

# NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

**36**

**HIPERTENSION RENOVASCULAR Y NEFROPATÍA ISQUEMICA**

Capítulo

36

HIPERTENSION RENOVASCULAR Y NEFROPATIA ISQUEMICA

# HIPERTENSION RENOVASCULAR Y NEFROPATÍA ISQUEMICA

**Jairo Hernán González Bautista.**

*M.D. Internista Nefrólogo.*

*Director Médico RTS Limitada Sucursal Tuluá -  
Coordinador Médico Unidad De Cuidados Intensivos  
Innova - Hospital Tomás Uribe Uribe Tuluá.*

La hipertensión renovascular se define como el aumento de la presión arterial de forma secundaria a la estenosis de una o ambas arterias renales, lo que conlleva una serie de mecanismos fisiopatológicos que determinan el aumento de la presión sanguínea, isquemia renal y posteriores fenómenos que pueden conducir a las alteraciones de deterioro renal y daño sobre los demás órganos blanco.

Desde que Goldblatt en sus modelos experimentales de isquemia renal demostró el daño renal y la generación de hipertensión arterial (HTA), se han hecho esfuerzos por entender y mejorar en los seres humanos tanto la HTA como los fenómenos de deterioro renal con diferentes intervenciones medicas e intervencionistas.

Desde el punto de vista teórico y de acuerdo con algunos de los hallazgos de Goldblatt, revertir el fenómeno causante de la estenosis debería resultar en mejoría de la presión arterial, sin embargo esto no es cierto absolutamente en la práctica clínica y es que en la mayoría de los fenómenos adaptativos derivados de la isquemia y que generan la hipertensión pueden no ser reversibles, quizás en muchos de los casos porque la estenosis que precede a la aparición de la hipertensión ha generado isquemia y fenómenos adaptativos desde mucho antes. Es importante por ello tratar de establecer cuáles de los ca-

sos son susceptibles de tratamiento invasivo y cuáles no.

Importantes avances en imagenología y estudios epidemiológicos han facilitado establecer modelos de probabilidades para la escogencia del mejor tratamiento en cada caso.

En el presente ensayo escribiremos al respecto de la fisiopatología, diagnóstico y manejo de la hipertensión renovascular y de su consecuencia la nefropatía isquémica.

## FISIOPATOLOGIA.

El elemento fundamental en el desarrollo de la hipertensión renovascular es la estenosis de la arteria renal, y la mejor manera de conocer los fenómenos fisiopatológicos es entender los experimentos de Goldblatt que explicaremos a continuación: Goldblatt tuvo interés en la enfermedad de Bright y siendo patólogo desarrollo dos modelos de isquemia renal generando estenosis de la arteria renal con clips en las arterias de perros. Primero diseñó el modelo de dos clips en dos riñones y luego el de un clip en un riñón y otro sin pinzar, encontró en sus observaciones que generando isquemia y obteniendo sangre de perros hipertensos e inyectándolos a perros normotensos se generaba hipertensión muy probablemente por la presencia de un factor circulante hipertensivo producido y liberado durante la isquemia renal. Previamente en el año 1897 Robert Tigerstedt fisiólogo escandinavo ya había publicado la existencia y descubrimiento de este factor dándole el nombre de Renina. Aunque ella solo fue aislada hasta el año 1965 por los doctores Henry Goldblatt y Erwin Hass.

El modelo de Goldblatt de isquemia renal de dos clips y dos riñones tiene dos tipos de comportamiento: con pinzamiento parcial genera isquemia leve a moderada, hipervolemia e hipertensión arterial persistente, sin insuficiencia renal; pero cuando la isquemia es severa, la hipervolemia e hipertensión igualmente severas conducen a la insuficiencia renal.

