%)</b>	9.32 (5.25-16.53)	0.000	3.25 (0.97-10.8)	NS
<b>Cr<sub>s</sub> inicial (mg/dl)</b>	2.04 (1.69-2.45)	0.000	1.27 (0.89-1.81)	NS
<b>AMA (%)</b>	2.60 (1.02-6.82)	0.049	0.32 (0.01-6.54)	NS
<b>PAS media seguimiento (mmHg)</b>	1.03 (1.01-1.04)	0.000	1.08 (1.03-1.13)	0.001
<b>PAD media seguimiento (mmHg)</b>	1.02 (1.005-1.05)	0.017	1.04 (1.02-1.07)	0.005
<b>Proteinuria seguimiento (g/24h)</b>	3.89 (2.59-5.85)	0.000	3.39 (1.88-6.13)	0.000
<b>Uso de bloqueadores SRAA (%)</b>	0.43 (0.26-0.71)	0.001	1.04 (0.36-3.02)	NS
<b>Uso de ACC (%)</b>	0.35 (0.20-0.62)	0.000	0.31 (0.07-1.37)	NS
<b>T° seguimiento (meses)</b>	0.99 (0.98-0.99)	0.000	1.00 (0.99-1.01)	NS

IRC: insuficiencia renal crónica, Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica, AMA: anemia microangiopática, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona, ACC: antagonistas de los canales del calcio.

**Tabla 9.** Análisis uni y multivariante de la probabilidad de entrada en diálisis al final del seguimiento en pacientes con HTAM (IC 95%)

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR	Valor p	OR	Valor p
Edad (años)	0.96 (0.95, 0.98)	0.001	0.94 (0.89, 0.99)	0.047
IRC previa (%)	4.83 (2.27, 10.3)	0.000	0.16 (0.02, 1.34)	NS
Obesidad (%)	0.27 (0.13, 0.56)	0.000	0.12 (0.02, 0.76)	0.024
Etiología esencial (%)	0.23 (0.13, 0.40)	0.000	1.79 (0.44, 7.24)	NS
Cr <sub>s</sub> inicial (mg/dl)	2.30 (1.88, 2.84)	0.000	1.76 (1.2, 2.6)	0.004
Proteinuria diagnóstico (g/24h)	2.27 (1.78, 2.94)	0.000	1.33 (0.83, 2.13)	NS
Microhematuria (%)	9.80 (5.40, 17.85)	0.000	1.96 (0.50, 7.63)	NS
AMA (%)	3.10 (1.18, 8.19)	0.022	0.21 (0.01, 4.78)	NS
PAS media seguimiento (mmHg)	1.03 (1.01, 1.04)	0.000	1.07 (1.02, 1.12)	0.006
PAD media seguimiento (mmHg)	1.02 (1.01, 1.05)	0.025	1.02 (1.01, 1.07)	0.010
Proteinuria media seguimiento (g/24h)	3.73 (2.53, 5.49)	0.000	3.41 (1.83, 6.32)	0.000
Uso de bloqueadores SRAA (%)	0.35 (0.20, 0.59)	0.000	0.57 (0.15, 2.06)	NS
Uso de ACC (%)	0.37 (0.20, 0.67)	0.001	0.60 (0.11, 3.05)	NS
Uso de BB (%)	0.44 (0.24, 0.82)	0.01	0.43 (0.11, 1.61)	NS

IRC: insuficiencia renal crónica, Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica, AMA: anemia microangiopática, PAS y PAD: Presión arterial sistólica y diastólica, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona, ACC: antagonistas de los canales del calcio.

**Tabla 10.** Causas de muerte durante el seguimiento en pacientes con HTAM

(n=22)

<b>MORTALIDAD EN FASE AGUDA (14%)</b>	
ACVA .....	2 pacientes
UREMIA .....	1 paciente
<b>MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO (86%)</b>	
CÁNCER .....	7 pacientes
ACVA .....	4 pacientes
UREMIA .....	3 pacientes
ICC .....	1 paciente
SEPSIS .....	1 paciente
OTRAS	
* Cirrosis hepática .....	3 pacientes
* TEP .....	1 paciente
* Hemopatía no tumoral .....	1 paciente
* No disponible .....	1 paciente

