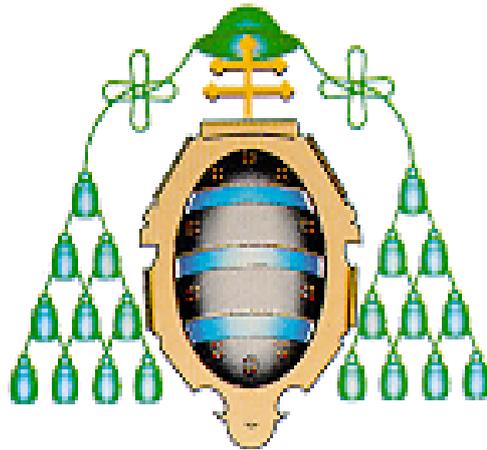


# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

## PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**Estudio de la asociación de los polimorfismos del gen MYH9 con la enfermedad renal crónica secundaria a nefroesclerosis hipertensiva, en una población del norte de España.**

**Beatriz Diez Ojea**



# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

## PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**Estudio de la asociación de los polimorfismos del gen MYH9 con la enfermedad renal crónica secundaria a nefroesclerosis hipertensiva, en una población del norte de España.**

**Beatriz Diez Ojea**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: <b>“Estudio de la asociación de los polimorfismos del gen MYH9 con la enfermedad renal crónica secundaria a nefrosclerosis hipertensiva, en una población del norte de España”.</b>	Inglés: <b>Study of the association of the MYH9 gene polymorphisms with chronic renal disease secondary to hypertensive nephrosclerosis, in a population of northern Spain”.</b>
2.- Autor	
Nombre: BEATRIZ DIEZ OJEA	
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado de Investigación en Medicina	

### RESUMEN (en español)

**“ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN MYH9 CON LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SECUNDARIA A NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA, EN UNA POBLACIÓN DEL NORTE DE ESPAÑA”.**

Conocemos como nefrosclerosis a la enfermedad renal crónica (ERC) que complica la hipertensión arterial (HTA) esencial, aunque su relación causal es controvertida. En raza caucásica, la progresión de la ERC secundaria a nefrosclerosis es habitualmente lenta, pudiendo permanecer estable durante años. Desde hace años se buscan marcadores genéticos que puedan explicar su inicio y evolución. Recientemente se ha asociado con polimorfismos del gen MYH9 en afroamericanos.

El objetivo de nuestro trabajo es determinar si algún polimorfismo de dicho gen se relaciona en raza caucásica con la asociación de HTA esencial y nefrosclerosis, y conocer los marcadores clínicos de progresión a ERC terminal.

Métodos: Estudio multicéntrico que compara pacientes con nefrosclerosis (ERC estadios 3-5), diagnosticada según criterios clínicos habituales, frente a pacientes con HTA esencial sin enfermedad renal (FGe>60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; microalbuminuria<300 mg/g). Además, también se enfrenta a los pacientes con nefrosclerosis que progresaron (duplicación de la creatinina basal, descenso del FGe > 50% sobre el basal o reducción de 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o llegada a ERC terminal), frente a los que se mantuvieron estables. Se excluyeron los pacientes diabéticos. Se registraron los datos clínicos y analíticos desde el diagnóstico, y se obtuvo una muestra de sangre para el estudio de marcadores genéticos.

Resultados: Entre septiembre de 2009 y septiembre de 2011, hemos obtenido una muestra de sangre para el estudio genético de 230 pacientes con nefrosclerosis con diversos grados en enfermedad renal (creatinina sérica basal 2,23±1,24 mg/dl), y 233 controles hipertensos. Determinado su genotipo para los polimorfismos rs3752462 y rs4821480 del gen MYH9, se observa una tendencia (no significativa) para el alelo de riesgo A del MYH9-rs3752462 y el desarrollo de ERC secundaria a nefrosclerosis (OR=1,240; IC 95% 0,711-2,163; p=0,568. No encontramos diferencias con la presión arterial, creatinina o albuminuria, ni con la progresión de la enfermedad renal.

Para el estudio clínico, se seleccionaron 230 casos con ERC por nefrosclerosis (estadios 3-5; creatinina sérica 1,86±0,59 mg/dl), y 382 controles hipertensos, seguidos prospectivamente (mediana: 41 meses para ambos). La muestra con ERC tiene significativamente mayor proporción de varones (71,7% vs. 51,3%), edad (67,9±8,9 vs. 56,5±11,5 años), fumadores y exfumadores (55,2% vs. 36,9%), dislipemia (85,7% vs. 72,5%), gota úrica (21,7% vs. 6,5%),



comorbilidad cardiovascular (64,3% vs. 35,9%), y ácido úrico ( $7,2\pm 1,9$  vs.  $5,7\pm 1,5$  mg/dl), pero menor LDL-colesterol ( $103\pm 28$  vs.  $123\pm 32$  mg/dl) ( $p < 0,001$  para todas), y valores inferiores de presión arterial sistólica ( $142,9\pm 20,5$  vs.  $147,3\pm 20,4$  mmHg,  $p = 0,010$ ) y diastólica ( $76,8\pm 13,4$  vs.  $86,5\pm 12,5$  mmHg,  $p < 0,001$ ), aunque mayor presión de pulso ( $66,1\pm 18,9$  vs.  $60,8\pm 17,0$  mmHg;  $p < 0,001$ ). Según el modelo utilizado en el análisis multivariante (método CHAID), el mayor riesgo de desarrollar ERC es para los pacientes de mayor edad, varones y con dislipemia, y el menor para los pacientes edad menos avanzada, sin gota y de sexo femenino.

Para el estudio de los marcadores de progresión, a esos 230 pacientes prevalentes de las consultas, seguidos evolutivamente, se añadieron 116 seleccionados cuando estaban ya en tratamiento renal sustitutivo (TRS) incluidos en el estudio genético. En total, progresaron un 41,6% de ellos, aunque excluyendo a los seleccionados en TRS, lo hicieron el 12,2%, tras 41,8 meses (mediana de seguimiento). Como la supervivencia hasta la progresión fue diferente, se realizó el análisis estratificando la muestra según su procedencia o no de consultas. Los factores asociados a la progresión en el análisis multivariante fueron la proteinuria (HR 1,539; IC 95% 1,279-1,853), la creatinina (HR 1,285; IC 95% 1,149-1,573), y la hemoglobina (HR 0,834; IC 95% 0,722-0,962) basales.

Las limitaciones metodológicas de este tipo de estudios son un importante sesgo de selección, y la ausencia de confirmación histológica del diagnóstico clínico.

Conclusiones: El efecto de los polimorfismos del gen MYH9 sobre el desarrollo de ERC secundaria a nefrosclerosis en población de origen caucásico es débil o nulo, en todo caso menor que el hallado en otras, fundamentalmente en afroamericanos. En nuestra población, el determinante principal de desarrollar ERC secundaria a nefrosclerosis es la edad avanzada, y los principales marcadores de progresión la proteinuria y la creatinina basales. Es necesario realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes, y buscar otro tipo de marcadores de progresión.

#### RESUMEN (en Inglés)

**RESUMEN TESIS DOCTORAL: "STUDY OF THE ASSOCIATION OF THE MYH9 GENE POLYMORPHISMS WITH CHRONIC RENAL DISEASE SECONDARY TO HYPERTENSIVE NEPHROSCLEROSIS, IN A POPULATION OF NORTHERN SPAIN".**

Hypertensive nephrosclerosis is a chronic kidney disease (CKD) associated to essential hypertension, but their causal relationship is controversial. In Caucasians, the progression of nephrosclerosis CKD is usually slow and can remain stable for years. For years seeking genetic markers that may explain the onset and evolution. New evidence suggests that MYH9 gene alterations are associated with nephrosclerosis in African Americans.

The aim of this study is to investigate whether a polymorphism of MYH9 in Caucasians is linked to the association of essential hypertension and nephrosclerosis. The secondary objective is to identify the clinical risk factors of progression to end-stage renal disease (ESRD).

Methods: This is a Multicenter study that compare patients with nephrosclerosis (CKD stages 3-5), versus essential hypertensives without renal disease ( $eGFR > 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>; microalbuminuria  $< 300$  mg/g), and also patients with nephrosclerosis and impaired renal function (doubling of baseline creatinine,  $eGFR$  decline  $> 50\%$  over baseline or a reduction of 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, or ESRD) versus those that are stable. Patients recruited have CKD attributed to nephrosclerosis according to standard clinical criteria. Diabetics were excluded. Clinical and laboratory data were recorded, and blood samples were collected.

Results: Between September 2009 and September 2011, we obtained a blood sample for genetic study of 230 patients with varying degrees nephrosclerosis in renal disease (serum creatinine  $2,23\pm 1,24$  mg/dl), and 233 hypertensive controls. Determined their genotype for rs3752462 and rs4821480 polymorphisms MYH9 gene, there is a tendency (not significant) for



the risk allele A of MYH9-rs3752462 and the development of CKD secondary to nephrosclerosis (OR = 1.240, 95% CI 0.711 to 2.163 p = 0.568). We found no differences in blood pressure, creatinine or albuminuria, or with the progression of kidney disease.

For the clinical study, 230 nephrosclerosis cases were selected (CKD stages 3-5, serum creatinine  $1.86 \pm 0.59$  mg/dl), and 382 hypertensive controls, and they were prospectively followed (median: 41 months for both). The sample with CKD have significantly higher proportion of men (71.7% vs. 51.3%), age ( $67.9 \pm 8.9$  vs.  $56.5 \pm 11.5$  years), smokers (55.2% vs. 36.9%), dyslipidemia (85.7% vs. 72.5%), gout uric (21.7% vs. 6.5%), cardiovascular comorbidity (64.3% vs. 35, 9%) and uric acid ( $7.2 \pm 1.9$  vs.  $5.7 \pm 1.5$  mg / dl), but lower LDL-cholesterol ( $103 \pm 28$  vs.  $123 \pm 32$  mg/dl) ( $p < 0.001$  for all), and lower blood pressure systolic ( $142.9 \pm 20.5$  vs.  $147.3 \pm 20.4$  mmHg,  $p = 0.010$ ) and diastolic values ( $76.8 \pm 13.4$  vs.  $86.5 \pm 12.5$  mmHg,  $p < 0.001$ ), although higher pulse pressure ( $66.1 \pm 18.9$  vs.  $60.8 \pm 17.0$  mmHg,  $p < 0.001$ ). According to the model used in the multivariate analysis (CHAID method), the increased risk of developing CKD is for older patients, men and patients with dyslipidemia, and lower risk of developing CKD for less advanced age patients without gout, and female patients.

For the study of markers of progression to ESRD, 116 patients included in the genetic study, were added when they were already on renal replacement therapy (RRT) to these 230 patients prevalent followed prospectively. In total, 41.6% of them impaired renal function, but excluding those selected in RRT, did it only 12.2%, after 41.8 months (median follow-up). As survival to progression was different, the analysis was performed by stratifying the sample admissibility of queries. Factors associated with progression in multivariate analysis were proteinuria (HR 1.539, 95% CI 1.279 to 1.853), creatinine (HR 1.285, 95% CI 1.149 to 1.573), and hemoglobin (HR 0.834, 95% CI 0.722 -0.962) baseline.

The methodological limitations of these studies are an important selection bias, and the absence of histological confirmation of clinical diagnosis.

Conclusions: The effect of MYH9 gene polymorphisms on the development of CKD secondary to nephrosclerosis in Caucasian population is low or zero, in any case less than that found in other, mainly African Americans. In our population, the major determinant of developing CKD secondary to advanced age is nephrosclerosis, and key markers of progression of proteinuria and baseline creatinine. Prospective studies are needed with larger numbers of patients, and look for other markers of progression.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Rafael Marín Iranzo, director de esta tesis doctoral, por su dedicación y entusiasmo, por ser el promotor del proyecto, y por su gran ayuda, tanto en el diseño como en el seguimiento. Pero sobre todo, por sus enseñanzas en la práctica clínica y por su gran calidad humana.

A todo el personal de enfermería del Hospital Valle del Nalón y del Hospital Universitario Central de Asturias, especialmente a Diamantina López Álvarez, Emilia Félix García, y Gloria González Suárez, por su ayuda y colaboración desinteresada en el reclutamiento de pacientes y en las extracciones de las analíticas. Sin su ayuda este trabajo no hubiera podido salir adelante.

A mis compañeros en el Hospital Valle del Nalón, Dr. Manuel Alonso Álvarez y Dr. Sixto Aguado Fernández, por su apoyo personal y profesional durante los años que trabajé con ellos, y en el desarrollo de este proyecto.

A mis compañeros en los otros hospitales, en especial al Dr. Francisco Fernández Vega, al Dr. Alfonso Pobes Martínez de Salinas, al Dr. Rafael Álvarez Navascués, al Dr. Emilio Sánchez Álvarez, al Dr. Manuel Gorostidi Pérez, al Dr. Emilio Gago González, y a la Dra. Minerva Rodríguez García del Hospital Universitario Central de Asturias, a la Dra. Ana Suárez Laurés del Hospital de Cabueñes, al Dr. Javier Guerediaga Madariaga y a la Dra. Camino García Monteavaro del Hospital San Agustín, y a la Dra. Gema Fernández Fresnedo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por su inestimable colaboración en el reclutamiento de los pacientes para el estudio.

A las compañeras de los centros de diálisis de los Hospitales de la Cruz Roja de Oviedo y Gijón, las Dras. Pilar Ruíz de Alegría, Marisa Céspedes León, Eva Armada Fernández y Julia Mejido Moro, por su ayuda en la inclusión en el estudio de los pacientes procedentes de sus centros.

Al Dr. Eliecer Coto García y a la Dra. Beatriz Tavira Iglesias, del Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, por su orientación en el tema de la genética, por su colaboración en el diseño del proyecto, por su disponibilidad, amabilidad y cercanía.

Al Dr. Francisco Ortega Suárez, por su contribución a mi formación y por su entusiasmo a la hora de animarme a participar en trabajos de investigación, por su disponibilidad y sus consejos.

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en este estudio.

A mis padres, que me han animado siempre a estudiar

A mi marido, por su apoyo incondicional

A mi hijo, por el tiempo robado

## **PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES**

Los datos reflejados en esta tesis han servido de base para las siguientes publicaciones y comunicaciones a congresos:

1. Marín R, Gorostidi M, Diez Ojea B. Nefroangiosclerosis. La cenicienta de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010;30:275-9.
2. Diez Ojea B. ¿Las alteraciones histológicas sugestivas de nefrosclerosis aparecen con la edad en sujetos sanos?. *NefroPlus* 2010;3:45-8.
3. Diez Ojea B, Marín R, Coto E, Fernández Vega F, Álvarez Navascués R, Fernández Fresnedo G, Pobes Martínez de Salinas A, Suárez Laurés A, García Monteavaro C, Gorostidi M, Sánchez E, Arias M, Ortega F. Bases clínicas y genéticas de la nefrosclerosis hipertensiva. Estudio NEFROSEN. *Nefrología* 2010;30:687-97.
4. Diez Ojea B, Coto E, Tavira Iglesias B, Fernández Fresnedo G, Fernández Vega F, Suárez Laurés A, García Monteavaro C, Ortega Suárez F, Arias M, Marín R. “Estudio de los marcadores genéticos asociados a la enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefrosclerosis hipertensiva (estudio NEFROSEN)”. COMUNICACIÓN ORAL del XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Gran Canaria, Octubre 2012.
5. Diez Ojea B, Fernández Vega F, Álvarez Navascués R, Gorostidi M, Alonso M, Aguado S, Pobes Martínez de Salinas A, Suárez Laurés A, García Monteavaro C, Marín R. “Estudio de los principales marcadores clínicos de la nefrosclerosis hipertensiva (estudio NEFROSEN)”. COMUNICACIÓN POSTER del XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Gran Canaria, Octubre 2012.
6. Diez Ojea B, Fernández Fresnedo G, Fernández Vega F, Pobes Martínez de Salinas A, Sánchez Álvarez E, Armada Fernández E, Suárez Laurés A, Mejido Moro J, García Monteavaro C, Marín R. “La proteinuria es el principal marcador clínico de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefrosclerosis (estudio NEFROSEN)”. COMUNICACIÓN POSTER del XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Gran Canaria, Octubre 2012.

## **PREMIOS CIENTÍFICOS GANADOS**

Los datos reflejados en esta tesis han merecido el siguiente reconocimiento:

- Primer premio en la convocatoria de “V PREMIOS PARA DISEÑO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2010” en el Área Sanitaria VIII del Principado de Asturias, con el trabajo Bases clínicas y genéticas de la nefrosclerosis hipertensiva. Estudio NEFROSEN.

# **INDICE GENERAL**

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>19</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>22</b>
1. Concepto de nefroesclerosis.....	23
2. Hallazgos anatomopatológicos.....	23
3. Epidemiología.....	25
1. Evidencias epidemiológicas de la relación entre la HTA esencial y la ERC.....	26
2. ¿Puede la HTA producir enfermedad renal?.....	29
4. Etiología y fisiopatogenia.....	30
1. HTA esencial y hemodinámica renal.....	30
2. Nefroesclerosis y alteraciones moleculares.....	32
3. Avances recientes: nefroesclerosis y genética.....	34
1. Asociación entre los polimorfismos del gen de la ECA, HTA esencial y nefroesclerosis.....	35
2. Estudios genéticos realizados en individuos afroamericanos con nefroesclerosis.....	36
3. Asociación entre los polimorfismos del gen MYH9 y nefroesclerosis.....	37
5. Manifestaciones clínicas.....	47
1. Enfoque diagnóstico.....	47
2. Diagnóstico diferencial.....	48
3. HTA, nefroesclerosis y raza.....	49
4. Progresión de la ERC secundaria a nefroesclerosis.....	50
6. Tratamiento de la HTA esencial en pacientes con ERC.....	56
7. Hallazgos recientes y líneas de investigación sobre nefroesclerosis: “State of the art”.....	61
<b>II. HIPÓTESIS.....</b>	<b>64</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>66</b>
<b>IV.MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>68</b>
1. Diseño del estudio.....	69
2. Población en estudio.....	70
1. Casos con ERC secundaria a nefroesclerosis.....	70
2. Controles hipertensos sin enfermedad renal.....	70
3. Controles sanos para el estudio genético.....	71
3. Metodología.....	71

1. Determinación del tamaño de la muestra.....	71
2. Datos en cada paciente.....	71
3. Definición de variables.....	72
4. Análisis de laboratorio.....	72
4. Análisis estadístico.....	73
5. Consideraciones éticas y financiación.....	74
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
1. Inclusión de pacientes en el estudio.....	76
2. Progresión de la ERC.....	77
3. Estudio genético.....	79
1. Polimorfismos del gen MYH9.....	79
1. Estudio de los polimorfismos del gen MYH9 en la muestra del estudio.....	79
2. Estudio de los polimorfismos del gen MYH9 en individuos sanos de población general.....	81
2. Polimorfismos del gen de la ECA I/D.....	82
3. Polimorfismos del gen eNOS-VTR.....	82
4. Estudio clínico.....	83
1. Análisis de los casos con ERC incluidos en el estudio.....	83
1. Análisis descriptivo de los casos con ERC, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.....	83
2. Tipos de casos ERC, según su procedencia a la hora de la inclusión en el estudio.....	86
2. Análisis de las características clínicas de los casos con ERC secundaria a nefroesclerosis seleccionados en las consultas y seguidos de forma prospectiva (n=230), y los controles hipertensos esenciales sin enfermedad renal (n=382).....	88
1. Análisis univariante.....	88
2. Análisis multivariante.....	91
3. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, frente a los individuos sanos de población general.....	92
4. Análisis de la progresión de la enfermedad renal: supervivencia esperada según el modelo de regresión de Cox.....	94
1. Análisis univariante de la supervivencia.....	95
2. Análisis multivariante de la supervivencia.....	98
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>

1. ¿Es la nefroesclerosis una enfermedad con base genética?	
principales hallazgos obtenidos en nuestro estudio.....	100
1. Estudio genético: avanzando en el conocimiento de la patogenia de la nefroesclerosis hipertensiva.....	100
2. Estudio clínico: importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular en los individuos de raza caucásica.....	102
2. Consideraciones metodológicas.....	106
1. Diseño experimental y características de la muestra.....	106
2. Limitaciones del estudio.....	107
3. Desarrollo de nuevas vías de investigación.....	109
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>111</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>132</b>
I. Hoja de recogida de datos.....	133
II. Hoja de información al paciente.....	136
III. Consentimiento informado.....	137
IV. Carta dirigida a los pacientes del HVN.....	139
V. Documento de aprobación por el comité de ética.....	140

## **INDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Cambios en la microvasculatura renal en la nefroesclerosis.....	23
<b>Figura 2:</b> Alteraciones histológicas en la nefroesclerosis.....	24
<b>Figura 3:</b> La nefropatía vascular como causa de ERCT.....	25
<b>Figura 4:</b> Posibles causas de ERCT correcta o incorrectamente atribuidas a la HTA esencial.....	29
<b>Figura 5:</b> Patogenia propuesta para la nefropatía asociada al gen MYH9.....	46
<b>Figura 6:</b> Primeras jornadas realizadas sobre los hallazgos recientes sobre la nefropatía asociada al gen MYH9.....	46
<b>Figura 7:</b> ERC en ancianos. Concepto de Síndrome cardio-renal.....	53
<b>Figura 8:</b> Reclutamiento de casos (pacientes con HTA esencial y nefroesclerosis), y controles.....	69
<b>Figura 9:</b> PCR-RFLP de los dos polimorfismos estudiados del gen MYH9.....	73
<b>Figura 10:</b> Pacientes incluidos en el estudio.....	76
<b>Figura 11:</b> Pacientes con ERC que progresaron según la definición del protocolo.....	77
<b>Figura 12:</b> Pacientes con ERC seleccionados en las consultas, seguidos prospectivamente, que progresaron.....	78
<b>Figura 13:</b> Tipos de casos con ERC secundaria a nefroesclerosis según su reclutamiento.....	86
<b>Figura 14:</b> Tipos de pacientes seleccionados en las consultas en las consultas de Nefrología y con seguimiento evolutivo.....	88
<b>Figura 15:</b> Diagrama de barras para el sexo.....	90
<b>Figura 16:</b> Diagrama de caja (“Blox Plot”) para la edad al diagnóst.....	90
<b>Figura 17:</b> Diagrama de barras para la presencia de hábito tabáquico.....	90
<b>Figura 18:</b> Diagrama de barras para la presencia de dislipemia.....	90
<b>Figura 19:</b> Diagrama barras para la presencia de gota úrica.....	90
<b>Figura 20:</b> Diagrama de barras para la presencia de comorbilidad cardiovascular.....	90
<b>Figura 21:</b> Diagrama de caja (“Blox Plot”) para la PAS, la PAD, y la PP.....	91
<b>Figura 22:</b> Árbol de decisión de clasificación obtenido con el método CHAID para el pronóstico de desarrollar ERC en pacientes hipertensos esenciales según diversos predictores.....	92
<b>Figura 23:</b> Tipos de pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis según la progresión de la enfermedad renal, y su procedencia o no de las consultas.....	94
<b>Figura 24:</b> Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de los pacientes seleccionados en las consultas y seguidos de forma prospectiva, y de los que alcanzaron ERCT seleccionados ya en TRS.....	94

<b>Figura 25:</b> Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con edad $\geq 70$ años y $< 70$ años, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).....	96
<b>Figura 26:</b> Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes no fumadores, fumadores activos y exfumadores, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).....	96
<b>Figura 27:</b> Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con dislipemia, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).....	96
<b>Figura 28:</b> Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con bloqueo del SRA, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).....	97

## **INDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1:</b> Principales estudios sobre el efecto de la HTA en la función renal.....	27
<b>Tabla 2:</b> Principales estudios sobre los polimorfismos del gen MYH9 y nefropatía.....	38
<b>Tabla 3:</b> Enfermedades asociadas en portadores de los alelos de riesgo del gen MYH9.....	44
<b>Tabla 4:</b> Diagnóstico de nefrosclerosis. Datos clínicos de sospecha.....	48
<b>Tabla 5:</b> Posibles marcadores clínicos de progresión de la nefrosclerosis en pacientes con HTA esencial.....	51
<b>Tabla 6:</b> Estrategia terapéutica global de protección renal y cardiovascular en pacientes con nefrosclerosis.....	57
<b>Tabla 7:</b> Nefrosclerosis hipertensiva: evidencias.....	62
<b>Tabla 8:</b> Nefrosclerosis hipertensiva: cuestiones no aclaradas. Necesidad de nuevos estudios.....	62
<b>Tabla 9:</b> Criterios de inclusión y criterios de exclusión.....	70
<b>Tabla 10:</b> Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en la muestra del estudio.....	80
<b>Tabla 11:</b> Distribución del polimorfismo rs4821480 del gen MYH9 en la muestra del estudio.....	80
<b>Tabla 12:</b> Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en los casos con ERC secundaria a nefrosclerosis, según la progresión o no de la enfermedad.....	80
<b>Tabla 13:</b> Distribución de dos polimorfismos del gen MYH9 en la muestra de individuos sin enfermedad renal de población general tomados del estudio RENASTURIAS.....	81
<b>Tabla 14:</b> Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en la muestra de nuestro estudio (casos ERC secundaria a nefrosclerosis y controles hipertensos sin enfermedad renal), y en la de individuos sin enfermedad renal de población general, tomados del estudio RENASTURIAS.....	81
<b>Tabla 15:</b> Distribución del polimorfismo rs4821480 del gen MYH9 en la muestra de nuestro estudio (casos ERC secundaria a nefrosclerosis y controles hipertensos sin enfermedad renal), y en la de individuos sin enfermedad renal de población general, tomados del estudio RENASTURIAS.....	82
<b>Tabla 16:</b> Distribución del polimorfismo I/D del gen de la ECA en la muestra del estudio.....	82
<b>Tabla 17:</b> Distribución del polimorfismo 4a/4b del gen de la eNOS en la muestra del estudio.....	82

<b>Tabla 18:</b> Principales características demográficas y clínicas de los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.....	84
<b>Tabla 19:</b> Variables analíticas de los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.....	85
<b>Tabla 20:</b> Estudios diagnósticos realizados a los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.....	86
<b>Tabla 21:</b> Principales características de los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis según su procedencia a la hora de su inclusión en el estudio.....	87
<b>Tabla 22:</b> Estudio clínico comparativo entre los casos con ERC secundaria a nefroesclerosis y los controles hipertensos sin enfermedad renal. Análisis univariante.....	89
<b>Tabla 23:</b> Principales características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con nefroesclerosis seleccionados en las consultas y seguidos prospectivamente, los controles hipertensos sin enfermedad renal, y los individuos sanos sin enfermedad renal, HTA ni DM, de población general obtenidos del estudio RENASTURIAS.....	93
<b>Tabla 24:</b> Riesgo de progresión de la ERC según las diferentes características demográficas y clínicas recogidos en la historia. Análisis univariante.....	95
<b>Tabla 25:</b> Riesgo de progresión de la ERC según las diferentes variables analíticas. Análisis univariante.....	97
<b>Tabla 26:</b> Modelo multivariante de las variables que influyen en la progresión de la ERC.....	98

## **ABREVIATURAS:**

**AC x FA:** arritmia cardiaca por fibrilación auricular

**ACV:** accidente cerebrovascular

**ADRB2:** receptor  $\beta$ 2-adrenérgico

**AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos

**ARA II:** antagonistas del receptor de angiotensina II

**ARIC:** *Atherosclerosis Risk in Communities Study*

**AASK:** *African American Study of Kidney Disease and Hypertension*

**CHGA:** Chromogranina A

**CHS:** *Cardiovascular Health Study*

**CI:** cardiopatía isquémica

**Cr<sub>s</sub>:** creatinina sérica

**CV:** cardiovascular

**DM:** diabetes mellitus

**DP:** diálisis peritoneal

**EAP:** enfermedad arterial periférica

**EPIRCE:** *Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España*

**ECA:** enzima conversor de angiotensina

**ERA-EDTA:** *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association*

**eNOS:** óxido nítrico sintetasa endotelial

**ERC:** enfermedad renal crónica

**ERCA:** enfermedad renal crónica avanzada

**ERCT:** enfermedad renal crónica terminal

**FGe:** filtrado glomerular estimado

**FHS:** *Framingham Heart Study*

**GWAS:** estudios de asociación (*genome-wide association studies*)

**GWLS:** rastreos del genoma (*genome wide linkage scan*)

**HD:** hemodiálisis

**HDFP:** *Hypertension Detection and Follow-up Program*

**HSA:** Hospital San Agustín

**HTA:** hipertensión arterial

**HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias

**HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**HUNT II:** *Second Health Survey of Nord-Trøndelag*

**HVI:** hipertrofia de ventrículo izquierdo

**HVN:** Hospital Valle del Nalón

**ICC:** insuficiencia cardiaca

**IDR:** inhibidores directos de la renina

**IECA:** inhibidor del enzima conversor de angiotensina

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**IGF:** factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*)

**IMC:** índice de masa corporal

**JNC 5:** *Fifth Joint National Committee Report Classification*

**K-DIGO:** *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

**K-DOQI:** *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

**MALD:** *mapping by admixture linkage disequilibrium*

**MDRD:** *Modification of Diet in Renal Disease*

**MYH9:** *myosin heavy chain 9*

**MRFIT:** *Multiple Risk Factor Intervention Trial*

**MTHFR:** metiltetrahidrofolato reductasa

**NCEP-ATP III:** *National Cholesterol Education Program National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

**NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*

**ONTARGET:** *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*

**PA:** presión arterial

**PAS:** presión arterial sistólica

**PAD:** presión arterial diastólica

**PAS:** ácido peryódico de Schiff

**PCR:** proteína C reactiva

**PGI<sub>2</sub>:** prostaciclina

**PP:** presión de pulso

**PREVEND:** *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease*

**REGARDS:** *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*

**REIN:** *Ramipril Efficacy In Nephropathy Study*

**ROC:** curvas de rendimiento diagnóstico (*Receiver operating characteristic*)

**ROAD:** *Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses*

**SEN:** Sociedad Española de Nefrología

**SHARP:** *Study of Heart and Renal Protection*

**SHEP:** *Systolic Hypertension in the Elderly Program.*

**SNP:** *Single Nucleotide Polymorphisms*

**SRA:** sistema renina angiotensina

**TGF-β:** factor transformador del crecimiento β

**TRS:** tratamiento renal sustitutivo

**Tx:** trasplante

**UP/Cr:** cociente proteínas orina/creatinina orina

**VA:** *Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program*

**VIH:** virus de inmunodeficiencia humana

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

---

### **1. Concepto de nefroesclerosis:**

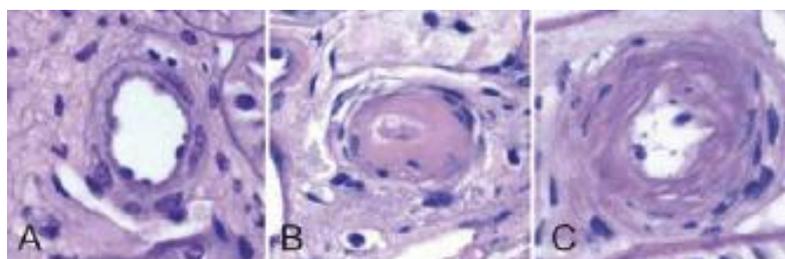
El término nefroesclerosis significa literalmente endurecimiento renal (del griego “*nephros*”, riñón, y “*esclerosis*”, endurecimiento) y es el resultado final de la sustitución del parénquima renal normal por un tejido más denso con abundante componente colágeno. Suele aplicarse a la enfermedad renal que complica la hipertensión arterial (HTA) esencial y que afecta fundamentalmente a la microvasculatura preglomerular. En la práctica, es una entidad con perfiles clínicos poco concretos, que agrupa a los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica (ERC) en los que no se aprecian causas reconocibles de otra patología<sup>1-6</sup>.

Otras denominaciones similares son, en nuestro país, nefroangioesclerosis y, en la literatura anglosajona, nefroesclerosis hipertensiva benigna, nefroesclerosis arteriolar y nefropatía hipertensiva. En los últimos años se está aceptando un nuevo término, el de nefropatía vascular, un concepto mucho más amplio que incluye la nefroesclerosis, la nefropatía isquémica y la enfermedad ateroembólica renal. En no pocos pacientes pueden coexistir estos procesos, sobre todo la nefroesclerosis y la nefropatía isquémica<sup>1</sup>.