El modelo de un clip y un riñón es similar al anterior, en el que el riñón isquémico produce aumento en la generación y liberación de renina (medible en venas renales), con posterior síntesis de angiotensina II y disminución de la natriuresis con aumento de la reabsorción de sodio. En forma sistémica, se puede observar también elevación de los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona, con aumento de la resistencia periférica, tono simpático y por lo tanto hipertensión arterial persistente. En cambio, en el modelo de un clip y dos riñones, se pueden distinguir dos fases: en la primera, se observa a nivel local en el riñón isquémico, y a nivel sistémico, el mismo patrón de cambios descriptos para el modelo isquémico bilateral, y en el riñón "normal" disminución de la renina y aumento de la natriuresis, que no alcanza a compensar la anti-natriuresis contralateral debido a la activación sistémica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En la segunda fase del modelo, la hipertensión arterial sostenida mejora (en el tiempo) la perfusión del riñón pinzado y por lo tanto la isquemia, disminuyendo la renina y aumentando la natriuresis, al igual que la normalización de los parámetros sistémicos, salvo el aumento sostenido de la presión arterial. En cambio el riñón normal, lejos de normalizar sus funciones, persiste con los cambios previos y con angiotensina II elevada, sufriendo las consecuencias de la hipertensión arterial sistémica.

Cuando aparecen las investigaciones con medicamentos que inhiben el SRAA se realizaron ensayos experimentales en donde en el modelo de un clip y dos riñones se añade un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) la respuesta encontrada es la siguiente: aumento de la natriuresis en el riñón no estenótico, esto podría justificarse en el hecho de que se ha observado aumento persistente de los niveles de angiotensina II en ambos riñones, aún en la segunda fase del modelo y con niveles bajos de renina local y sistémica.

El mecanismo por el cual la angiotensina II aumenta la reabsorción de sal se relaciona con la activación, en los túbulos contorneados proximales, del intercambiador o contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (membrana luminal de la célula tubular proximal) y de la bomba  $3\text{Na}^+/\text{2K}^+$  (membrana basolateral). Este fenómeno genera escasa oferta distal de sodio a la mácula densa componente de aparato yuxttaglomerular, lo que conlleva por activación del feedback túbuloglomerular a hiperfiltración compensadora.

Así pues la activación del SRAA es el elemento fundamental en el desarrollo de la hipertensión, al menos en los estados iniciales. Otra prueba estos hallazgos en que en animales genéticamente determinados para no tener el gen del receptor de angiotensina I no desarrollan HTA en los modelos de estenosis de arteria renal.

Podíamos resumir que al estrecharse la luz de la arteria renal, se presenta disminución del flujo sanguíneo renal con la consecuente isquemia o disminución de flujo al aparato yuxttaglomerular y su mácula densa, liberándose renina y activándose el sistema renina-angiotensina-aldosterona como fenómeno disparador de HTA.

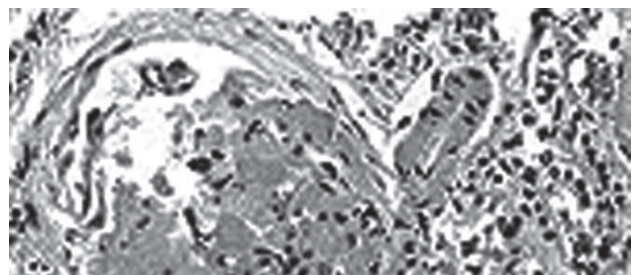
Posteriormente otros mecanismos participan en el desarrollo de HTA como la liberación de endotelina, stress oxidativo y aumento del tono simpático generados en el endotelio pronado por los efectos iniciales de la HTA como la hipervolemia, retención de sal y liberación de renina plasmática.

Para que se generen estos mecanismos de HTA deben darse ciertas condiciones demostradas en recientes estudios experimentales. Se demuestra que al menos debe existir un gradiente mínimo entre la arteria aorta y el segmento postestenótico para la liberación de renina que debe ser mayor del 10mmde Hg, por debajo de este gradiente no existe liberación de renina en el riñón estenótico.

Otros mecanismos importantes que contribuyen al deterioro renal son los relacionados con la glomeruloesclerosis hipertensiva derivada de la isquemia renal además de la ya mencionada activación del sistema RAA. La hipertensión, isquemia renal y la activación del sistema RAA induce cambios fenotípicos en las células residentes del parénquima renal inicialmente en el mesangio en donde las células mesangiales se tornan activas y secretan sustancias como el factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y algunas citocinas que a la postre inician un proceso inflamatorio también con la migración y activación de células inflamatorias, y finalmente un proceso cicatrizal del glomérulo que se conoce como esclerosis glomerular y que trae como consecuencia clínica el desarrollo de insuficiencia renal.