**Tabla 11.** Características clínicas al diagnóstico (n=57) y durante el seguimiento (n=50) de los pacientes con HTAMR.

VARIABLES	HTAMR	GLOMERULAR			NO GLOMERULAR
		TODAS	CONFIRMADA	SOSPECHADA	
Nº pacientes (inicio/seguim)	57/50	39/38	27/25	12/12	18/12
IRC previa (%)	16 (28.1)	10 (25.6)	7 (27)	3 (23)	6 (35.3)
Edad	39.2±13.5 (15-71)	40.7±13.7 (15-71)	42.6±13.1 (19-68)	37.0±14.7 (15-71)	34.8±12.6 (19-61)
PAS diagnóstico (mmHg)	211.3±35.1 (179-300)	210.7±34.8 (179-300)	207.1±29.1 (179-280)	217.8±44.5 (182-300)	211.2±37.4 (180-300)
PAD diagnóstico (mmHg)	127.2±18.9 (119-170)	125.9±3.2 (119-170)	120.6±21.1 (119-170)	136.5±14.0 <sup>+</sup> (126-165)	130.0±3.9 (120-160)
Cr <sub>s</sub> diagnóstico (mg/dl)	4.8±3.1 (0.9-15.1)	4.9±2.9 (1.4-15.1)	4.3±2.1 (1.4-9.5)	6.1±3.8 (1.6-15.1)	4.7±3.7 (0.9-15)
Proteinuria diagnóstico (g/24h)	2.9±3.2 (0-20)	3.1±3.3 (0.6-20)	3.5±4.0 (0.6-20)	2.3±1.1 (0.8-3.8)	2.6±3.2 (0-12)
Microhematuria (%)	48 (87.5)	37 (97.4) <sup>**</sup>	26 (96)	12 (100)	11 (64.7)
PAS seguimiento (mmHg)	145.6±21.6 (101-190)	144.9±22.1 (101-190)	143.3±23.7 (101-190)	148.6±18.3 (120-175)	147.8±20.2 (121-186)
PAD seguimiento (mmHg)	89.7±12.6 (63-116)	88.4±13.0 (63-115)	87.7±12.9 (63-115)	89.9±13.8 (70-112)	93.2±11.3 (81-116)
Cr <sub>s</sub> final (mg/dl)	6.1±3.7 (0.8-15.1)	6.4±3.3 (1.3-15.1)	5.6±2.7 (1.3-10.2)	7.8±4.0 (1.9-15.1)	5.1±4.7 (0.8-15)
FG <sub>e</sub> final (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.6±19 (1.3-80)	14.2±12.9 <sup>*</sup> (1.3-65)	15.1±13.5 (1.3-65)	12.3±11.8 (4-44)	32.5±27.4 (3.7-80)
Proteinuria seguimiento (g/24h)	2.1±2.4 (0-11.6)	2.3±2.4 (0.03-11.6)	2.7±2.8 (0.03-11.6)	1.5±0.7 (0.9-2.9)	1.6±2.4 (0-6)
Estabilidad-mejoría renal (%)	18 (36)	11 (28.9)	9 (36)	2 (15)	7 (58.3)
Diálisis de inicio (%)	11 (19.3)	8 (20.5)	4 (15.4)	4 (30.8)	3 (17.6)
Diálisis fin (%)	32 (64)	27(71.1)	16 (64)	11 (84)	5 (41.7)
Éxitus (%)	5 (10)	5 (12.3)	4 (16)	1 (7.7)	0 (0)
Eventos CV (%)	10 (20)	3 (7.9)	3 (12)	0 (0)	3 (25)

\*: diferencias entre HTAMR-G e HTAMR-NG con valor p<0.05,

\*\* : diferencias entre HTAMR-G e HTAMR-NG con valor p<0.005,

<sup>+</sup>: diferencias entre HTAMR-G confirmada y sospechada con valor p<0.05

**Tabla 12.** Características basales de los pacientes con HTAM según el periodo histórico.

	1974-2007	1974-1985	1986-1996	1997-2007
<b>Nº pacientes</b>	329	93	121	115
<b>Incidencia (x 10<sup>5</sup> personas-año)</b>	2.0	1.87	1.83	2.32
<b>Edad</b>	47.1±14.2 (15-88)	45.2±12.8 (19-81)	47.3±14.9 (15-88)	48.8±14.5 (17-82)
<b>Edad&gt;65 (%)</b>	41 (12.4)	5 (5.4)	14 (11.6)	22 (19.1) **
<b>Sexo V/M</b>	203/126	60/33	65/56 *	78/37
<b>HTA previa (%)</b>	194 (58.9)	47 (50.5)	77 (63.6)	70 (60.9)
<b>IRC previa (%)</b>	40 (12.1)	5 (5.4)	12 (9.9) *	23 (20) **
<b>Tabaquismo (%)</b>	107 (31.4)	21 (22.8)	39 (32.2)	47 (40.9) **
<b>Obesidad (%)</b>	82 (24.8)	20 (21.7)	35 (28.9)	27 (23.5)
<b>Etiología</b>				
- Esencial	228 (69.3)	69 (74.2)	87 (71.9)	72 (62.6)
- Secundaria				
- Renal	57 (17.3)	12 (12.9)	18 (14.9)	27 (23.5)
- Vasculorrenal	29 (8.8)	9 (9.7)	11 (9.1)	9 (7.8)
- Otras	15 (4.6)	3 (3.2)	5 (4.1)	7 (6.1)
<b>Fondo de ojo grado III</b>	216 (65.6)	50 (50.3)	81 (66.9)	85 (73.9) **
<b>Presentación clínica</b>				
- Asintomáticos	69 (21.2)	16 (17.2)	21 (17.5)	32 (28.3)
- Neurológica	35 (10.7)	9 (9.7)	16 (13.4)	10 (8.9)
- Cardiológica	36 (9.5)	8 (8.6)	13 (7.5)	15 (13.3)
<b>PAS (mmHg)</b>	210.6±34 (150-300)	216.8±35.2 * (150-300)	205.2±34.4 (150-300)	211.3±31.7 (160-300)
<b>PAD (mmHg)</b>	126.1±21 (115-200)	133.0±18.7 ** (119-200)	122.0±20.9 (115-190)	124.9±22.2 ** (116-180)
<b>Cr<sub>s</sub> (mg/dl)</b>	3.1±3.0 (0.5-24.9)	3.0±2.9 (0.6-14.9)	3.1±3.5 (0.7-24.9)	2.8±2.5 (0.5-14)
<b>FG<sub>e</sub> (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	42.9±27.8 (2-144)	42.1±28.3 (3-144)	41.7±26.2 (2-97)	44.8±29.2 (5-130)
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	1.3±2.4 (0-20)	1.4±3.2 (0-20)	1.2±2.0 (0-14)	1.4±2.2 (0-13.2)
<b>Microhematuria (%)</b>	122 (38.8)	34 (36.6)	44 (36.4)	44 (38.3)
<b>AMA (%)</b>	18 (5.5)	3 (3.2)	4 (3.3)	11 (9.6)
<b>HD de inicio (%)</b>	35 (10.6)	10 (10.8)	13 (10.7)	12 (10.4)
<b>Biopsia renal (%)</b>	56 (17)	15 (16.1)	14 (11.6) *	27 (23.5)