### **2. Hallazgos anatomopatológicos:**

En los estadios precoces de la nefroesclerosis los riñones tienen macroscópicamente tamaño y aspecto normal. Sólo cuando está asociada a ERC grave están disminuidos de peso y de tamaño y, además, presentan una superficie irregular<sup>1,7</sup>.

Las lesiones propias de la nefroesclerosis hipertensiva en una biopsia renal son arterioesclerosis de las arterias interlobulares y de la arteria aferente, arterioesclerosis hialina de la arteriola aferente, engrosamiento de la membrana basal, glomeruloesclerosis global y fibrosis intersticial<sup>8</sup>. La lesión microscópica más característica es la hialinosis de las arteriolas aferentes, que se manifiesta como un material homogéneo, PAS-positivo, que puede afectar total o parcialmente a la circunferencia del vaso y reemplaza a la capa de células musculares lisas<sup>7</sup>. **(figura 1).**

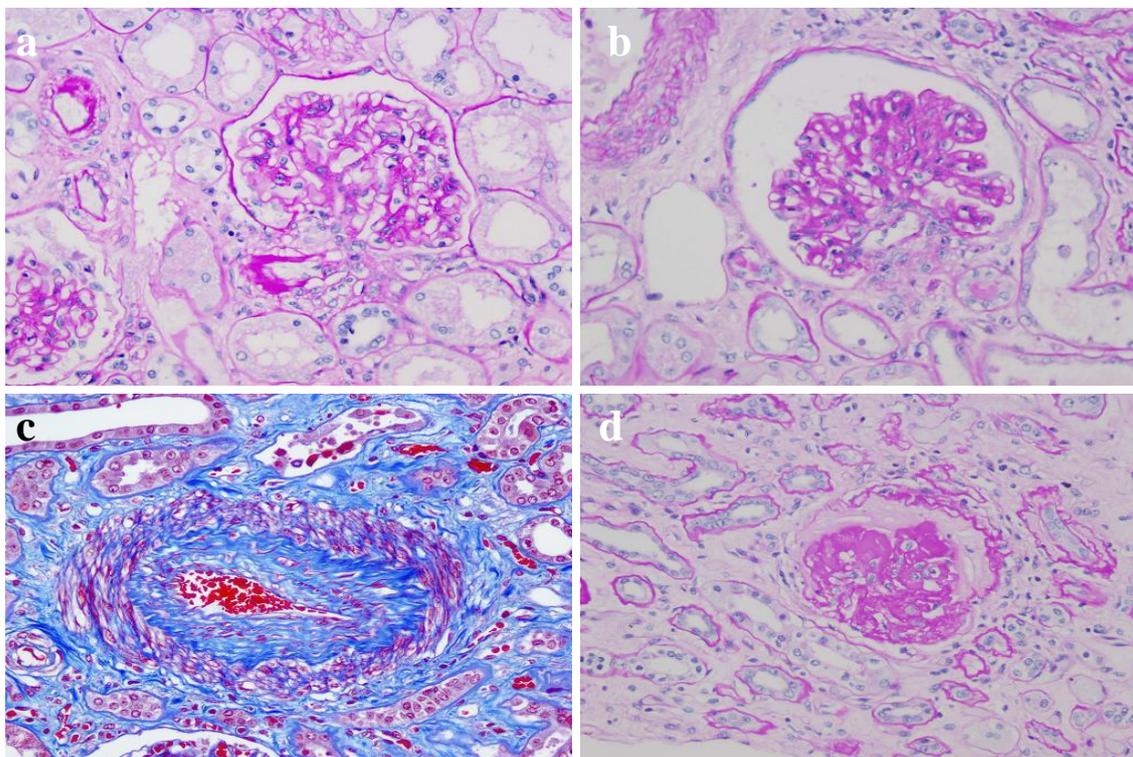


**Figura 1: Cambios en la microvasculatura renal en la nefroesclerosis. A) Arteriola normal. B) Hialinosis arteriolar. C) Fibrosis arteriolar. Tinción de PAS. Tomado de Bockmeyer<sup>9</sup>.**

Las alteraciones vasculares producirían vasoconstricción, isquemia glomerular (retracción del ovillo, esclerosis focal o global) y, en algunas zonas, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Otros

## INTRODUCCIÓN

autores señalan que la hialinización de las arteriolas aferentes provocarían inicialmente vasodilatación, hipertrofia glomerular y a largo plazo lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y global que favorecerían la aparición de proteinuria y la progresión de la enfermedad<sup>1</sup>. En adultos sanos existe una relación continua e independiente entre la edad y la presencia de lesiones histológicas de nefroesclerosis<sup>5</sup>. (**figura 2**).



**Figura 2: Alteraciones histológicas en la nefroesclerosis.** a) Hialinización de la arteriola aferente y expansión de la matriz mesangial; b) Retracción del ovillo glomerular; c) Reduplicación de la lámina elástica interna y disminución de la luz arterial; d) fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis global.

Estas alteraciones son mucho más frecuentes y graves en pacientes de raza negra, sin guardar relación con el control de la presión arterial (PA) o el grado de proteinuria. Marcantoni *et al*, en un trabajo retrospectivo de 62 casos diagnosticados mediante biopsia, encontraron que el fenotipo de raza negra mostraba lesiones de mayor gravedad, fundamentalmente en el patrón de esclerosis glomerular, con mayor prevalencia de lesiones segmentarias<sup>10</sup>.

Con la inmunofluorescencia pueden percibirse depósitos de IgM, C3 y C1q en las áreas hialinizadas de los vasos preglomerulares y en el mesangio de los ovillos capilares lesionados. Ultraestructuralmente corresponden, en las arteriolas, a depósitos electrodenso subendoteliales o de la capa media y, en los glomérulos, a material electrodenso mesangial.

Aunque ninguna de estas lesiones es patognomónica, la constelación de estos cambios descritos, y la ausencia de otras lesiones sugestivas de patología glomerular primaria, son indicativas de nefroesclerosis<sup>7</sup>. En realidad, se considera que constituye una forma de enfermedad

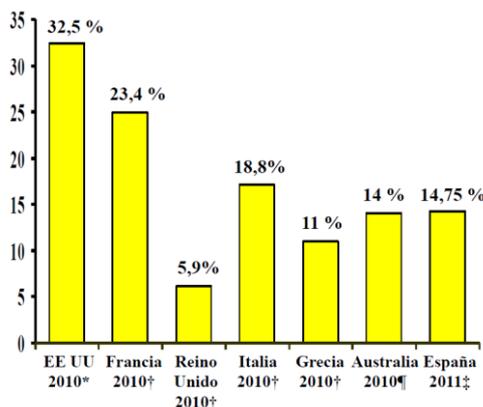
renovascular intrarrenal, y en algunos casos es posible que represente, tanto desde el punto de vista histológico como clínico una magnificación de las alteraciones propias del envejecimiento renal<sup>1, 11-13</sup>.

### 3. Epidemiología:

La visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un cambio notable en las dos últimas décadas. La ERC predominante en la actualidad en los países desarrollados (la nefropatía diabética y la nefropatía vascular), afecta a un porcentaje significativo de la población debido al envejecimiento y a tres trastornos altamente prevalentes como la HTA, la diabetes y la enfermedad vascular, por lo que constituye un problema de salud pública<sup>14</sup>.

El estudio NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*)<sup>15, 16</sup> en los Estados Unidos, y los estudios europeos HUNT II (*Second Health Survey of Nord-Trøndelag*)<sup>17</sup>, PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease*)<sup>18</sup> y EPIRCE (*Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España*)<sup>19</sup>, realizados en la última década, aportan datos de prevalencia de ERC en población general similares. Un reciente metaanálisis indica que la prevalencia media de la ERC en individuos mayores de 30 años es del 7,2% y en la población con edad mayor o igual a 65 años oscila entre el 23,4 y el 35,8%<sup>20</sup>.

En cuanto a la etiología de la ERC, la nefropatía vascular actualmente supone, tanto en Estados Unidos como en Europa y en España, la segunda causa más frecuente de ERC terminal (ERCT)<sup>21-23</sup>, por detrás de la diabetes. (**figura 3**).



\* 2012 Atlas of CKD & ESRD [www.usrds.org/atlas.aspx](http://www.usrds.org/atlas.aspx) (acceso 15.02.2013).

† ERA-EDTA Registry. Annual Report 2010. [www.era-edta-reg.org](http://www.era-edta-reg.org) (acceso 15.02.2013).

¶ Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry 2011 report. [www.anzdata.org.au](http://www.anzdata.org.au) (acceso 15.02.2013).

‡ Sociedad Española de Nefrología. Informe de diálisis y trasplante 2011. [www.senefro.org](http://www.senefro.org) (acceso 27.10.2012).

**Figura 3: La nefropatía vascular como causa de ERCT.**

No obstante, los criterios diagnósticos de la enfermedad vascular renal no están estandarizados, y ello explica, junto a las diferencias raciales y geográficas, su distinta prevalencia en cada país como causa de ERCT<sup>1, 24</sup>. En los informes recientes de los registros de diálisis y trasplante

subyace en más del 30% de los casos en Estados Unidos y en un 16,4% en Europa<sup>21, 22</sup>. En España, este trastorno ocasionó un 14,75% de los casos de tratamiento renal sustitutivo (TRS) en 2011<sup>23</sup>. La menor incidencia de nefroesclerosis en el registro europeo (ERA-EDTA) puede tener relación con la inclusión de dos epígrafes relacionados (HTA y enfermedad vascular renal), mientras que en el último registro publicado en los Estados Unidos todos estos procesos están englobados en el término “hypertension”. Además, en el registro europeo, el porcentaje de nefropatía “no filiada” es mucho mayor, y no pocos casos etiquetados con este concepto en Europa podrían corresponder a pacientes con nefroesclerosis<sup>24</sup>.

Actualmente, la ERC, incluida la secundaria a nefroesclerosis, se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente de primer orden, comparable a la diabetes mellitus. Supone un importante problema de salud pública, ya que el deterioro de la función renal en población general constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa y de desarrollo de eventos cardiovasculares para todos los estadios de ERC<sup>25</sup>, sobre todo para aquellos más avanzados y con más rápida evolución<sup>26-28</sup>. Además la proteinuria constituye un factor de riesgo independiente<sup>29</sup>. Todo ello se ha confirmado en un reciente metaanálisis que incluye 14 estudios con 105.872 individuos, que concluye que tanto un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, como una microalbuminuria mayor de 10 mg/g constituyen factores de riesgo independientes de mortalidad en población general<sup>30</sup>.

Además, parece que la supervivencia de los pacientes en TSR es menor para la nefropatía hipertensiva frente a las otras causas de ERCT, probablemente por una mayor mortalidad de origen cardiovascular<sup>24</sup>.

### **3.1. Evidencias epidemiológicas de la relación entre la HTA esencial y la ERC:**

La asociación entre HTA y desarrollo de ERC, fundamentalmente debida a nefroesclerosis, ya fue descrita en 1873<sup>31</sup>, aunque todavía hoy en día existe controversia a cerca de este tema. La repercusión renal de formas menos graves de HTA no fue evaluada en los estudios epidemiológicos clásicos ni en los ensayos de intervención terapéutica antihipertensiva realizados entre 1970 y 1990 que se centraron fundamentalmente en las complicaciones cardíacas y cerebrales del síndrome hipertensivo. La mayoría de los estudios que han analizado la posible causalidad de la HTA leve moderada en la ERC han sido evaluaciones retrospectivas de ensayos con otros objetivos, por lo que la relación de la nefroesclerosis con la HTA sigue siendo objeto de debate.

Aunque los resultados no son unánimes, parece que en la pequeña proporción de pacientes hipertensos en los que se produce deterioro de la función renal, hay una relación directa entre las cifras de PA y la aparición de la enfermedad renal<sup>1-5, 32-34</sup> (**tabla 1**).

**Tabla 1: Principales estudios sobre el efecto de la HTA en la función renal.**

Estudio	Tipo de pacientes y tamaño muestral	Seguimiento	Principales resultados
Shulman <i>et al</i> , 1989 <sup>35</sup>	10.940 hipertensos participantes en el HDFP (54% caucásicos)	5 años	Relación entre PA diastólica basal y elevación de Cr <sub>s</sub> , que además es factor de riesgo de mortalidad.
Perneger <i>et al</i> , 1993 <sup>36</sup>	1.399 individuos de población general (99% caucásicos)	12-15 años	Relación entre PA basal y Cr <sub>s</sub> , incluso en individuos no hipertensos.
Madhavan <i>et al</i> , 1995 <sup>37</sup>	2.125 hipertensos tratados (64% caucásicos)	5 años	Cr <sub>s</sub> > 2,0 mg/dl en < 2% (3% negros, 1,4% blancos), de los cuales el 31% tenían proteinuria basalmente.
Perry <i>et al</i> , 1995 <sup>38</sup>	11.912 hipertensos varones estudio VA (52% caucásicos)	13,9 años	ERCT en el 2,06%. Se observó relación con la PA sistólica basal.
Aranda <i>et al</i> , 1995 <sup>39</sup>	5.903 hipertensos (95,5% tratados), estudio Laennec (100% caucásicos)	Estudio transversal	Creatinina > 1,2 mg/dl en el 12,33% de pacientes, que además tenían cifras más elevadas de PA.
Klang <i>et al</i> , 1996 <sup>40</sup>	332.544 varones estudio MRFIT (90% caucásicos)	16 años	ERCT en el 0,24%. Relación continua de la PA con el riesgo de ERCT.
Siewert-Delle <i>et al</i> , 1998 <sup>41</sup>	686 hipertensos varones tratados (Göteborg) (100% caucásicos)	20 años, seguimiento prospectivo	ERC en 8,9% (Cr <sub>s</sub> 1,5-1,7 mg/dl), pero ninguno desarrolló ERCT.
Young <i>et al</i> , 2002 <sup>42</sup>	2.181 > 65 años, HTA sistólica aislada (SHEP) (87% caucásicos)	5 años	Cr <sub>s</sub> aumentó ≥ 0,4 mg/dl en el 10,4%. PA sistólica marcador independiente de deterioro de la función renal.
Tozawa <i>et al</i> , 2003 <sup>43</sup>	98.759 individuos de población general japonesa (Okinawa)	17 años	ERCT en el 0,4%. Relación continua de la PA con el riesgo de ERCT.
Vupputuri <i>et al</i> , 2003 <sup>44</sup>	722 varones hipertensos tratados (30% caucásicos)	7 años	El control insuficiente de la PA, fundamentalmente sistólica, predice el deterioro de la función renal.
Fox <i>et al</i> , 2004 <sup>45</sup>	2.585 indiv. caucásicos, población general, función renal normal	18,5 años	ERC en el 9,4%. Se observó relación con la HTA y con los factores de riesgo cardiovascular clásicos.
Hsu <i>et al</i> , 2005 <sup>46</sup> ; Hsu <i>et al</i> , 2009 <sup>47</sup>	316.675 indiv. población general California, función renal normal (69% caucásicos)	25 años	ERCT en el 0,36%. Relación continua de la PA con el riesgo de ERCT, fundamentalmente en afroamericanos.
Reynolds <i>et al</i> , 2007 <sup>48</sup>	158.365 individuos de población general china	8,3 años	Relación continua de la PA con el riesgo de ERCT, fundamentalmente para la PA sistólica.
Nagata <i>et al</i> , 2010 <sup>49</sup>	8.156 individuos de población general japonesa (Hisayama)	Estudio transversal	La prevalencia de ERC aumenta en varones, con pobre control de la PA.

HDFP, Hypertension Detection and Follow-up Program; VA, Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program.

Modificado de Marín *et al*<sup>4</sup>.

Los estudios con mayor número de casos son el análisis retrospectivo del MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*)<sup>40</sup>, y el estudio de Hsu *et al* desarrollado en California<sup>46,47</sup>.

En el estudio del MRFIT se incluyeron 332.544 varones de 35 a 57 años entre 1973 y 1975, el 90% de raza caucásica. Tras 16 años de seguimiento, 814 individuos (0,24%) habían fallecido

## INTRODUCCIÓN

---

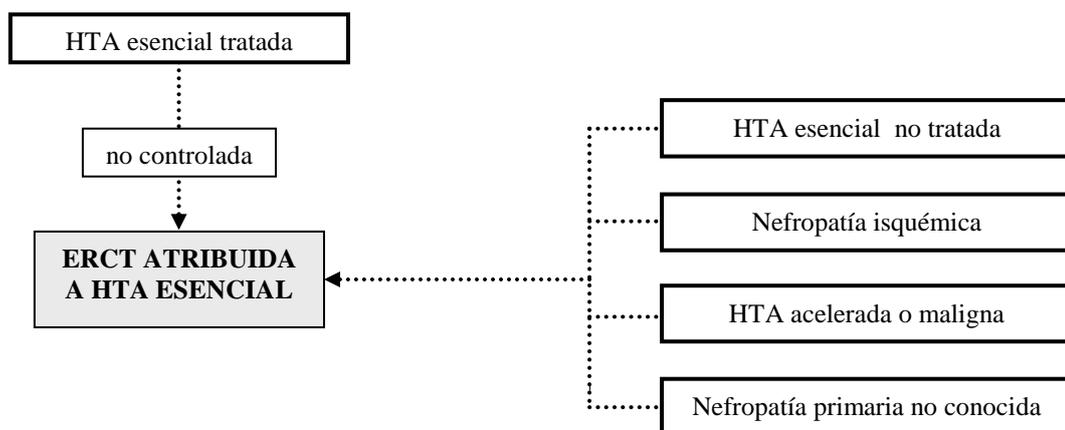
por ERCT o estaban recibiendo TRS (15,6 casos por 100.000 personas/año). La relación entre la PA sistólica y diastólica y la ERCT fue directa e independiente de otros posibles factores, como edad, raza, diabetes, historia de infarto agudo de miocardio (IAM), concentración de colesterol y hábito tabáquico. Además, dicha asociación también se comportó de forma continua según las cifras de PA, de modo que el riesgo relativo de alcanzar ERCT de los varones hipertensos con PA sistólica  $\geq 210$  mmHg y PA diastólica  $\geq 120$  mmHg, en relación con los aquellos con PA óptima ( $< 120/80$  mmHg) fue de 22,1 ( $p < 0,001$ ), mientras que para los hipertensos en estadio I (PA sistólica 140-159 mmHg y/o PA diastólica 90-99 mmHg), fue muy bajo: 3,1 ( $p < 0,001$ ). Al mismo tiempo, se encontró mayor riesgo de desarrollar ERCT con la PA sistólica que con la diastólica, cuando ambas se analizaban en conjunto. Sin embargo, la mayor limitación de este estudio es que no se había descartado inicialmente la presencia de enfermedad renal oculta (sólo se excluyó a los pacientes con creatinina sérica ( $Cr_s$ ) basal  $> 2$  mg/dl), por lo que no se puede asegurar que la HTA fuese la única causa que permitió la disfunción renal posterior<sup>40</sup>.

El estudio de California es el que tiene un mejor diseño metodológico, e incluyó a 316.675 individuos de ambos sexos demandantes de salud (aseguradas con la compañía “*Kaiser Permanente of Northern California*”, que atiende a un tercio de la población adulta del área de San Francisco). Todos tenían determinaciones basales de  $Cr_s$  y analítica de orina con tira reactiva. Sólo se incluyeron los que tenían un  $FGe > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y proteinuria negativa. Se observó una relación directa y continua entre los valores de la PA obtenidos entre 1964 y 1985 y la incidencia de ERCT por todas las causas ( $n=1.149$ ; 14,3 casos por 100.000 personas/año), recogida en el año 2000. Sin embargo, en esta población el 18% eran de raza afroamericana, y se acompañó de una mayor prevalencia de ERCT para cualquier nivel de PA; incluso en individuos normotensos, con PA  $< 120/80$  mmHg, la incidencia ajustada a la edad de ERCT para los sujetos de raza blanca fue de 2,8 casos por 100.000 personas/año, mientras que para los de raza negra fue de 14,0 casos por 100.000 personas/año. Además, la relación entre la HTA y la ERC para la raza negra fue continua, gradual, e independiente de otros factores de riesgo, de forma similar a la relación entre la PA y la enfermedad coronaria o cerebrovascular. No obstante, en la raza blanca la prevalencia es continua y creciente hasta PA de estadio 2 (PA sistólica 160-179 mmHg y/o PA diastólica 100-109 mmHg, según la clasificación del JNC 5-*Fifth Joint National Committee Report Classification*), y luego es una meseta. Si bien sólo en este estudio pudo constatarse de modo inequívoco que no existía ERC previa, parece claro que el valor inicial de la PA y quizá el grado de control actúan a largo plazo como factores predisponentes o aceleradores de la ERC<sup>46</sup>. Por último, se ha publicado el seguimiento de esta población tras 25 años, y se confirma el papel de los factores de riesgo clásicos de ERC, como el sexo masculino, la edad, los niveles de proteinuria, la diabetes mellitus, raza afroamericana, sobrepeso y el nivel de  $Cr_s$  basal, junto con el grado de HTA<sup>47</sup>.

### 3.2. ¿Puede la HTA esencial producir enfermedad renal?:

Los estudios retrospectivos que acabamos de describir no han resuelto todavía el problema de la relación causal entre la HTA esencial y la ERC. Pocos trabajos prospectivos han abordado el tema con pacientes hipertensos esenciales que no tuvieran, inicialmente, disfunción renal ni alteraciones analíticas urinarias. Siewert-Delle *et al* analizaron, prospectivamente, durante 20 años consecutivos la concentración de  $Cr_s$  en 686 varones suecos de raza blanca y edad media (47-55 años), residentes en Göteborg, que habían sido diagnosticados de HTA esencial y que recibían tratamiento (la mayoría con  $\beta$ -bloqueantes y/o con diuréticos tiazídicos). En 61 individuos (8,9%), la  $Cr_s$  aumentó a una cifra mayor de 1,5 mg/dl, pero en 49 se verificó que existía una enfermedad renal de base hasta entonces desconocida. Sólo en 12 enfermos (1,7%), de un rango de edad de entre 66 y 71 años, el incremento de creatinina no pudo ser explicado, pero ninguno de ellos desarrolló enfermedad renal progresiva ni disfunción renal grave, pues el nivel más alto de  $Cr_s$  fue 1,7 mg/dl. La conclusión de este trabajo fue que los pacientes con HTA esencial no maligna, que no tienen nefropatía subyacente y que controlan de forma adecuada su HTA (o incluso subóptima, pues el nivel medio de PA obtenido fue de 154/88 mmHg), no desarrollan ERC progresiva, al menos en raza caucásica<sup>41</sup>.

En resumen, mientras que parece claro que la HTA maligna produce disfunción renal, y que la HTA no controlada acelera la progresión de la misma, no es tan evidente que la HTA esencial tratada pueda producir por sí misma daño renal “de novo”<sup>40, 41, 46, 50</sup>. En los casos en los que esto ocurra, deben buscarse otras etiologías (**figura 4**)<sup>51</sup>. Esta falta de precisión se debe, entre otras cosas, a que los estudios realizados hasta el momento presentan importantes limitaciones metodológicas, como el uso de técnicas poco apropiadas para medir la disfunción renal preexistente y para documentar la progresión de la ERC, la dificultad para excluir otras causas de enfermedad renal primaria, y la escasez de datos prospectivos de gran tamaño muestral<sup>52</sup>.



**Figura 4: Posibles causas de ERCT correcta o incorrectamente atribuidas a la HTA esencial.** Es probable que la HTA esencial tratada y con adecuado control no conduzca a la ERCT. Cuando esto ocurra debe admitirse que otros procesos distintos (lado derecho de la figura) están presentes. Modificado de Ljungman<sup>51</sup>.

### **4. Etiología y fisiopatogénea:**

#### **4. 1. HTA esencial y hemodinámica renal:**

No parece claro que la HTA por sí misma justifique las alteraciones estructurales renales, aunque tradicionalmente se consideró que podría demostrarse una relación causal. Bohle *et al* revisaron 1.177 biopsias renales de sujetos alemanes con HTA esencial; en 755 pacientes con función renal normal, encontraron solamente leves alteraciones sugestivas de nefroesclerosis benigna, como hialinosis arteriolar segmentaria; por el contrario, en 251 individuos, que sí tenía enfermedad renal importante ( $Cr_e$  media  $3,8 \pm 3,1$  mg/dl; proteinuria media  $2,6 \pm 2,5$  g/24 horas), los hallazgos mostraron hialinosis subendotelial preglomerular y glomeruloesclerosis, y en ellos la PA era ligera, pero significativamente más elevada ( $181/109 \pm 38/22$  versus  $198/116 \pm 32/18$  mmHg)<sup>53</sup>. Keller *et al*, compararon los hallazgos de autopsia de 10 individuos caucásicos con HTA esencial (edad 35-59 años) fallecidos tras un accidente, con los de otros 10 individuos normotensos fallecidos de igual modo, de edad, sexo y peso similar; los hipertensos tenían aproximadamente la mitad de glomérulos por riñón ( $702.379$  versus  $1.429.200$ ;  $p < 0,001$ ) y, por el contrario, un volumen glomerular significativamente aumentado ( $6,5 \times 10^{-3}$  mm<sup>3</sup> versus  $2,79 \times 10^{-3}$  mm<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ); además, en el análisis morfológico, se observó mayor arterioesclerosis en los pacientes hipertensos<sup>54</sup>. Sin embargo, Tracy *et al*, verificaron en un estudio con autopsias de 573 personas jóvenes muertas accidentalmente (25-54 años, 71,2% de raza negra), sin enfermedad cardiovascular, una correlación positiva entre la presencia de lesiones arteriolares hialinas a nivel renal y la existencia de lesiones ateromatosas de grandes vasos (arterias coronarias y, sobre todo, aorta), lo que sugiere que el origen de estas lesiones podría estar mediado por otros factores, además de por la HTA<sup>55</sup>. Por último, Rule *et al*, comprobaron en 1.203 biopsias de donantes vivos de riñón, sin enfermedad renal ni comorbilidad cardiovascular (edad  $44 \pm 11$  años, 93% de raza caucásica), que la presencia de nefroesclerosis se incrementa de forma significativa con la edad<sup>13</sup>.

Tradicionalmente se ha confundido la HTA esencial con la nefroesclerosis y ello tiene un controvertido fundamento. Existen diversas teorías acerca de la relación entre las lesiones estructurales renales y la HTA. La más antigua, la de Brenner, establece que un número disminuido de nefronas, como el que se observa en los individuos con bajo peso al nacimiento, aumenta el riesgo de HTA y ERC progresiva, ya que los mecanismos hemodinámicos de adaptación ante la reducción congénita o adquirida de la masa renal reaccionan a la hipoperfusión con vasodilatación preglomerular, y secundariamente hiperfiltración, proteinuria y esclerosis glomerular<sup>56</sup>. Se ha comprobado que los individuos con bajo peso al nacer tienen mayor prevalencia de HTA, y es muy probable que, en concordancia con su menor peso, tengan un número de nefronas disminuido. Esta situación puede favorecer un mayor grado de ultrafiltración por nefrona y, a largo plazo, permitir el desarrollo de glomeruloesclerosis, HTA y

## INTRODUCCIÓN

---

ERC progresiva<sup>57, 58</sup>. De hecho, la reducción congénita del número de nefronas se ha visto en HTA esencial<sup>54</sup>.

Otros autores más recientes han postulado que las lesiones renales podrían preceder a la HTA, y que la nefroesclerosis sería un proceso intrínseco de la microvasculatura renal con pérdida de su autorregulación que se traduciría primariamente o bien en una excesiva vasoconstricción preglomerular<sup>6, 12</sup>, o en una vasodilatación persistente de la arteriola aferente<sup>11, 54</sup>. Al aumentar la presión del ovillo capilar, se produce una hipertrofia funcional de las nefronas que permanecen intactas, con lo que la hiperfiltración e hipertensión glomerular favorecen la expansión mesangial y la esclerosis global del ovillo, con la aparición de proteinuria significativa, que es un factor decisivo en el empeoramiento de la función renal<sup>1</sup>. Probablemente coexistan los dos mecanismos de isquemia glomerular inicial e hiperperfusión posterior<sup>4</sup>. Hill *et al* comparan 22 biopsias renales de pacientes con ERC avanzada etiquetados de nefroesclerosis (86,4% caucásicos, Cr<sub>s</sub> media 3,02 ± 2,22 mg/dl, proteinuria media 3,79 ± 3,04 g/24 horas, rango 0-10 g/24 horas), con 8 piezas de nefrectomía de pacientes ancianos caucásicos normotensos no diabéticos (Cr<sub>s</sub> media 1,54 ± 0,96 mg/dl, con proteinuria negativa o 1 + en la tira reactiva), y defienden que primariamente se produce hialinosis arteriolar, que condiciona pérdida de la autorregulación renal, y vasodilatación de la arteriola aferente (con diferencias significativas en el diámetro de la luz arteriolar), y secundariamente, aumento del flujo arterial, hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis focal y por último global, más evidente en los individuos hipertensos<sup>11, 59</sup>. Por el contrario, Luke postula que, en relación con la hialinosis arteriolar, puede haber glomérulos isquémicos y otros con hiperfiltración<sup>6</sup>. Su hipótesis se basa en que en los pacientes del estudio AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) con una proteinuria < 300 mg/24 horas que recibían Amlodipino se observaba un incremento del FGe, en respuesta a la disminución de la presión preglomerular, efecto no observado en los que tenían una proteinuria > 300 mg/24 horas; propone que esta observación apoya la teoría de que una vasoconstricción preglomerular es la lesión más temprana que se produce en la nefroesclerosis<sup>12</sup>.

De una u otra forma, un flujo plasmático renal crónicamente alterado conduciría a largo plazo a la HTA y a la ERC<sup>60</sup>. Actualmente, tiende a considerarse que la nefroesclerosis es la expresión renal de una disfunción endotelial sistémica<sup>61</sup>. Podría tener el mismo significado clínico que la aterosclerosis en vasos coronarios o cerebrales<sup>3, 4</sup>.

Así mismo, junto a los referidos factores hemodinámicos, es probable que intervengan también alteraciones de tipo metabólico (dislipemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico...) que ya se han descrito en otros tipos de patología vascular. Además, la lesión histológica fundamental, la glomeruloesclerosis, se observa tanto en pacientes obesos, como en aquellos con nefroesclerosis hipertensiva<sup>62</sup>. Se ha sugerido que las vías fisiopatológicas de la

arterioesclerosis y la glomeruloesclerosis son comunes y que los lípidos pueden desempeñar un papel similar en ambas. Las células mesangiales se comportarían como células vasculares musculares lisas capaces de captar lípidos y poner en marcha mecanismos de proliferación celular que favorecen la esclerosis del glomérulo<sup>1,3,4</sup>.

### 4.2. Nefroesclerosis y alteraciones moleculares:

En la patogenia de la nefroesclerosis se han referido en los últimos años diversas alteraciones de base molecular. Es posible que factores de crecimiento y citocinas como el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), así como sustancias vasoconstrictoras con síntesis alterada (endotelina-1 y angiotensina II), predominen sobre otros factores inhibidores y sustancias vasodilatadoras. Tanto en el ámbito experimental como en estudios en humanos se ha verificado el papel fundamental del TGF- $\beta$  en los mecanismos de remodelado vascular y fibrogénesis de la enfermedad renal que intervienen en la progresión de la insuficiencia renal. Los IECA han mostrado un efecto renoprotector que se ha relacionado con su mayor potencia antiproteinúrica derivada de su capacidad para frenar la síntesis de la angiotensina-II, que participa en los mecanismos hemodinámicos (aumento de presión intraglomerular por vasoconstricción en la arteriola eferente) y no hemodinámicos (favorece la sobreexpresión del TGF- $\beta$  a través de los receptores AT<sub>1</sub>). El nivel más importante de TGF- $\beta$  se ha visto en hipertensos de raza negra, que es la población donde se observa la prevalencia mayor de nefroesclerosis. También los hipertensos de raza blanca exhiben niveles más elevados de esta proteína que los normotensos<sup>1,33,34</sup>. Además, un consumo elevado de sal puede ser relevante no sólo para la patogénesis de la HTA esencial, ya que puede aumentar la producción renal de TGF- $\beta$ <sup>6</sup>. Actualmente se están ensayando en modelos animales terapias génicas de bloqueo de la señal intracelular del TGF- $\beta$ , encaminadas a inhibir la fibrosis renal y la inflamación<sup>63,64</sup>.