La esclerosis glomerular, lesión endotelial y pérdida de la autoregulación glomerular también traen como resultado el escape de albúmina al espacio urinario del glomérulo convirtiendo la albúmina en antigénicamente activa suscitando o amplificando un fenómeno inflamatorio en el glomérulo que contribuye también a su cicatrización y posterior obsolescencia.

Dependiendo del grado de severidad de la hipertensión y de la isquemia renal así será el grado de severidad y velocidad del deterioro renal, que en algunos pacientes puede verse agravado por el uso de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).



Gráfica 1. Esclerosis glomerular en riñón de paciente con HTA renovascular.

## CAUSAS DE HIPERTENSION RENOVASCULAR

Existen diferentes causas de estenosis de las arterias renales, que enumeramos en la tabla 1, siendo la más frecuente la arterioesclerosis, posteriormente está la displasia fibromuscular (fibroplasia medial, perimedial, intimal, e hiperplasia medial). Vale la pena anotar que con el desarrollo de imágenes se han encontrado estenosis de las arterias renales que son indolentes y no causan enfermedad.

ARTERIOESCLEROSIS
<b>ENFERMEDAD FIBROMUSCULAR (DISPLASIA FIBROMUSCULAR)</b>
Fibroplasia medial
Fibroplasia perimedial
Fibroplasia intimal
Hiperplasia medial
COMPRESION EXTRINSECA O BANDAS FIBROSAS
<b>TRAUMA RENAL</b>
Disección arterial
Infarto segmentario
Fibrosis perirenal
DISECCION AORTICA
<b>OCCLUSION DE INJERTO AORTICO SOBRE ARTERIA RENAL</b>
<b>EMBOLOS ARTERIALES</b>
<b>OTRAS CAUSAS MEDICAS</b>
Estados hipercoagulables con infarto
Arteritis de Takayasu
Poliarteritis nodosa
Fibrosis por radiación
Tumores que circundan las arterias renales como feocromocitomas.

Tabla N° 1: Causas de hipertensión renovascular.

## EPIDEMIOLOGIA.

Los pacientes con hipertensión renovascular se encuentran en edades que presentan distribución bimodal cuando se grafican en las curvas etáreas, aparece en pacientes jóvenes o en pacientes mayores de 55 años con hipertensión arterial de reciente inicio. Tiene además una prevalencia del 1% en la población general, se presenta también en el 10 % de los hipertensos resistentes a tratamiento con 2 medicamentos, 15 % de los pacientes con hipertensión severa ó rápidamente progresiva, y más del 30 % de los que presentan hipertensión arterial acelerada o maligna.

Infartos y anomalías vasculares se observan en pacientes infantiles con hipertensión arterial renovascular.

La hipertensión renovascular constituye alrededor del 20% de los pacientes con hipertensión secundaria. Estudios prospectivos en el Reino Unido en jóvenes hipertensos demostraron que la hipertensión renovascular era prevalente en el 75% de los casos. La tasa de curación fue solamente en dos de cada 13 pacientes intervenidos.

La displasia fibromuscular puede estar presente hasta en el 3% de individuos normotensos, y rara vez conduce a deterioro renal. La aterosclerosis constituye el 84% de los casos de estenosis de la arteria renal. Las lesiones estenóticas que ocluyen más del 60% de la luz de la arteria afectan el riñón en el 7% de los casos. La estenosis de arterias renales se presenta entre el 20 y 30% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria y vascular aórtica y periférica cuando se realizan estudios de arterias renales en estos pacientes. Pacientes con hipertensión renovascular presentan alteraciones en el ritmo circadiano de la presión considerados como NONDIPER o en ocasiones DIP INVERTIDOS.

## CARACTERISTICAS CLINICAS.

Como se mencionó anteriormente los pacientes con hipertensión renovascular generalmente son individuos con hipertensiones que aparecen de forma inusual en jóvenes, o niños cuando su origen es la fibroplasia muscular o arteritis de las arterias renales, o hipertensiones severas o de difícil control en pacientes mayores de 55 años la mayoría de las veces por ateromatosis de las arterias renales.

Muchos pacientes presentan disminución en el tamaño renal, o asimetría en el tamaño de ellos. En los electrolitos séricos puede encontrarse disminución de los niveles de potasio, por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Las alteraciones del uroanálisis son mínimas y puede existir algo de albuminuria al inicio o importantes proteinurias cuando hay glomeruloesclerosis asociadas a la isquemia renal.