\* : diferencias entre periodo 1974-1985 y 1986-1996 con valor p<0.05

\*\* : diferencias entre periodo 1974-1985 y 1986-1996 con valor p<0.005

\* : diferencias entre periodo 1986-1996 y 1997-2007 con valor p<0.05

\*\* : diferencias entre periodo 1974-1975 y 1997-2007 con valor p<0.005

**Tabla 13.** Parámetros evolutivos en HTAM según el momento del diagnóstico

	1974-2007	1974-1985	1986-1996	1997-2007
<b>Nº pacientes (% inicio)</b>	289 (87.8)	82 (88.1)	109 (90)	98 (85.2)
<b>PAS media (mmHg)</b>	148.1±19.6 (101-220)	154.1±21.8 <sup>+</sup> (118-220)	147.0±15.9 (120-191.7)	144.1±20.2 <sup>••</sup> (101-203)
<b>PAD media (mmHg)</b>	89.4±12.5 (61.5-150)	96.3±12.7 <sup>++</sup> (70-150)	88.9±10.3 <sup>**</sup> (70-129)	84.2±12.0 <sup>••</sup> (61-120)
<b>Cr<sub>s</sub> final (mg/dl)</b>	3.6±3.7 (0.6-24.9)	4.0±3.8 (0.6-15.5)	3.7±4.0 (0.5-24.9)	3.1±3.0 (0.6-14)
<b>FG<sub>s</sub> final (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	41.3±31.4 (0.7-148)	36.9±29.0 (3-109)	38.9±31.0 (0.6-111)	43.6±33.1 <sup>•</sup> (5-148)
<b>Proteinuria media (g/24h)</b>	0.9±1.6 (0-11.6)	1.0±2.1 (0-11.6)	0.8±1.5 (0-6.2)	0.8±1.4 (0-6.3)
<b>Nº fármacos</b>	2.7±1.1 (0-6)	2.5±1.0 (0-5)	2.6±1.1 <sup>**</sup> (0-6)	3.2±1.1 <sup>••</sup> (1-6)
<b>Antihipertensivos</b>				
- BSRAA	150 (51.9)	17 (20.7) <sup>++</sup>	63 (57.8)	70 (71.4) <sup>••</sup>
- ACC	99 (34.3)	5 (6.1) <sup>++</sup>	43 (39.4)	51 (52) <sup>••</sup>
- BB	82 (28.4)	28 (34.1)	27 (24.8)	27 (27.6)
- DIU	114 (39.4)	50 (61) <sup>++</sup>	26 (23.9) <sup>*</sup>	38 (38.8) <sup>••</sup>
<b>Estabilidad-mejoría renal (%)</b>	190 (65.7)	49 (59.8)	72 (66.1)	69 (70.4)
<b>Diálisis final (%)</b>	89 (30.8)	30 (36.6)	33 (30.3)	26 (26.5)
<b>Tº entrada en HD (meses)</b>	36.2±56.1 (1-340)	53±75.6 (1-340)	37.1±53.0 (1-204)	17.6±21.8 <sup>•</sup> (1-84)
<b>Éxitus (%)</b>	19 (6.6)	5 (6.1)	6 (5.5)	8 (8.2)
<b>ECV evolutivos (%)</b>	68 (23.5)	21 (25.6)	21 (19.3)	11 (11.2) <sup>•</sup>
<b>Tª seguimiento (meses)</b>	80±85.2 (1-384)	125.2±111.9 <sup>++</sup> (1-384)	85.6±75.5 <sup>**</sup> (1-264)	35.8±32.3 <sup>••</sup> (1-120)

<sup>+</sup> : diferencias entre periodo 1974-1985 y 1986-1996 con valor p<0.05

<sup>++</sup> : diferencias entre periodo 1974-1985 y 1986-1996 con valor p<0.005

<sup>\*</sup> : diferencias entre periodo 1986-1996 y 1997-2007 con valor p<0.05

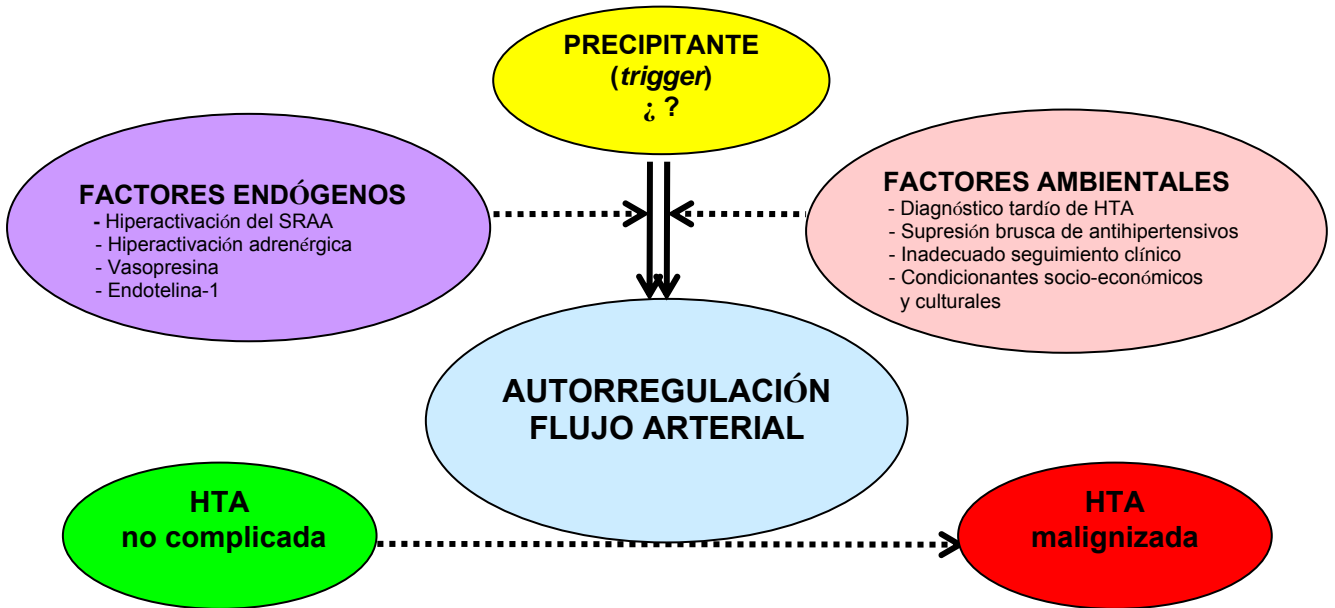
<sup>\*\*</sup> : diferencias entre periodo 1986-1996 y 1997-2007 con valor p<0.005