También es conocido el papel en la homeostasis vascular de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), y se ha comprobado que el déficit del enzima encargado de su síntesis produce HTA y lesiones renales compatibles con nefroesclerosis en ratas<sup>65</sup>.

Existe la teoría de que el paso de hialinosis arteriolar a fibrosis y esclerosis se produce por un cambio en el fenotipo de la célula de músculo liso, que es la principal de la pared arteriolar, y por tanto de vital importancia para la autorregulación del glomérulo. Bockmeyer *et al*, en un estudio con 63 biopsia renales de pacientes con nefroesclerosis benigna, demostraron que existe un cambio de fenotipo de estas células mediante la correlación con diversos marcadores de fibrosis como *smoothelin*, proteína del citoesqueleto específica de estas células<sup>9</sup>.

Así mismo, a través de la disfunción endotelial ya referida, es probable que se favorezca la síntesis de diferentes moléculas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR), cuyo

incremento se asocia con reducciones significativas del filtrado glomerular<sup>66</sup>. La disfunción endotelial difusa puede explicar las estrechas conexiones que se registran en la práctica clínica entre la nefrosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

Tradicionalmente, la relación entre hiperuricemia y ERC en pacientes con HTA esencial ha sido objeto de controversia. Si bien es cierto que hasta el 40% los individuos con gota desarrollan ERC, no lo es menos que casi todos ellos tienen HTA y lesiones de arteriolo y glomeruloesclerosis similares a las observadas en pacientes con nefrosclerosis. Messerli *et al* sugirieron hace muchos años, que el nivel de ácido úrico en pacientes varones con HTA esencial podría ser un indicador de afectación renal por compromiso vascular<sup>67</sup>. Una vez dentro de la célula, el ácido úrico participa en la activación de los factores de transcripción nuclear y en la síntesis de factores profibróticos, que favorecen la proliferación de las células del músculo liso y en la disfunción endotelial<sup>68</sup>.

Por otra parte, se sabe que la ERC se acompaña de un incremento del estrés oxidativo. En modelos de experimentación animales se ha comprobado que la acumulación crónica de proteínas oxidadas es capaz de inducir la expresión de citocinas proinflamatorias, y se cree que las alteraciones hemodinámicas observadas pueden deberse en parte a un metabolismo anormal del óxido nítrico. La rata espontáneamente hipertensa desarrolla una grave glomeruloesclerosis con la edad, y se ha visto que la administración crónica de L-arginina (molécula precursora del óxido nítrico) reduce significativamente el daño glomerular<sup>69</sup>. Además, recientemente Zhou *et al* demostraron que la administración intravenosa de proteínas oxidadas en ratas producía apoptosis de los podocitos y proteinuria, señalando el importante papel del estrés oxidativo a nivel podocitario en la progresión de la glomerulosclerosis<sup>70, 71</sup>. En humanos se ha descrito asociación entre el riesgo cardiovascular y diferentes polimorfismos del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), en relación con niveles bajos de óxido nítrico, tanto en población general, como en pacientes con ERCT<sup>72</sup>.

Por último, también se ha descrito el papel de la pérdida y disfunción podocitaria en la patogénesis de la enfermedad; un trabajo de Wang *et al* demuestra en 41 pacientes chinos con biopsia diagnóstica de nefrosclerosis hipertensiva, una disminución del número total de podocitos y de la expresión intrarrenal de genes de proteínas como la nefrina, la podocina y la sinaptopodina, lo cual además se relaciona con la disminución del FGe, y de forma inversamente proporcional con el grado de fibrosis renal<sup>73</sup>. Además, recientemente se ha observado que en los podocitos de pacientes con glomeruloesclerosis disminuye la expresión de apolipoproteína 1 (APOL1), mientras que aumenta en las arteriolas y arterias de mediano calibre, lo que sugiere que, además de la disfunción podocitaria, puede existir una arteriopatía que contribuya a la patogenia de la enfermedad<sup>74</sup>.

### 4.3. Avances recientes: nefroesclerosis y genética:

Los factores genéticos desempeñan un papel predominante en aproximadamente un tercio de los trastornos crónicos en la edad adulta. Las enfermedades renales hereditarias más conocidas son las monogénicas, por alteración de un solo gen, pero las más frecuentes son las complejas, como las nefropatías asociadas a la HTA, a la diabetes o a las enfermedades autoinmunes. Una variante de la secuencia del ADN en un determinado locus (posición fija en un cromosoma), se denomina alelo. En estas enfermedades consideradas multifactoriales o complejas, se heredan varios alelos de genes diferentes que proporcionan un riesgo genético o predisposición individual a su desarrollo, manifestándose sólo en ciertas condiciones ambientales. Muchos de estos cambios son de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphisms* o SNP) y la mayoría son neutrales, ya que no originan ningún efecto fenotípico. Otros pueden comportarse como factores de riesgo de enfermedad o ser de por sí causa de enfermedad. Cuando un alelo de un determinado locus está presente en más del 1% de la población general se denomina polimorfismo genético. La mayoría de las variaciones alélicas se dan en todas las poblaciones humanas con frecuencias similares, mientras que algunas están restringidas a determinadas poblaciones, pudiendo ser alelos causantes de enfermedades genéticas en grupos específicos de población<sup>75</sup>.

En la búsqueda de los genes responsables de una patología se pueden seguir tres estrategias: los estudios de genes candidatos y los estudios de asociación (*genome-wide association studies*-GWAS), y los rastreos del genoma (*genome wide linkage scan*-GWLS). Los estudios de genes candidatos y los estudios de asociación, se basan en el análisis de genes que juegan un papel conocido en la fisiopatología de la enfermedad; se trata de estudios de casos y controles donde se busca una posible asociación entre variantes alélicas de genes seleccionados *a priori* y el desarrollo de la enfermedad, basándose en la comparación de las frecuencias alélicas en pacientes que desarrollan la patología con estas frecuencias en individuos sin la enfermedad (prueban la asociación entre un alelo y un rasgo). Los estudios de rastreo del genoma se basan en la búsqueda en familiares de la presencia de ligamiento genético para heredar determinadas regiones del genoma y el desarrollo de la enfermedad; son de mayor dificultad, más costosos y precisan mayor consumo de tiempo que el análisis de supuestos genes candidatos, sin embargo generan identificación de localizaciones dentro de los genes aún no conocidas, y su objetivo es determinar por análisis estadístico qué parte de qué cromosomas están vinculados con la enfermedad<sup>76</sup>. La técnica MALD (*mapping by admixture linkage disequilibrium*), es una estrategia de rastreo del genoma útil para detectar genes en poblaciones heterogéneas en las que un grupo ancestral tiene una frecuencia superior de la enfermedad<sup>77</sup>.

Los estudios de asociación de genoma completo han permitido identificar unos 50 locus asociados con la HTA, relacionados con los canales del sodio, las vías de la aldosterona y de las catecolaminas, vasoconstricción e inflamación. Parece que los factores genéticos pueden jugar

un papel importante en la patogenia de la HTA esencial, así como en el desarrollo de enfermedad renal progresiva. El concepto de susceptibilidad genética para el desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva sugiere que la respuesta anómala de la arteriola frente a la HTA estaría genéticamente determinada. Esta posibilidad está apoyada por la observación clínica de que esta nefropatía presenta agregación familiar, ya que, de hecho, en los individuos con historia familiar positiva se multiplica el riesgo de alcanzar la ERCT<sup>77</sup>.

Por todo ello, en los últimos años se están realizando numerosos estudios en busca de la asociación de diversos genes con la aparición de nefropatía.

### **4.3.1. Asociación entre los polimorfismos del gen de la ECA, HTA esencial y nefrosclerosis:**

Algunos trabajos desarrollados hace años verificaron una relación directa entre un polimorfismo del gen de la ECA (enzima conversor de angiotensina), consistente en la inserción-delección (I/D) de 287 pares de bases en el intrón 16, los niveles circulantes de la ECA, y el desarrollo lesión de órgano diana, como HVI en la HTA esencial, y microalbuminuria y nefropatía en la diabetes mellitus<sup>78, 79</sup>.

Posteriormente se demostró relación entre la nefrosclerosis y el genotipo DD del gen de la ECA<sup>80, 81</sup>. El alelo D parece ser predominante en pacientes hipertensos con nefroangiosclerosis y podría ser un marcador de progresión. Fernández-Llama *et al*, verificaron que el genotipo DD era más frecuente en 37 pacientes hipertensos de raza caucásica con biopsia renal compatible con nefrosclerosis benigna ( $Cr_s$  media  $3,69 \pm 0,5$  mg/dl, proteinuria media  $1,97 \pm 0,5$  g/24 horas), que en hipertensos con función renal normal o en la población de control (57%, 33%, y 25% respectivamente,  $p < 0,001$ )<sup>80</sup>. Mallamaci *et al*, encontraron hallazgos similares en 45 hipertensos caucásicos con la enfermedad demostrada histológicamente ( $Cr_s$  media 2,6 mg/dl), también utilizando como grupos control pacientes hipertensos con función renal normal e individuos de población general (alelo D 64%, 54%, y 54%,  $p=0,012$ ,  $p=0,009$  respectivamente, con un efecto dominante)<sup>81</sup>.

Se ha comprobado que el genotipo DD se asocia con aumento de la concentración de ECA a nivel circulante y, secundariamente, con una mayor síntesis de angiotensina II. La angiotensina incrementa la presión intraglomerular y contribuye a la generación de diversos factores de crecimiento que favorecen la hipertrofia celular y el aumento de la matriz mesangial. Aunque la proporción de pacientes incluidos fue pequeña, los estudios se realizaron en raza caucásica, incluyeron soporte histológico y grupos control de hipertensos sin afectación renal y de sujetos de población general. La implicación terapéutica de estos hallazgos apunta a que los individuos con genotipo DD parece que tienen una mejor respuesta al tratamiento con IECA en las nefropatías proteinúricas no diabéticas<sup>82</sup>.

### 4.3.2. Estudios genéticos realizados en individuos afroamericanos con nefroesclerosis:

En Estados Unidos, los estudios genéticos sobre nefroesclerosis se han realizado fundamentalmente en la raza afroamericana, porque la enfermedad es más frecuente y agresiva, aunque en la mayoría de estos estudios el diagnóstico es de nuevo clínico, sin confirmación histológica. Muchos de estos trabajos se han realizado con los participantes en el estudio AASK, en el que se obtuvo una muestra de sangre de todos los pacientes para el análisis del ADN, de cara a la investigación de los factores genéticos que pueden intervenir en la progresión de la enfermedad renal<sup>83</sup>.

En una primera aproximación al tema, en un estudio con 96 pacientes afroamericanos con ERCT etiquetada como de origen hipertensivo, no diabéticos, Dusel *et al* encontraron asociación de diferentes mutaciones en el gen de la podocina (NPHS2), que habitualmente se encuentran en el síndrome nefrótico autosómico recesivo resistente a esteroides y en la GNSF<sup>84</sup>. Otra atractiva línea de investigación ha descrito la asociación de diversos polimorfismos del gen de la Chromogranina A (CHGA) con la nefroesclerosis en raza afroamericana. Se trata de un gen que codifica una proteína liberada por las células cromafines del sistema nervioso simpático que desencadena la secreción de endotelina-1<sup>85, 86</sup>. Salem *et al*, encontraron que en una población de 58 pacientes afroamericanos que habían alcanzado la ERCT atribuida a nefroesclerosis por criterios clínicos (5% diabéticos) dos haplotipos (ATC y TC), eran significativamente más frecuentes que en el grupo control<sup>85</sup>. También se ha intentado relacionar la nefroesclerosis hipertensiva con polimorfismos genéticos de diversos receptores del sistema nervioso simpático; Chen *et al* demuestran en 580 participantes del AASK que el descenso de FGe y la progresión de la ERC se relacionan con diferentes polimorfismos del gen que codifica el receptor  $\beta$ 2-adrenérgico (ADRB2)<sup>87</sup>.

Utilizando una muestra de 164 pacientes afroamericanos con nefroesclerosis del estudio AASK, se ha publicado un estudio que demuestra asociación con el alelo C del polimorfismo T16090C del citocromo P450 3A4, con una mejor respuesta antihipertensivo al Amlodipino, lo que puede plantear aplicaciones futuras a la hora de individualizar los tratamientos<sup>88</sup>.

En base a la asociación que se conoce entre los niveles de la PCR y la ERC, Hung *et al*, en un estudio con 642 pacientes afroamericanos con ERC, de nuevo participantes del AASK, encuentran asociación del genotipo rs2808630\_GG del gen que codifica la PCR con la progresión de la ERC (definido como reducción a la mitad del FGe, ERCT o muerte) ( $p=0,002$ ), y además con la ausencia de respuesta al tratamiento con IECA ( $p=0,03$ )<sup>89</sup>.

Por último, se ha descrito asociación entre los polimorfismos del gen MTHFR de la metiltetrahidrofolato reductasa (que se ha relacionado con los niveles de homocisteína y el riesgo cardiovascular), y el deterioro de la función renal en los individuos con nefroesclerosis hipertensiva del AASK. Pero además, lo que es más interesante, es que también se ha encontrado esa asociación en una población de 1.333 veteranos hipertensos sin enfermedad

renal (68,2% raza caucásica, 95,3% varones, Cr<sub>s</sub> media  $1,09 \pm 0,31$  mg/dl), seguidos durante 4,5 años, ya que aquellos homocigotos para el polimorfismo A1298C (que en el AASK eran los que sufrían un mayor deterioro de la función renal), tenían el FGe basal significativamente más bajo que el resto ( $p=0,023$ , y  $p=0,0041$ , respectivamente para cada población)<sup>90</sup>.

Sin embargo, la mayoría de los estudios genéticos realizados durante los últimos años en pacientes con nefroesclerosis, tratan de buscar asociación con diversos polimorfismos del gen MYH9 (*myosin heavy chain 9*), lo que ha supuesto una nueva aproximación a la etiopatogenia de la enfermedad.

### **4.3.3. Asociación entre los polimorfismos del gen MYH9 y nefroesclerosis:**

El gen MYH9 está situado en el cromosoma 22, y codifica la cadena pesada de una proteína no muscular de la miosina IIA, con importante implicación en la motilidad del podocito. Estas mutaciones conducen a la ERC, parece que en ausencia de HTA, por lesión de la barrera de filtración producida por alteraciones en el citoesqueleto y disfunción podocitaria<sup>91</sup>. La mayoría de los trabajos se han centrado en el estudio de este gen, en parte porque también se ha relacionado con nefropatías poco frecuentes de herencia mendeliana<sup>92</sup>. Incluso se ha demostrado en modelos animales que su ausencia específica en los podocitos predispone a la nefropatía por adriamicina, que sería un tipo de GNSF inducido por drogas<sup>93</sup>.

Otros trabajos más recientes, han relacionado el desarrollo de ERCT en afroamericanos no diabéticos, incluso con mayor fuerza de asociación, con diversos polimorfismos del gen vecino APOL1 (G1 y G2)<sup>94-97</sup>, situado en el mismo cromosoma (*región MYH9-APOL1*). El APOL1 participa en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) provocando menor concentración de estas partículas en sangre<sup>98</sup>. Este hallazgo es una de las asociaciones genéticas más importantes implicadas con enfermedades humanas complejas. Genovese *et al* demostraron que los individuos que heredan los dos alelos de riesgo (G1+G1, G1+G2, G2+G2), tienen una probabilidad 10,5 veces mayor de desarrollar GNSF, pero además la nefroesclerosis hipertensiva también está fuertemente asociada (OR 7,3;  $p=10^{-63}$ )<sup>99</sup>, lo que finalmente también se ha confirmado en los individuos seleccionados del AASK<sup>100</sup>. Sin embargo, estas variantes están ausentes en los individuos caucásicos. El APOL1 codifica unas proteínas séricas que lisan los tripanosomas, y al tratarse de un gen relacionado con resistencia al *Trypanosoma brucei rhodesiense*, responsable de la “enfermedad del sueño”, esta situación no se da en los individuos de raza blanca. Por eso se especula con que la evolución de un factor de supervivencia crítico en África puede haber contribuido a las alta incidencia de ERC observada en los afroamericanos, algo similar a lo que ocurre con la anemia falciforme y la malaria (el hecho de ser heterocigoto para estas variantes del gen resulta una ventaja, mientras que los homocigotos padecen la enfermedad renal)<sup>74, 99, 101</sup>.

**Tabla 2: Principales estudios sobre los polimorfismos del gen MYH9 y nefropatía.**

AUTORES, REVISTA Y AÑO	N	TIPO DE PACIENTES	RESULTADOS
<b>Kao et al</b> , Nat Genet 2008 <sup>102</sup>	1.372 casos ERCT, 806 controles	Individuos <b>afroamericanos</b>	Asociación con <b>ERCT en todos los individuos no diabéticos</b> (nefroesclerosis, GNSF idiopática, y asociada al VIH)
<b>Kopp et al</b> , Nat Genet 2008 <sup>103</sup>	891 casos ERC, 1.024 controles	1.569 individuos <b>afroamericanos</b> y 346 <b>caucásicos</b>	Asociación en <b>afroamericanos</b> con <b>GNSF idiopática, secundaria a VIH, y nefroesclerosis</b> , no en diabetes.
<b>Freedman et al</b> , Kidney Int 2009 <sup>104</sup>	871 casos ERCT no DM, 948 controles	Individuos <b>afroamericanos</b> no diabéticos	Asociación con <b>ERCT en todos los individuos</b> , y del haplotipo E1 en <b>nefroesclerosis hipertensiva</b> .
<b>Freedman et al</b> , Am J Nephrol 2009 <sup>105</sup>	2.903 individuos (estudio HyperGEN)	<b>Hipertensos esenciales</b> sin enfermedad renal, 50% afroamericanos	Asociación del haplotipo E1 y la presencia de <b>microalbuminuria en individuos afroamericanos</b> .
<b>Freedman et al</b> , Nephrol Dial Transplant 2009 <sup>106</sup>	751 ERCT + DM, 227 DM sin enf. renal, 925 controles	Individuos <b>afroamericanos</b>	Asociación con <b>ERCT</b> en diabéticos. La relación no parece clara porque no existe confirmación histológica.
<b>Nelson et al</b> , Hum Mol Genet 2010 <sup>107</sup>	937 casos ERCT, 1559 controles	Individuos <b>afroamericanos</b> no diabéticos	Los alelos rs2413396 y rs5750250 poseen de forma combinada el <b>mayor poder predictivo</b> .
<b>Pattaro et al</b> , Kidney Int 2009 <sup>108</sup>	2.859 individuos	Individuos <b> europeos sin enfermedad renal</b>	Asociación con los niveles de <b>Cr<sub>2</sub></b> , fundamentalmente en <b>no diabéticos</b> .
<b>Behar et al</b> , Hum Mol Genet 2010 <sup>109</sup>	977 casos ERCT, 448 controles	Individuos <b>afroamericanos</b> y de origen <b>hispano</b>	Asociación con <b>ERCT en individuos no diabéticos</b> . La población presenta diversos grados de ascendencia africana.
<b>Franceschini et al</b> , Human Genetics 2010 <sup>110</sup>	1.119 <b>indios americanos</b>	48% HTA, 37% diabetes mellitus, 12% ERC	<b>No se encontró asociación significativa</b> con la presencia de ERC o microalbuminuria.
<b>O'Seaghdha et al</b> , Human Molecular Genetics 2011 <sup>111</sup>	13.133 participantes en los estudios FHS y ARIC	Individuos de origen <b>caucásico</b>	Asociación del rs4821480 con <b>ERC en individuos no diabéticos</b> , aunque con baja frecuencia del alelo de riesgo.
<b>Cooke et al</b> , Nephrol Dial Transplant 2012 <sup>112</sup>	536 ERCT + DM, 467 DM sin enf. renal, 960 controles	Individuos <b>americanos de origen europeo</b>	Asociación del haplotipo E1 con <b>ERCT en diabéticos</b> . <b>Baja frecuencia y menor potencia</b> que en afroamericanos.
<b>McKnight et al</b> , Nephrol Dial Transplant 2012 <sup>113</sup>	921 ERC DM, 574 ERCT, 2422 controles	Individuos de origen <b>caucásico</b>	<b>No se encontró asociación</b> para ninguno de los polimorfismos estudiados.
<b>Lipkowitz et al</b> , Kidney Int 2012 <sup>100</sup>	675 participantes en el estudio AASK, 618 controles	Individuos <b>afroamericanos con ERC 2<sup>ra</sup> a nefroesclerosis</b>	Fuerte <b>asociación</b> de alelos G1 y G2 del APOL1 y haplotipo E1 del MYH9 con la <b>nefropatía, la proteinuria y la progresión</b> de la ERC.

GNSF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; DM, diabetes mellitus; FHS, Framingham Heart Study; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; AASK, African American Study of Kidney Disease and Hypertension.

## INTRODUCCIÓN

---

Los estudios de mejor diseño y mayor tamaño muestral se realizaron principalmente en individuos de ascendencia africana. Trabajos más recientes tratan de buscar una aproximación en otras razas, fundamentalmente la caucásica, donde la patogenia de la enfermedad está todavía plagada de incógnitas. Parece que en afroamericanos la fuerza de asociación es mayor con el gen APOL1<sup>94, 100</sup>, sin embargo, dado que este gen está ausente en caucásicos, realizamos la revisión de la bibliografía centrados en el MYH9 y su asociación con la enfermedad renal, fundamentalmente la GNSF idiopática, la forma colapsante secundaria a la infección por el VIH, y la nefrosclerosis hipertensiva. (tabla 2).

La aplicación de nuevos métodos, como la técnica MALD, en los estudios genéticos, han supuesto una revolución en la patogenia de muchas enfermedades. En el tema que nos ocupa, los primeros trabajos que utilizaron esta tecnología son los de Kao *et al*<sup>102</sup>, y Kopp *et al*<sup>103</sup>.

El estudio de Kao *et al* se realizó en 1.372 pacientes con ERCT de  $53 \pm 13$  años, 53% varones, y 806 controles sin enfermedad renal de  $46 \pm 12$  años, 39% varones. Todos ellos eran afroamericanos. La etiología de la ERC era diversa: el 51% de los pacientes eran diabéticos, el 25% (347 individuos) se etiquetaron de nefrosclerosis hipertensiva (con o sin biopsia renal), el 6% tenían el diagnóstico de GNSF, el 5% de nefropatía secundaria a VIH, y el 12% se atribuyó a otras causas. El trabajo reveló una intensa relación entre algunos polimorfismos del gen MYH9 y la presencia de ERCT en todos los individuos no diabéticos, y en particular con aquellos con ERC secundaria a nefrosclerosis hipertensiva, GNSF, y nefropatía secundaria a VIH, frente a los controles sin nefropatía<sup>102</sup>.

El estudio de Kopp *et al* incluyó 891 casos con ERC no relacionados entre sí con 1.024 controles sin enfermedad renal. La mayoría de los individuos reclutados eran de raza negra (1.569 afroamericanos frente a 346 caucásicos). La etiología de la ERC también era variada: 366 casos con GNSF idiopática o secundaria a VIH (diagnosticados mediante biopsia renal), 241 casos con ERC secundaria a nefrosclerosis hipertensiva (diagnóstico clínico), y 284 casos con ERC secundaria a nefropatía diabética (diagnóstico clínico). La edad, el sexo y la serología para VIH fueron similares para casos y controles. En el mapeo genético (realizado en 190 casos con GNSF y 222 controles), se demostró una fuerte asociación de múltiples polimorfismos del gen MYH9 con la presencia de GNSF de origen idiopático o secundaria a infección por VIH en individuos afroamericanos (OR=5,0;  $p < 0,0001$ ), aunque no se encontró relación con la progresión a ERCT. También se demostró asociación significativa con la ERC secundaria a nefrosclerosis hipertensiva (OR=2,2;  $p < 0,0001$ ), pero no en la nefropatía diabética. El haplotipo Extended-1 (E1), consistente en los polimorfismos rs4821480, rs2032487, rs4821481 y rs3752462, fue el más frecuente en casos y controles<sup>103</sup>.

Siguiendo con la misma línea de investigación, se publicó un trabajo similar de Freedman *et al* que incluyó 871 casos con ERCT no diabéticos de  $53 \pm 15$  años, 56% varones, y 948 controles

sin enfermedad renal de  $49 \pm 12$  años, 43% varones, de los que además un 34% de los mismos eran hipertensos. Todos eran afroamericanos, no diabéticos, y no relacionados entre sí. De nuevo la etiología de la ERC se debía a diferentes causas, si bien en este trabajo, la mayoría eran atribuidas a nefropatía hipertensiva, aunque sin confirmación histológica como en los estudios previos: 696 individuos con nefroesclerosis frente a 80 diagnosticados de glomerulonefritis crónica, 15 de GNSF, 20 de nefropatía secundaria a VIH, 25 de nefropatía lúpica y 35 con ERC secundaria a otras causas. Se demostró asociación significativa de 14 de los 15 polimorfismos del gen MYH9 estudiados con ERCT en todos los individuos ( $OR=2,38$ ;  $p<0,0001$ ), y de 13 polimorfismos y del haplotipo E1 con la secundaria a nefroesclerosis ( $OR=2,23$ ;  $p<0,0001$ ). Sin embargo, no todos los individuos homocigotos para los alelos de riesgo del MYH9 desarrollaron la enfermedad, lo cual indica la presencia de otros factores, ambientales o de interacción con otros genes, que se añaden a la susceptibilidad genética individual<sup>104</sup>.

Nelson *et al* chequearon recientemente todos los polimorfismos del gen MYH9 en 937 casos con ERCT y 1.559 controles sin enfermedad renal. Todos los individuos eran afroamericanos y ninguno era diabético. La etiología de la ERC era de 188 casos con GNSF idiopática y 53 secundaria a VIH (diagnosticados mediante biopsia renal), y 696 casos con ERC secundaria a nefroesclerosis hipertensiva (diagnóstico clínico). Determinaron que la mayor fuerza de asociación se sitúa en los intrones 13, 14 y 15 del cromosoma 22, donde se codifican los alelos de riesgo rs2413396 y rs5750250. Parece que estos alelos tienen el mayor poder predictivo, con alta sensibilidad y especificidad, y si se identifican de forma combinada tienen el mayor área bajo la curva en las ROC (*Receiver operating characteristic-Curvas de rendimiento diagnóstico*) para intentar establecer el riesgo genético, que resulta de 0,8, 0,73 y 0,65 para la nefropatía secundaria al VIH, la GNSF y la nefroesclerosis hipertensiva respectivamente. Proponen que estos dos alelos suponen el test más potente para determinar la susceptibilidad genética en estas enfermedades renales<sup>107</sup>.

Por otra parte, Freedman *et al* también ha chequeado la presencia de estos polimorfismos en el estudio HyperGEN, que contó con 2.903 individuos hipertensos esenciales sin enfermedad renal (50% afroamericanos, 50% caucásicos), diagnosticados antes de los 60 años, pertenecientes a familias con más de un miembro afectado. Se demostró asociación entre el haplotipo E1 del MYH9 y la presencia de microalbuminuria en los 1.458 hipertensos esenciales afroamericanos participantes ( $p=0,013$ ), aunque la fuerza de la asociación es más débil que en los sujetos con GNSF y ERCT. Además, se constató que la PA media y la microalbuminuria fueron mayores en los afroamericanos que en los pacientes de origen caucásico ( $94,1 \pm 12,1$  versus  $87,4 \pm 12,7$  mmHg, y  $76,8 \pm 394,5$  versus  $20,3 \pm 119,9$  mg/g, respectivamente,  $p<0,0001$  para ambos). No se encontró asociación significativa con los polimorfismos estudiados y la microalbuminuria en individuos caucásicos, ni con el FGe en

## INTRODUCCIÓN

---

ambos grupos<sup>105</sup>. En esta misma línea, recientemente el mismo grupo ha documentado la presencia de asociación de los alelos de riesgo del gen APOL1 en el análisis multivariante con la proteinuria y con el FGe, en 786 individuos afroamericanos emparentados con pacientes con ERCT no diabéticos, con lo que parece que se confirma que estas variantes genéticas también pueden estar asociadas con formas leves de enfermedad renal<sup>114</sup>.

Complicando más el tema, se ha encontrado asociación del citado gen en 751 pacientes de raza negra diabéticos con ERCT de  $60 \pm 10$  años, 38% varones (diagnóstico clínico, sin biopsia renal), frente a 227 controles diabéticos sin enfermedad renal, de  $59 \pm 11$  años, 37% varones, y 925 controles sanos, de  $49 \pm 12$  años, 43% varones. Todos ellos eran individuos no relacionados, aunque nacidos en la misma zona. Se demostró asociación significativa de varios polimorfismos del MYH9 y del haplotipo E1 (OR=1,27; p=0,021), con la presencia de ERCT en los individuos diabéticos frente a los controles sanos, y de 3 polimorfismos del haplotipo E1 en individuos diabéticos con ERCT frente a aquellos sin enfermedad renal (OR=1,38-1,40; p=0,048). Sin embargo no está clara la relación con el desarrollo de nefropatía diabética porque no existe confirmación histológica, e incluso se ha sugerido podría coincidir dicha enfermedad renal secundaria a la diabetes mellitus con la nefropatía relacionada con polimorfismos de MYH9 de base<sup>106</sup>.

Finalmente, y para confirmar la hipótesis de la presencia de asociación entre este gen y la nefrosclerosis en individuos afroamericanos, Lipkowitz *et al* han comunicado los últimos datos del estudio AASK, el mayor realizado con pacientes seleccionados con nefrosclerosis hipertensiva mediante criterios clínicos. Se genotiparon 675 pacientes pertenecientes al AASK, y se compararon sus genotipos con los de 618 controles de raza negra sin enfermedad renal. El 41,7% de 410 controles analizados eran hipertensos. Se demostró mayor fuerza de asociación con el polimorfismo G1 del gen APOL1, aunque también se encontró asociación estadísticamente significativa con diversos polimorfismos del MYH9 y la presencia de nefropatía, incluso en el modelo multivariante (OR 1,3; 95% IC 1,00-1,69; p=4,7<sup>-2</sup> para el polimorfismo rs4821481 del haplotipo E1, tras ajustar para los alelos G1-G2 del APOL1). Además, el riesgo se incrementó en los pacientes con ERC más grave, definida como aquellos con mayor Cr<sub>s</sub> y con mayor proteinuria, y la progresión de la ERC no se modificó en los individuos portadores de los genotipos de riesgo en los tres brazos de tratamiento del estudio (IECA, betabloqueante, calcioantagonista), ni con los objetivos de control de presión arterial. Todo ello parece que confirma la relación de estos polimorfismos con la nefrosclerosis hipertensiva en individuos afroamericanos<sup>100</sup>.

La presencia de estos polimorfismos del gen MYH9 en pacientes con nefropatía también ha sido analizada en otros grupos étnicos.

Behar *et al* realizaron recientemente un estudio con individuos de origen hispano en Estados Unidos, de los cuales la mayoría eran procedentes del área del Caribe (República Dominicana y

## INTRODUCCIÓN

---

Puerto Rico). Se incluyeron 977 casos con ERCT (223 hispanos, 754 afroamericanos) y 448 controles no relacionados sin enfermedad renal (308 hispanos, 140 afroamericanos). El 55,4% de los casos eran diabéticos, y 366 individuos estaban etiquetados de nefrosclerosis hipertensiva (pero sólo un 7,1% eran confirmados mediante biopsia renal). El 81% de los controles eran hipertensos. Como en los estudios previos, este trabajo demostró asociación significativa de 3 polimorfismos del haplotipo E1 con la presencia de ERCT en los individuos no diabéticos. Sin embargo, los propios autores restan validez a este hallazgo en individuos hispanos porque la población estudiada presenta diversos grados de ascendencia africana<sup>109</sup>.

Por otra parte, Franceschini *et al*, chequearon la asociación de los polimorfismos del gen MYH9 con la nefrosclerosis hipertensiva en 1.119 indios americanos no relacionados de  $53 \pm 15$  años, 36% varones, procedentes de Arizona, Dakota del Norte y del Sur y Oklahoma, de características variopintas: un 48% eran hipertensos, un 37% diabéticos y un 12% presentaban ERC (definida como un FGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o necesidad de TRS, sin estudio histológico). En este grupo étnico no se encontró asociación significativa de diversos polimorfismos del gen MYH9 con la presencia de ERC o microalbuminuria, para todos los individuos, tanto en los diabéticos como no diabéticos<sup>110</sup>.