Quizás la forma más frecuente de presentación es la hipertensión "resistente" que de acuerdo con los consensos es la hipertensión en la cual no se pueden lograr valores inferiores a 140/90 mm de Hg a pesar de tener tres antihipertensivos (uno de ellos un diurético) en dosis óptimas.

Muchos pacientes se presentan también con otras alteraciones como trastornos en la función renal, obesidad y apnea obstructiva del sueño. En los estudios de monitoria de PA de 24 horas se presentan alteraciones en el ritmo circadiano como se mencionó atrás.

También debe sospecharse en aquellos paciente con deterioro rápido de la función renal, episodios recurrentes de edema pulmonar, estigmas de embolia grasa, y en los que presentan soplos sistodiatólicos abdominales.

**DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSION RENOVASCULAR.**

En estudios convencionales la toma casual de la presión arterial demuestra pacientes hipertensos severos a pesar del manejo.

**Monitoria de presión arterial de 24 horas tipo Holter (MAPA):** hipertensiones severas y alteraciones del ritmo circadiano de la presión.

**Exámenes imagenológicos:** Existen pruebas imagenológicas que se consideran de screening:

**GAMAGRAFIA RENAL RADIOISOTÓPICA CON TESTS DE INHIBIDOR DE LA CONVERTASA:** Este test puede considerarse de baja, media o alta probabilidad de acuerdo con los hallazgos. Un estudio se considera positivo si se presenta disminución progresiva de la captación en el riñón comprometido sobre todo si contribuye a menos del 40% de la función renal global. Tiempo pico de captación aumentada en más de 5 minutos en el riñón afectado. Tiempo de depuración o "lavado" del radio isótopo mayor de 5 minutos en el lado afectado y caídas de las curvas después de la administración del IECA en el riñón afectado. La sensibilidad y especificidad del estudio puede llegar al 90 y 95%.

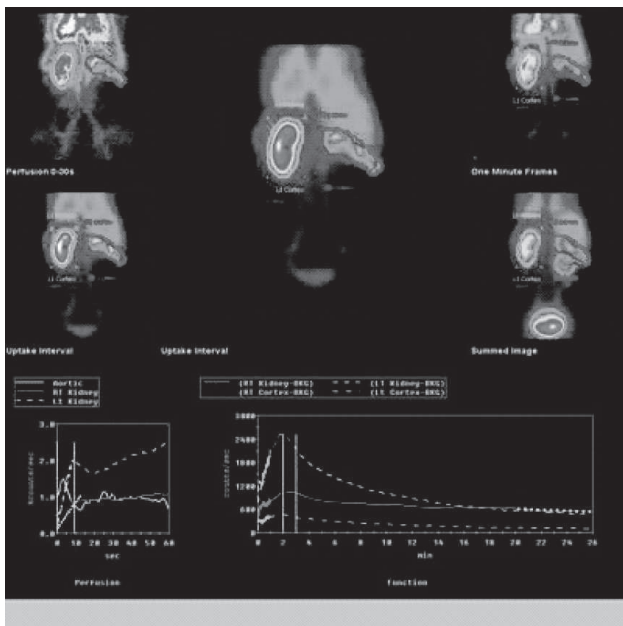


Imagen de gamagrafía renal

**RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE VASOS RENALES (ANGIORESONANCIA):** La angiopresonancia ha cobrado importancia debido a la baja toxicidad renal del gadolinio, y en estudios comparativos con angiografía de sustracción digital y angiografía con-

convencional la sensibilidad es de más del 98% y especificidad está entre el 71 y 96% para detectar estenosis, su ventaja está en su escasa invasividad y poca toxicidad renal.

**ANGIO TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA CONVENCIONAL Y HELICOIDAL DE ALTA RESOLUCION:** Estos métodos diagnósticos son de amplio uso como test de screening y diagnóstico siendo el segundo de ellos el más sensible y específico para detectar lesiones de arterias renales con sensibilidad del 98% y especificidad del 94%.

**ANGIOGRAFIA RENAL Y ANGIOGRAFIA DE SUSTRACCION DIGITAL:** Estos métodos han sido muy usados, pero requieren medio de contraste. La aplicación intraarterial de medio de contraste sigue siendo el método estándar de oro para diagnóstico y quizás se usa de forma definitiva cuando continua la sospecha en donde los otros métodos han fallado, y en particular la arteriografía directa cuando se van a realizar procedimientos endovasculares con el fin de corregir las oclusiones arteriales renales.