<sup>•</sup> : diferencias entre periodo 1974-1975 y 1997-2007 con valor p<0.05

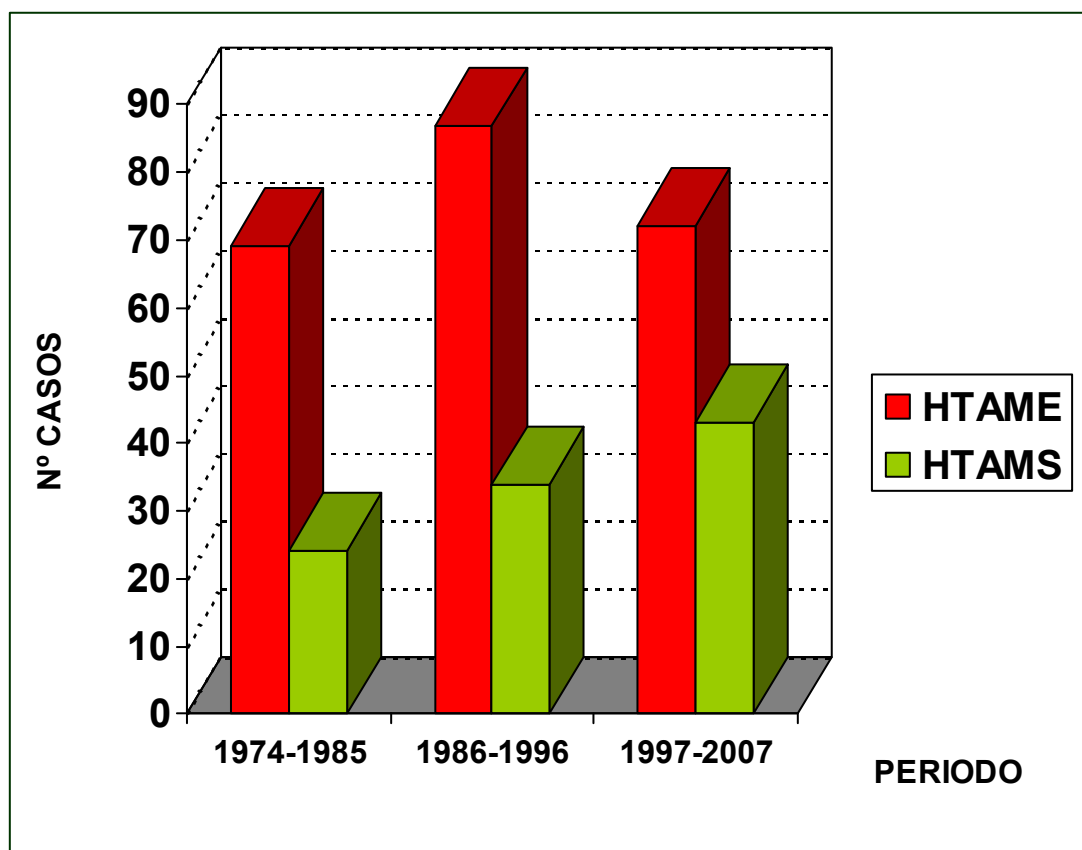
<sup>••</sup> : diferencias entre periodo 1974-1975 y 1997-2007 con valor p<0.005

## **10. FIGURAS**

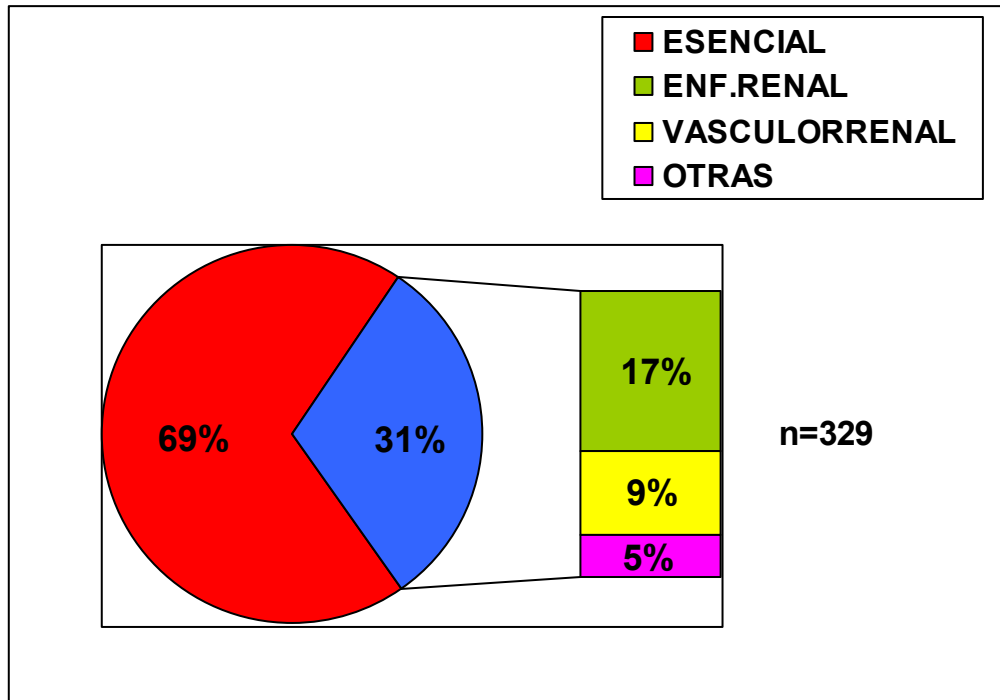
**Figura 1.** Patogenia de la HTAM.



