

# NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

**35**

## NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

Capítulo

35

NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

# NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

**Iván Villegas Gutiérrez, MD**

Médico Nefrólogo, Universidad de Antioquia  
 Director Médico, Instituto del Riñón y Director  
 General, Nefrodialisis S.A.  
 Medellín, Colombia  
 ivanvillegas@aol.com

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) se ha considerado una causa muy importante de enfermedad renal crónica (ERC), y es un acompañante casi *sine qua non* en muchos pacientes en algún momento del curso de su enfermedad. Lograr identificar los factores de riesgo para la progresión de la ERC puede ayudar a desarrollar terapias para hacer esta evolución más lenta o lograr detenerla, pero en este punto surge la pregunta si la HTA *per se* puede conducir a ERC o si es esta última la que genera la HTA. Dado que la prevalencia de HTA en el mundo es muy alta y es un problema de salud pública, y que el número de pacientes con ERC aumenta día a día, es fundamental establecer la relación de causalidad entre HTA y ERC. En este capítulo se describen las evidencias que existen de dicha correlación y se esbozan los principios del tratamiento con base en la evidencia.

## DEFINICIÓN

La palabra Nefroesclerosis significa “endurecimiento renal” (del griego “nephros” –riñón- y “esclerosis” –endurecimiento-). La Nefroesclerosis Hipertensiva es la altera-

ción renal producto de la HTA crónica, que por factores genéticos y otros no bien determinados, no siempre depende del adecuado control de la presión arterial (PA). De las causas que conducen a ERC, hace 40 años la HTA era la principal responsable, pero desde los años 90 la nefropatía diabética ocupa el primer lugar, relegando a un segundo lugar a la Nefroesclerosis. En la Nefroesclerosis Hipertensiva el compromiso, además de renal, es sistémico, afectando órganos blanco, como el corazón, cerebro o circulación periférica, y llegando a generar cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Existen dos variedades de la Nefroesclerosis Hipertensiva, la benigna que es la más usual y la maligna. En este capítulo se hará especial énfasis en la variedad benigna.

## EPIDEMIOLOGÍA

La HTA es responsable de la mayoría (>90%) de casos de Nefroesclerosis. Pese a ello, la probabilidad de sufrir deterioro renal por HTA es baja. Por ejemplo, en Colombia, 12% de la población mayor de 15 años es hipertensa, en forma tal, que para el año 2011 cerca de tres millones de personas padecían HTA. Para el mismo año sólo 20% de los 22.000 pacientes en terapia de reemplazo renal tenía diagnóstico de Nefroesclerosis, equivalente a 4.400 personas, número que apenas representa 0.1% de la población hipertensa (Serpa F. Ver ref en Lecturas Recomendadas). Lo anterior implica que la probabilidad de que la HTA *per se* conduzca a ERC es muy baja, pero por su elevado número, el impacto sobre la salud pública es muy manifiesto. Por razones lógicas y éticas en la actualidad no se puede determinar cómo

sería la evolución de la función renal de un paciente hipertenso no tratado, pero referencias de seguimientos de mediados del siglo pasado, realizados por Perera (ver ref en Lecturas Recomendadas) demostraron que entre 1 y 5% de los hipertensos severos no tratados llegaron a ERC en estadio terminal (ERCT) después de un periodo de observación de 20 años.

La dificultad en establecer una relación causal entre HTA primaria y ERC radica en que hasta 60-80% de los pacientes con cualquier enfermedad renal podrán desarrollar HTA en algún momento de su evolución; ésto obliga a disponer de unos antecedentes muy precisos sobre el inicio de la HTA y de la ERC para un diagnóstico más certero. Sin embargo, dado que por lo general la ERC aparece como un hallazgo incidental, no es fácil establecer con absoluta claridad si la HTA fue la causante de la ERC o viceversa. A esta dificultad se suma que, en la mayoría de los casos, la biopsia renal diagnóstica no está indicada en la Nefroesclerosis Hipertensiva y a que los nefrólogos tienen la tendencia a adscribir esta causa como responsable de muchos casos de ERC de causa desconocida.