En raza caucásica apenas hay trabajos que verifiquen si estos u otros polimorfismos del MYH9 pudiesen estar implicados en el desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva. Además, las escasas publicaciones realizadas en estos individuos recogen fundamentalmente datos de estudios poblacionales, ya que aun no se han analizado muestras de pacientes caucásicos seleccionados, con ERC secundaria a nefrosclerosis.

En una primera aproximación, el grupo de Pattaro *et al* encontró asociación de dicho gen con los niveles de Cr<sub>s</sub> en 2.859 individuos europeos sin enfermedad renal, procedentes de tres poblaciones diferentes de Italia, Holanda y Croacia, fundamentalmente en individuos no diabéticos ( $p=0,0089$ ). En cualquier caso, el fenotipo que define la Cr<sub>s</sub> presenta una herencia poligénica y compleja, y los genes relacionados con la función renal mostraron gran heterogeneidad<sup>108</sup>.

O'Seaghdha *et al*, encontraron asociación del polimorfismo rs4821480 del MYH9 con el desarrollo de ERC (definida como FGe  $< 60$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) en 13.133 individuos de origen caucásico procedentes de los estudios de Framingham y ARIC. La fuerza de asociación fue mayor en los pacientes no diabéticos (OR=1,44;  $p=0,001$ ), aunque la frecuencia del alelo de riesgo fue mucho menor a la observada en afroamericanos (4% frente a 60% aproximadamente). En este estudio, también se chequeó la presencia de diversos polimorfismos del gen vecino APOL1, pero se comprobó que efectivamente están ausentes en individuos caucásicos<sup>111</sup>.

Cooke *et al*, han estudiado la presencia de diversos polimorfismos del gen en población diabética de origen caucásico no relacionada. Chequearon 15 polimorfismos del MYH9 en

1.963 individuos americanos de origen europeo, de ellos, 536 eran diabéticos tipo 2 con ERCT (diagnóstico clínico) de  $65,6 \pm 10,5$  años, 49,6% varones, y el resto actuaron como controles, 467 diabéticos sin nefropatía, de  $63,0 \pm 9,2$  años, 43,7% varones, y 960 sanos, de  $53,0 \pm 14,7$  años, 35,5% varones. Se demostró asociación significativa del haplotipo E1 con la presencia de ERCT en diabéticos de origen caucásico frente a todos los controles (diabéticos y no diabéticos) (OR=1,41-3,72;  $p=0,017-0,035$ ), y con mayor fuerza en 3 de los 4 polimorfismos pertenecientes a dicho haplotipo (rs4821480, rs2032487 y rs4281481) frente a los controles diabéticos sin nefropatía (OR=6,07-6,14;  $p=0,053-0,055$ ). En cualquier caso, el trabajo hace referencia a la baja frecuencia con la que se observan los alelos de riesgo del gen MYH9 en individuos de origen caucásico, y a la dificultad de su detección por ese motivo (sólo un 10,26% de los casos con ERCT tenían una copia del haplotipo de riesgo E1, y un 1,31% tenían los dos alelos). Atribuyen a este efecto el hecho de que ellos sí hayan demostrado asociación de diversos polimorfismos del MYH9 en ERCT secundaria a nefropatía diabética, aunque claramente la potencia estadística para un modelo recesivo es mucho menor al encontrado en la nefropatía hipertensiva en individuos afroamericanos<sup>112</sup>.

Finalmente, McKnight *et al* no han encontrado asociación de estos polimorfismos en una población británica de 1.495 pacientes con ERC de diferentes etiologías, si bien sólo la tercera parte habían alcanzado la ERCT, y dos tercios eran diabéticos, predominando la diabetes tipo 1. Los autores justifican este hallazgo con diferencias metodológicas con los estudios previos<sup>111, 112</sup>, fundamentalmente los pocos pacientes que habían progresado a ERCT, cuando la nefropatía relacionada con el MYH9 parece que se asocia a variantes más agresivas de la enfermedad<sup>113</sup>.

En nuestro país, no se ha realizado ningún estudio hasta la fecha que relacione este gen con la enfermedad renal, solamente se han realizado dos aproximaciones en población general. En un primer lugar, se ha estudiado la prevalencia del polimorfismo rs3752462 del MYH9 en una muestra de 150 personas de población general de una localidad de Orense, de edad avanzada y función renal normal (edad media 72,63 años, FGe medio 81,32 ml/min), y se ha comunicado que el genotipo homocigoto GG parece que puede tener un efecto protector de la función renal independiente de la edad ( $p=0,07$ )<sup>115</sup>. Por último, recientemente el mismo laboratorio ha demostrado que existe una relación independiente entre ese mismo polimorfismo y la presencia de un FGe  $< 60$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, en una muestra de población general asturiana de 592 individuos, también de edad avanzada, y con elevado riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad renal conocida previamente<sup>116</sup>.

Además, se sabe que el gen MYH9 está relacionado con una rara enfermedad renal asociada a macrotrombocitopatía, y en una serie de entidades poco frecuentes que se transmiten mediante herencia mendeliana (autosómica dominante), conocidas como “*MYH9-related disorders*”, que

incluyen la Anomalía de May-Hegglin, y los Síndromes de Sebastian, Epstein y Fechtner, que en muchos casos cursan con presencia de nefropatía<sup>92</sup>.

Tras todas las evidencias descritas, una nueva y atrevida hipótesis afirma que los polimorfismos de este gen serían marcadores de enfermedades renales diversas, que tal vez se agrupen en un mismo grupo histológico, el de la GNSF y cualquiera de sus variantes, como la nefroesclerosis, que sería una enfermedad primitiva renal emparentada con la GNSF idiopática y con la colapsante observada en el VIH<sup>100, 117</sup>.

Por ello, se ha estudiado la presencia de estos polimorfismos en otras enfermedades, y se han documentado casos de nefropatía por depósito de C1q, que cursan con síndrome nefrótico y rápida progresión a ERCT, en individuos portadores del genotipo de riesgo del MYH9<sup>118</sup>. Por el contrario, parece que no se ha encontrado relación con la nefropatía IgA, pero sí con su progresión a ERCT<sup>95, 119</sup>. Además, y para crear mayor confusión, ni todos los casos de nefroesclerosis están asociados con haplotipos del MYH9<sup>120</sup>, ni todos los individuos con los alelos de riesgo desarrollan nefropatía<sup>114</sup>. (**tabla 3**).

**Tabla 3: Enfermedades asociadas en portadores de los alelos de riesgo del gen MYH9.**

---

**1 – Fenotipo normal<sup>1</sup>**

Presión arterial normal  
Función renal normal  
Normoalbuminuria

**2 – ERC asociada a HTA<sup>2</sup>**

Nefroesclerosis hipertensiva  
GNSF idiopática  
Nefropatía asociada al VIH  
Nefropatía colapsante C1q

**3 – “Síndrome MYH9” (MYH9-RD)<sup>3</sup>**

Macrotrombocitopenia autosómica dominante (Anomalía de May-Hegglin)  
Síndrome de Sebastian  
Síndrome de Epstein  
Síndrome de Fechtner

---

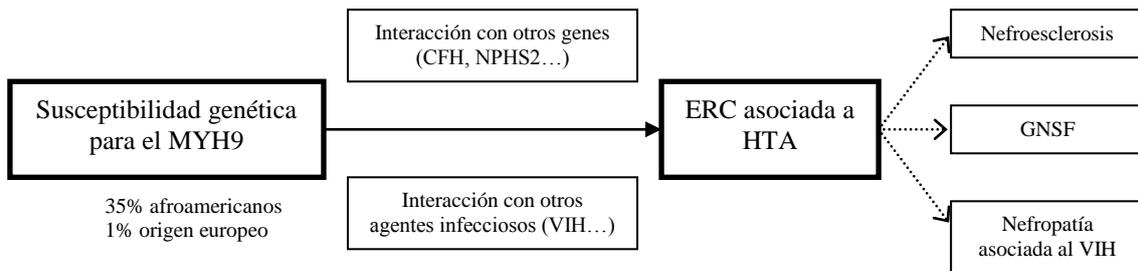
*GNSF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. MYH9-RD: “MYH9 related-disease”  
<sup>1</sup>Ausencia de factores ambientales desencadenantes, presencia de alelos protectores. <sup>2</sup>Probablemente se precise además la interacción con otros genes, y con factores ambientales-infecciosos (VIH, virus BK, parvovirus B19...). <sup>3</sup>Herencia autosómica dominante. En muchos casos cursan con presencia de nefropatía hereditaria, cuerpos de inclusión citoplasmáticos en leucocitos, sordera o catarata.*

Sin embargo, está abierta la polémica porque en individuos de raza negra, los estudios más recientes mostraron mayor fuerza de asociación de los alelos del APOL1 con la enfermedad renal, y se ha sugerido que el gen vecino MYH9 señalado previamente podría ser tan solo un marcador centinela<sup>94, 99</sup>. No obstante, en el reciente trabajo publicado con los pacientes del

AASK, la asociación de los polimorfismos del MYH9, aunque más débil, permanece tras el ajuste en el análisis multivariante con los alelos del APOL1<sup>100</sup>, y también existen datos de que el MYH9 puede tener un papel independiente de riesgo de ERC en otras poblaciones<sup>111, 112, 121</sup>. Además parece estar más claramente relacionado con la disfunción podocitaria, mecanismo propuesto en la patogenia de la enfermedad<sup>122, 123</sup>. Por otra parte, los alelos de riesgo del gen MYH9 son mucho menos comunes en los individuos de origen europeo, ya que sólo el 1% de la población americana de origen europeo, frente al 35% de los afroamericanos son homocigotos para el haplotipo de riesgo E-1<sup>124</sup>. Por ello, no sabemos si la nefroesclerosis que se describe en la raza afroamericana con un apoyo histológico de GNSF, valores de proteinuria importantes y alteraciones en los genes MYH9-APOL1, es el mismo tipo de proceso que el que se observa más habitualmente en la raza caucásica: pacientes de edad avanzada, comorbilidad vascular importante, proteinuria mínima y progresión infrecuente de la ERC; cabe la posibilidad de que este proceso fuese simplemente una magnificación del envejecimiento renal. Asimismo, en afroamericanos, el control de la HTA no logra frenar la progresión, mientras que en raza blanca parece más eficaz, por lo que se especula que la terapéutica de la nefroesclerosis hipertensiva debe abordarse con otra perspectiva que no sólo incluya el bloqueo del SRA y el control estricto de la PA<sup>77, 91, 125</sup>. Por su proximidad en el genoma, es difícil determinar la contribución de estos genes a la susceptibilidad a la enfermedad renal, aunque tras las últimas evidencias parece que ambos puedan contribuir<sup>100, 123</sup>.

Por último, recientemente se ha realizado un trabajo con 60 pacientes diagnosticados de nefropatía secundaria a VIH confirmada por biopsia, en el que no se encontraron diferencias clínicas (definidas como progresión a ERCT y mortalidad), ni morfológicas en función de que tuvieran o no los alelos de riesgo del APOL1, con lo que los autores concluyen que, a pesar de que la mayoría de pacientes afroamericanos con nefropatía asociada al VIH tienen 2 alelos de riesgo de este gen, otros factores desconocidos pueden provocar la enfermedad en aquellos sin el genotipo de riesgo<sup>126</sup>. Paralelamente, en el trabajo de Freedman *et al* con familiares de primer grado de pacientes afroamericanos con ERCT no diabéticos, un 21% de los individuos estudiados que no eran portadores del genotipo de riesgo, tenían nefropatía subclínica (definida por la presencia de microalbuminuria), lo que también refleja la acción de otros factores de riesgo<sup>114</sup>. Tal vez las diferencias étnicas en la frecuencia de los genotipos, junto con la actuación de otros factores secundarios (“*second hits*”), ya sea actuación de factores ambientales (drogas...)<sup>93</sup>, otros genes que puedan interactuar (como el del factor H del complemento-CFH, o el de la podocina-NPHS2)<sup>127, 128</sup>, o agentes infecciosos (como el VIH, el virus BK, el parvovirus B-19...), puedan explicar gran parte del exceso del riesgo de alcanzar la ERCT observada en afroamericanos no diabéticos, y nuevas aproximaciones a la patogenia de la enfermedad (figura 5)<sup>102-104, 124</sup>.

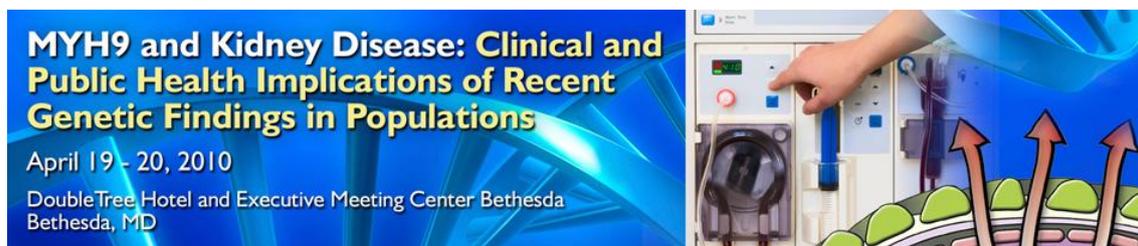
## INTRODUCCIÓN



CFH: gen del factor H del complemento. NPHS2: gen de la podocina. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Figura 5: Patogénesis propuesta para la nefropatía asociada al gen MYH9.** Modificado de Bostrom & Freedman<sup>124</sup>.

En cuanto a las implicaciones de estos hallazgos, se estima que puede existir asociación con los polimorfismos de los genes MYH9 y APOL1 en un 43% de los individuos afroamericanos que progresan a ERCT<sup>129</sup>, y se han descrito, siempre en raza negra, diferentes genotipos relacionados con una edad más temprana de inicio de la diálisis en individuos no diabéticos<sup>130</sup>, pudiendo incluso influir en el pronóstico del paciente en tratamiento en diálisis y trasplante<sup>131</sup>. Parece que la supervivencia de los trasplantes renales podría ser menor si el donante es portador de los alelos de riesgo<sup>132</sup>, y también se ha comunicado un caso de recidiva de síndrome nefrótico tras el trasplante de un receptor afroamericano con una GNSF y el haplotipo E1 del MYH9, al que se le implantó un riñón de un donante también afroamericano con una GNSF asintomática de base y genotipo de riesgo, mientras que el otro riñón no sufrió recidiva en una receptora de origen caucásico que no era portadora de esos polimorfismos. Ello sugiere que se puede producir una interacción donante-receptor si ambos poseen alelos de riesgo que la favorezca<sup>133</sup>. Por todo ello, se está investigando intensamente en este campo, e intentando buscar cuáles son los polimorfismos de estos genes con mayor poder predictivo para poder establecer el riesgo genético y plantear estrategias de prevención y tratamiento<sup>101, 121, 125</sup> (**figura 6**); por ejemplo, si en pacientes de raza negra con infección con VIH portadores de los alelos de riesgo de nefropatía, el inicio de la terapia antirretroviral antes de la aparición de la enfermedad renal podría impedir el desarrollo de la misma<sup>107</sup>.



**Figura 6: Primeras jornadas realizadas sobre los hallazgos recientes sobre la nefropatía asociada al gen MYH9.** Conferencias organizadas por la National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) sobre las implicaciones clínicas de los hallazgos más recientes, y futuras líneas de investigación.

## INTRODUCCIÓN

---

A pesar de todo ello, en el reciente trabajo en el que se determinan los polimorfismos de los genes APOL1 y MYH9 en el estudio AASK, no se observa influencia de los alelos de riesgo para la progresión de la ERC en los tres brazos de tratamiento ni en los diferentes objetivos de control de PA<sup>100</sup>. Por tanto, y al contrario a lo observado en los estudios de supervivencia del trasplante<sup>132</sup>, no parece que se puedan aplicar los esquemas de tratamiento de los individuos caucásicos en los afroamericanos que no son portadores de estos alelos, con lo que todavía sería prematuro utilizar los genotipos en la elección de la medicación antihipertensiva<sup>134</sup>.

En definitiva, se trata de un tema polémico. Algunas editoriales recientes han señalado que la nefrosclerosis debería dejar de ser considerada como una enfermedad secundaria a la HTA esencial. Al menos en raza negra, parece una enfermedad con base genética estrechamente relacionada con la GNSF. Sin embargo, una vez establecido que, a menos en estos individuos tiene un origen genético, urge esclarecer cuáles serían los desencadenantes ambientales<sup>134</sup>. En individuos afroamericanos, se demostró recientemente mayor fuerza de asociación de los polimorfismos del gen APOL1, con lo que se relegó el estudio del gen MYH9, pero las últimas evidencias apuntan a que éste puede jugar un papel independiente en el desarrollo de la enfermedad<sup>100</sup>, sobre todo en individuos de origen caucásico. No obstante, los resultados de los diferentes estudios no son homogéneos, fundamentalmente por sus importantes limitaciones metodológicas, al carecer de confirmación histológica y encontrar relación con enfermedades renales diversas de etiología variada, aunque probablemente se encuentren emparentadas. Por ello, los últimos descubrimientos suponen una revolución a las teorías vigentes desde hace años, ya que apuntan a que la HTA leve-moderada no es la causa de la elevada prevalencia de ERCT en la raza negra<sup>125</sup>.

### **5. Manifestaciones clínicas:**

No existen signos o síntomas específicos de la nefrosclerosis hipertensiva, pero sí algunos hallazgos clínicos sugestivos. El diagnóstico de nefrosclerosis suele hacerse por exclusión, ante la ausencia de datos de otro tipo de nefropatía, y en muy pocos casos está fundamentado por un soporte histológico. Además, la nefrosclerosis comparte factores de riesgo con las enfermedades cardiovasculares clásicas, como edad avanzada, sexo masculino, HTA, raza negra, diabetes o dislipemia, y por otra parte se observa en estos pacientes una prevalencia superior de procesos como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y claudicación intermitente, comparado con los pacientes hipertensos sin insuficiencia renal<sup>32</sup>.

#### **5.1. Enfoque diagnóstico:**

Los criterios diagnósticos clásicos de Schlessinger incluyen historia familiar de HTA, hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), proteinuria < 0,5 g/24 horas y HTA de larga evolución previa a la existencia de la insuficiencia renal<sup>135</sup>. El AASK es uno de los mayores

## INTRODUCCIÓN

---

estudios prospectivos sobre nefrosclerosis hipertensiva hasta el momento, en 1.094 individuos de origen afroamericano. Los criterios clínicos de inclusión comprendían individuos de 18-70 años, hipertensos de larga evolución, no diabéticos, con ERC no atribuible a otra causa, con un FGe 25-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y proteinuria < 2,0 mg/mg proteínas orina/creatinina orina (UP/Cr)<sup>136, 137</sup>, (equivalente a una proteinuria menor de 2,5 g/24 horas)<sup>6</sup>.

Actualmente en la práctica, el diagnóstico de nefrosclerosis se hace en función de la presencia de unos datos clínicos de sospecha (**tabla 4**)<sup>1, 4, 6, 14, 32, 33</sup>.

**Tabla 4: Diagnóstico de nefrosclerosis. Datos clínicos de sospecha.**

- 
1. Historia familiar de HTA.
  2. Sexo varón y edad > 55 años.
  3. Historia de HTA esencial, no maligna, de largo tiempo de evolución.
  4. Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo.
  5. Daño vascular aterosclerótico a otros niveles: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular.
  6. Ausencia de diabetes mellitus.
  7. Nivel de creatinina inicial entre 1,3-2,0 mg/dl. FGe inicial 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Proteinuria < 1-1,5 g/24 horas. Ausencia de microhematuria.
  8. La progresión de la insuficiencia renal es, habitualmente, infrecuente o lenta.
  9. Dislipemia e hiperuricemia asociadas.
  10. Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía.
  11. La enfermedad es predominante en la raza negra.
- 

*Modificado de Marín et al<sup>14</sup>.*

### **5.2. Diagnóstico diferencial:**

El diagnóstico diferencial más difícil se establece con la nefropatía isquémica o aterosclerótica que define a los pacientes con enfermedad estenosante grave de origen aterosclerótico en las arterias renales y que es capaz de producir isquemia e insuficiencia renal progresiva. Este proceso se presenta, sobre todo, en hombres ancianos y va asociado a nefrosclerosis, siendo a veces difícil deslindar la importancia real de una y otra. La evolución de la insuficiencia renal en la nefropatía isquémica depende de la severidad de la estenosis de las arterias renales principales, pero no se ha encontrado relación entre el grado de estenosis y la disfunción renal, por lo que es probable que dependa fundamentalmente de la intensidad de las lesiones asociadas microvasculares y parenquimatosas propias de la nefrosclerosis, que serán las que marquen el pronóstico de la enfermedad renal, pues la revascularización con angioplastia o cirugía no siempre consigue una mejoría apreciable de la función renal<sup>138</sup>.

Al igual que ocurre con la nefropatía diabética casi nunca se recurre a la biopsia renal. Tampoco suele realizarse arteriografía renal. En España, en el año 2010, la nefroesclerosis sólo supuso el 7% de la patología renal biopsiada en adultos<sup>139</sup>. Esta actitud puede ser razonable en muchos casos pero es fuente de falsos diagnósticos, debido a que la correlación clínico-patológica es menos evidente que la descrita en los pacientes con diabetes mellitus<sup>32</sup>. Por otra parte, es probable que un porcentaje importante de casos etiquetados como ERCT de causa “no filiada” (en la que, además predominan los pacientes mayores de 65 años) correspondan a nefropatías hipertensivas<sup>14</sup>. Cuando los datos históricos son incompletos, el diagnóstico clínico de presunción de nefroesclerosis benigna puede ser incorrecto a menos que sea confirmado por biopsia renal. Por tanto, la prevalencia real de este proceso no se conoce y es posible que el diagnóstico de nefroesclerosis hipertensiva esté sobreestimado<sup>3, 5, 34, 135, 140</sup>.

Habitualmente se considera que la nefroesclerosis suele presentarse con una proteinuria < 1,5 g/24 horas<sup>3</sup>, no obstante algunos estudios de pequeño tamaño muestral sugieren que el grado de proteinuria puede ser variable, e incluso alcanzar el rango nefrótico, en especial en aquellos pacientes con ERC, HTA moderada-severa y daño vascular a otros niveles, fundamentalmente HVI<sup>141</sup>. Con todo, existe el consenso general de que niveles no nefróticos de proteinuria son los habituales de la nefroesclerosis hipertensiva. En un estudio piloto del AASK, se sometió a 39 pacientes afroamericanos hipertensos no diabéticos, con ERC moderada y proteinuria < 2,0 mg/mg UP/Cr, a una biopsia renal para evaluar las lesiones histológicas, y se confirmaron lesiones vasculares compatibles con el diagnóstico clínico en la mayoría de los pacientes, aunque los propios autores reconocen que sus hallazgos “no excluyen la posibilidad de la presencia de otra enfermedad renal primaria que afecte a la microvasculatura renal, y que produzca la glomeruloesclerosis y la HTA”; en esta muestra de pacientes del AASK, la proteinuria media fue de  $0,33 \pm 0,7$  mg/mg UP/Cr<sup>142</sup>. Por último, es sabido que el nivel de proteinuria a veces desciende a medida que lo hace el filtrado glomerular, y se da la paradoja de que aquellos pacientes referidos al nefrólogo en situación de ERCT pueden ser etiquetados de forma errónea como nefroesclerosis hipertensiva, enmascarando un proceso glomerular<sup>3</sup>.

### **5.3. HTA, nefroesclerosis y raza:**

Los afroamericanos, en los que se han realizado la mayor parte de los estudios, son una población heterogénea con un promedio del 80% de herencia africana y un 20% europea<sup>77</sup>.

Es conocida la existencia de diferencias en la regulación del volumen extra e intracelular entre individuos normotensos de origen caucásico y afroamericano. Los hipertensos de raza negra tienen menor natriuria, aumento del sodio intracelular, disminución del flujo plasmático renal y supresión de la actividad de renina plasmática; en relación a ello, desarrollan HTA en edades más tempranas y con cifras de PA más elevadas<sup>77</sup>.

Además de que sufren una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad renal por todas las causas, este riesgo es mayor en el caso de la nefrosclerosis hipertensiva, donde la enfermedad se comporta con mayor agresividad<sup>3, 5</sup>. Se ha visto que la edad de llegada a ERCT en afroamericanos oscila entre los 45-64 años, mientras que en norteamericanos de origen caucásico es superior a los 65 años<sup>6</sup>. Las desigualdades socioeconómicas no justifican esta diferencia, ya que se ha demostrado que el ser afroamericano constituye un factor de riesgo de desarrollar ERCT más importante que el nivel de recursos<sup>46</sup>, y el patrón fenotípico de las lesiones histológicas muestra claras diferencias con los individuos caucásicos<sup>10</sup>. Además, y lo que es más importante, parece que se observa agregación familiar, ya que los pacientes hipertensos de raza negra sin enfermedad renal tienen menor riesgo de tener familiares con ERCT que aquellos que alcanzan la ERCT etiquetados de nefrosclerosis hipertensiva, por lo que parece que puede existir una predisposición genética en estas familias de alto riesgo<sup>77, 143</sup>.

### **5.4. Progresión de la ERC secundaria a nefrosclerosis:**

Comparada con las nefropatías glomerulares primitivas o con la nefropatía diabética la progresión de la insuficiencia renal en la nefrosclerosis hipertensiva es lenta en la mayoría de casos, sobre todo en la raza blanca. La función renal puede permanecer estable durante años si se controla adecuadamente la HTA. Sin embargo, en una proporción no elevada de casos la enfermedad progresa hasta alcanzar la ERCT<sup>10, 140, 144</sup>. Además, se ha visto que en individuos de raza negra el riesgo de llegar a ERCT parece que se multiplica por ocho<sup>145</sup>. La ausencia de correlación entre el grado de control de la HTA y la prevención de la progresión de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico como histológico, ha sugerido que este proceso puede ser una enfermedad renal intrínseca y primitiva<sup>3</sup>.

En el estudio AASK, para contrastar la progresión de la insuficiencia renal, se aleatorizaron 1.094 pacientes afroamericanos con ERC secundaria a nefrosclerosis en tres ramas de tratamientos: IECA (Ramipril), betabloqueante (Metoprolol) o calcioantagonista (Amlodipino). Los pacientes tenían una edad media de  $54,6 \pm 10,7$  años, una  $Cr_s$  media de  $2,0 \pm 0,7$  mg/dl (con FGe entre 20 y 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el 60% eran varones, y el promedio de la PA basal era de  $150 \pm 24/96 \pm 14$  mmHg. Se demostró que el grado de insuficiencia renal al diagnóstico y, fundamentalmente la proteinuria basal, se asociaban de forma directa con la progresión de la enfermedad renal<sup>146</sup>. Todos los pacientes que no habían fallecido y que no habían alcanzado una situación de ERCT fueron invitados a continuar en una segunda fase del estudio, el estudio AASK-Cohort, que es el seguimiento durante 11 años de los supervivientes del AASK. El 86% de los pacientes recibieron bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA), y se alcanzó una PA durante el seguimiento de 133/78 mmHg. Pese a ello, se verificó que el 53,8% de los pacientes duplicaron la creatinina, alcanzaron una situación de ERCT o fallecieron. Con ello, parece que el riesgo de progresión en raza negra es muy superior a la observada en los blancos<sup>147</sup>. En estos

691 pacientes se comprobó que la proporción que alcanzaban la situación de ERCT (3,9/100 pacientes-año) era significativamente superior a la mortalidad total (2,2/100 pacientes-año) y a la mortalidad de origen cardiovascular (3,2/100 pacientes-año), por lo que, al contrario de lo que se observa en otras poblaciones, en individuos afroamericanos la probabilidad de progresar a ERCT es superior a la de fallecer<sup>148</sup>. Sin embargo, incluso en esta población, donde la enfermedad descrita es tan agresiva, en una pequeña proporción de pacientes, no sólo no se deterioró la función renal, sino que se observó mejoría del FGe, especialmente en aquellos con menor proteinuria basal y mejor control de PA<sup>149</sup>.

En nuestro ámbito, la nefropatía vascular es la causa más frecuente de consultas hospitalarias por ERC en los servicios de Nefrología. Hasta un 39% de los casos registrados en nuestro país tienen esta etiología, por encima de la nefropatía diabética (20%) o de la glomerular (14%)<sup>150</sup>. Además, parece que su incidencia está aumentando en los últimos años, probablemente porque cada vez se derivan pacientes de mayor edad a la consulta especializada<sup>151</sup>, y por el envejecimiento creciente de la población incidente en diálisis. En una cohorte retrospectiva de 4.321 pacientes canadienses referidos al nefrólogo, con un FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tras un seguimiento medio de 31 meses, llegaron a ERCT o fallecieron un 32% de los mismos, por lo que parece que se observa mayor progresión en aquellos paciente referidos al especialista<sup>152</sup>. Pero a pesar de que a nivel poblacional el porcentaje de pacientes que progresan es exiguo, su elevada prevalencia justifica que sea la segunda causa de ERCT.

No están bien reconocidos los factores de progresión de la nefroesclerosis. Hasta ahora, sólo se han considerado marcadores clínicos (**tabla 5**), lo que dificulta la aplicación de medidas preventivas. Los recientes descubrimientos acerca de la fisiopatología de la enfermedad están abriendo nuevas perspectivas.

**Tabla 5: Posibles marcadores clínicos de progresión de la nefroesclerosis en pacientes con HTA esencial.**

- 
- Raza negra.
  - Grado de insuficiencia renal al diagnóstico.
  - Grado de microalbuminuria o de proteinuria asociados.
  - Nivel de PA sistólica.
  - Enfermedad cardiovascular concomitante.
  - Edad < 70 años.
  - Bajo peso al nacer.
  - Hiperuricemia.
- 

*Modificado de Marín et al<sup>1</sup>.*

## INTRODUCCIÓN

---

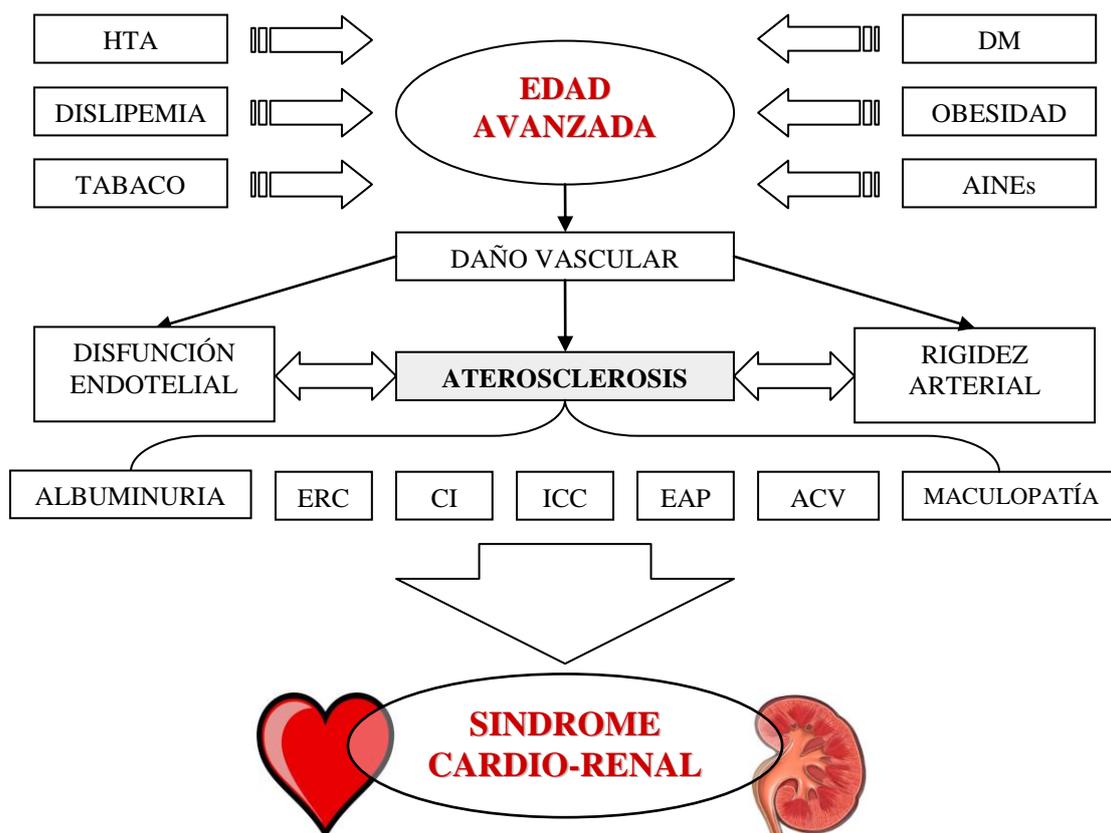
En el AASK-Cohort, se verificaron como marcadores de progresión la proteinuria  $> 1$  g/24 horas y un FGe basal  $< 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que una menor proteinuria basal y el tratamiento con IECA actuaron como factores de protección<sup>147, 149</sup>. No existen evidencias claras de que la presencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos sea predictor de nefroesclerosis<sup>32</sup>, pero Bigazzi *et al* comprobaron en 141 italianos hipertensos tratados seguidos durante 7 años que en los microalbuminúricos (definido como excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 horas), se producía un descenso del aclaramiento de creatinina significativamente mayor que en los que mostraban cifras normales de excreción de albúmina ( $12,1 \pm 2,77$  versus  $7,1 \pm 0,88$  ml/min,  $p < 0,03$ ), así como mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>153</sup>. Vilke *et al* realizaron un análisis retrospectivo en Noruega de 102 pacientes con nefroangioesclerosis benigna demostrada mediante biopsia renal, de  $55 \pm 15$  años; tras un seguimiento de 13 años alcanzaron la situación de ERCT un 32%, y se identificaron los siguientes predictores de evolución a ERCT: la edad, la Cr<sub>s</sub> basal, el nivel de PA y la presencia de proteinuria  $> 1$  g/24 horas; no obstante, hay que reseñar que la proporción tan elevada de pacientes de raza caucásica que alcanzó la ERCT en este trabajo se explica porque el diagnóstico de sospecha a la hora de indicar la biopsia renal no fue la nefroesclerosis hipertensiva, sino patología glomerular, y probablemente se trate de los casos más graves o evolucionados (la proteinuria media en el momento de la biopsia era de 0,35 mg/dl, rango 0-5,1 mg/dl, y más del 50% tenían microhematuria)<sup>154</sup>.