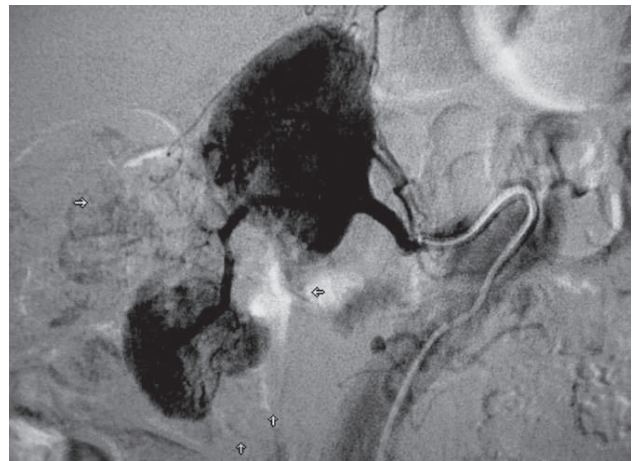


Imagen de angiografía de sustracción digital de un hemangioma intrarrenal causante de HTA renovascular en paciente joven.

**ECOGRAFIA DOPPLER DUPLEX DE ARTERIAS RENALES:** Este método muestra los picos de flujo y resistencias alteradas de las arterias renales estenóticas e incluso arterias de tercer orden, es muy útil en el diagnóstico, y es un método no invasivo pero dependiente del entrenamiento y experiencia del ecografista. Son criterios sugestivos de estenosis de arteria renal por Doppler dúplex: Velocidad pico sistólica mayor a 200-320 cm/segundo, o relación aortica renal mayor a 3.5-3.8, asociada a diferencia índice de resistencia mayor a 0.05 o falta de temprano pico sistólico como se demuestra en el flujograma adjunto

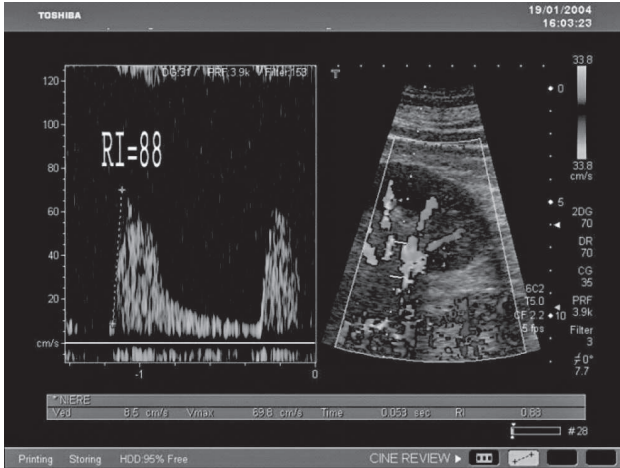


Imagen de ecografía dopler dúplex de arterias renales con índices de resistencia mayores de 0,5 como diagnóstico de HTA renovascular. Tomado de Internet Dr. Jorg Radermacher profesor de Medicina de Hannover Medical School.