Las evidencias iniciales más claras de la asociación entre HTA y riesgo de ERC provienen del estudio MRFIT (Ensayo de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo, por sus iniciales en inglés) de los años 70 del siglo XX, en el que se observó una relación entre la PA y la incidencia de ERCT 16 años después, e independiente de otros factores de riesgo. En este estudio fueron incluidas 322.000 personas, sólo varones, demostrándose que el riesgo relativo (RR) de sufrir ERCT de un hipertenso severo vs una persona con presión normal era 11. Más recientemente, en 2011 fue publicado un estudio realizado en Colorado, EE.UU (Hanratty R, et al. Ver Lecturas Recomendadas) en el que se siguieron 43.000 pacientes hipertensos por 44 meses en promedio, encontrándose que a partir de presiones arteriales sistólicas (PAS) tan bajas como 120 mm Hg, por cada 10 mm Hg de aumento se incrementaba 6% el RR de padecer ERC (< 60 mL rata de filtración glomerular (RFG)).

Además de la PA otros factores influyen fuertemente. El solo hecho de ser de raza negra le confiere a una persona un RR dos a cinco veces mayor de padecer HTA, y la evolución de prehipertensión a HTA se produce un año antes que en blancos (2 vs 3 años), como lo demostraron Selassie y col. en 2011 en un estudio de 18.865 personas no hipertensas en el Sureste de EE.UU (ver ref en Lecturas Recomendadas). Asimismo, las personas de raza negra con HTA severa (PAS >180 mm Hg) tienen hasta 15 veces más RR de padecer ERCT y, desafortunadamente, como se demostró en el estudio Afroamericano de Enfermedad Renal (AASK, por sus iniciales en inglés) este incremento puede persistir a pesar de un control adecuado de la PA. Recientemente se identificó que variantes del gen APOL1 se asocian en los pacientes de raza negra con la presencia de ERC secundaria a HTA y nefroesclerosis, pero en este caso por glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

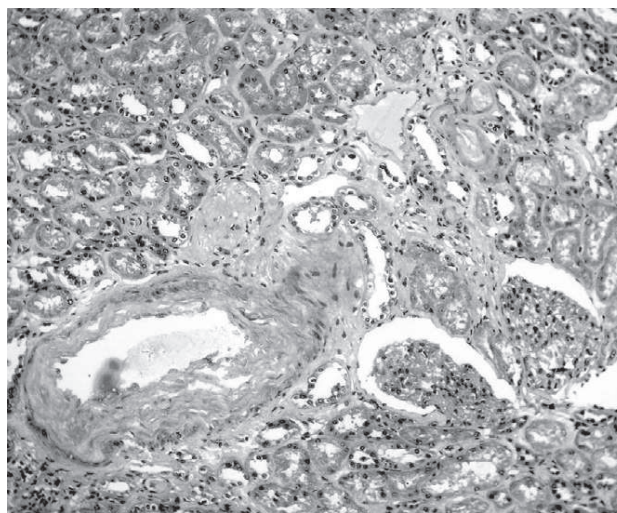
La oligonefronia (menor número de nefronas al nacer), desnutrición en el embarazo, ingresos económicos bajos, bajo peso al nacer y prematuridad también han sido

postulados como causantes de HTA en la vida adulta. Brenner y col. han presentado en parte esta hipótesis, que podría explicar además el porqué las personas de raza negra (por lo general con menores ingresos y exclusiones sociales) tienen mayor RR de ERC.

## PATOLOGÍA

En la Nefroesclerosis Hipertensiva se comprometen todos los niveles del sistema renal: el vascular, glomerular y tubulointersticial.

**Enfermedad vascular: Consiste en:** 1- Hipertrofia de la media con engrosamiento fibroblástico intimal que lleva a estrechamiento de la luz vascular. 2- Hialinosis arteriolar, en la cual los depósitos hialinos ocurren en puntos donde la musculatura lisa es deficiente, favoreciendo la exudación de proteínas plasmáticas ante un aumento en la tensión luminal y permeabilidad capilar (ver Figura 1).