En base a todos estos estudios, habitualmente se reconocen como factores de mal pronóstico, en primer lugar la raza negra y después una menor edad, el grado de insuficiencia renal al diagnóstico, el nivel de PA sistólica y la proteinuria<sup>1, 2, 4, 55, 136, 137, 144, 145, 150, 152, 154-158</sup>.

Además, parece que la disminución del FGe y la presencia de proteinuria actúan conjuntamente como predictores independientes de mortalidad en población general<sup>29, 30</sup> y, en este sentido, recientemente se ha sugerido la necesidad de revisar los criterios de clasificación de la ERC de las Guías K-DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) 2002 basadas sólo en el FGe, para utilizar una nueva nomenclatura que organice a los pacientes en función del riesgo de progresión de su ERC, teniendo en cuenta los niveles de microalbuminuria y proteinuria<sup>159</sup>, por lo que se ha propuesto desde las nuevas Guías KDIGO (*Improving Global Outcomes*), una nueva clasificación que añade la microalbuminuria, subdivide el estadio 3, e incluya el diagnóstico clínico, de cara afinar el pronóstico<sup>160</sup>. Además, también se están construyendo modelos estadísticos de predicción de riesgo de progresión a ERCT en pacientes con ERC moderada-severa utilizando datos demográficos y valores rutinarios de laboratorio, y no solo el FGe<sup>161</sup>, y se están realizando esfuerzos para mejorar a nivel global la prevención primaria y secundaria de la ERC, como programas de diagnóstico precoz, de control de la progresión de la enfermedad y de reducción de costes<sup>162</sup>.

## INTRODUCCIÓN

En la raza blanca sólo algunos casos, quizá genéticamente predispuestos, presentan una evolución clínica desfavorable. También se ha comprobado que la edad avanzada puede ser un factor de protección, aunque se carece de evidencia por la falta de estudios realizados en nefrosclerosis. Hemmelgarn *et al*, realizan uno de los pocos estudios poblacionales en ancianos de raza caucásica. Se trata de 10.184 individuos de población general canadiense mayor de 66 años; de forma basal un 35% de los individuos tienen FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y un 4% un FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; tras 2 años de seguimiento el FGe se mantiene estable, salvo en los diabéticos que muestra un ligero deterioro: RR 2,1 (95% IC 1,8-2,5) para mujeres y 2,7 (95% IC 2,3-3,1) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para varones al año y 0,8 (95% IC 0,6-1,0) para mujeres y 1,4 (95% IC 1,2-1,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para varones no diabéticos al año. El trabajo demuestra que la ERC en individuos ancianos progresa muy poco, aunque aquellos pacientes que tenían ERC basal también presentan mayor comorbilidad y mayor mortalidad que la población general (6% si FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 2,3% en población global)<sup>163</sup>. Más recientemente, Van Pottelbergh *et al* en una cohorte de 24.682 pacientes belgas mayores de 50 años seguidos durante 7,8 años, confirmaron que el riesgo de progresión a ERCT disminuía con la edad<sup>164</sup>.



DM: diabetes mellitus; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; CI :cardiopatía isquémica; ICC: insuficiencia cardiaca; EAP: enfermedad arterial periférica; ACV: accidente cerebrovascular.

**Figura 7: ERC en ancianos. Concepto de Síndrome cardio-renal.** En el anciano se produce un daño vascular difuso y generalizado que afecta a diferentes órganos. Modificado de ElNahas<sup>165</sup>.

La elevada prevalencia de la ERC en la población de edad avanzada se justifica como un proceso de aterosclerosis subclínica y de enfermedad cardiovascular, que se manifiesta sobre el corazón, el riñón y el sistema vascular, que engloba el llamado síndrome cardio-renal<sup>165</sup>.

**(figura 7)**

La progresión de la enfermedad puede verse favorecida por la presencia concomitante de lesiones ateroscleróticas en la aorta y arterias renales principales, y de procesos como la diabetes mellitus tipo 2, la hiperuricemia y la dislipemia<sup>1, 4, 10, 41, 55</sup>. En el estudio poblacional noruego HUNT II, que se realizó en 65.589 individuos de  $50,1 \pm 17,3$  años de edad, la progresión a ERCT tras 10 años de seguimiento fue realmente escasa (sólo el 0,08%), pero en el análisis multivariante el FGe y la microalbuminuria basales actuaron como predictores cuantitativos continuos<sup>166</sup>.

En la última década la enfermedad está siendo diagnosticada, fundamentalmente, en pacientes con edad superior a 65-70 años y patología vascular a otros niveles. En estos casos la nefrosclerosis sería la manifestación en las arteriolas renales de una enfermedad aterosclerótica subclínica<sup>55, 167, 168</sup>. Recientemente se ha señalado un hecho menos reconocido: la presencia de patología cardiovascular concomitante es un factor de progresión de la insuficiencia renal<sup>169-173</sup>. Levin *et al*, en un grupo de 313 pacientes (67,4% varones, 87% raza caucásica, edad media  $56,3 \pm 14,5$  años) con insuficiencia renal (FGe 10-75 ml/min) y tiempo medio de seguimiento de 23 meses, comprobaron que la presencia de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica o insuficiencia cardiaca) incrementaba el riesgo de progresión a ERCT (RR 1,58;  $p=0,047$ )<sup>169</sup>. Hillege *et al*, demostraron en 298 pacientes holandeses que habían tenido un IAM, sin repercusión sobre la función cardiaca, que el FGe había disminuido 5,4 ml/min tras el primer año, cifra muy superior a la habitual de 1 ml/min/año descrita en población general<sup>172</sup>. Elsayed *et al*, en 13.826 sujetos incluidos en los ensayos ARIC y CHS (*Cardiovascular Health Study*), de los cuales un 18,5% eran afroamericanos, comprobaron, tras 9 años de seguimiento, que en el 2,3% de los casos que progresaron a ERC, existía mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular basal, mayor edad, Cr<sub>s</sub> basal más elevada, y mayor prevalencia de HTA, diabetes mellitus e individuos de raza negra; además, la edad media de estos individuos fue de  $57,2 \pm 9,0$  años para los que no tenían enfermedad cardiovascular basal y de  $60,1 \pm 9,7$  años para los que sí la tenían; por último, se comprobó en el análisis multivariante que en los casos con enfermedad cardiovascular basal aumentaba significativamente la probabilidad de desarrollar ERC (OR 1,75; IC 95% 1,32-2,32;  $p<0,001$ )<sup>173</sup>. Es prácticamente el primer trabajo que verifica que la presencia basal de enfermedad cardiovascular en una base poblacional es un factor de riesgo independiente para la aparición de ERC.

La explicación la progresión de la ERC es compleja y probablemente multifactorial: el empeoramiento de la función miocárdica supone una reducción del flujo arterial renal, y por ello la función renal está presente en todas las escalas de riesgo de pacientes cardiopatas, pero además parece demostrada la contribución de la presencia de lesiones micro y macrovasculares renales añadidas. Por último, merece la pena mencionar que la presencia de disfunción renal ha comportado hasta hace muy pocos años que en muchas ocasiones se hayan infrutilizado los fármacos cardioprotectores, o se haya sido más conservador con la aplicación de la revascularización coronaria o las prótesis valvulares <sup>174</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos también han apuntado a que el síndrome metabólico puede actuar como factor de riesgo para el inicio y la progresión de nefropatía. En un estudio poblacional de participantes en el NHANES III, en el que se incluyeron 6.217 individuos (77% caucásicos), se ha objetivado que el riesgo relativo de desarrollar ERC y microalbuminuria era de 2,6 (IC 95%: 1,68-4,03) en pacientes con síndrome metabólico según los criterios de las guías del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (eran un 24,7% del total), frente a los que no tenían este diagnóstico, pero además se eleva hasta 3,95 (IC 95%: 1,43-10,9) cuando la HTA se acompaña de otras alteraciones propias del síndrome metabólico<sup>175</sup>. Sin embargo, recientemente, se ha publicado un trabajo con 842 sujetos afroamericanos con nefroesclerosis participantes en el estudio AASK, de los cuales un 41,7% cumplían los criterios de síndrome metabólico, en los que se constató mayor nivel de proteinuria (ratio UP/Cr  $0,38 \pm 0,57$  versus  $0,30 \pm 0,57$ ,  $p=0,04$ ), pero no se encontró una asociación independiente con la progresión de la ERC<sup>176</sup>.

Finalmente, en los últimos años se ha propuesto la hipótesis de que la resistencia a la insulina desempeña un papel crítico en la progresión a los estadios avanzados de ERC en los pacientes con nefroesclerosis hipertensiva. Por un lado, Andronico *et al*, en un trabajo con 62 pacientes hipertensos italianos con función renal normal, han demostrado que el descenso progresivo del filtrado glomerular en la HTA está ligado a la resistencia a la insulina<sup>177</sup>. Por otro, el análisis de los datos del NHANES III revela que existe una asociación positiva y altamente significativa de la resistencia a la insulina y el riesgo de ERC avanzada en los pacientes hipertensos (RR 2,65; IC 95%: 1,25-5,62;  $p=0,008$ ). Esta asociación es independiente de la edad, el sexo, la raza y otros factores de riesgo como la HTA, la obesidad, la hipercolesterolemia y el tabaquismo<sup>178</sup>.

Parece que hiperuricemia supone un marcador de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular<sup>179</sup>, pero no está claro si influye en la progresión de la ERC. Mientras que en los estudios realizados con población general sí se observa una asociación independiente entre niveles de ácido úrico y la ERC<sup>180,181</sup>, en los estudios en los que se incluyen pacientes prevalentes con ERC se pierde fuerza en dicha asociación<sup>182</sup>, probablemente porque la insuficiencia renal produce un descenso en la excreción renal de ácido úrico, actuando como

variable de confusión, y porque la propia insuficiencia renal es un predictor más potente de progresión que los niveles de ácido úrico. La complejidad del metabolismo del ácido úrico y el hecho de compartir mecanismos patogénicos de otros factores de riesgo han hecho difícil determinar si la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal, de manera que, históricamente, las guías clínicas no han recomendado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Sin embargo, en los últimos años, un mejor conocimiento del metabolismo del ácido úrico sugiere que la ERC puede ser el paso intermedio entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular, y que el aumento de los niveles de ácido úrico puede ser, a la vez, un factor de riesgo dependiente e independiente de enfermedad cardiovascular y progresión de enfermedad renal, aunque de menor grado que la HTA y la diabetes mellitus<sup>183</sup>. Parece necesario promover estudios de diseño específico para aclarar si la hiperuricemia puede ser un factor independiente de riesgo vascular y renal, inducción de HTA y daño microvascular, y determinar si el tratamiento de la hiperuricemia puede jugar un papel en la prevención de la ERC y cardiovascular<sup>184-188</sup>.

En nuestro país se ha realizado recientemente un estudio de diseño prospectivo avalado por la SEN, el *Estudio Pronefros*, para conocer la proporción de pacientes con nefroesclerosis que muestran progresión de la insuficiencia renal. Se han excluido básicamente los casos de nefroesclerosis “histórica” y se han incluido sólo los casos incidentes a lo largo de 1 año, utilizando los criterios clínicos clásicos. Finalmente se incluyeron 346 pacientes de edad avanzada, (edad media  $70,9 \pm 7,5$  años), con ERC moderada ( $Cr_s$  media  $1,71 \pm 0,36$  mg/dl) y comorbilidad vascular importante. Tras tres años de seguimiento, se demostró que sólo en el 4,9% de los casos existe deterioro de la función renal. Entre los marcadores de progresión destacan la presencia de niveles basales más altos de  $Cr_s$  basal ( $p=0,03$ ), y un peor control evolutivo de la HTA, fundamentalmente para la PA sistólica ( $p=0,03$ )<sup>189, 190</sup>. Al contrario de los datos obtenidos por nuestro grupo, otros trabajos retrospectivos en nuestro ámbito obtienen una proporción superior de individuos que progresan a ERCT<sup>151</sup>, si bien probablemente estén limitados por un sesgo de selección debido a que los pacientes con mejores condiciones clínicas son dados de alta en consulta y perdidos para el seguimiento<sup>14</sup>.

### **6. Tratamiento de la HTA esencial en pacientes con ERC:**

Los objetivos terapéuticos que se recomiendan en la nefroesclerosis hipertensiva son muy similares a las recomendaciones de manejo integral del riesgo que se aplica en la enfermedad cardiovascular. No obstante, no se ha demostrado un papel específico de dichas medidas sobre la aparición y desarrollo de la enfermedad. (**tabla 6**).

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 6. Estrategia terapéutica global de protección renal y cardiovascular en pacientes con nefroesclerosis.**

INTERVENCIÓN	OBJETIVO
<b>AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS-ANTIPROTEINÚRICOS</b>	
Antihipertensivos	PA $\approx$ 130-139/80-85 Pacientes con proteinuria $\geq$ 0,5 g/24 horas, edad < 65 años y riesgo CV no elevado: 125-130 /75-80 mmHg A menudo se necesitan dos o más drogas: - Primer escalón: IECA o ARA II. - Segundo escalón: calcioantagonistas, diuréticos. - Tercer escalón: betabloqueantes, alfabloqueantes, acción central
Control de la proteinuria	Proteinuria < 0,3-0,5 g/ 24 horas, o MAU < 300 mg/g Objetivo independiente de la PA. Bloqueo del SRA
<b>CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y MANEJO GLOBAL DE LA ERC</b>	
Estatinas	LDL-colesterol < 100 mg/dl
Antiagregantes	Profilaxis de trombosis
Anemia	Mantener hemoglobina $\approx$ 12 g/dl
Metabolismo óseo	Intentar mantener el calcio y el fósforo en el rango normal
<b>MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS</b>	
Restricción sal de la dieta	3-5 g/día
Restricción proteica	0,6-0,8 g/kg/día
Tratamiento de la acidosis	Bicarbonatremia > 20 mEq/l
Tabaco	Abstinencia
Control de peso	Peso ideal (IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> ) Ejercicio físico acorde

*Modificado de Brenner et al<sup>191</sup>.*

El enfoque de las medidas no farmacológicas no difiere del recomendado en manejo de la ERC de cualquier otra etiología. Una ingesta elevada de sal reduce el efecto antiproteinúrico de los bloqueantes del SRA, de modo que se prescribe una dieta hiposódica razonable (3-6 g/día, es decir, 50-100 mEq de sodio)<sup>191</sup>. Aunque es un tema controvertido, la información disponible sugiere que la restricción proteica retrasa la progresión de la ERC mediante dos mecanismos: hemodinámicos, por reducción de la hiperfiltración, y metabólicos, por reducción de la generación de citocinas y la expresión de genes implicados en la producción de matriz mesangial<sup>192</sup>. Recientemente ha sido demostrado en dos estudios en nefropatía hipertensiva, que

la incorporación de forma crónica de bicarbonato sódico, o una dieta rica en frutas y verduras para evitar la acidosis metabólica, puede diferir el progreso de la ERC<sup>193, 194</sup>.

Además, es probable que el tabaco ocasione en las arteriolas renales lesiones similares a las demostradas a nivel miocárdico<sup>33</sup>, y que el riesgo de llegar a la ERCT sea mayor para los sujetos fumadores<sup>195</sup>. En este sentido, Regalado *et al* demostraron en un estudio prospectivo con 53 pacientes (56,6% raza negra) diagnosticados de HTA esencial con enfermedad renal leve (Cr<sub>s</sub> 1,46 ± 0,08 mg/dl) seguidos durante 35,5 meses, que el tabaco puede ser un factor independiente en la progresión de la insuficiencia renal<sup>196</sup>.

Pese a que parece claro el efecto pleiotrópico de estatinas y antiagregantes, disminuyendo la aterosclerosis subclínica, su efecto renoprotector no está todavía plenamente demostrado. No obstante, se cree que los agentes hipolipemiantes pueden retrasar el progreso de la insuficiencia renal<sup>197</sup>, y que el control del LDL-colesterol con estatinas produce un descenso de los eventos cardiovasculares en los individuos con ERC avanzada (ERCA)<sup>198</sup>.

En cuanto al tratamiento de la hiperuricemia, investigaciones recientes señalan que su control podría retardar la progresión de la ERC, aunque no está aun establecido cual sería la mejor estrategia terapéutica, bien mediante los fármacos disponibles en la actualidad, o bien mediante modificaciones en la dieta y en el estilo de vida<sup>188</sup>.

Los agentes bloqueantes del SRA, en los estudios sobre progresión de la ERC en nefropatía diabética y no diabética, han mostrado una mayor capacidad nefroprotectora, hecho adscrito fundamentalmente a su mayor efecto antiproteinúrico<sup>199</sup>. En el metaanálisis de Jafar *et al*, que incluye 11 estudios en individuos con nefropatía no diabética, con un seguimiento medio de 2,2 años y una muestra de 1.860 pacientes (93,9% raza caucásica), el tratamiento con IECA parece que enlentece la progresión a ERCT (RR 0,69; IC 0,51-0,94)<sup>200</sup>, observando mayor beneficio en aquellos con proteinuria > 1,0 g/24 horas (p<0,006)<sup>201</sup>. En un reciente metaanálisis de Kent *et al* en pacientes con nefropatía no diabética, el efecto renoprotector de los IECA quedó circunscrito a los casos con proteinuria ≥ 0,5 g/24 horas<sup>202</sup>. Apenas existen estudios diseñados específicamente para verificar si esta acción de los IECA-ARA II es también aplicable en los casos de nefroesclerosis<sup>1</sup>. En un análisis retrospectivo realizado en España, los pacientes con nefroesclerosis que recibieron IECA presentaron una evolución más favorable<sup>167</sup>. En el estudio REIN, en el subgrupo de 57 pacientes con nefroesclerosis tratados con Ramipril, se observó tras más de tres años de seguimiento, una progresión más lenta de la ERC, fundamentalmente para aquellos con proteinuria ≥ 2 g/24 horas<sup>203</sup>. Un efecto similar se comprobó en el estudio AASK, donde los pacientes con proteinuria > 0,3 g/24 horas (ratio UP/Cr > 0,22), y que habían recibido un IECA (Ramipril) desde el inicio del estudio, tras un seguimiento medio de 11 años, también tenían una progresión más lenta (comparado con Amlodipino y Metoprolol)<sup>146, 176</sup>. Se supone que el efecto de los ARA II será similar al de los IECA, y de hecho parece que se puede conseguir un mayor efecto antiproteinúrico con dosis “supramáximas”<sup>204-206</sup>, aunque no existen

estudios en pacientes con nefrosclerosis. Por todo ello, parece clara la indicación de tratamiento con bloqueantes del SRA, aunque su efectividad sólo esté demostrada en los casos con proteinuria. En cualquier caso, todavía existe polémica acerca de si el beneficio observado con IECA-ARA II sea a expensas de su efecto hipotensor<sup>207-209</sup>.

Una vez establecida la acción antiproteinúrica de IECA y ARA II, se planteó la cuestión de si la combinación de ambos pudiese incrementar dicho efecto<sup>210, 211</sup>. En un reciente metaanálisis parece que el tratamiento combinado aumenta la incidencia de fenómenos adversos sin claro beneficio<sup>212</sup>. Finalmente, en el estudio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) el doble bloqueo no mostró un mayor beneficio en los pacientes con riesgo renal más alto: nefropatía diabética establecida, FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, presencia de micro o macroalbuminuria o participantes con HTA y diabetes. Se analizaron 25.620 pacientes con alto riesgo cardiovascular (73% raza caucásica), que fueron asignados a recibir 10 mg de Ramipril, 80 mg de Telmisartán o su combinación. Tras 56 meses de seguimiento no sólo no mostró ningún beneficio el doble bloqueo del SRA, sino que el número de eventos relacionados con el objetivo primario (necesidad de diálisis, duplicación de la Cr<sub>s</sub> o muerte), fue superior con el tratamiento combinado (Ramipril 13,5%; Telmisartán 13,4%; combinación 14,5%, HR 1,09, 1,01-1,18, p=0,03). Por el contrario, la excreción urinaria de albúmina fue menor con el doble bloqueo y con Telmisartan, que con Ramipril (p=0,001 y p=0,004 respectivamente). Además, entre los efectos adversos cabe destacar que 784 pacientes tuvieron que abandonar el estudio por síntomas hipotensivos (406 con el bloqueo dual, 229 con Telmisartán y 149 con Ramipril). Los autores concluyen que en pacientes con elevado riesgo vascular el bloqueo dual del SRA, *versus* la monoterapia con IECA o ARA II, se asocia con una mayor reducción del grado de proteinuria, pero también con una progresión más rápida de la insuficiencia renal, aunque tal vez este efecto estuviese en relación con valores de PA excesivamente bajos en muchos casos<sup>213, 214</sup>.

Por último, se sabe que en la ERC hay un aumento evidente de la aldosterona, que contribuye a la lesión renal. IECA y ARA II no la reducen de forma permanente, y basándose en esa hipótesis varios estudios piloto han mostrado el efecto antiproteinúrico adicional de la Espironolactona con pacientes proteinúricos<sup>215</sup>.

Los fármacos antagonistas del calcio actúan dilatando preferentemente la arteriola aferente, y los no dihidropiridínicos (Verapamil y Diltiacem) atenúan además el efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente de la angiotensina-II. No existen evidencias firmes de un efecto antiproteinúrico, si bien parece que los calcioantagonistas dihidropiridínicos de última generación, asociados a IECA o ARA II, pueden reducir significativamente la micro o macroalbuminuria en individuos hipertensos<sup>216, 217</sup>.

El objetivo de control de la PA en pacientes con nefrosclerosis hipertensiva no está tampoco claramente establecido. Atendiendo a los resultados obtenidos en el estudio multicéntrico

## INTRODUCCIÓN

---

MDRD, se había sugerido que la protección renal podría ser más eficaz si el nivel de PA se reducía por debajo de 130/80 mmHg, e incluso por debajo de 125/75 mmHg si existiera proteinuria  $> 1$  g/24 horas<sup>157, 218, 219</sup>. En base a estos datos, las Guías K/DOQI (2004) sobre HTA y ERC establecieron como criterio general que la PA debía ser reducida a un nivel  $< 130/80$  mmHg<sup>220</sup>. A pesar de que los efectos de este grado de control de la PA sobre la progresión de la ERC en nefroesclerosis no estaban plenamente demostrados, se adoptó dicha recomendación como en el resto de pacientes con alto riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Sin embargo, pronto surgió la controversia<sup>221</sup>. En un trabajo de Toto *et al* no se encontraron diferencias al aleatorizar a 87 pacientes no diabéticos (78% afroamericanos) con nefroesclerosis a un control convencional de PA (se obtuvo al final del seguimiento una PA media de 138/87 mmHg) o a un control “estricto” (PA media 133/81), demostrando para ambos grupos una progresión lenta y similar (0,46 mg/dl de aumento de Cr<sub>s</sub>) en los 40 meses de seguimiento<sup>222</sup>. Además, los hallazgos indican que aquellos pacientes con mayor proteinuria son los que deben tener un control más estricto de la PA. Esta teoría se confirma en un estudio de Hoy *et al* en 267 aborígenes australianos hipertensos de alto riesgo con micro o macroalbuminuria, donde el objetivo de control de PA fue inicialmente  $< 130/80$  mmHg, y luego se redujo a 125/75, incluyendo un IECA (Perindopril) en el tratamiento; se observó una estrecha correlación de los beneficios (reducción de la mortalidad) con la gravedad de la proteinuria, tras 3,39 años de seguimiento, comparado con controles históricos<sup>223</sup>. En el estudio AASK, el mayor realizado en nefroesclerosis, con individuos de raza afroamericana, los pacientes adscritos a un control estricto de PA (media conseguida 128/78 mmHg) presentaron una evolución similar en cuanto a la progresión de la insuficiencia renal a la de los pacientes del grupo control con un objetivo estándar de PA (media conseguida 141/85 mmHg)<sup>146, 176</sup>. Por último, recientemente se han comunicado los últimos datos de seguimiento a largo plazo del AASK-Cohort, que demuestran que existe un beneficio potencial en el control intensivo de PA sólo para aquellos pacientes con mayor proteinuria basal (ratio UP/Cr  $> 0,22$ , equivalente a proteinuria  $> 0,3$  g/24 horas) (HR 0,73; 0,58-0,93; p=0,01); los autores concluyen que el control intensivo de la PA no tiene, globalmente, una influencia favorable sobre la progresión de la ERCT en pacientes hipertensos de raza negra con nefroesclerosis, aunque sí se comprueban efectos beneficiosos en los casos con proteinuria significativa<sup>224</sup>.

Por todo ello, recientemente se consideró el objetivo de control de PA en los pacientes con ERC en la revisión de las Guías Europeas de HTA. Parece que en individuos con historia de enfermedad cardiovascular los beneficios de bajar la PA a menos de 130/80 mmHg no están apoyadas en evidencias seguras, al menos en pacientes sin proteinuria significativa, porque la mayor parte de los estudios realizados han tenido resultados controvertidos. Finalmente, la nueva recomendación apunta a mantener la PA en el rango 130-139/80-85, mientras se carezca de evidencias en estudios específicos aleatorizados<sup>225</sup>.

## INTRODUCCIÓN

---

El control de la PA en estos pacientes con nefrosclerosis hipertensiva rara vez se consigue con monoterapia. En el estudio AASK se prescribió Furosemda, Doxazosina, Clonidina y Minoxidilo aproximadamente en el 75, 45, 33 y 27% de los pacientes en los tres grupos de Ramipril, Amlodipino y Metoprolol (al final del seguimiento, precisaron  $3,9 \pm 1,5$  fármacos en el grupo de control convencional convencional de PA y  $4,2 \pm 1,3$  fármacos en el grupo de control estricto), lo que da una idea de la complejidad del tratamiento antihipertensivo en esta patología<sup>1, 224</sup>. Parece claro que el tratamiento con bloqueantes del SRA debe ocupar el primer escalón terapéutico. El papel nefroprotector de los antagonistas del calcio está todavía por establecer, pero es muy probable que la asociación con fármacos bloqueadores del SRA tenga una utilidad complementaria, y que junto a los diuréticos sean los agentes de elección cuando se precisan, circunstancia muy frecuente, dos o tres fármacos para el control de la HTA<sup>32</sup>.

En resumen, todo apunta a que la estrategia de tratamiento de la ERC debe ser global y fundamentalmente centrada en el control de los factores de riesgo cardiovascular y prevención de la aparición de lesión en órgano diana, fundamentalmente la microalbuminuria<sup>14, 226</sup>. Todo ello incluye un control óptimo de la PA, el uso de bloqueantes del SRA, un control metabólico estricto y de la proteinuria, y probablemente el uso de nuevas terapias en el futuro (agentes antioxidantes y antifibrosis, bloqueo de la endotelina, modulación del óxido nítrico...)<sup>1, 191, 227-229</sup>.

### **7. Hallazgos recientes y líneas de investigación sobre nefrosclerosis: “State of the art”**

La patogenia de la nefrosclerosis hipertensiva presenta numerosas incógnitas y es un tema que en la actualidad está sujeto a controversia. Parece que la clave del proceso se centra en la disfunción podocitaria, mediante la intervención de diversos genes, como el MYH9 y el APOL1 en individuos de raza negra, y otros agentes todavía por determinar. Sin embargo, la mayor parte de los estudios referidos en esta revisión tienen importante limitaciones metodológicas, fundamentalmente que se han realizado en pacientes con diagnóstico no soportado en biopsias renales, y salvo los datos recientemente comunicados del estudio AASK<sup>100</sup>, el resto son trabajos con con ERC de etiología diversa, y en diferentes estadios. El diagnóstico clínico puede ocultar casos de HTA maligna, nefropatía isquémica, nefropatía ateroembólica por colesterol y de algunos tipos de nefropatía glomerular primaria, por lo que los estudios genéticos necesitan unos criterios diagnósticos más precisos para tener mayor validez<sup>140</sup>. **(tabla 7).**

*Tabla 7: Nefroesclerosis hipertensiva: evidencias.*

- 
- La nefropatía vascular constituye, en los países desarrollados, la segunda causa más frecuente de ERCT, aunque al tratarse de un diagnóstico clínico **la prevalencia real no se conoce** y puede estar sobreestimada.
  - La nefroesclerosis hipertensiva es mucho **más frecuente y agresiva en raza negra**.
  - **En la raza negra, la HTA esencial leve-moderada tratada correctamente no logra frenar la progresión a ERCT.**
  - Al menos en raza negra, la nefroesclerosis hipertensiva parece una **enfermedad con base genética** estrechamente emparentada con la GNSF idiopática y la colapsante secundaria al VIH.
  - **El desarrollo de ERCT en individuos no diabéticos de origen afroamericano se relaciona con polimorfismos de los genes MYH9-APOL1.**
  - Los polimorfismos del gen **APOL1 están ausentes en individuos de origen caucásico.**
  - El efecto nefroprotector del **bloqueo del SRA** con IECA-ARA II en nefroesclerosis sólo está claramente demostrado en los casos con **proteinuria**, donde además el control de la PA debe ser más estricto.
- 

Por todo ello, son necesarios nuevos estudios que proporcionen una mejor comprensión de la patogenia de la nefroesclerosis hipertensiva. Parece claro que se precisan más trabajos genéticos en raza caucásica, de mejor diseño y mayor tamaño muestral, fundamentalmente porque se trata de alelos mucho menos prevalentes que en individuos de raza negra. En concreto, en nuestro país este campo está aun por explorar. La búsqueda de marcadores genéticos de riesgo, como la detección de polimorfismos del MYH9, es importante por varias razones, como identificar a pacientes predispuestos para el desarrollo de la nefropatía, intervención terapéutica precoz, e identificar nuevas dianas potenciales de tratamiento. (**tabla 8**).

*Tabla 8: Nefroesclerosis hipertensiva: cuestiones no aclaradas. Necesidad de nuevos estudios.*

- 
- La mayoría de los estudios clínicos sobre nefroesclerosis hipertensiva están realizados con pacientes sin diagnóstico confirmado mediante biopsia renal, y los estudios genéticos están realizados con ERC de etiología diversa. A la vista de los hallazgos, **¿sería ético realizar estudios con confirmación histológica?**
  - La nefroesclerosis que se describe en raza negra, mucho más agresiva y de origen genético, **¿es el mismo proceso que se observa habitualmente en raza caucásica?**
  - No todos los portadores de los alelos de riesgo de los genes MYH9-APOL1 desarrollan enfermedad renal, **¿cuáles son los factores ambientales o de interacción con otros genes que intervienen?**
  - **¿Explicarían los polimorfismos del gen MYH9 al menos una proporción de los casos de nefroesclerosis hipertensiva en individuos de origen caucásico?**
  - ¿Cuáles son los **polimorfismos de estos genes con mayor poder predictivo** sobre los que se podrían establecer estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad?
  - ¿Cuál es el **objetivo de control de PA** en la nefroesclerosis hipertensiva?
  - **¿Puede la HTA esencial tratada y con adecuado control llevar a la ERCT en individuos de origen caucásico?**
-

## **INTRODUCCIÓN**

---

En España, hasta la fecha, no existe ningún estudio que relacione los polimorfismos del gen MYH9 con la enfermedad renal. Tomando como punto de partida la controversia establecida y las lagunas pendientes a cerca de la patogenia de la enfermedad en individuos de origen caucásico, nuestro grupo se propuso realizar un estudio específico para determinar la importancia de este gen en nuestra población.