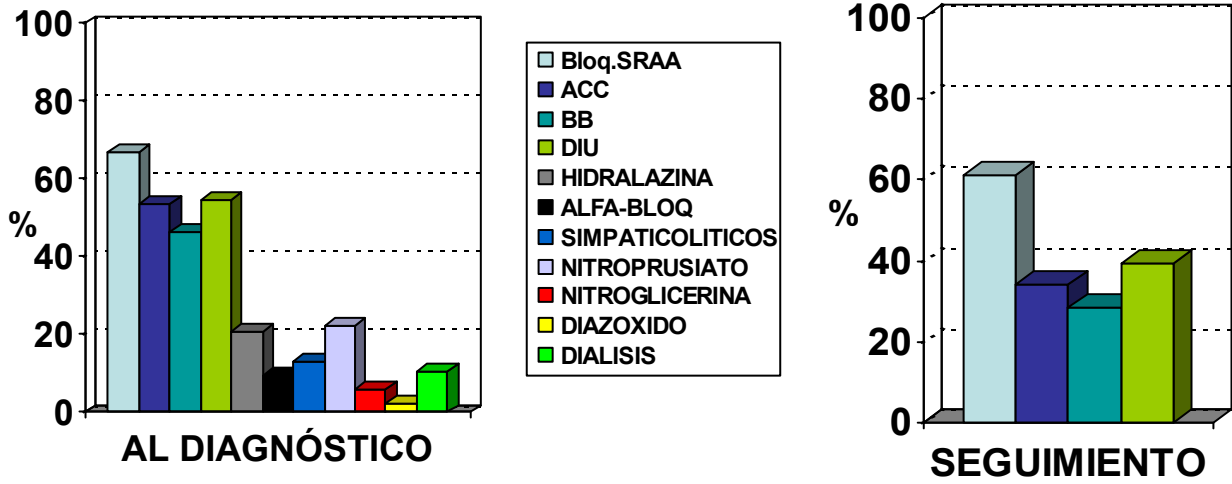
**Figura 2.** Incidencia anual de casos de HTAM durante el periodo de estudio (septiembre 1974- diciembre 2007) y distribución etiológica (esencial vs secundaria).



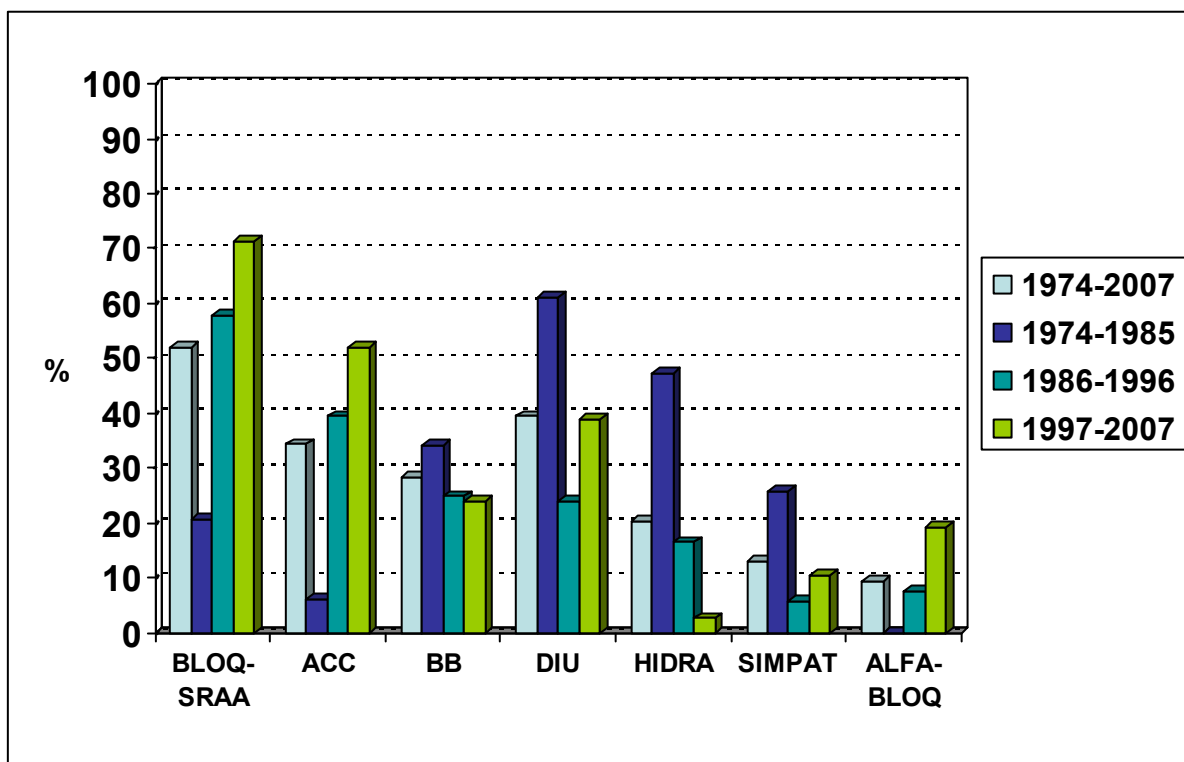
**Figura 3.** Etiología de la HTAM.



**Figura 4.** Tratamiento antihipertensivo al diagnóstico (n=329) y durante el seguimiento (n=289) en pacientes con HTAM.