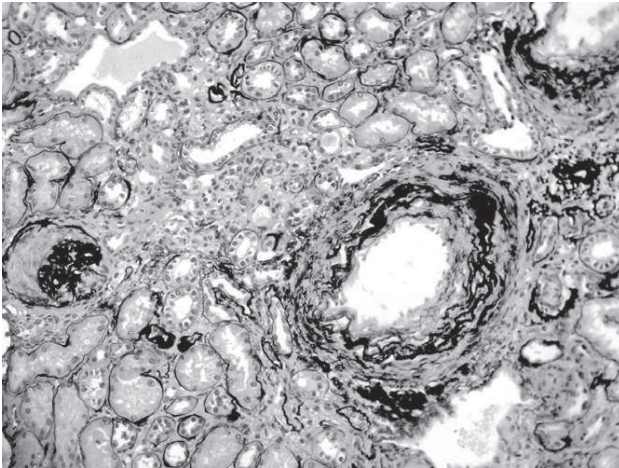


**Figura 1. Arteria con fibrosis intimal y reduplicación de la elástica interna. Adyacente, un glomérulo con esclerosis global, áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular y una arteriola con hialinización de su pared. Los glomérulos de la parte inferior derecha presentan retracción del penacho capilar y un espacio de Bowman amplio, cambios que pueden corresponder a un cambio isquémico temprano. Tricrómico de Masson, aumento original, X 200. (Cortesía del Dr. Luis Fernando Arias, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, luisfer\_uda@yahoo.com)**

**Glomeruloesclerosis:** el glomérulo puede mostrar compromiso global (comprometiendo todo el glomérulo) o esclerosis focal y segmentaria. La esclerosis global refleja una lesión isquémica que lleva a la pérdida de las nefronas. Histológicamente todo el glomérulo puede estar comprometido (ver Figura 2) o sólo colapsado (el espacio de Bowman se llena con depósitos de material colágeno). El compromiso glomerular total se presenta con mayor frecuencia en individuos de raza negra en comparación con personas de raza blanca y esto puede

contribuir a la mayor prevalencia de Nefrosclerosis en esta población.

La esclerosis focal y segmentaria es probablemente una respuesta compensatoria a la pérdida de nefronas y se asocia a glomerulos aumentados de tamaño. Se ha postulado que esta glomerulopatía puede provenir de alteraciones hemodinámicas como resultado del metabolismo anormal del óxido nítrico.

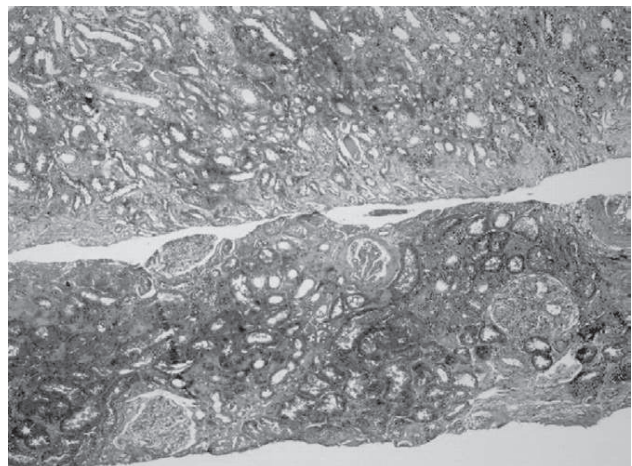


**Figura 2.** A la izquierda un glomérulo con esclerosis de tipo isquémica, caracterizada por colapso del penacho esclerosado y fibrosis alrededor. En el centro una arteria con fibrosis intimal y reduplicación de la elástica interna. Hay túbulos atróficos, con membranas basales gruesas y arrugadas, con ensanchamiento y fibrosis intersticial. Plata-metenamina, X 200. (Cortesía del Dr. Luis Fernando Arias, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, luisfer\_uda@yahoo.com)

**Túbulo-intersticio:** el compromiso vascular y glomerular se asocia a menudo con nefritis intersticial severa. Las condiciones hipóxicas favorecen la transdiferenciación de las células tubulares en miofibroblastos, promoviendo la fibrogénesis. A favor de ello está la observación encontrada en animales de experimentación que tienen estenosis severa de la arteria renal principal, que presentan atrofia tubular y nefritis intersticial crónica intensa (ver Figuras 3 y 4).