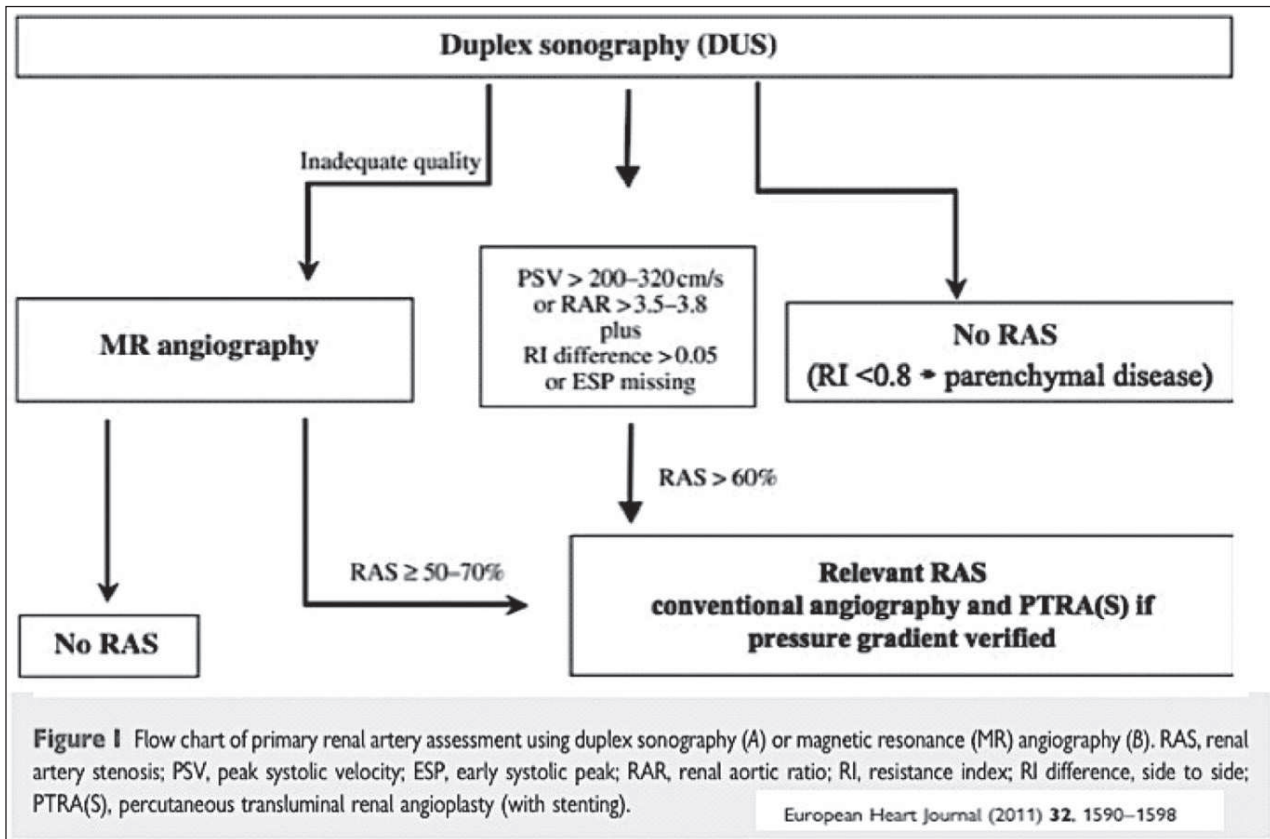
**MANEJO DEL PACIENTE CON HIPERTENSION RENOVASCULAR.**

Uno de los retos más importantes radica en decidir si el paciente requiere manejo médico o invasivo una vez realizado el diagnóstico. Sin embargo el objetivo fundamental es el control de la presión arterial y el control de los factores de riesgo cardiovascular teniendo en cuenta que es difícil o casi imposible obtener la curación, es decir el cese de la medicación antihipertensiva.

Desde el punto de vista renal se busca minimizar con el tratamiento la progresión de la nefropatía isquémica.

Antes de la aparición de los medicamentos antihipertensivos que bloquean el sistema renina- angiotensina- aldosterona, el manejo médico era casi imposible para lograr el control de la presión arterial. Actualmente estos pueden combinarse y obtener mejoría significativa de la presión arterial.

Una de las preguntas más frecuentes relacionadas a este tema es la de saber cuál tipo de pacientes se beneficia más de la revascularización o de la apertura de la estenosis en arterias renales. En la tabla siguiente mostramos los factores que favorecen la terapia médica con o sin revascularización.



Test de poca utilidad: Ultrasonografía intravascular, pielografía intravenosa y actividad de renina plasmática usadas en otras ocasiones hoy no ofrecen ninguna ventaja.

**1. FACTORES QUE FAVORECEN LA TERAPIA MEDICA SIN REVASCULARIZACION**

- Presión arterial controlada y función renal estable
- Enfermedad arterial estable sin evidencia de progresión.
- Edad avanzada y pobre expectativa de vida.-Extensa comorbilidad.
- Alto riesgo de enfermedad ateroembólica.
- Otra enfermedad renal concomitante que explique el deterioro renal.