**Figura 5.** Cambios en la terapia antihipertensiva según el momento histórico.



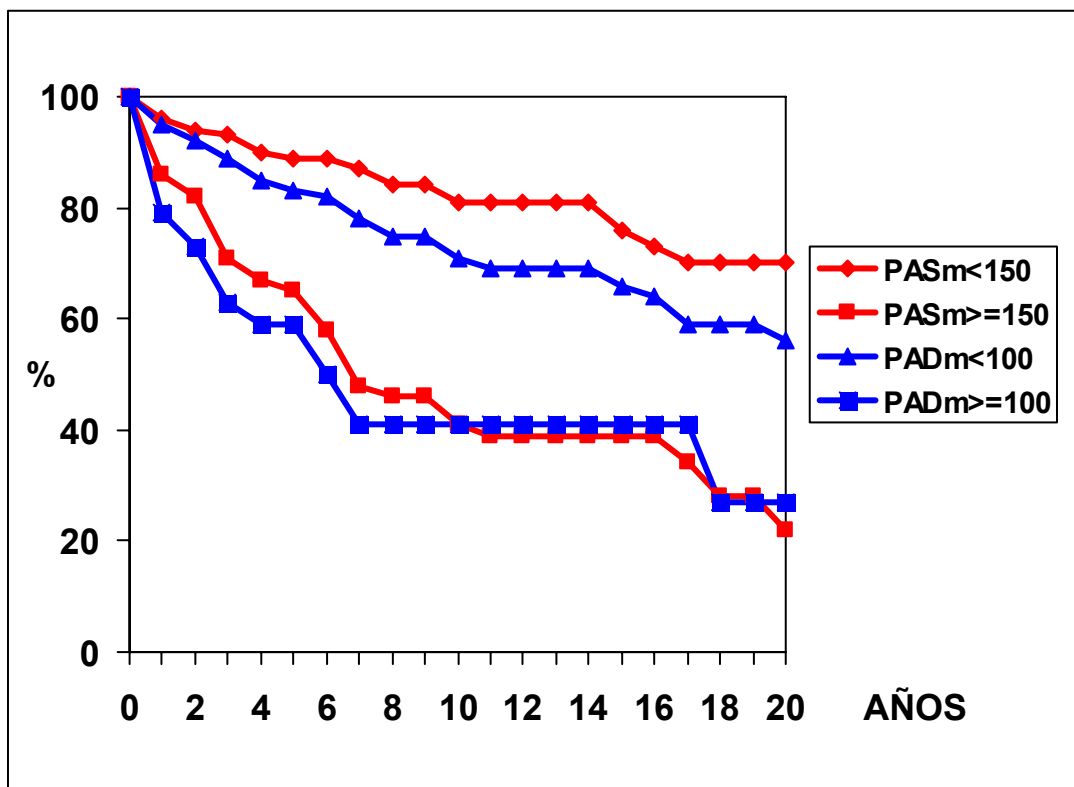
**HIDRA:** hidralacina, **SIMPAT:** simpaticolíticos, **ALFA-BLOQ:** bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos.

**Figura 6.** Probabilidad de estabilidad renal al final del seguimiento (descensos ó aumentos de  $Cr_s < 50\%$ ) según el grado de cronicidad histológica en pacientes con HTAM y biopsia renal al diagnóstico (n=47, IC 95%).



\*:  $p=0.024$ , \*\*:  $p= 0.068$ , \*\*\*:  $p= 0.137$

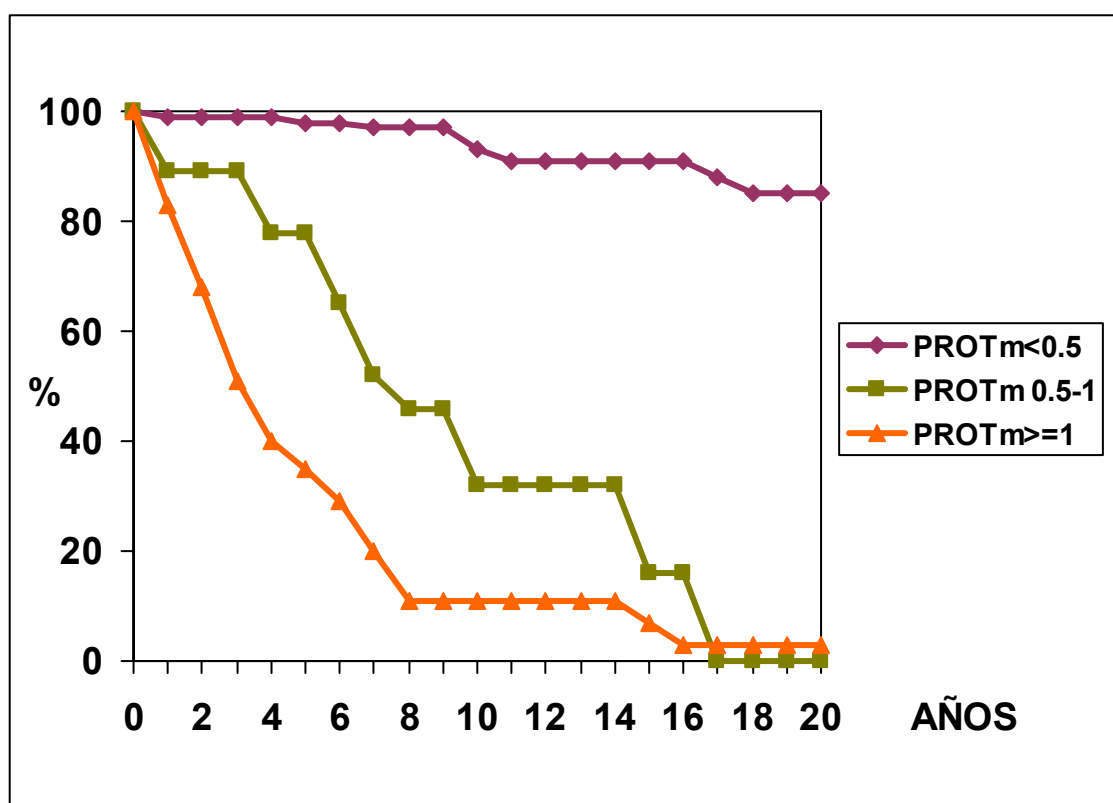
**Figura 7.** Probabilidad de estabilidad de la función renal (descenso ó aumento de  $Cr_s < 50\%$ ) según el control de la PA durante el seguimiento (n=289, IC 95%).