**Figura 3.** Coloración de PAS (20X). Nótese el daño de la arteriola con desaparición casi completa de su capa muscular, la cual se encuentra reemplazada por tejido conjuntivo. El engrosamiento e irregularidad de las membranas tubulares corresponde a zonas de atrofia tubular. Cortesía de la Dra. Adriana Flórez, Patóloga Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá-Colombia.



**Figura 4.** Coloración de Tricrómico de Masson (10x). Nótese las zonas de fibrosis en el fragmento inferior, con distribución en bandas y el aspecto hipoperfundido de algunos de sus glomerulos, inclusive con fibrosis periglomerular, todas características de las secuelas de la isquemia crónica. Cortesía de la Dra. Adriana Flórez, Patóloga Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá-Colombia.

## PATOGÉNESIS

La génesis del daño vascular renal, como ocurre con la enfermedad coronaria, puede tener lugar a partir de edades tempranas, como lo demuestran los estudios de autopsias de personas fallecidas accidentalmente, en las que se observó una relación entre las lesiones iniciales de aterosclerosis coronaria y la hialinización de las arteriolas renales a partir de los 25 años. El daño en el

árbol vascular intrarrenal y la aterosclerosis sistémica son paralelos y relacionados entre sí de tal forma que, por un lado, los factores que empeoran la aterosclerosis también tienen un efecto deletéreo sobre la progresión de la enfermedad renal vascular y, por otra parte, los parámetros clásicos de la disfunción renal como la microalbuminuria, la proteinuria, la disminución en la RFG y la elevación de la creatinina sérica son factores independientes de riesgo cardiovascular.

Cuando hay HTA, normalmente los vasos preglomerulares aferentes se vasoconstruyen, evitando que la PA elevada se transmita al riñón. Este mecanismo puede llegar a perderse con la HTA crónica, permitiendo que la PA elevada se transmita al glomérulo, y conduciendo después de un tiempo a un daño renal irreversible por isquemia glomerular. Finalmente, como en otras enfermedades renales, una vez se pierde una masa que se considera crítica del riñón (alrededor de 50-70%) surgen cambios adaptativos para compensar la pérdida de la función, generándose una hiperfiltración de los glomérulos remanentes, y favoreciendo la expansión del mesangio y aparición de esclerosis glomerular, lo que conduce a deterioro renal progresivo.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los pacientes con Nefroesclerosis Hipertensiva variedad Benigna refieren una larga historia de HTA, un aumento lento y progresivo de la creatinina sérica y una proteinuria leve a moderada. La proteinuria usualmente es menor de 1 gramo al día, pero en algunos casos puede haber excreción mayor de 10 gramos al día, en especial en pacientes con enfermedad renovascular asociada o con hiperfiltración glomerular. La hiperuricemia es frecuente y refleja la reducción del flujo sanguíneo inducido por la enfermedad vascular. El examen de orina muestra poca celularidad y cilindros.

En un porcentaje reducido de personas las manifestaciones clínicas pueden tomar un curso acelerado, conduciendo a un daño renal severo en corto tiempo (días a semanas); esta entidad se conoce como Nefroesclerosis Maligna y su principal manifestación histológica es la necrosis fibrinoide de las paredes arteriales de los capilares glomerulares, lo cual supone un pésimo pronóstico a corto plazo. En este caso el paciente se presenta con HTA severa (> 180/120 mm Hg), hemorragias retinales, exudados o papiledema y una elevación acelerada de azoados con hematuria y proteinuria.

### DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de Nefroesclerosis Hipertensiva es clínico y no requiere biopsia renal para confirmación histológica. Hay que tener un índice alto de sospecha, en especial en los grupos considerados de riesgo, como son los pacientes de raza negra, pacientes con marcada elevación de la PA, fumadores, ancianos y los pacientes con ERC, en particular la nefropatía diabética.

Se basa en los siguientes criterios:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA
Mayores de 55 años de edad
Sexo masculino
Hipertensión arterial de larga evolución
Enfermedad renal de lenta progresión
Proteinuria menor de 1.0 g/24 horas y sedimento "limpio"
Riñones normales o pequeños
Riñones simétricos en tamaño
Retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda

El hecho que el diagnóstico sea clínico puede conducir a errores. En un estudio prospectivo alrededor del 50% de los casos diagnosticados clínicamente como Nefroesclerosis Hipertensiva presentaron otras enfermedades, luego de practicar exploraciones complementarias más complejas. Las enfermedades renales que más frecuentemente pueden detectarse en estos casos incluyen glomerulopatías, como la nefropatía por IgA, nefropatía isquémica crónica (o hipertensión renovascular) y enfermedad microembólica (émbolos de colesterol).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los siguientes criterios obligan a descartar otras enfermedades renales distintas a Nefroesclerosis Hipertensiva:

OBLIGAN A DESCARTAR OTRAS ENFERMEDADES
Edad menor de 55 años
Historia reciente de hipertensión arterial
Insuficiencia renal de evolución rápida
Proteinuria mayor de 1.5 g/24 horas con microhematuria y cilindros celulares
Asimetría renal
Ausencia de lesiones o enfermedades cardiovasculares asociadas

En la Nefroesclerosis Hipertensiva la aparición de HTA precede usualmente por varios años el inicio del deterioro de la función renal y la proteinuria. En cambio, cuando se presenta una glomerulopatía, como la membranosa o los cambios glomerulares mínimos, la proteinuria es un hallazgo inicial. Si los criterios para Nefroesclerosis Hipertensiva son muy confusos, podría recurrirse a la biopsia renal diagnóstica, por ejemplo en un paciente de raza blanca en quien el deterioro renal se presente sin que tenga HTA maligna.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento definitivo para la Nefroesclerosis Hipertensiva, dado que la probabilidad de falla renal progresiva está relacionada no sólo con la PA sino también con factores genéticos y raciales. Sin embargo, un buen control de la PA mejora el pronóstico y en algunas ocasiones hace más lento el deterioro renal. Los episodios de HTA acelerada, muchas veces no detectados, aumentan la pérdida de la función renal.

Se debe insistir en las recomendaciones usuales de cambios en el estilo de vida porque sus efectos positivos son importantes para el paciente. Por ejemplo, disminuir el consumo de sal a 6 gramos o menos al día potencializa el efecto antiproteinúrico de los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA). Se debe reducir peso si hay obesidad o sobrepeso, evitar el cigarrillo y practicar ejercicios de tipo aeróbico.

La PA meta depende del tipo de paciente a tratar. Según las recomendaciones del VII Comité Conjunto para la Detección, Manejo y Control de la Presión Arterial (JNC-VII, por sus siglas en inglés) de principios de siglo, para las poblaciones de alto riesgo para progresar a daño renal acelerado (ver más arriba), la PA meta debe ser menor de 125/75 mm Hg; en caso contrario, una meta de menos de 130/85 mm Hg es aceptable. Estas guías se consideran desactualizadas y se espera que a mediados de 2012 sea publicado oficialmente el JNC-VIII. Las recomendaciones del JNC-VII en ERC han sido criticadas, en especial porque sólo tres estudios doble ciego y al azar, con un número adecuado de casos y seguimientos mínimo a tres años, han evaluado prospectivamente la correlación entre control de la PA y la evolución de la ERC. Estos estudios son el AASK (ya mencionado arriba), el Estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por sus iniciales en inglés) y el Estudio de Control de la Presión Arterial para Renoprotección en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica No-Diabética (REIN-2, por sus iniciales en inglés).