**2. FACTORES QUE FAVORECEN LA TERAPIA MEDICA CON REVASCULARIZACION**

- Progresivo deterioro de la función renal.
- Falla en la terapia medica en obtener control de la presión arterial
- Rápido deterioro de la función renal con hipotensión asociada
- Deterioro de la función renal en presencia del bloqueo del sistema RAA.
- Falla cardiaca o edema pulmonar recurrente que no se relaciona con el grado de disfunción ventricular-

**Tabla N° 2 Factores para evaluar en la decisión de revascularización renal.**

La decisión de revascularización depende entonces de la elección del paciente, podríamos decir que se favorecen todos aquellos pacientes en quienes existe fracaso terapéutico médico, es decir pacientes poli medicados, con expectativa de que la intervención controle la PA y el deterioro renal.

### **TRATAMIENTO MEDICO DEL PACIENTE CON HIPERTENSION RENOVASCULAR.**

La aparición de los medicamentos que bloquean el sistema RAA, los ha convertido en la piedra angular en el tratamiento no solo por su efecto en el control de la PA, sino además por su importante participación en la remodelación cardiovascular, la prevención en la aparición de eventos cardiovasculares y su impacto en la prevención del deterioro renal, vale la pena destacar los hallazgos de los estudios HOPE, microHOPE entre otros y en los revascularizados se destacan los hallazgos de estudios como el CORAL.

Son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) los más estudiados y recomendados, y ahora los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). Recientemente el aliskireno, inhibidor de la renina ha entrado en el armamentario del manejo de estos pacientes pero hace falta aún mayor evidencia para colocarlo cerca de los IECA o ARAII. A pesar de todo esto no son suficientes en la mayoría de los pacientes, y se requiere adicionar medicamentos como diuréticos y calcioantagonistas. Sin embargo el uso de medicamentos bloqueadores del sistema RAA puede deteriorar notablemente la tasa de filtración glomerular en pacientes en quienes la presión de perfusión glomerular depende principalmente de vasoconstricción de la arteriola eferente; en estos pacientes es preferible no usarlos.

Otro factor determinante en el manejo de la hipertensión renovascular de origen aterosclerótico es el uso de estatinas como lo demostró el estudio CORAL en especial después de la recuperación de la circulación por métodos de revascularización extra o endovasculares.