Log RANK-test para PASm: 35.0 (p=0.0000)

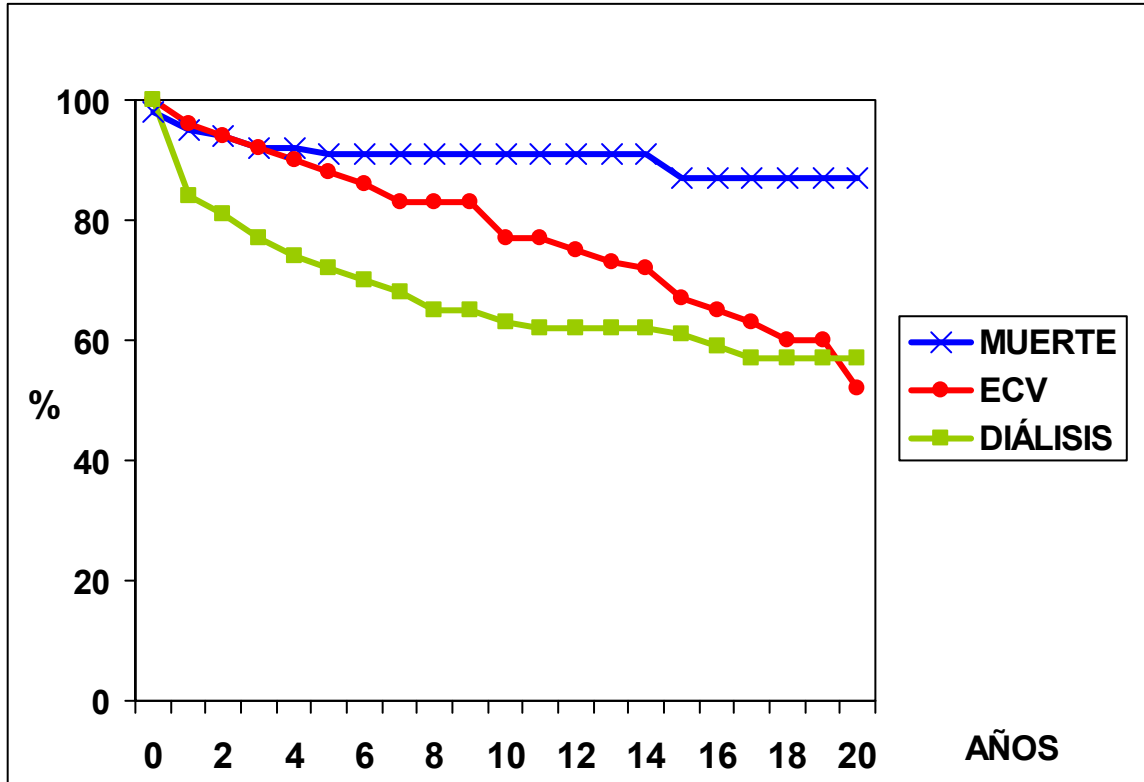
Log RANK-test para PADm: 15.6 (p=0.0001)

**Figura 8.** Probabilidad de estabilidad de la función renal (descenso ó aumento de  $Cr_s < 50\%$ ) según el control de la proteinuria (g/24h) durante el seguimiento (n=289, IC 95%).