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS**

---

La nefrosclerosis hipertensiva es una ERC que progresa infrecuentemente en raza caucásica.

1. Los marcadores de progresión clínicos tendrían relación con:
  - a) La presencia de enfermedad cardiovascular asociada, sobre todo si los eventos cardiovasculares aparecen de forma recurrente.
  - b) El grado de proteinuria.
  - c) La función renal inicial.
  - d) La edad menor de 70 años.
2. Los marcadores de progresión histológicos tendrían relación con:
  - a) El grado de glomerulosclerosis segmentaria y global.
  - b) El grado de fibrosis intersticial.
3. Los marcadores genéticos tendrían relación con:
  - a) Los polimorfismos del gen MYH9.
  - b) Otros genes, como polimorfismos I/D del gen de la ECA.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

---

### **Objetivo principal:**

Determinar si algún polimorfismo del gen MYH9 se relaciona en raza caucásica:

- a) Con la asociación de HTA esencial y nefrosclerosis.
- b) Con la progresión de la enfermedad.

### **Objetivos secundarios:**

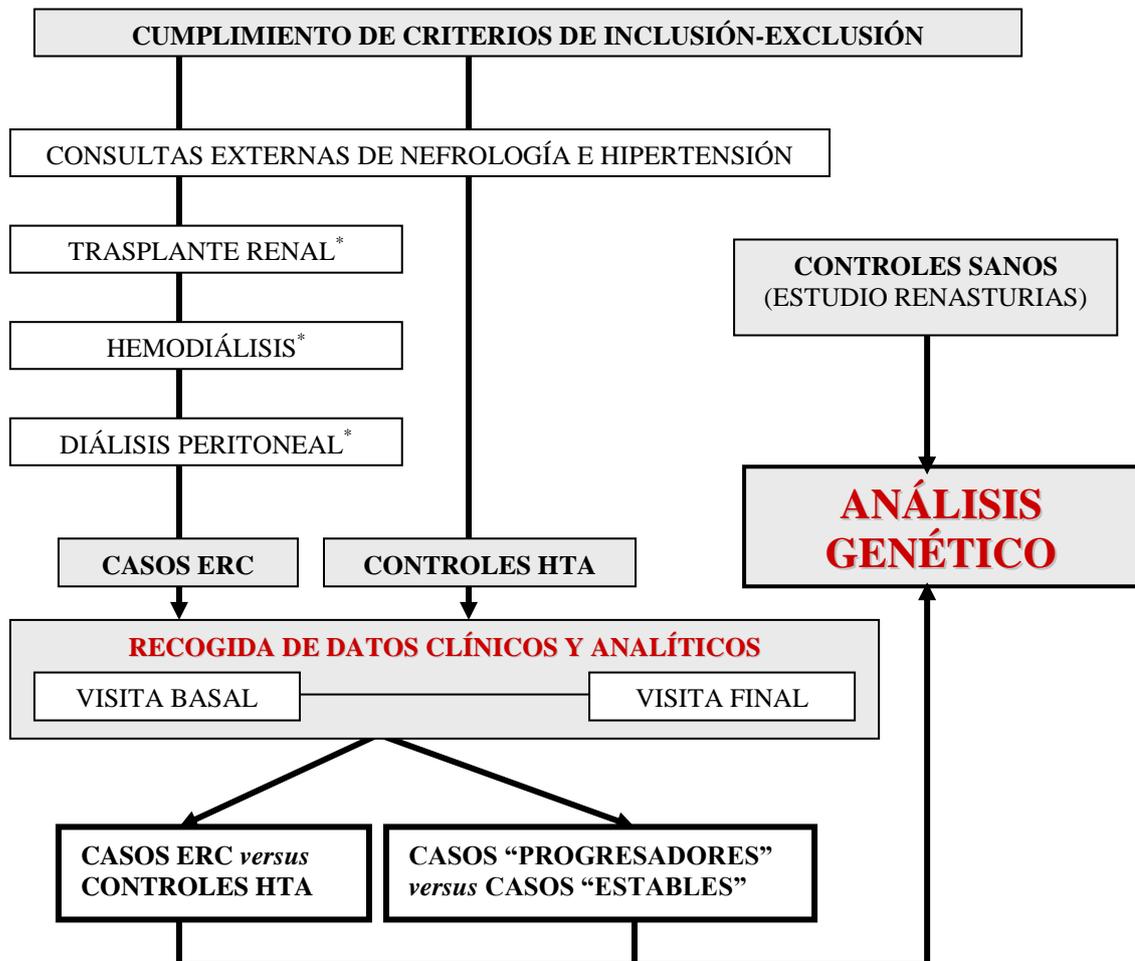
- a) Comparar las características clínicas de los pacientes hipertensos esenciales con nefrosclerosis con los que tienen HTA sin enfermedad renal, y conocer los marcadores clínicos de progresión.
- b) Reconocer el valor de la proteinuria, la patología cardiovascular asociada, el sexo, la edad (mayor y menor de 70 años), la presencia de hiperuricemia o gota úrica, y los tratamientos farmacológicos concomitantes (antihipertensivos, estatinas y antiagregantes).

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y multicéntrico, en el que participaron cinco hospitales del Principado de Asturias (Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Valle del Nalón, Hospital de Cabueñes, Hospital San Agustín y Centro Médico de Oviedo), dos centros de diálisis (Cruz Roja de Oviedo y Cruz Roja de Gijón), y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre octubre de 2009 y octubre de 2011. Se realizó un estudio básico comparativo de pacientes hipertensos esenciales con nefroesclerosis *versus* pacientes hipertensos sin enfermedad renal (grupo control). Además, se comparó a los pacientes con nefroesclerosis y deterioro de la función renal (progresadores) *versus* aquellos que se mantuvieron estables durante el periodo de seguimiento (no progresadores). Para el estudio genético también se incluyeron controles sanos de población general, con edades y sexo similar a los casos. (figura 8).



\*En los casos en estadio 5, la entrada en tratamiento sustitutivo constituye el final de su seguimiento.

Figura 8: Reclutamiento de casos (pacientes con HTA esencial y nefroesclerosis), y controles.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 2. Población en estudio

#### **Casos con ERC secundaria a nefroesclerosis:**

Los casos se seleccionaron entre septiembre de 2009 y septiembre de 2011 de las consultas de nefrología general, ERC avanzada (consultas ERCA), trasplante renal, unidades de hemodiálisis y diálisis peritoneal de los centros participantes.

Se reclutaron pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (medido por la fórmula MDRD-4) en estadios 3-5, atribuida a nefroesclerosis según los criterios clínicos habituales (**tabla 9**), con o sin documentación histológica. No se consiedó como válido el diagnóstico de ERC de origen indeterminado, y se excluyeron los pacientes con HTA secundaria, vasculorrenal o acelerada-maligna. Se admitieron pacientes en estadio 5 en diálisis o trasplante renal, que habían sido diagnosticados previamente de nefroesclerosis. En ellos, la visita inicial fue su primer contacto con el hospital, y la visita final el inicio del tratamiento sustitutivo.

**Tabla 9: Criterios de inclusión y criterios de exclusión.**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Edad 18-80 años*	PA < 140/90 mmHg en ausencia de tratamiento
Raza caucásica	Diabetes mellitus (glucemia basal $\geq$ 126 mg/dl), o estar recibiendo tratamiento antidiabético com fármacos
PA $\geq$ 140/90 mmHg o estar recibiendo medicación antihipertensiva	<b>Proteinuria <math>\geq</math> 3,0 g/24 horas</b> , salvo en los casos en que exista confirmación histológica mediante biopsia renal
<b>Creatinina <math>\geq</math> 1,5 mg/dl en varones</b>	Monorrenos
<b>Creatinina <math>\geq</math> 1,4 mg/dl en mujeres</b>	HTA maligna/ o acelerada (Fondo de ojo grado III o IV)
FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	HTA de causa secundaria, incluida vásculo-renal
No otras causas identificables de nefropatía, incluida nefropatía isquémica	Enfermedad sistémica grave
	Obesidad mórbida

\* Se consideraron como válidos para el estudio los casos menores de 80 años. Sin embargo, la selección se intentó realizar preferentemente en pacientes con edad inferior a 60 años, para minimizar el efecto de desnaturalización de los genes con la edad.

*Adaptados del estudio AASK: Agodoa et al<sup>136</sup>; Wright et al<sup>137</sup>.*

#### **Controles hipertensos sin enfermedad renal:**

El grupo control era procedente solamente de los Hospitales Universitario Central de Asturias y Valle del Nalón, para simplificar la recogida de datos, dado que se trataba de individuos de la misma zona geográfica, con escasas diferencias entre ellos. Se incluyeron pacientes con HTA esencial con FGe > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y microalbuminuria < 300 mg/g.

### **Controles sanos para el estudio genético:**

Los controles sanos de población general para el estudio genético se obtuvieron de los reclutados para el Estudio de Salud Renal y Cardiovascular de Asturias (estudio RENASTURIAS)<sup>230, 231</sup>. Se incluyeron individuos con FGe > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, sin HTA ni diabetes mellitus (los pacientes con historia de HTA o diabetes, o que estuvieran recibiendo tratamiento no fueron considerados).

La muestra del estudio RENASTURIAS consistió en 592 sujetos entre 55-85 años, de raza caucásica, seleccionados aleatoriamente, procedentes de la misma zona geográfica que los casos y los controles de nuestro estudio. Los participantes fueron seleccionados de población general para estimar la prevalencia y grado de control de los factores asociados con la enfermedad renal y cardiovascular en el Principado de Asturias. La recogida de datos para dicho estudio se realizó a lo largo de 2011.

### **3. Metodología**

#### **Determinación del tamaño de la muestra:**

Según las frecuencias alélicas de los polimorfismos del gen MYH9 observadas en las bibliografía, se estimó que el tamaño muestral necesario para observar sus efectos, para un error tipo I (error  $\alpha$ ) de 0,05 y un error tipo II (error  $\beta$ ) de 0,2, sería de 500 casos con ERC y 500 controles, distribuidos de la siguiente manera: 300 controles hipertensos sin insuficiencia renal y 200 sujetos de la población general (controles sanos).

#### **Datos en cada paciente:**

Se realizaron dos cortes en la historia evolutiva de los pacientes para el estudio, el de la primera visita en el hospital y el de la última visita (“visita actual”).

En todos los participantes se recogieron datos clínicos a partir de la historia clínica que incluyeron variables sociodemográficas, de comorbilidad y riesgo cardiovascular, tratamientos médicos, y exploración física, con peso en kilogramos, talla en centímetros, medida de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica en consulta en milímetros de mercurio, y frecuencia cardíaca.

Los datos analíticos que se registraron fueron la función renal mediante creatinina sérica, FGe, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria en muestra de orina aislada (mg/g creatinina) y proteinuria en orina de 24 horas, y además glucosa, ácido úrico, colesterol y metabolismo calcio-fósforo. Además también se incluyó la realización de técnicas de imagen (ecografía, angioTAC, angioRNM o arteriografía), y biopsia renal diagnóstica. **(anexo I: hoja de recogida de datos).**

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### Definición de variables:

- Progresión de la enfermedad renal: duplicación de la creatinina basal, descenso del FGe > 50% sobre el valor basal o reducción de 25 ml/min/1,73/m<sup>2</sup>, o llegada a ERC terminal (definida por la necesidad de tratamiento renal sustitutivo).
- HTA: PA sistólica ≥ 140 mm Hg y/o de PA diastólica ≥ 90 mm Hg, o tratamiento con dieta o agentes antihipertensivos.
- Diabetes mellitus: Glucemia basal ≥ 126 mg/dl, o tratamiento antidiabético (dieta, antidiabéticos orales o insulina).
- Hipercolesterolemia: LDL colesterol ≥ 100 mg/dl, o tratamiento con agentes hipolipemiantes
- Fumador: Consumo de tabaco (cigarrillos, puros, pipa) durante el último mes. Exfumador: ausencia de tabaco durante un año consecutivo. Esta variable se considerará como cualitativa con 3 categorías: fumador, exfumador y no fumador.
- Obesidad: Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Comorbilidad cardiovascular: Debidamente documentada. Presencia de uno o más de los siguientes: cardiopatía isquémica tipo IAM, angina inestable o angina estable, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, valvulopatía mitral o aórtica degenerativa, ictus isquémico, hemorrágico o transitorio, arteriopatía periférica. Esta variable se consideró como cualitativa con 2 categorías: tener y no tener enfermedad cardiovascular.
- HVI: diagnóstico realizado mediante ecocardiograma.

### Análisis de laboratorio:

Las determinaciones analíticas sistemáticas se realizaron, con métodos comunes habituales, en el laboratorio de cada hospital participante. Las muestras de sangre para el estudio genético fueron remitidas al Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, de reconocida solvencia y experiencia en el tema<sup>115, 116</sup>. Se obtuvo el ADN a partir de los leucocitos de 5 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA. Dichas muestras se van a almacenar durante cinco años.

Se determinaron los principales polimorfismos genéticos del gen MYH9 que mostraron asociación con la nefroesclerosis hipertensiva en individuos no diabéticos (rs3752462 y rs4821480, pertenecientes al haplotipo E-1). Además, también se analizaron los polimorfismos I/D del gen de la ECA, y del gen de la eNOS.

El método utilizado para el análisis genético fue el test de reacción en cadena de polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). Brevemente, para el estudio del polimorfismo rs3752462, se amplificó un fragmento de 421 pb de ADN con los

## MATERIAL Y MÉTODOS

cebadores CCAGGAGCATCCGGGCTCTA (hacia delante), y CACCTCCACAACCAACACAGAGCT (inversa). Después se realizó la digestión con el enzima *RsaI*, tras lo que las reacciones se sometieron a electroforesis en geles de agarosa al 3%. Los dos alelos se visualizaron como bandas de 243+178 pb (G) y 243+92+86 pb (A).

Para el rs4821480 se amplificó el ADN con los cebadores CCGCTGGGCAGGGGTGTT (hacia delante) y TCTTCTGTGAGGTTGGT GGTG (inversa), seguido de digestión con el enzima *DraI* y electroforesis en geles de agarosa, para visualizar los alelos como bandas de 537 pb (C) y 322+215 pb (A). (figura 9).

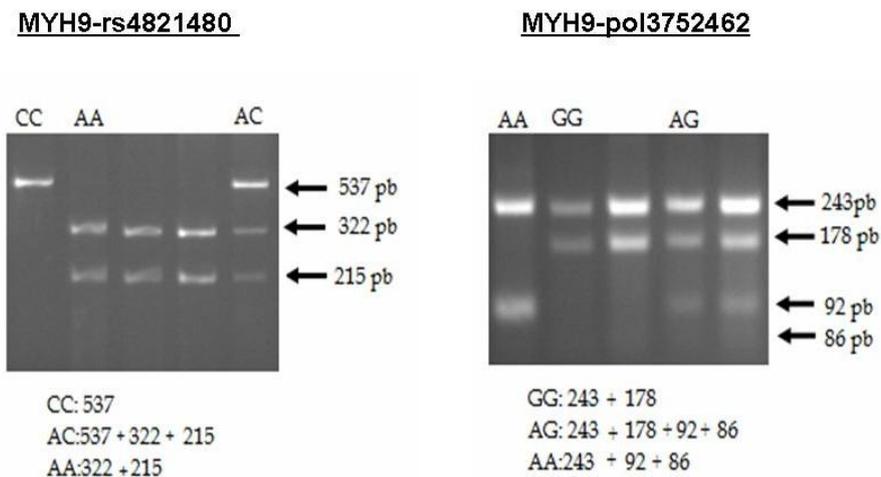


Figura 9: PCR-RFLP de los dos polimorfismos estudiados del gen MYH9. Tomado de Tavira<sup>116</sup>.

### 4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas, proporcionando media, mediana, desviación estándar y rango. En el caso de las variables categóricas se presentó la distribución de frecuencias absolutas y relativas. La descripción de las variables principales, se hizo en base a la edad, sexo, grados de insuficiencia renal y proteinuria basales, grado de control de la HTA y de la dislipemia, y factores de riesgo cardiovascular asociados.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante pruebas de significación basadas en la ley de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). La comparación de variables cuantitativas por grupos se realizó mediante test paramétricos (comparación de medias con la prueba t de Student-Welch, y con el análisis de la variancia, ANOVA), y mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis) en su caso. El supuesto de homogeneidad de variancias se efectuó con la prueba de Levene; en caso de rechazo se utilizó la prueba robusta de Welch. Cuando el ANOVA resultó significativo, se realizaron comparaciones múltiples *post hoc* mediante la prueba de Duncan. En las comparaciones las pruebas fueron bilaterales y se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ . En los casos en que fue preciso, se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

Se realizaron modelos de regresión logística univariado y multivariado, con objeto de evaluar la asociación de aquellas variables que en análisis “crudo” el resultado de la p del contraste fue inferior a 0,15. Con el objetivo de determinar un criterio diagnóstico, se realizó un árbol de decisión, basado en el algoritmo CHAID (CHI-square Automatic Interaction Detection).

El análisis de la supervivencia (tiempo hasta progresión) se estimó mediante el estadístico de Kaplan-Meier. Para estimar el efecto de cada factor corregido por posibles covariables se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

El análisis estadístico del estudio se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

### **5. Consideraciones éticas y financiación**

Los investigadores colaboradores de cada centro informaron debidamente (por escrito y de forma verbal) a los pacientes sobre su participación en el estudio, que fue voluntaria (**anexo II: hoja de información al paciente**). Además, de acuerdo con la legislación nacional vigente, cada investigador obtuvo el consentimiento informado y voluntario del paciente (**anexo III: consentimiento informado**). Se dio una copia del consentimiento a cada participante, y el original quedó recogido en la historia clínica del paciente. El contacto con los sujetos para su reclutamiento se realizó directamente en las consultas, por teléfono o por correo postal (**anexo IV: carta dirigida a los pacientes del HVN**). El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participante se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

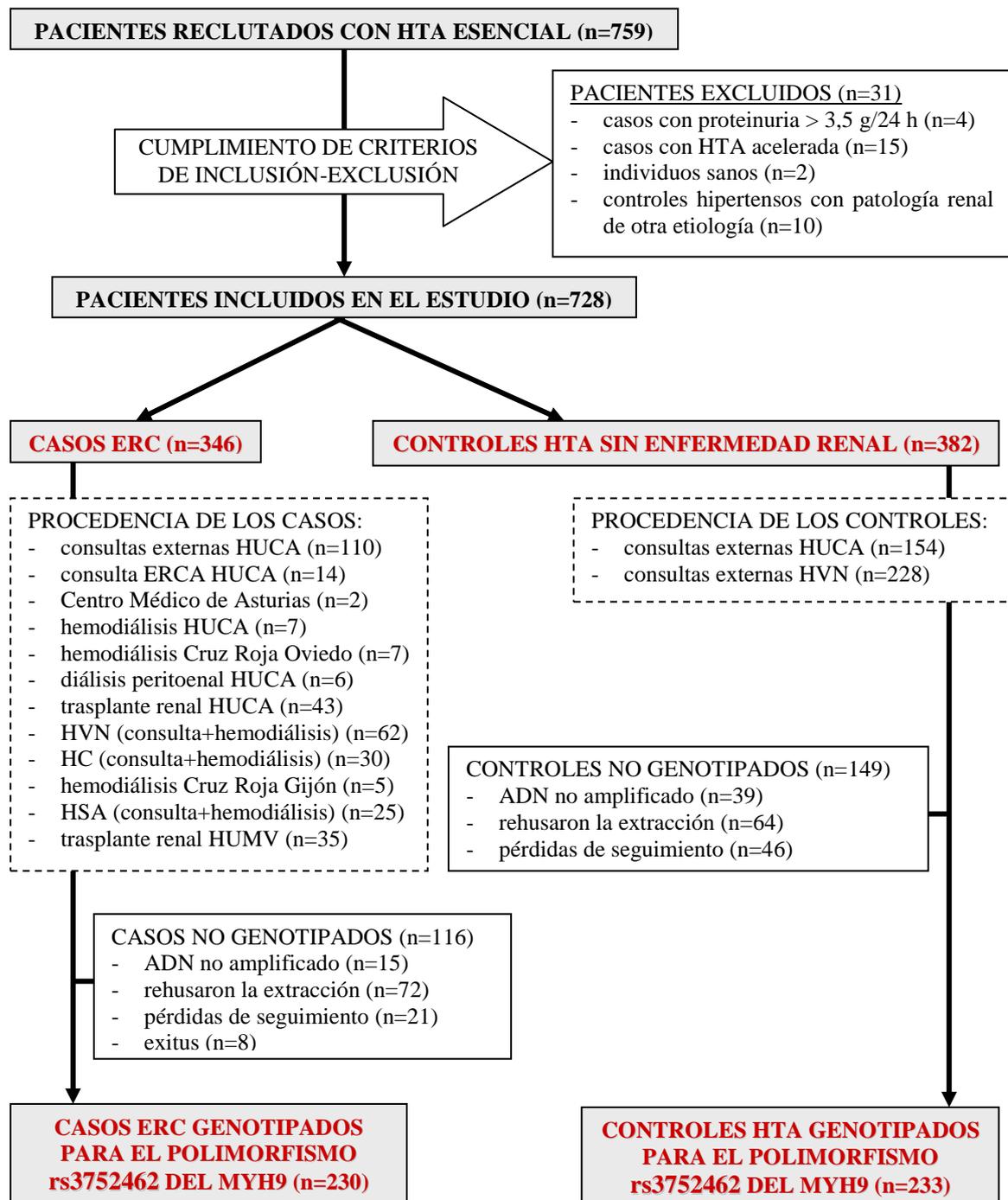
El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias el 3 de septiembre de 2009 (**anexo V: documento de aprobación por el comité de ética**).

El estudio clínico se diseñó como un trabajo de práctica clínica habitual y no comportó gastos suplementarios. El coste por cada caso analizado para el estudio genético fue de aproximadamente 10 euros, financiado por la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (Grupo de Genética Molecular).

# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

### 1. Inclusión de pacientes en el estudio



HUCA, Hospital Universitario Central de Asturias; ERCA, enfermedad renal crónica avanzada; HVN, Hospital Valle del Nalón; HC, Hospital de Cabueñes; HSA, Hospital San Agustín; HUMV, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Figura 10: Pacientes incluidos en el estudio.**

De los 759 sujetos elegibles, finalmente fueron incluidos en el estudio 728. Se reclutaron 4 casos con proteinuria basal  $> 3,5$  g/24 h, no biopsiados, que posteriormente se eliminaron por incumplir los criterios de inclusión. Así mismo, tampoco se analizaron 15 pacientes que tenían

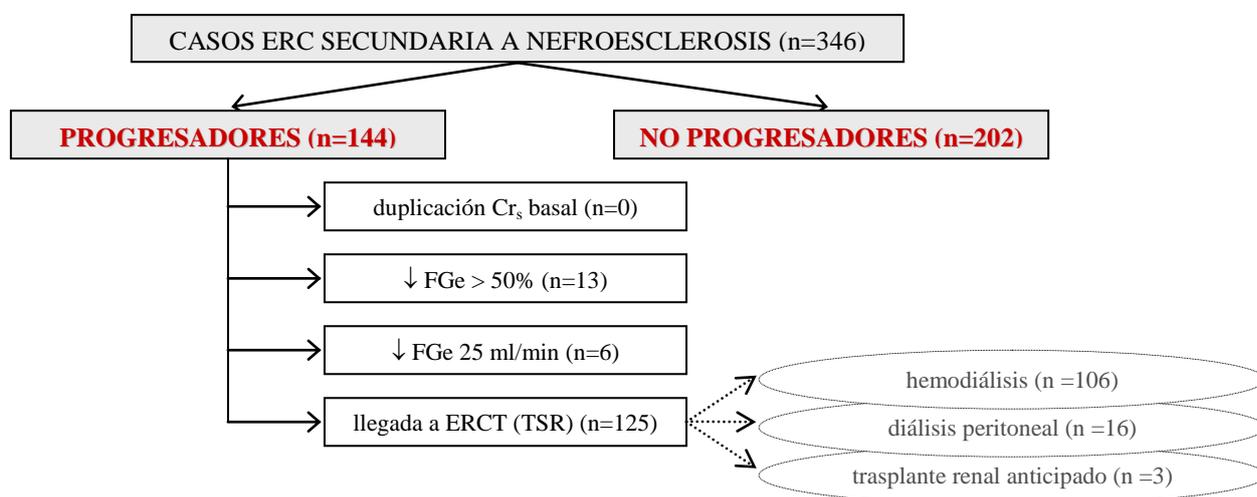
## RESULTADOS

datos de HTA acelerada. Por tanto, tenemos **346 casos con diagnóstico clínico de nefroesclerosis**. De ellos, **se han genotipado 230 pacientes para el polimorfismo de riesgo rs3752462 del gen MYH9**. Los casos que no se pudieron genotipar fueron en su mayoría por negativas a realizar la extracción para el análisis genético, o por pérdidas (abandono del seguimiento o exitus), aunque también nos encontramos con 15 pacientes en los que su ADN no amplificó por problemas con el PCR-RFLP.

Por otra parte, 2 individuos seleccionados como controles hipertensos se comprobó que no padecían HTA, de modo que se eliminaron de la muestra, pasando a considerarse “individuos sanos”. Además, para 10 controles hipertensos posteriormente se evidenció que tenían patología renal; eran 6 controles con proteinuria inicial > 0,3 g/24 horas, 1 con microalbuminuria inicial > 300 mg/g, 2 con proteinuria final > 0,3 g/24 horas, y una nefropatía IgA biopsiada. Todos ellos quedaron excluidos del análisis, de modo que finalmente contamos con **382 controles hipertensos sin enfermedad renal**, de los que **se han genotipado 233 para el polimorfismo de riesgo rs3752462 del gen MYH9**. Al igual que para los casos, no se pudieron genotipar numerosos controles por negativas, pérdidas, y problemas técnicos. (figura 10).

### 2. Progresión de la ERC

**a) Según el protocolo del estudio:** Definición de progresión → duplicación de la  $Cr_s$  basal, descenso del FGe > 50% sobre el valor basal o reducción de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o llegada a ERCT (definida por la necesidad de TRS). (figura 11).



**Figura 11: Pacientes con ERC que progresaron según la definición del protocolo.**

125 pacientes alcanzaron la ERCT e iniciaron TRS (36,1%). De los 221 que no han necesitado TRS, ha disminuido un 50% el FGe calculado en un 5,9% y se ha reducido 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en otro 2,7%. No se ha duplicado la creatinina basal en ningún paciente.

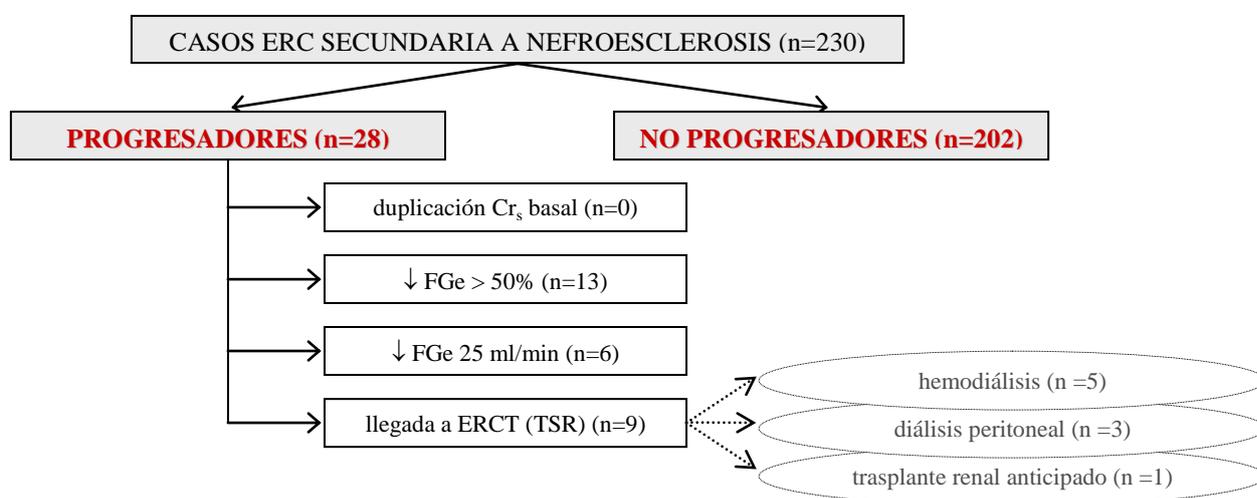
## RESULTADOS

Por tanto, analizando la muestra en bruto, **progresaron un 41,6%**, aunque existe un **sesgo de selección**, ya que la mayoría de los pacientes que alcanzaron la ERCT (definida como necesidad de TRS) fueron reclutados cuando ya se encontraban en las unidades de diálisis o trasplante, recogiendo sus datos clínicos retrospectivamente.

### **b) Analizando sólo los pacientes seleccionados en las consultas y seguidos de forma prospectiva:**

Sólo se analizan los pacientes seleccionados en las consultas, es decir, eliminamos aquellos que cuando fueron incluidos ya habían iniciado TRS (los procedentes de las unidades de diálisis y de las consultas de trasplante renal).

SON 230 CASOS SELECCIONADOS EN LAS CONSULTAS DE NEFROLOGÍA DE LOS DIFERENTES HOSPITALES, de los cuales progresan los siguientes: **(figura 12)**.



**Figura 12: Pacientes con ERC seleccionados en las consultas, seguidos prospectivamente, que progresaron.**

9 pacientes iniciaron TRS un tiempo variable después de su inclusión en el estudio (3,9%). De los 221 restantes, ha disminuido un 50% el FGe calculado en un 5,9% y se ha reducido 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> calculado en un 2,7%. No se ha duplicado la creatinina basal en ningún paciente. El tiempo de seguimiento presenta una mediana de 41,8 meses (aproximadamente tres años y medio).

**De los 230 casos seleccionados en las consultas, progresaron 28 pacientes: el 12,2%.** Se elimina así el sesgo de selección.

## RESULTADOS

---

### **3. Estudio genético:**

Para el análisis del estudio genético, hemos considerado todos los individuos seleccionados, independientemente de cual fuera su procedencia. Es decir, no se tuvo en cuenta que fueran reclutados en las consultas y seguidos prospectivamente, o que ya fueran incluidos estando en TRS (en las unidades de diálisis o trasplante). Se consideran individuos progresadores aquellos que cumplen la definición dada en material y métodos (duplicación de la  $Cr_s$  basal, descenso del  $FGe > 50\%$  sobre el valor basal o reducción de  $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , o llegada a ERCT).

No obstante, el grupo de pacientes de nuestra muestra con ERC que se han genotipado tiene una enfermedad renal más grave: son significativamente más hipertensos ( $151,4 \pm 25,0$  vs.  $140,9 \pm 24,7$  mmHg,  $p=0,001$  para la PAS,  $81,9 \pm 15,8$  vs.  $76,7 \pm 14,7$  mmHg,  $p=0,005$  para la PAD), parece que tienen peor función renal basal ( $2,31 \pm 1,34$  vs.  $2,06 \pm 0,96$  mg/dl,  $p=0,056$  para la  $Cr_s$  basal), y han progresado más que aquellos individuos que no se han genotipado ( $50,2\%$  vs.  $20,8\%$ ;  $p<0,001$ ). Estas diferencias las atribuimos al propio diseño del estudio, ya que aquellos pacientes que fueron seleccionados estando ya en TRS mayoritariamente tienen muestra de sangre para el análisis genético, pero si analizamos sólo los casos que se seleccionaron en las consultas, que se siguieron de manera prospectiva, y que es donde se concentran la mayoría de las pérdidas por negativas o abandonos, ambos grupos son similares.