### **ROL DE LA REVASCULARIZACION**

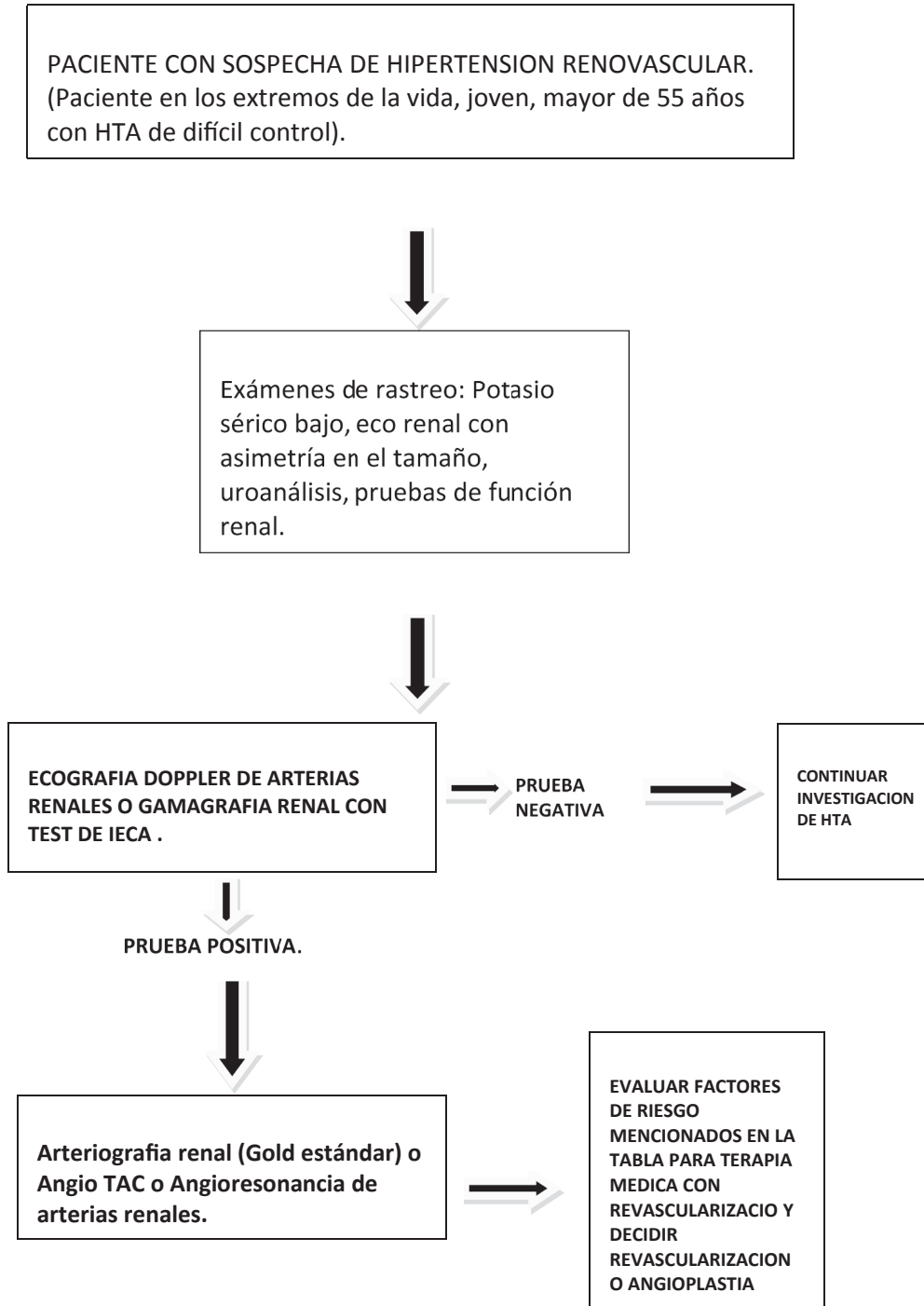
La aparición de técnicas endovasculares de recuperación de flujo ha despertado gran entusiasmo para su uso sobre todo en displasia fibromuscular, con éxito primario mayor del 90% y sin reestenosis hasta el 87% después de 6 años de seguimiento según reportes de Alhadad y colaboradores en Journal of Human Hypertension del 2005. Para enfermedad aterosclerótica la situación es un poco más compleja y la recuperación de la función renal y la normalización de la presión solamente se logra sin medicamentos en la mejor de las series en el 28% de los pacientes, incluso hasta el 12% de ellos pierden función renal por enfermedad ateroembólica.

Estudios como es ASTRAL no presentó diferencias significativas en pacientes con enfermedad renal avanzada (creatinina mayor de 2mg/dl) entre los pacientes asignados a terapia médica y aquellos que se sometieron a revascularización endovascular con angioplastia y stent.

Como corolario podemos decir que el manejo de esta patología debe ser muy bien establecido desde el momento del diagnóstico, el inicio del tratamiento médico y la oportuna revascularización quirúrgica o endovascular debe hacerse siempre que esté indicado en especial en pacientes jóvenes y en todos los que a buen juicio se puedan beneficiar.



## ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE HTA RENOVASCULAR.



## REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

1. **BALK E, RAMAN G, CHUNG M, ET AL.;** Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006;145:901–12.
2. **GAROVIC V, TEXTOR SC.;** Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362–74.
3. **LERMAN LO, SCHWARTZ RS, GRANDE JP, ET AL.;** Noninvasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1455–65.
4. **HANSEN KJ, EDWARDS MS, CRAVEN TE, ET AL.;** Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–51.
5. **IANTORNO M, POLA R, SCHINZARI F, ET AL.;** Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension. *Cardiology* 2003;100:114–9.
6. **TEXTOR SC, LERMAN LO.;** Renal artery disease: pathophysiology. In: Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo J, editors. *Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006. p. 323–34.
7. **HACKAM DG, SPENCE JD, GARG AX, ET AL.;** The role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007;50:998–1003.
8. **KAPLAN, NORMAN.;** Hipertensión clínica 10 edición. 2011. Lippincott and Wilkins.
9. **TAAL, MARTIN AND BRENNER, BARRY, EN "THE KIDNEY".;** Ninth Edition. Philadelphia, Saunders. 2010.
10. **AVENDAÑO LUIS H.;** Nefrología Clínica 2 edición. Madrid, Panamericana 2009.
11. **OPARIL, SUZANE ET AL;** en *Hypertension, a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Second Edition. Elsevier 2010.