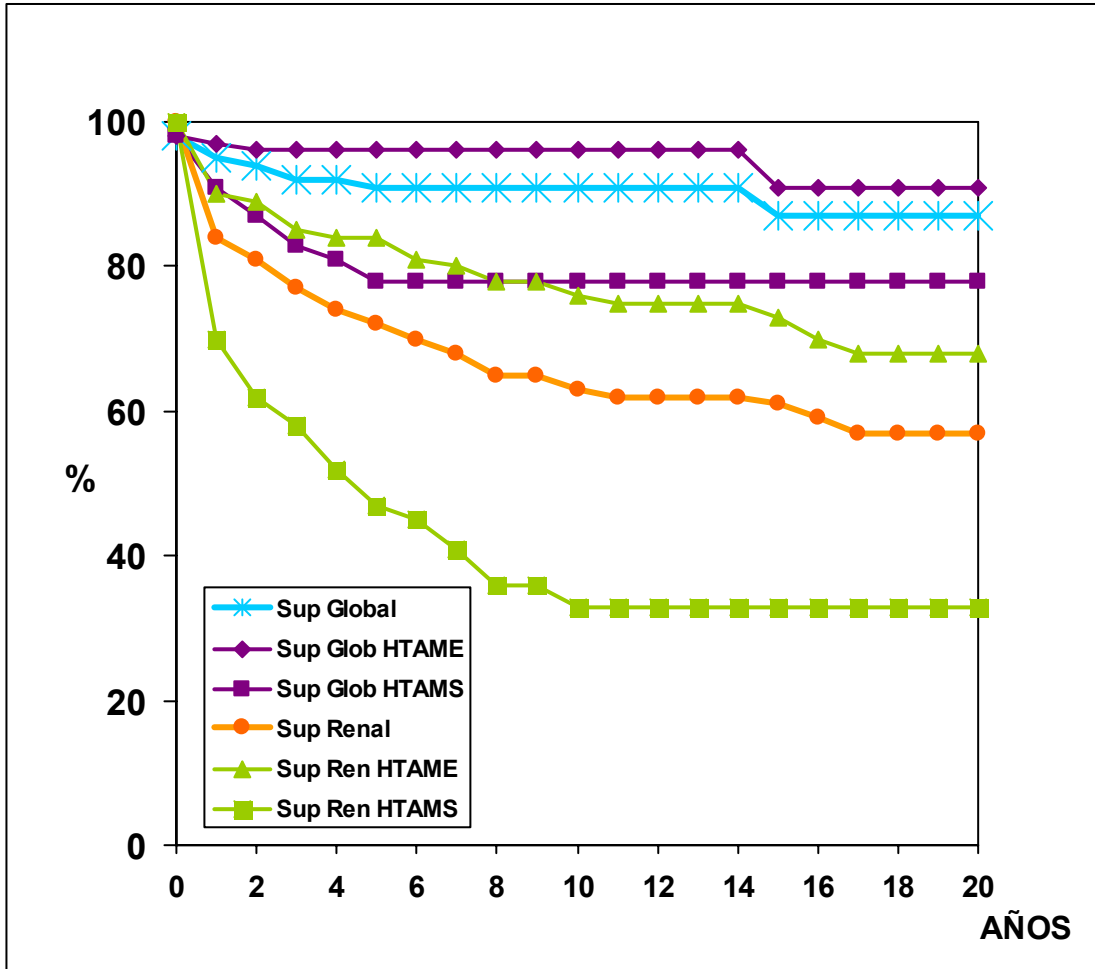


Log RANK-test: 167.4 (p=0.000)

**Figura 9.** Probabilidad de fallecer (n=329), precisar terapia de sustitución renal ó desarrollar eventos cardiovasculares (n=289) durante el seguimiento en pacientes con HTAM (IC 95%).



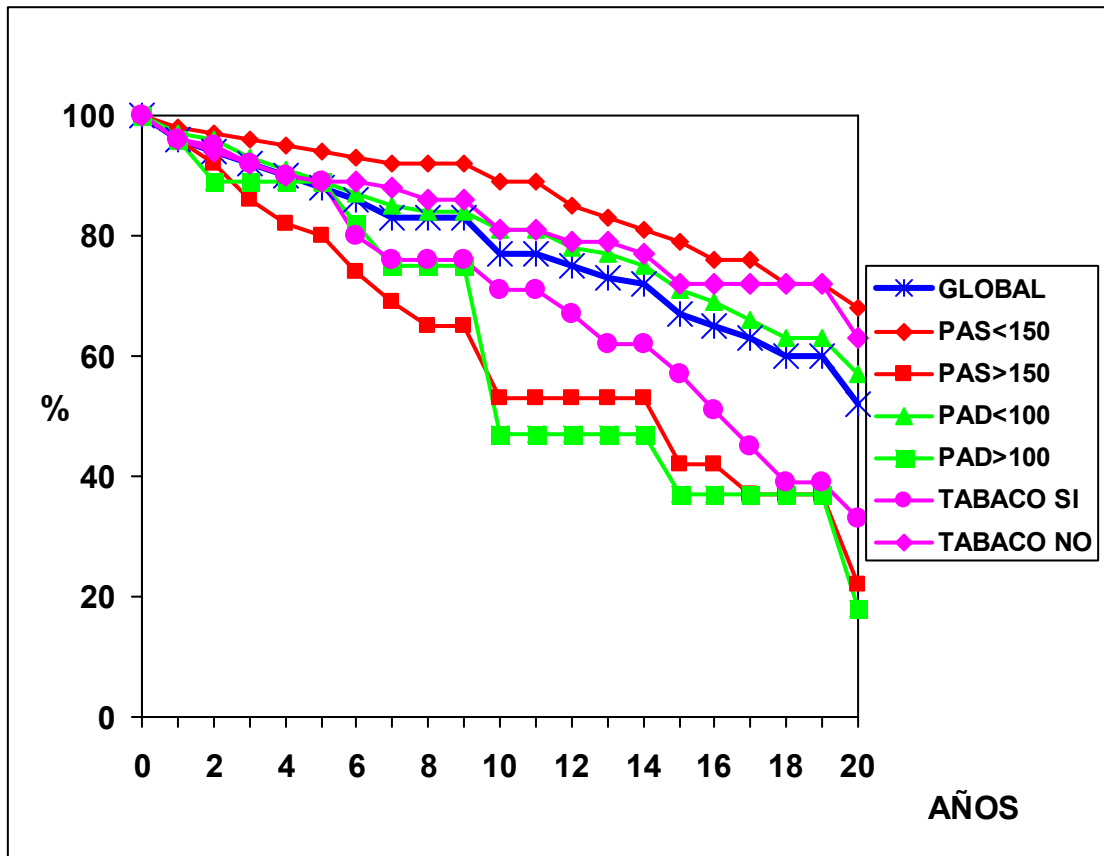
**Figura 10.** Probabilidad de supervivencia renal (ausencia de tratamiento renal sustitutivo, n=289) y global (n=329) al final del seguimiento en pacientes con HTAM según la etiología subyacente (esencial vs secundaria, IC 95%).



Log RANK-test (para Sup Ren): 54.72 (p=0.0000)

Log RANK-test (para Sup Glob): 14.53 (p=0.005)

**Figura 11.** Probabilidad de quedar libre de eventos cardiovasculares (ECV) evolutivos según el hábito tabáquico al diagnóstico y el control de la PA durante el seguimiento (n=289 - IC 95%).



Log RANK-test (para PAS): 19.33 (p=0.00)  
Log RANK-test (para PAD): 4.12 (p=0.04)  
Log RANK-test (para TABACO): 5.69 (p=0.01)