Así mismo, también se han analizado las diferencias entre los controles hipertensos sin enfermedad renal que se genotiparon, y los que no, y no se han encontrado diferencias significativas, con cifras de presión arterial similar ( $146,9 \pm 20,5$  vs.  $148,3 \pm 20,2$  mm Hg,  $p=0,535$  para la PAS,  $86,4 \pm 12,5$  vs.  $86,7 \pm 12,6$  mm Hg,  $p=0,852$  para la PAD).

#### **3.1. Polimorfismos del gen MYH9:**

##### **3.1.1. Estudio de los polimorfismos del gen MYH9 en la muestra del estudio:**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los dos polimorfismos estudiados del gen MYH9 (**tablas 10 y 11**), aunque se observa una tendencia (no significativa), para el alelo de riesgo A del polimorfismo MYH9-rs3752462 y el desarrollo de ERC secundaria a nefrosclerosis (OR=1,240; IC 95% 0,711-2,163;  $p=0,568$ ). Para que las diferencias observadas sean significativas, con un error tipo II del 20% y una potencia del 80%, sería necesario aumentar el tamaño muestral a 3.237 individuos por grupo. Sin embargo, si consideramos el grupo AA+AG vs. GG (OR=1,199; IC 95% 0,833-1,727;  $p=0,329$ ), sólo sería preciso reclutar 1.952 casos y 1.952 controles para obtener significación.

## RESULTADOS

**Tabla 10: Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en la muestra del estudio.**

<b>rs3752462</b>	GG	AG	AA <sup>1</sup>	G	A <sup>1</sup>
Casos ERC	110/230 (47,8%)	89/230 (38,7%)	31/230 (13,5%)	309 (67,2%)	151 (32,8%)
Controles HTA	122/233 (52,4%)	85/233 (36,5%)	26/233 (11,2%)	329 (70,6%)	137 (29,4%)
	p = 0,568			p = 0,260	

<sup>1</sup> Genotipo de riesgo.

**Tabla 11: Distribución del polimorfismo rs4821480 del gen MYH9 en la muestra del estudio.**

<b>rs4821480</b>	AA	AC	CC	A	C
Casos ERC	190/208 (91,3%)	18/208 (8,7%)	0/208 (0%)	398 (95,7%)	18 (4,3%)
Controles HTA	204/229 (89,1%)	22/229 (9,6%)	3/229 (1,3%)	430 (93,9%)	28 (6,1%)
	p = 0,235			p = 0,237	

No encontramos diferencias significativas para estos alelos con la presión arterial, la creatinina, la proteinuria o la microalbuminuria, ni para ninguno de los genotipos estudiados. Tampoco se relacionó ninguno de estos polimorfismos con la progresión de la enfermedad renal. (tabla 12).

**Tabla 12: Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en los casos con ERC secundaria a nefroesclerosis, según la progresión o no de la enfermedad.**

<b>rs3752462</b>	GG	AG	AA <sup>1</sup>	p = 0,504
Progresadores	58 (51,8%)	40 (35,7%)	14 (12,5%)	112
No progresadores	52 (44,1%)	49 (41,5%)	17 (14,4%)	118
	110	89	31	230

<sup>1</sup> Genotipo de riesgo.

## RESULTADOS

### 3.1.2. Estudio de los polimorfismos del MYH9 en individuos sanos de población general:

Se trata de 209 individuos procedentes de población general, con función renal normal (definido como FGe > 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>), sin HTA ni DM, obtenidos a partir de los seleccionados para el estudio RENASTURIAS. (tabla 13).

**Tabla 13: Distribución de dos polimorfismos del gen MYH9 en la muestra de individuos sin enfermedad renal de población general tomados del estudio RENASTURIAS.**

MYH9 rs3752462		MYH9 rs4821480	
GG (%)	88/183 (48%)	AA (%)	162/184 (88%)
AG (%)	81/183 (44%)	AC (%)	22/184 (12%)
AA (%)	14/183 (8%)	CC (%)	0/184 (0%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas el polimorfismo rs3752462 del MYH9 entre los tres grupos (casos ERC, controles hipertensos y población general) ( $p=0,251$ ) (tabla 14), ni entre la muestra de controles hipertensos y los individuos de población general ( $OR=1,516$ ; IC 95% 0,768-2,995;  $p=0,228$ ), pero persiste el hallazgo de la tendencia para el alelo de riesgo A del polimorfismo y el desarrollo de nefroesclerosis, rozando la significación estadística ( $OR=1,880$ ; IC 95% 0,968-3,651;  $p=0,006$ ), y precisando aumentar el tamaño muestral a sólo 470 casos con ERC secundaria a nefroesclerosis, y 470 individuos sin enfermedad renal de población general, para que las diferencias observadas sean significativas. Sin embargo, si consideramos el grupo AA+AG desaparecen las diferencias ( $OR=0,990$ ; IC 95% 0,671-1,460;  $p=0,999$ ), y necesitaríamos 574.386 individuos por grupo.

**Tabla 14: Distribución del polimorfismo rs3752462 del gen MYH9 en la muestra de nuestro estudio (casos ERC secundaria a nefroesclerosis y controles hipertensos sin enfermedad renal), y en la de individuos sin enfermedad renal de población general, tomados del estudio RENASTURIAS.**

rs3752462	GG	AG	AA <sup>1</sup>	G	A <sup>1</sup>
Casos ERC	110/230 (47,8%)	89/230 (38,7%)	31/230 (13,5%)	309 (67,2%)	151 (32,8%)
Controles HTA	122/233 (52,4%)	85/233 (36,5%)	26/233 (11,2%)	329 (70,6%)	137 (29,4%)
Población general	88/183 (48,1%)	81/183 (44,3%)	14/183 (7,7%)	257 (70,2%)	109 (29,8%)
	$p = 0,251$			$p = 0,474$	

<sup>1</sup> Genotipo de riesgo.

Para el polimorfismo rs4821480, tampoco aparecen diferencias significativas entre los tres grupos ( $p=0,172$ ) (tabla 15).

## RESULTADOS

**Tabla 15: Distribución del polimorfismo rs4821480 del gen MYH9 en la muestra de nuestro estudio (casos ERC secundaria a nefrosclerosis y controles hipertensos sin enfermedad renal), y en la de individuos sin enfermedad renal de población general, tomados del estudio RENASTURIAS.**

rs4821480	AA	AC	CC	A	C
Casos ERC	190/208 (91,3%)	18/208 (8,7%)	0/208 (0%)	398 (95,7%)	18 (4,3%)
Controles HTA	204/229 (89,1%)	22/229 (9,6%)	3/229 (1,3%)	430 (93,9%)	28 (6,1%)
Población general	162/184 (88,0%)	22/184 (12,0%)	0/184 (0%)	346 (94,0%)	22 (6,0%)
	p = 0,172			p = 0,449	

### 3.2. Polimorfismos del gen de la ECA I/D:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los polimorfismos del gen de la ECA y el desarrollo de nefrosclerosis. (tabla 16).

**Tabla 16: Distribución del polimorfismo I/D del gen de la ECA en la muestra del estudio.**

	II	ID	DD	p = 0, 206
Casos ERC	29 (17,6%)	72 (43,6%)	64 (38,8%)	165
Controles HTA	29 (12,4%)	96 (41,2%)	108 (46,4%)	233
	58	168	172	398

### 3.3. Polimorfismos del gen eNOS-VTR:

Tampoco se encontraron diferencias significativas para los polimorfismos del gen de la eNOS y el desarrollo de nefrosclerosis. (tabla 17).

**Tabla 17: Distribución del polimorfismo 4a/4b del gen de la eNOS en la muestra del estudio.**

	4b4b	4a4b	4a4a	p = 0, 656
Casos ERC	121 (75,6%)	34 (21,3%)	5 (3,1%)	160
Controles HTA	185 (72,8%)	63 (24,8%)	6 (2,4%)	254
	306	97	11	414

### **4. Estudio clínico:**

#### **4.1. Análisis de los casos con ERC secundaria a nefrosclerosis incluidos en el estudio.**

##### **4.1.1. Análisis descriptivo de los casos con ERC, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.**

Una paciente conservaba función renal normal ( $Fge > 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ ) al final del seguimiento (ERC estadio 2), pero, a pesar de ello, fue seleccionada para el estudio porque se biopsió por proteinuria en rango nefrótico, aunque no se incluyen sus datos en la descriptiva.

Los pacientes con ERC en estadio 5 son significativamente una década más jóvenes que el resto. Probablemente en relación a ello, tienen menor presencia de comorbilidad. Además, el diagnóstico de dislipemia es menos frecuente, y presentan algo menos de sobrepeso, pero tienen peor control de la PA, y mayor PP, con mayor proporción de detección de HVI en el ecocardiograma. Por otra parte, reciben menor bloqueo del SRA, más calcioantagonistas, menos estatinas y antiagregantes, y más Epo, aunque la mayoría son pacientes históricos seleccionados estando ya en TRS, por lo que los tratamientos no son comparables por ser administrados en épocas diferentes. **(tabla 18)**

Para los pacientes que alcanzaron el estadio 5, tanto la proteinuria como la microalbuminuria basales son superiores a las de los pacientes que permanecieron en estadios inferiores al finalizar el seguimiento, y además, también tenían un ácido úrico y un LDL-colesterol iniciales superiores al resto de la muestra, aunque el diagnóstico de dislipemia es significativamente menos frecuente que en los demás, y los valores se igualan al final del seguimiento. **(tabla 19)**

En cuanto a los estudios diagnósticos, la mayoría de los pacientes tenían ecografía renal, y para los que alcanzaron ERC estadio 5 mayoritariamente eran riñones inferiores a 9 cm e hiperecogénicos ( $p < 0,001$ ). Las escasas biopsias realizadas, y los estudios de imagen de las arterias renales (arteriografía, angioTC y angioRM) se concentraron significativamente en este grupo. **(tabla 20)**

## RESULTADOS

**Tabla 18: Principales características demográficas y clínicas de los pacientes con ERC secundaria a nefrosclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.**

	<b>Estadio 3 (n =140)</b>	<b>Estadio 4 (n =71)</b>	<b>Estadio 5 (n =134)</b>	<b>p*</b>
<b>Sexo</b> (% varones)	107 (76,4)	44 (62,0)	98 (73,1)	0,751
<b>Edad al diagnóstico</b> (años)	67,8 ± 8,3	69,1 ± 8,7	57,9 ± 11,6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tabaco</b> (% activos)	24 (17,1)	14 (19,7)	23 (20,9)	0,802
<b>Dislipemia</b> (%)	121 (86,4)	61 (85,9)	69 (62,7)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Gota úrica</b> (%)	27 (19,3)	19 (26,8)	26 (24,1)	0,646
<b>Presencia de comorbilidad CV</b> (%)	85 (60,7)	52 (73,2)	68 (51,9)	<b>0,017</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b> (%)	34 (24,3)	29 (40,8)	30 (22,9)	0,160
<b>Insuficiencia cardíaca</b> (%)	14 (10,0)	21 (29,6)	12 (9,2)	0,052
<b>AC x FA</b> (%)	14 (10,0)	14 (19,7)	16 (12,2)	0,777
<b>Valvulopatía degenerativa</b> (%)	16 (11,4)	14 (19,7)	10 (7,6)	0,065
<b>ACV</b> (%)	24 (17,1)	13 (18,3)	23 (17,6)	0,996
<b>Arteriopatía periférica</b> (%)	37 (26,4)	20 (28,2)	26 (19,8)	0,133
<b>PAS</b> (mmHg)	145,0 ± 19,4	138,6 ± 22,0	158,2 ± 30,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PAD</b> (mmHg)	78,2 ± 13,0	74,2 ± 13,6	86,8 ± 17,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PP</b> (mmHg)	66,8 ± 17,3	64,4 ± 22,1	71,4 ± 23,4	<b>0,037</b>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 ± 4,0	29,5 ± 4,9	28,0 ± 4,5	<b>0,009</b>
<b>HVI en ecocardiograma</b> (%)	27 (33,6)	32 (45,1)	71 (54,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Número de antihipertensivos</b> (%)	2,1 ± 1,0	2,5 ± 0,9	2,4 ± 1,2	0,180
<b>Bloqueo del SRA</b> (%)	97 (69,3)	46 (64,8)	46 (42,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tratamiento calcioantagonistas</b> (%)	68 (48,6)	32 (45,1)	65 (60,7)	<b>0,024</b>
<b>Tratamiento estatinas</b> (%)	152 (65,0)	49 (69,0)	40 (38,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tratamiento antiagregantes</b> (%)	126 (56,4)	39 (54,9)	36 (34,0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tratamiento Epo</b> (%)	31 (4,3)	10 (14,1)	57 (53,8)	<b>&lt; 0,001</b>

\* estadios 3-4 vs. estadio 5.

## RESULTADOS

*Tabla 19: Variables analíticas de los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.*

	<b>Estadio 3 (n =140)</b>	<b>Estadio 4 (n =71)</b>	<b>Estadio 5 (n =134)</b>	<b>P*</b>
<b>Creatinina basal</b> (mg/dl)	1,69 ± 0,50	2,09 ± 0,56	2,98 ± 1,72	< <b>0,001</b>
<b>Aclaramiento creatinina basal</b> (ml/min)	59,1 ± 23,8	44,6 ± 25,3	37,1 ± 20,3	< <b>0,001</b>
<b>FGe recogido basal</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	38,67 ± 9,81	30,78 ± 10,62	21,67 ± 10,61	< <b>0,001</b>
<b>FGe calculado basal</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	43,48 ± 12,57	32,71 ± 10,23	28,84 ± 15,79	< <b>0,001</b>
<b>Proteinuria basal</b> (g/24 h)	0,38 ± 0,58	0,51 ± 0,93	1,21 ± 1,19	<b>0,010</b>
<b>Microalbuminuria basal</b> (mg/g)	144,9 ± 278,3	203,5 ± 502,7	1046,3 ± 1361,1	<b>0,010</b>
<b>Hemoglobina basal</b> (g/dl)	13,7 ± 1,8	12,7 ± 1,7	12,4 ± 2,3	<b>0,010</b>
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	96,4 ± 10,7	97,3 ± 11,5	95,3 ± 12,5	0,310
<b>Ácido úrico basal</b> (mg/dl)	7,1 ± 1,9	7,7 ± 2,1	8,7 ± 2,0	< <b>0,001</b>
<b>LDL-colesterol basal</b> (mg/dl)	123,3 ± 35,6	114,9 ± 39,1	142,7 ± 45,7	< <b>0,001</b>
<b>Creatinina final</b> (mg/dl)	1,67 ± 0,24	2,64 ± 0,84	6,91 ± 2,11	< <b>0,001</b>
<b>Aclaramiento creatinina final</b> (ml/min)	52,9 ± 17,4	30,4 ± 12,5	10,9 ± 3,3	< <b>0,001</b>
<b>FGe recogido final</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	39,35 ± 7,33	23,76 ± 6,24	10,99 ± 5,70	< <b>0,001</b>
<b>FGe calculado final</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	41,53 ± 8,60	24,79 ± 6,88	8,97 ± 4,54	< <b>0,001</b>
<b>Proteinuria final</b> (g/24 h)	0,67 ± 0,82	0,62 ± 0,91	1,97 ± 1,64	< <b>0,001</b>
<b>Microalbuminuria final</b> (mg/g)	190,4 ± 428,6	185,3 ± 292,1	1125,0 ± 1051,1	< <b>0,001</b>
<b>Hemoglobina final</b> (g/dl)	13,7 ± 1,7	12,3 ± 1,4	10,7 ± 1,8	< <b>0,001</b>
<b>Glucosa final</b> (mg/dl)	99,7 ± 11,2	97,6 ± 11,8	97,3 ± 11,7	0,270
<b>Ácido úrico final</b> (mg/dl)	6,9 ± 1,7	7,8 ± 2,0	7,5 ± 2,1	0,222
<b>LDL-colesterol final</b> (mg/dl)	107,3 ± 28,1	99,8 ± 26,8	101,1 ± 42,0	0,477
<b>Calcio final</b> (mg/dl)	9,4 ± 0,5	9,3 ± 0,5	8,9 ± 1,0	< <b>0,001</b>
<b>Albúmina final</b> (g/dl)	4,34 ± 0,29	4,17 ± 0,36	4,03 ± 0,51	< <b>0,001</b>
<b>Calcio corregido final</b> (mg/dl)	9,1 ± 0,5	9,3 ± 0,5	8,8 ± 0,9	<b>0,005</b>
<b>Fósforo final</b> (mg/dl)	3,2 ± 0,5	3,6 ± 0,6	5,5 ± 1,4	< <b>0,001</b>

\* estadios 3-4 vs. estadio 5.

## RESULTADOS

**Tabla 20: Estudios diagnósticos realizados a los pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, según el estadio de la enfermedad renal alcanzado al final del seguimiento.**

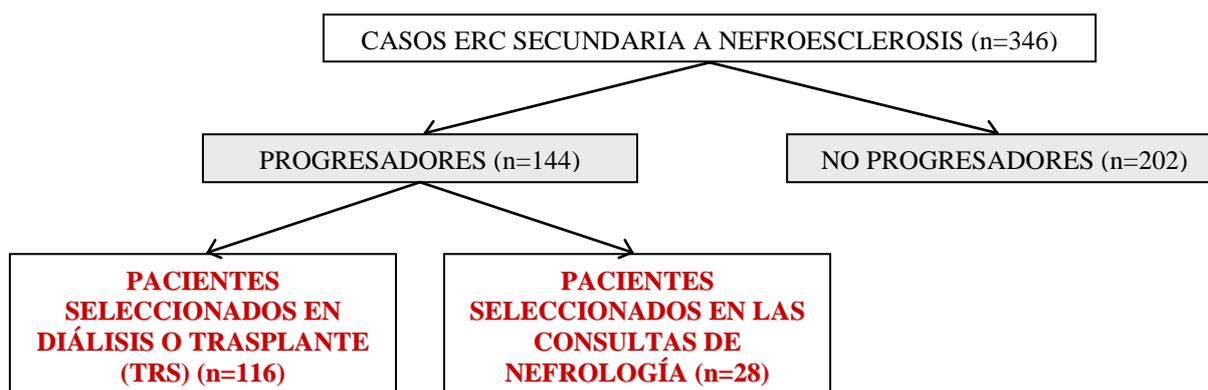
	<b>Estadio 3 (n =140)</b>	<b>Estadio 4 (n =71)</b>	<b>Estadio 5 (n =134)</b>	<b>p*</b>
<b>Biopsia renal (%)</b>	3 (2,1)	2 (2,8)	9 (6,7)	<b>0,046</b>
<b>Ecografía renal (%)</b>	135 (96,4)	69 (97,2)	106 (99,1)	0,200
<b>Estudio imagen arteria renal (%)</b>	22 (15,7)	19 (26,8)	53 (50,0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Arteriografía renal (%)</b>	4 (2,9)	4 (5,6)	12 (11,3)	<b>0,011</b>
<b>AngioTC renal (%)</b>	17 (12,1)	13 (18,3)	32 (29,9)	<b>0,001</b>
<b>AngioRM renal (%)</b>	3 (2,1)	4 (5,6)	18 (16,7)	<b>&lt; 0,001</b>

\* estadios 3-4 vs. estadio 5.

Los 15 pacientes que se biopsiaron tenía significativamente mayor proteinuria al diagnóstico que el resto ( $3,05 \pm 2,33$  vs.  $0,67 \pm 0,82$  g/24 h;  $p = 0,005$ ). Además, parece que son más jóvenes ( $59,5 \pm 11,1$  vs.  $64,7 \pm 10,8$  años al diagnóstico;  $p = 0,068$ ), con menor predominio de varones (66,7 % vs. 72,5%;  $p = 0,621$ ), y peor control de presión arterial ( $155,5 \pm 27,3$  vs.  $147,8 \pm 25,3$  mmHg;  $p = 0,265$ , para la PAS;  $87,9 \pm 13,6$  vs.  $80,0 \pm 15,7$  mmHg;  $p = 0,063$ , para la PAS).

### 4.1.2 Tipos de casos ERC, según su procedencia a la hora de la inclusión en el estudio.

166 pacientes (33,5%), se reclutaron para el estudio cuando ya estaban en TRS (diálisis o trasplante). Se trata de pacientes progresadores, históricos, incluidos en el tratamiento en muchas ocasiones en los años 90. Por tanto, se observan tres tipos de casos con ERC, según su procedencia o no de las consultas de Nefrología: pacientes progresadores seleccionados en las consultas, progresadores procedentes de TRS, y no progresadores. (**figura 13**).



**Figura 13: Tipos de casos con ERC secundaria a nefroesclerosis según su reclutamiento.**

Los 230 casos con ERC reclutados en las consultas y seguidos prospectivamente, al final del seguimiento se encontraban 18 pacientes en estadio 5 de la ERC (7,8%) (9 alcanzaron ERCT con necesidad de TRS), 71 en estadio 4 (30,9%), 140 en estadio 3 (60,9%), y 1 en estadio 2 (0,4%).

## RESULTADOS

Esta peculiaridad en la procedencia de los casos, origina discordancias entre ellos, principalmente para los tipos de tratamientos: los pacientes seleccionados en TRS reciben significativamente menos ARA II y bloqueo del SRA que el resto ( $p < 0,001$  para ambos), probablemente porque se trata de casos históricos. Pero además nos encontramos con otras diferencias importantes entre los tres grupos. Fundamentalmente, los pacientes seleccionados ya en TRS tienen una edad al inicio de la enfermedad significativamente inferior que el resto, mayor tiempo de seguimiento hasta que progresan, y una enfermedad renal más agresiva al diagnóstico. (**tabla 21**)

**Tabla 21: Principales características de los pacientes con ERC secundaria a nefrosclerosis según su procedencia a la hora de su inclusión en el estudio.**

	<b>Casos ERC progresadores seleccionados en TRS (n =116)</b>	<b>Casos ERC progresadores seleccionados en consultas (n =28)</b>	<b>Casos ERC no progresadores (n =202)</b>	<b>p</b>
<b>Edad al diagnóstico</b> (años)	56,9 ± 11,2 (102)*	61,9 ± 12,3 (28)	68,7 ± 8,0 (202)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tiempo de seguimiento clínico</b> (meses)	68,8 ± 63,9 (102)	117,9 ± 90,1 (28)	48,9 ± 40,9 (202)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Creatinina basal</b> (mg/dl)	3,12 ± 1,82 (96)**	1,82 ± 0,56 (28)	1,87 ± 0,59 (202)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>FGe calculado basal</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	28,12 ± 16,31 (96)	43,30 ± 16,93 (28)	38,86 ± 12,33 (202)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Proteinuria basal</b> (g/24 h)	1,30 ± 1,24 (73)	0,73 ± 0,79 (20)	0,50 ± 0,97 (105)	<b>&lt; 0,001</b>

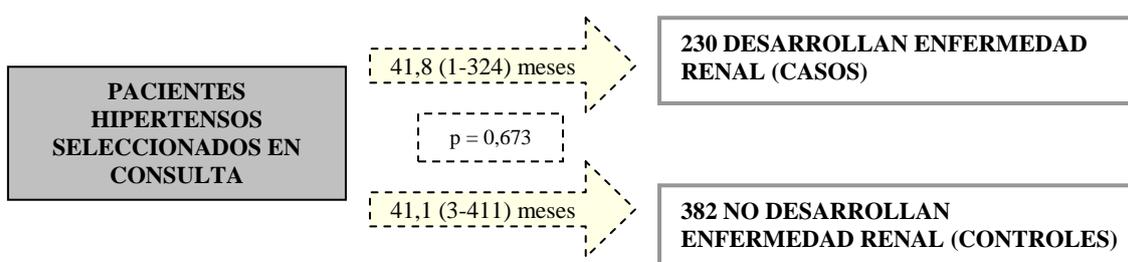
\*Los 14 pacientes que no tienen edad al diagnóstico, son un caso que se trasplantó en Salamanca, del que no tenemos datos antiguos, y 13 del HUMV, que no tienen el dato de la fecha del diagnóstico de la enfermedad. \*\* Las 20 creatininas basales perdidas son de pacientes históricos que alcanzaron TRS, de modo que no se altera por ello el cálculo de la progresión.

Debido a estas diferencias, los casos con ERC secundaria a nefrosclerosis seleccionados en situación de ERCT cuando ya se encontraban en TRS no se utilizaron para el estudio clínico que compara las características de los pacientes hipertensos esenciales con nefrosclerosis con los que tienen HTA sin enfermedad renal, pues se consideró que se trataba de casos históricos. Además, por ello, la recogida de datos es más incompleta en este grupo. Al contrario, sí se tuvieron en cuenta para el estudio genético y para el análisis de la progresión de la ERC, aunque estratificando la muestra según su procedencia o no de las consultas de Nefrología.

## RESULTADOS

### 4.2. Análisis de las características clínicas de los casos con ERC secundaria a nefroesclerosis seleccionados en las consultas y seguidos de forma prospectiva (n=230), y los controles hipertensos esenciales sin enfermedad renal (n=382):

No hemos considerado el tiempo de evolución en el análisis, aunque no hay diferencias significativas para el periodo de seguimiento clínico entre ambos grupos:  $p=0,673$  (Prueba de Kruskal-Wallis). (figura 14)



**Figura 14:** Tipos de pacientes seleccionados en las consultas en las consultas de Nefrología y con seguimiento evolutivo. No se consideran los casos incluidos cuando ya estaban en TRS. El tiempo de evolución se expresa como mediana y rango.

#### 4.2.1. Análisis univariante:

Según el análisis univariante se concluye que la población que desarrolló ERC tiene una elevada proporción de varones, significativamente superior a los controles hipertensos sin enfermedad renal, y además es de edad avanzada, con mayor proporción de pacientes ancianos ( $\geq 70$  años) (50,9% vs. 16,0%;  $p < 0,001$ ). Por otra parte, la proporción de fumadores y exfumadores es significativamente mayor a los controles, y los diagnósticos de dislipemia y gota también son significativamente superiores a la población control. La comorbilidad cardiovascular es muy importante en los casos con ERC, y significativamente mayor que en los controles sin enfermedad renal, para todas las patologías salvo para el ACV, pero llamativamente para la arteriopatía periférica. Los casos con ERC presentan mejor control de presión arterial al final del seguimiento que los controles sin enfermedad renal, aunque el número de fármacos antihipertensivos que precisan es menor. Sin embargo, la presión de pulso es mayor en los casos con ERC. Además, el tratamiento con fármacos bloqueantes del SRA es significativamente menos frecuente en los casos. La proporción de HVI en el ecocardiograma fue significativamente superior en los casos, aunque se realizó el estudio en muchos más pacientes que en los controles (52,6% vs. 36,4%;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la analítica, los casos con ERC tenían mayor ácido úrico y menor LDL-colesterol al final del seguimiento, aunque reciben estatinas, antiagregantes y anticoagulantes orales en mayor proporción. (tabla 22) (figuras 15-21).

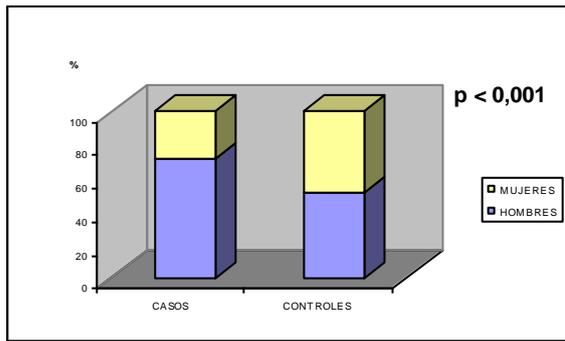
## RESULTADOS

**Tabla 22: Estudio clínico comparativo entre los casos con ERC secundaria a nefrosclerosis y los controles hipertensos sin enfermedad renal. Análisis univariante.**

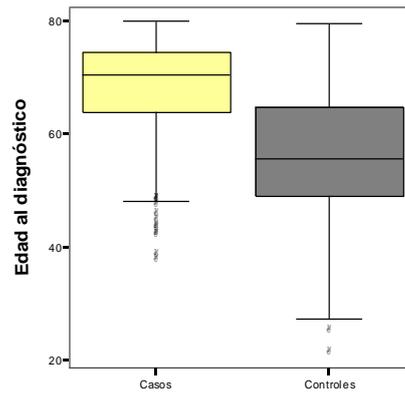
	<b>Casos ERC secundaria a nefrosclerosis (n =230)</b>	<b>Controles hipertensos sin enfermedad renal (n =382)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b> (% varones)	165 (71,7)	196 (51,3)	< <b>0,001</b>
<b>Edad al diagnóstico</b> (años)	67,9 ± 8,9	56,5 ± 11,5	< <b>0,001</b>
<b>Tabaco</b> (% activos y exfumadores)	43 (18,7); 84 (36,5)	55 (14,4); 86 (22,5)	< <b>0,001</b>
<b>Dislipemia</b> (%)	197 (85,7)	277 (72,5)	< <b>0,001</b>
<b>Gota úrica</b> (%)	50 (21,7)	25 (6,5)	< <b>0,001</b>
<b>Presencia de comorbilidad CV</b> (%)	148 (64,3)	137 (35,9)	< <b>0,001</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b> (%)	66 (28,7)	41 (10,7)	< <b>0,001</b>
<b>Insuficiencia cardíaca</b> (%)	38 (16,5)	9 (2,4)	< <b>0,001</b>
<b>AC x FA</b> (%)	32 (13,9)	24 (6,3)	<b>0,002</b>
<b>Valvulopatía degenerativa</b> (%)	32 (13,9)	24 (6,3)	<b>0,002</b>
<b>ACV</b> (%)	40 (14,4)	46 (12,0)	0,065
<b>Arteriopatía periférica</b> (%)	61 (26,5)	24 (6,3)	< <b>0,001</b>
<b>PAS</b> (mmHg)	142,9 ± 20,5	147,3 ± 20,4	<b>0,010</b>
<b>PAD</b> (mmHg)	76,8 ± 13,4	86,5 ± 12,5	< <b>0,001</b>
<b>PP</b> (mmHg)	66,1 ± 18,9	60,8 ± 17,0	< <b>0,001</b>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 ± 4,3	29,6 ± 4,8	0,718
<b>HVI en ecocardiograma</b> (%)	88 (38,3)	92 (24,1)	< <b>0,001</b>
<b>Número de antihipertensivos</b> (%)	2,26 ± 1,00	2,49 ± 1,05	0,007
<b>Bloqueo del SRA</b> (%)	154 (67,0)	319 (83,5)	< <b>0,001</b>
<b>Ácido úrico final</b> (mg/dl)	7,2 ± 1,9	5,7 ± 1,5	< <b>0,001</b>
<b>LDL-colesterol final</b> (mg/dl)	102,9 ± 28,2	122,6 ± 31,8	< <b>0,001</b>
<b>Tratamiento con estatinas</b> (%)	152 (66,1)	157 (41,1)	< <b>0,001</b>
<b>Tratamiento con antiagregantes</b> (%)	126 (54,8)	95 (24,9)	< <b>0,001</b>
<b>Tratamiento con anticoagulantes</b> (%)	31 (13,5)	15 (3,9)	< <b>0,001</b>

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

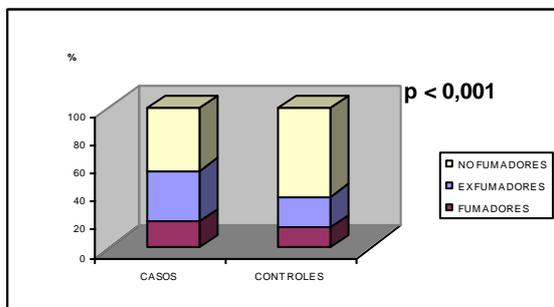
## RESULTADOS



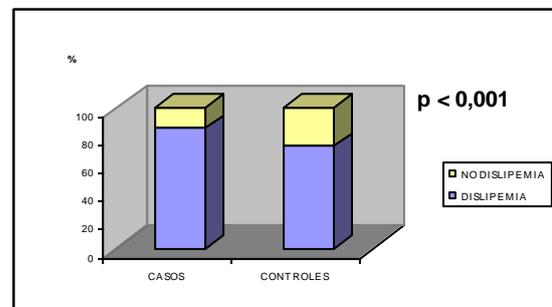
**Figura 15:** Diagrama de barras para el sexo.