En el estudio MDRD se estratificaron 840 pacientes a dos grupos, el primero a consumo normal de proteínas o restricción proteica y PA usual (140/90 mm Hg) o baja (125/75 mm Hg), y el segundo a consumo de dietas bajas o muy bajas en proteínas más suplementos de aminoácidos y control de PA usual o baja; en 2.2 años de seguimiento promedio no se presentaron diferencias en cuanto a progresión de la ERC cuando se analizó la evolución de acuerdo con cifras de PA, pero sí cuando se tuvo en cuenta la proteinuria siendo mayor en los grupos macroalbuminúricos.

En el estudio AASK se incluyeron 1094 pacientes afroamericanos con historia de HTA de larga evolución, ERC progresiva también de curso lento y proteinuria entre 500 y 600 miligramos por día. Los pacientes sometidos a un control estricto de la PA (media conseguida 128/78 mm Hg) presentaron una evolución similar en cuanto a la progresión de la ERC que los casos del grupo control con un objetivo estándar (media conseguida 141/85 mm Hg), implicando que la meta más baja de PA no mejoraba el pronóstico renal, excepto en aquellos pacientes proteinúricos.

En el estudio REIN-2 se aleatorizaron 338 pacientes a ramipril o felodipino, para lograr una PA diastólica <90 mmHg (grupo convencional) o <80 (grupo intensificado) y en 19 meses de seguimiento promedio no se presentaron diferencias en cuanto a progresión de la ERC.

En los pacientes de raza negra, el consenso de noviembre de 2010 de la Sociedad Internacional de Hipertensión en Negros concluyó que una meta razonable para aquellos individuos con HTA esencial no complicada era

una PA menor de 135/85 mm Hg. Menos de 130/80 mm Hg se recomienda para personas de alto riesgo, como aquellos con enfermedad cardiovascular o arterioesclerótica, diabetes o proteinuria con ERC.

Debido a la discrepancia entre algunos estudios observacionales, que preconizan metas de PA bajas, y estudios aleatorizados, como los mencionados arriba, que no lograron demostrar beneficio de PA bajas en pacientes sin proteinuria, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. están patrocinando el Estudio de Intervención de la Presión Arterial Sistólica (Sprint, por sus iniciales en inglés), para evaluar si es mejor mantener la PAS <120 o 140 mm Hg, y su efecto sobre la progresión de la ERC, en pacientes con y sin enfermedad renal previa.

### ¿Cuál es el tipo de terapia antihipertensiva que genera mayor nefroprotección?

Los iECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II) son las drogas de elección para proteger pacientes con falla renal crónica y proteinuria.

En el estudio AASK al analizar el tipo de medicamento administrado se observó que los pacientes tratados con Ramipril (iECA) lograron una mayor preservación de su función renal y reducción de la proteinuria en 4 años de seguimiento que los que recibieron amlodipino (bloqueador del canal del calcio -BCC-) o metoprolol (betabloqueador -BB-). Sin embargo, recientemente se hizo un análisis del seguimiento a 10 años de los pacientes que no llegaron a ERCT y, pese a que su PA se mantuvo en "metas" (133/78), 67% de ellos presentó una declinación anual de la función renal mayor de 1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

No obstante estos hallazgos, aún se recomienda iniciar en pacientes de cualquier raza hipertensos y con ERC proteinúrica un iECA o un ARA-II, y si la PA no se controla o es mayor de 160/100 mmHg al inicio, se puede adicionar un BCC no dihidropiridínico (verapamilo o diltiazem), que han demostrado reducir la proteinuria más que los dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino).

En los pacientes de raza negra hipertensos esenciales no complicados y sin proteinuria se debe ofrecer un BCC en primera instancia o un diurético si se genera intolerancia o aparece edema periférico.

Como guía para el manejo de la HTA el autor recomienda las nuevas guías publicadas en 2011 por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus iniciales en inglés) de Gran Bretaña (<http://guidance.nice.org.uk/CG127/NICEGuidance/pdf/English>).

### PRONÓSTICO

Existen muy pocos estudios sobre el pronóstico de la Nefroesclerosis Hipertensiva comprobada por biopsia renal. En un análisis retrospectivo de pacientes con Nefroesclerosis Hipertensiva Benigna demostrada mediante biopsia renal se observó que 26% requirió terapia de reemplazo renal en los siguientes 12 años y 45% falleció

en el mismo periodo de tiempo. Los hallazgos que predijeron una peor evolución fueron la edad avanzada, la creatinina sérica basal elevada, el nivel de PA elevado y la presencia de proteinuria mayor de 1 g/24 horas. Esta evolución tan desfavorable probablemente no sea la habitual en la mayoría de los casos de Nefrosclerosis que se observan actualmente en la población anciana; la función renal tiende a mantenerse relativamente estable en la mayor parte de los casos. En el AASK se documentó histológicamente el diagnóstico de Nefrosclerosis y menos de 10% de los pacientes llegaron a ERCT. Sin embargo, hay que hacer énfasis que el descenso de la RFG tiene una relación directa con la morbilidad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en la ERC a partir del estadio 3.

El pronóstico de la Nefrosclerosis Maligna Hipertensiva es muy pobre. Pese al tratamiento antihipertensivo adecuado, el daño vascular crónico persiste y en la ter-

cera parte de los pacientes se aumentará la creatinina sérica en sólo 4-5 años, con una mortalidad entre 10 y 30%.

En conclusión, la HTA es la principal causa de Nefrosclerosis. El diagnóstico es eminentemente clínico, por lo general en un paciente de edad avanzada, con historia de una larga evolución de HTA, sin proteinuria o acaso discreta y con sedimento urinario limpio, quien se presenta con una leve alteración de la función renal, la cual progresa en forma lenta. Aunque el pilar del manejo de este paciente se basa en mantener la PA en metas, persiste el debate de cuál es la mejor cifra para controlar la PA. Hasta que no se demuestre lo contrario, una meta razonable es 130/85 mm Hg y los medicamentos de elección son los iECA y los ARA-II. El elevado riesgo cardiovascular de dichos pacientes explica su morbilidad y posiblemente el hecho de que no lleguen a terapia de reemplazo renal, porque muchos mueren antes.



## LECTURAS RECOMENDADAS

**AGARWAL R.;** *Blood pressure goal in chronic kidney disease: what is the evidence?* *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:229-32

**HANRATTY R, ET AL.;** *Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2605-11

**KRAUSE T, ET AL.;** *Management of hypertension: summary of NICE guidance.* *BMJ* 2011; 343:d4891

**PERALTA C, ET AL.;** *Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease.* *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1327-34

**PERERA GA.;** *Hypertensive vascular disease: description and natural history.* *J Chron Dis* 1995; 1:33-42

**ROSE BD, ET AL.;** *Clinical features, diagnosis and treatment of hypertensive nephrosclerosis.* *UpToDate* versión 19:3, septiembre 2011

**SELASSIE A, ET AL.;** *Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks.* *Hypertension* 2011; 58:579-87

**SERPA F.;** *Datos históricos sobre la hipertensión arterial.* [http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribuna101MyH\\_p39-42/Medicinayhumanidades.htm](http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribuna101MyH_p39-42/Medicinayhumanidades.htm) Consultado 12-12-2011

**TORRES J.;** *Nefropatía Hipertensiva.* En: Restrepo CA (Ed.). *Nefrología Básica.* 1ra edición. La Patria Editorial. Manizales, Colombia. 2007; p:67-70

**VILLEGAS I.;** *Esquemas terapéuticos de las enfermedades renales.* En: Borrero J (Ed.). *Nefrología.* 4º ed. CIB, Medellín, Colombia, 2003