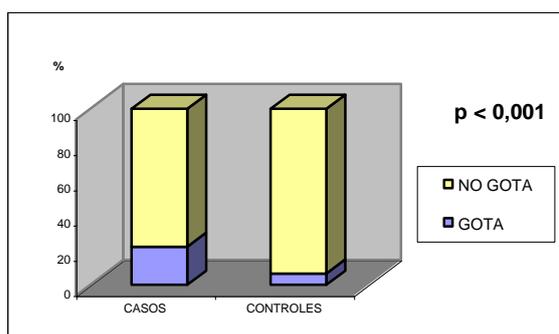
**Figura 16:** Diagrama de caja ("Blox Plot") para la edad al diagnóstico.



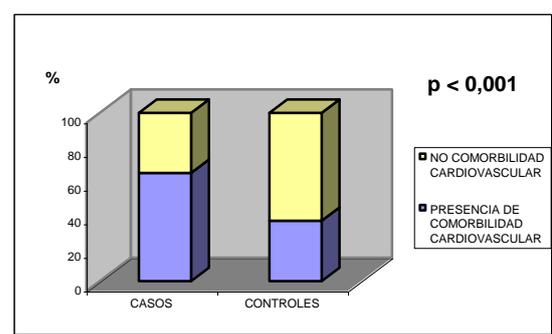
**Figura 17:** Diagrama de barras para la presencia de hábito tabáquico.



**Figura 18:** Diagrama de barras para la presencia de dislipemia.

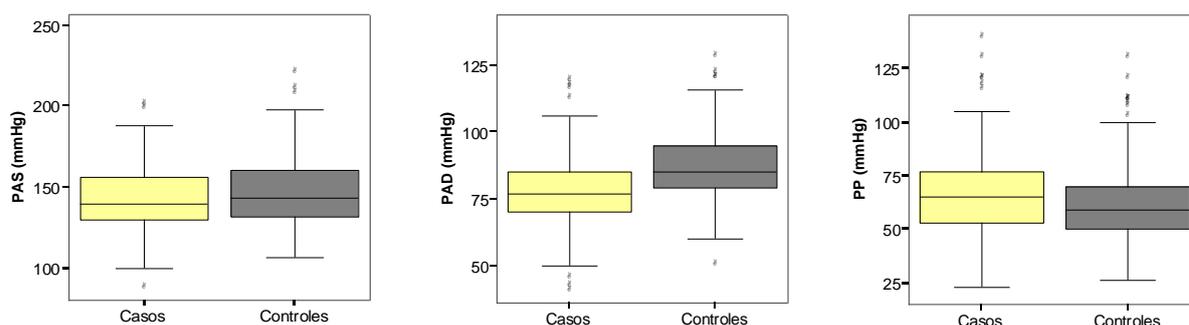


**Figura 19:** Diagrama barras para la presencia de gota úrica.



**Figura 20:** Diagrama de barras para la presencia de comorbilidad cardiovascular.

## RESULTADOS



*Figura 21: Diagrama de caja (“Blox Plot”) para la PAS, la PAD, y la PP.*

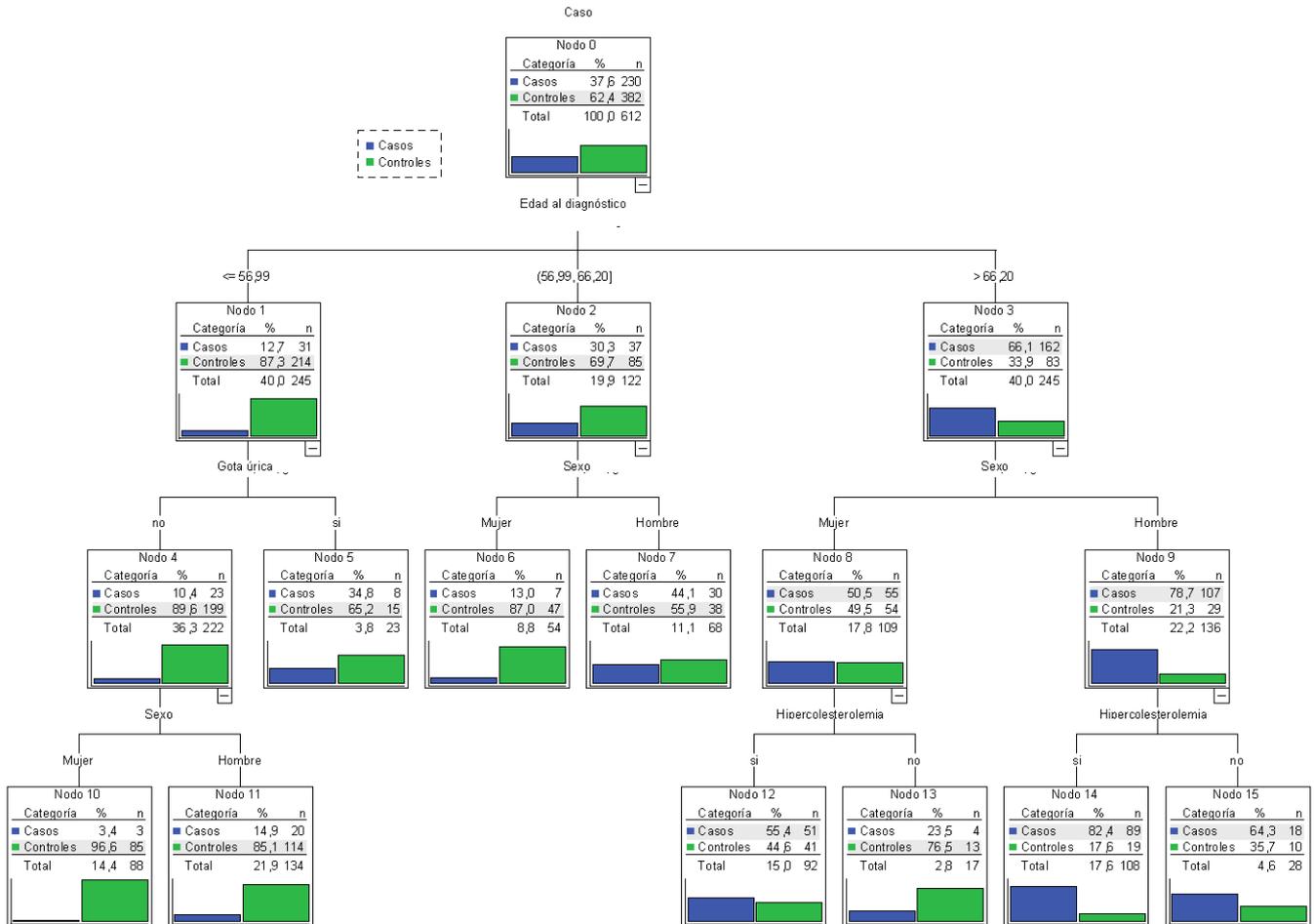
### 4.2.2. Análisis multivariante:

Hemos utilizado para el análisis multivariante un árbol de decisión, con el método CHAID, basado en la prueba del Chi cuadrado. Se incluyen en el modelo las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, tabaco, hipercolesterolemia, gota úrica, y presencia de comorbilidad.

Según el modelo utilizado, el mayor riesgo de desarrollar ERC es para los pacientes ancianos (edad > 66,2 años), varones y con dislipemia, lo que supone un riesgo de desarrollar la enfermedad del 82,4% (de 108 pacientes, 89 padecen nefrosclerosis). Por el contrario, el menor riesgo de desarrollar ERC sería para los pacientes más jóvenes (edad ≤ 56,99 años), sin gota y de sexo femenino, lo cual supone un riesgo del 3,4% (de 88 pacientes, 3 padecen nefrosclerosis).

Por tanto, el determinante principal de desarrollar la enfermedad sería la edad, seguido de la gota úrica para los pacientes jóvenes, y del sexo masculino y la dislipemia para los más ancianos.

En nuestro modelo parece que no influyen significativamente el tabaco ni la presencia de comorbilidad. (figura 22).



**Figura 22:** *Árbol de decisión de clasificación obtenido con el método CHAID para el pronóstico de desarrollar ERC en pacientes hipertensos esenciales según diversos predictores.*

### 4.3. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, frente a los individuos sanos de población general:

Pese a que la intención en el reclutamiento de los pacientes en la consulta era que fueran de edad y sexo similares para casos y controles, la proporción de varones fue muy superior en los casos, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los controles hipertensos y los individuos de población general seleccionados aleatoriamente que aceptaron participar en el estudio RENASTURIAS. Por otra parte, los casos reclutados en la consulta con ERC, eran también de edad más avanzada que los controles hipertensos y que los individuos sanos, aunque más similares en este punto con ellos.

Además, también se encontró menor proporción de pacientes dislipémicos y de individuos fumadores en la población general. Pese a la exclusión de pacientes diabéticos para el estudio, la glucosa al final del seguimiento fue inferior en los individuos sanos frente a los casos con ERC y los controles hipertensos. El ácido úrico muestra un comportamiento similar, aunque el LDL colesterol fue significativamente superior en los individuos del RENASTURIAS (**tabla 23**).

## RESULTADOS

**Tabla 23: Principales características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con nefroesclerosis seleccionados en las consultas y seguidos prospectivamente, los controles hipertensos sin enfermedad renal, y los individuos sanos sin enfermedad renal, HTA ni DM, de población general obtenidos del estudio RENASTURIAS.**

	<b>Casos ERC seleccionados en la consulta (n =230)</b>	<b>Controles HTA sin enfermedad renal (n = 382)</b>	<b>Población general sin enfermedad renal (n = 209)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b> (% varones)	165 (71,7)	196 (51,3)	98 (46,9)	< <b>0,001</b> * 0,304**
<b>Edad actual</b> (años)	72,6 ± 7,6	61,5 ± 10,8	71,2 ± 7,1	< <b>0,001</b> * <b>0,042</b> ***
<b>Dislipemia</b> (%)	197 (85,7)	277 (72,5)	62 (29,7)	< <b>0,001</b> *
<b>Tabaco</b> (% activos)	43 (18,7)	55 (14,4)	15 (7,2)	< <b>0,001</b> *
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 ± 4,3	29,6 ± 4,8	29,8 ± 4,9	0,792*
<b>Creatinina actual</b> (mg/dl)	2,25 ± 1,23	0,84 ± 0,17	0,80 ± 0,14	< <b>0,001</b> * <b>0,004</b> **
<b>FGe calculado actual</b> (min/min/1,73 m <sup>2</sup> )	34,24 ± 12,93	88,89 ± 17,42	82,81 ± 29,51	< <b>0,001</b> * 0,624***
<b>Microalbuminuria actual</b> (mg/g)	219,85 ± 452,66	10,22 ± 18,35	3,34 ± 5,28	< <b>0,001</b> *
<b>Glucosa actual</b> (mg/dl)	98,5 ± 11,4	99,6 ± 10,8	94,4 ± 10,7	< <b>0,001</b> *
<b>Ácido úrico actual</b> (mg/dl)	7,2 ± 1,9	5,7 ± 1,5	5,0 ± 1,3	< <b>0,001</b> *
<b>LDL-colesterol actual</b> (mg/dl)	102,9 ± 28,2	122,6 ± 31,8	131,9 ± 34,5	< <b>0,001</b> *

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Los datos analíticos son de la última determinación, o de la previa al inicio de la TRS para los casos con ERC que progresaron.

\* casos ERC vs. los otros dos grupos mediante análisis de la variancia (ANOVA) (*Overall p-value*).

\*\* controles hipertensos sin enfermedad renal vs. individuos sanos sin enfermedad renal de población general.

\*\*\* casos ERC vs. individuos sanos sin enfermedad renal de población general.

## RESULTADOS

### 4.4. Análisis de la progresión de la enfermedad renal: supervivencia esperada según el modelo de regresión de Cox.

Dado que la supervivencia hasta la progresión es diferente (tabla 21), hemos realizado el análisis de la supervivencia estratificando la muestra según su procedencia o no de las consultas de Nefrología (figuras 23 y 24):

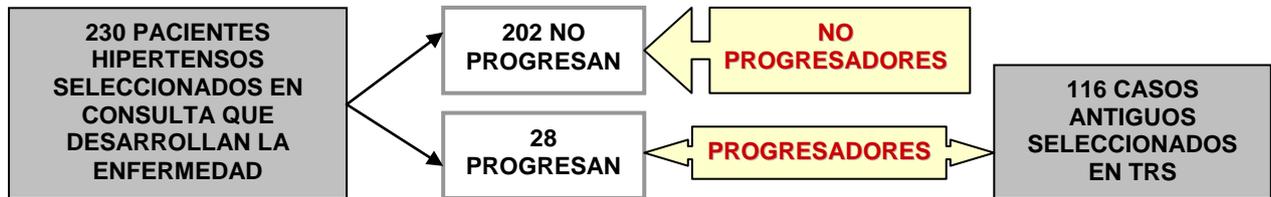


Figura 23: Tipos de pacientes con ERC secundaria a nefrosclerosis según la progresión de la enfermedad renal, y su procedencia o no de las consultas.

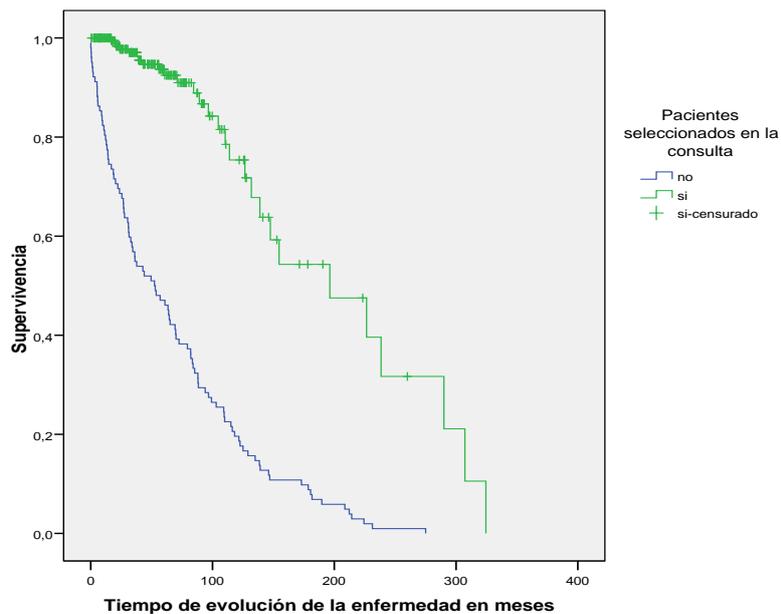


Figura 24: Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de los pacientes seleccionados en las consultas y seguidos de forma prospectiva, y de los que alcanzaron ERCT seleccionados ya en TRS.

## RESULTADOS

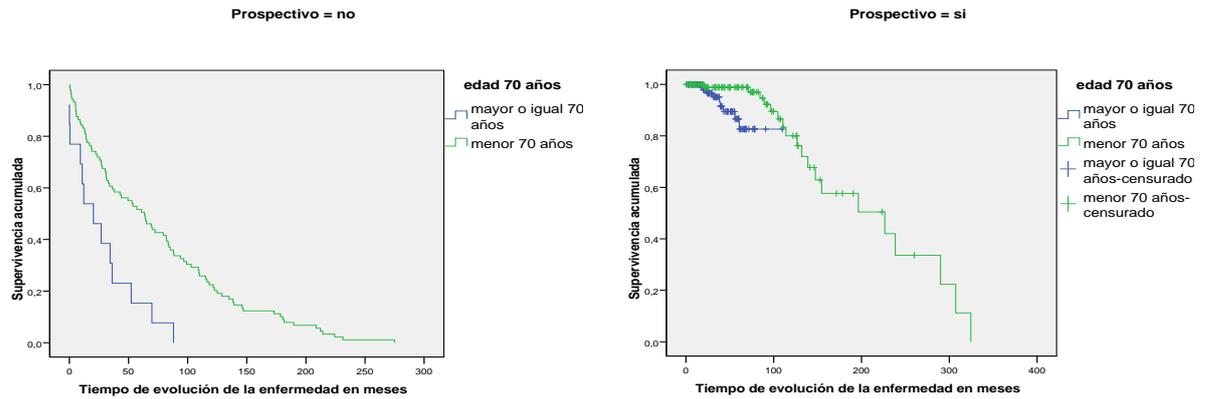
### 4.4.1. Análisis univariante de la supervivencia:

La edad al diagnóstico influye significativamente en la progresión: en nuestra muestra progresan más los pacientes ancianos (**figura 25**). El sexo no interviene, si bien parece que existe una tendencia a progresar en las mujeres. Tampoco influye el hecho de ser fumador, aunque se observa una tendencia a la progresión en los fumadores activos, y a igualarse el riesgo de los exfumadores con los no fumadores (**figura 26**). Además, aparece una tendencia no significativa hacia la progresión para los pacientes dispéimicos (**figura 27**). Por último, la ausencia de bloqueo del SRA influye significativamente en la progresión (**figura 28**), y ningún otro parámetro clínico interviene. (**tabla 24**). En cuanto a los parámetros analíticos, participan en la progresión la creatinina, el aclaramiento de creatinina, la proteinuria y la hemoglobina basales, así como la microalbuminuria y las cifras de hemoglobina y ácido úrico registradas al final del seguimiento. (**tabla 25**)

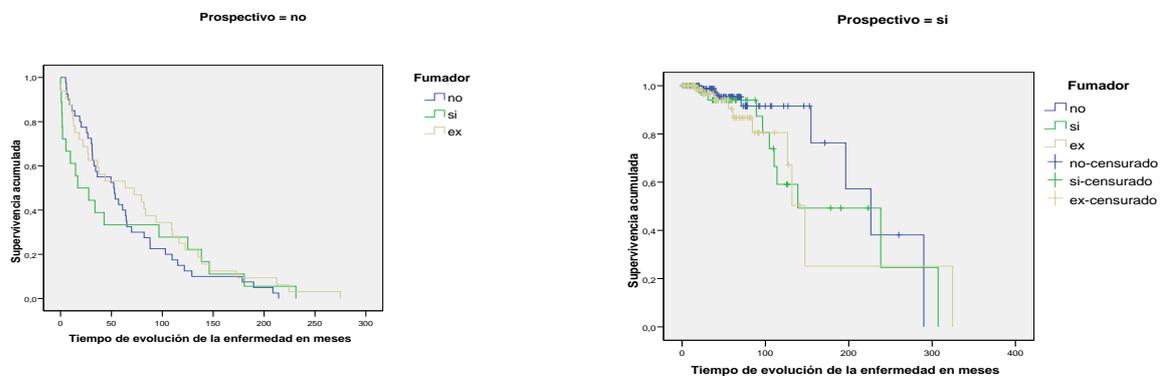
**Tabla 24: Riesgo de progresión de la ERC según las diferentes características demográficas y clínicas recogidos en la historia. Análisis univariante.**

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b> (0 = ♀; 1 = ♂)	0,799	0,537-1,189	0,270
<b>Edad al diagnóstico</b> (años)	<b>1,047</b>	<b>1,028-1,067</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Edad ≥ 70 años</b> (%)	<b>0,317</b>	<b>0,187-0,539</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Hábito tabáquico</b> (% activos y exfumadores)	1,145	0,711-1,844	0,578
<b>Dislipemia</b> (%)	1,419	0,939-2,142	0,096
<b>Gota úrica</b> (%)	0,866	0,564-1,331	0,512
<b>Presencia de comorbilidad CV</b> (%)	0,983	0,692-1,397	0,926
<b>Cardiopatía isquémica</b> (%)	1,139	0,758-1,712	0,531
<b>Insuficiencia cardiaca</b> (%)	1,353	0,756-2,423	0,309
<b>AC x FA</b> (%)	1,056	0,629-1,774	0,837
<b>Valvulopatía degenerativa</b> (%)	1,600	0,888-2,882	0,118
<b>ACV</b> (%)	0,661	0,415-0,054	0,082
<b>Arteriopatía periférica</b> (%)	1,415	0,924-2,157	0,110
<b>PAS</b> (mmHg)	1,000	0,994-1,006	0,981
<b>PAD</b> (mmHg)	1,002	0,991-1,013	0,751
<b>PP</b> (mmHg)	0,999	0,991-1,007	0,801
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	0,985	0,941-1,031	0,517
<b>Bloqueo del SRA</b> (%)	<b>0,617</b>	<b>0,420-0,505</b>	<b>0,014</b>
<b>Tratamiento con estatinas</b> (%)	1,143	0,769-1,701	0,509
<b>Tratamiento con antiagregantes</b> (%)	1,014	0,685-1,503	0,943
<b>Tratamiento con Epo</b> (%)	1,084	0,731-1,608	0,688

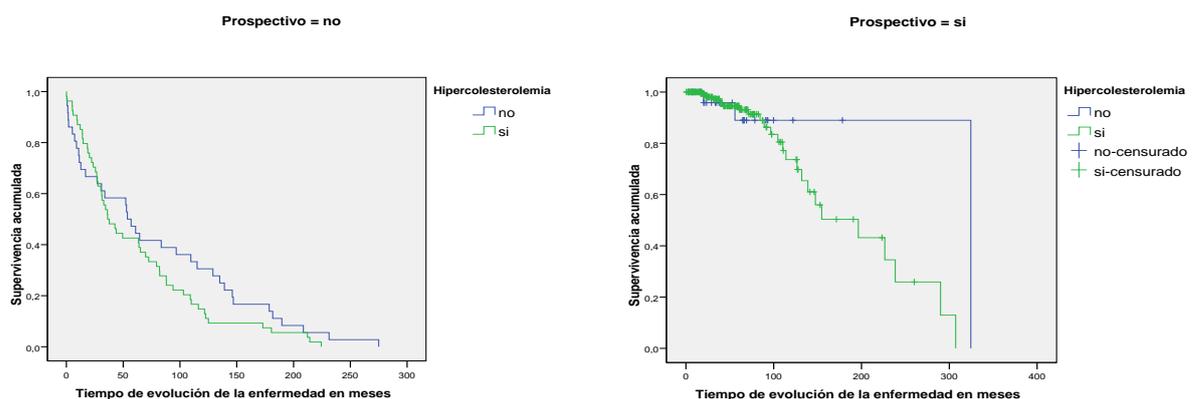
## RESULTADOS



**Figura 25:** Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con edad  $\geq 70$  años y  $< 70$  años, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).



**Figura 26:** Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes no fumadores, fumadores activos y exfumadores, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).



**Figura 27:** Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con dislipemia, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).

## RESULTADOS

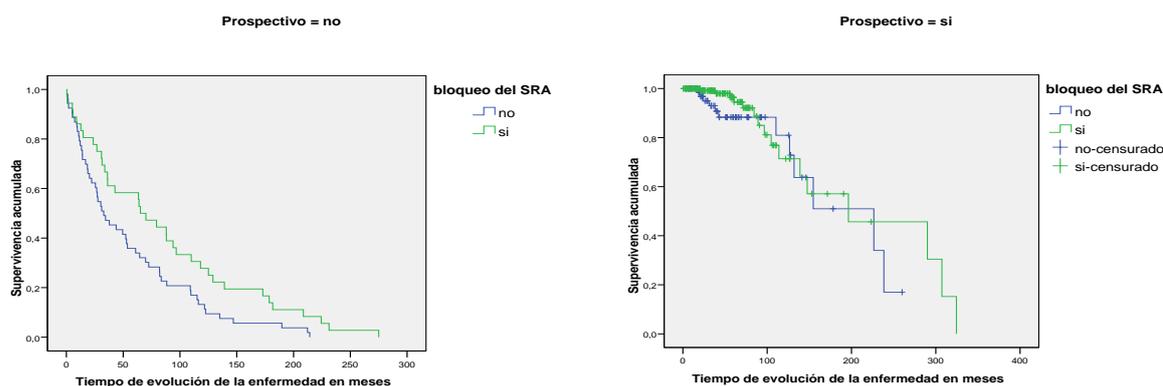


Figura 28: Estimación de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia de pacientes con bloqueo del SRA, estratificando en el grupo seleccionado ya en TRS (prospectivo = no) y en el grupo seleccionado de forma prospectiva en consultas (prospectivo = si).

Tabla 25: Riesgo de progresión de la ERC según las diferentes variables analíticas. Análisis univariante.

	HR	IC 95%	p
<b>Creatinina basal</b> (mg/dl)	<b>1,411</b>	<b>1,251-1,591</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Aclaramiento de creatinina basal</b> (ml/min)	<b>0,978</b>	<b>0,965-0,991</b>	<b>0,001</b>
<b>Proteinuria basal</b> (g/24 h)	<b>1,390</b>	<b>1,199-1,612</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Microalbuminuria basal</b> (mg/g)	1,000	1,000-1,001	0,107
<b>Hemoglobina basal</b> (g/dl)	<b>0,764</b>	<b>0,692-0,843</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	1,002	0,987-1,018	0,759
<b>Ácido úrico basal</b> (mg/dl)	1,019	0,906-1,146	0,749
<b>LDL-colesterol basal</b> (mg/dl)	0,998	0,993-1,004	0,605
<b>Proteinuria final</b> (g/24 h)	0,915	0,800-1,048	0,200
<b>Microalbuminuria final</b> (mg/g)	<b>1,001</b>	<b>1,000-1,001</b>	<b>0,003</b>
<b>Hemoglobina final</b> (g/dl)	<b>0,862</b>	<b>0,775-0,959</b>	<b>0,006</b>
<b>Glucosa final</b> (mg/dl)	0,986	0,969-1,003	0,115
<b>Ácido úrico final</b> (mg/dl)	<b>1,101</b>	<b>1,008-1,203</b>	<b>0,032</b>
<b>LDL-colesterol final</b> (mg/dl)	0,999	0,992-1,006	0,792
<b>Calcio final</b> (mg/dl)	0,852	0,668-1,087	0,197
<b>Fósforo final</b> (mg/dl)	1,022	0,886-1,180	0,762
<b>Albúmina final</b> (g/dl)	0,725	0,469-1,121	0,148

#### 4.4.2. Análisis multivariante de la supervivencia:

Se introducen en el modelo las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, tabaco, dislipemia, creatinina inicial, proteinuria inicial, hemoglobina inicial, y tratamiento con bloqueo del SRA. Se trata de las variables con significación estadística en el análisis univariante, pero sólo se consideran las variables analíticas al inicio del seguimiento en base a criterios de predicción (no se introducen en el modelo ni la hemoglobina ni el ácido úrico finales), y además se incluyen variables con interés epidemiológico especial (sexo, tabaco y dislipemia). Se obtiene significación estadística para las siguientes variables en la ecuación: (tabla 26).

*Tabla 26: Modelo multivariante de las variables que influyen en la progresión de la ERC.*

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			
♂ = 1	1		
♀ = 0	0,678	0,353-1,303	0,244
<b>Creatinina basal (mg/dl)</b>	<b>1,285</b>	<b>1,049-1,573</b>	<b>0,015</b>
<b>Proteinuria basal (g/24 h)</b>	<b>1,539</b>	<b>1,279-1,853</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Hemoglobina basal (g/dl)</b>	<b>0,834</b>	<b>0,722-0,962</b>	<b>0,013</b>
<b>Tabaco</b>			0,163
<b>No fumador</b>	1		
<b>Fumador activo</b>	2,150	0,955-4,841	0,064
<b>Exfumador</b>	1,010	0,580-1,759	0,972
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	<b>1,045</b>	<b>1,017-1,073</b>	<b>0,002</b>

Los principales marcadores de progresión son la proteinuria, la creatinina y la hemoglobina basales. Los pacientes que progresaron eran significativamente de mayor edad al diagnóstico y tenían mayor proteinuria basal.

# **DISCUSIÓN**

### **1. ¿Es la nefroesclerosis hipertensiva una enfermedad con base genética?: principales hallazgos obtenidos en nuestro estudio:**

#### **1.1. Estudio genético: avanzando en el conocimiento de la patogenia de la nefroesclerosis hipertensiva:**

El trabajo que nos ocupa evalúa si los polimorfismos del gen MYH9 que se han relacionado con el desarrollo de enfermedad renal en raza afroamericana, tienen algún efecto sobre el desarrollo de nefroesclerosis hipertensiva en individuos de origen caucásico. La originalidad del mismo reside en que este aspecto apenas ha sido analizado en dicha raza.

Los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio demuestran la nula o escasa relación aparente que existe entre la nefroesclerosis y dichos polimorfismos en sujetos de raza blanca. Debido a la baja frecuencia de los alelos de riesgo en nuestra población (hecho ya descrito)<sup>124</sup>, no podemos excluir que exista cierta asociación de estos polimorfismos con la enfermedad renal secundaria a nefroesclerosis en caucásicos, pero se observa una tendencia no significativa, con lo que la relación puede ser débil, o ausente. El tamaño muestral requerido para confirmar este efecto es el habitual para marcadores como el que nos ocupa, con una OR baja, y consideramos que nuestro estudio tiene un tamaño aceptable para trabajar con la mayoría de los polimorfismos asociados a enfermedades multivariantes. Además se trata de un trabajo multicéntrico y con un tiempo de seguimiento prolongado (la mediana es superior a los 3 años). Por todo ello, no se puede descartar que este gen juegue un papel en el riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque probablemente este efecto tenga escaso valor, en todo caso menor al hallado en otras poblaciones, fundamentalmente en afroamericanos.

La muestra de nuestro estudio se ha obtenido de individuos de Asturias y Cantabria, regiones del norte de España, con una incidencia de ERCT de 141,5 y 116,3 casos/pmp respectivamente, acorde con el resto del país<sup>23</sup>, y población de origen étnico similar. La importancia de nuestro trabajo reside en que el tema apenas ha sido abordado en raza caucásica. Los estudios precedentes corresponden en casi todos los casos a la raza afroamericana<sup>99, 100, 102-104, 107</sup>. En esta población la enfermedad es mucho más frecuente y agresiva<sup>5</sup>, y parece que determinados factores genéticos pueden explicar su etiopatogenia<sup>101</sup>. En raza caucásica, la frecuencia de la enfermedad no es despreciable, ya que incluso llega a constituir la segunda causa de ERCT<sup>23</sup>, pero una de las incógnitas no resueltas hasta la fecha es por qué sólo en una pequeña proporción de estos pacientes progresa la enfermedad. Por ello también es de vital importancia reconocer si en raza blanca determinados factores genéticos podrían explicar la fisiopatología de la enfermedad. En nuestro trabajo demostramos la aparente falta de relación entre estos polimorfismos del gen MYH9 y la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, existen importantes limitaciones metodológicas en los estudios genéticos publicados hasta la fecha. Salvo en el reciente y trascendente trabajo de Lipkowitz *et al* con

pacientes del AASK con nefrosclerosis seleccionados mediante criterios clínicos como en nuestro estudio<sup>100</sup>, el resto de publicaciones de relevancia en individuos afroamericanos demuestran asociación con ERCT de etiología diversa, y el tamaño de las muestras de pacientes con ERCT atribuida a nefrosclerosis, oscila entre los 200 y los 700 individuos<sup>100, 102-104, 107</sup>, es decir, levemente superior a la nuestra, aunque para intentar demostrar asociación con un gen mucho más prevalente en esa población. Sólo en el importante trabajo de Genovese *et al* con el gen APOL1, la cohorte de pacientes con ERCT probablemente secundaria a nefrosclerosis alcanza 1.030 individuos<sup>99</sup>. Además, es importante hacer constar que los estudios que utilizan pacientes con ERC en diferentes estadios no detallan el grado de la enfermedad renal<sup>103</sup>. El diseño de los trabajos es todavía más deficiente cuando se plantea el estudio de este gen en otros grupos étnicos: en individuos de origen hispano también se han utilizado pacientes con ERCT de etiología diversa<sup>109</sup>, y en indios americanos se ha testado en población con patología variada (HTA, DM, ERC...)<sup>110</sup>. Por último, en caucásicos, habitualmente se ha chequeado la asociación en población general<sup>108, 111, 115</sup>, salvo en el trabajo de McKnight *et al*, que utiliza pacientes con enfermedad renal de etiología diversa, en diferentes estadios<sup>113</sup>. Por tanto, nuestro estudio es el único hasta la fecha realizado en individuos caucásicos con población seleccionada con nefrosclerosis mediante criterios clínicos estrictos.

No obstante, dado que la frecuencia con la que se observan los alelos de riesgo del MYH9 en individuos de origen caucásico es muy baja, la nefrosclerosis hipertensiva, con un comportamiento mucho más benigno que en afroamericanos, no impresiona de que se trate del mismo tipo de proceso, con lo que el papel que puedan jugar estos genes probablemente no sea de vital importancia<sup>124</sup>. Al contrario, en individuos de raza negra, no parece una enfermedad secundaria a HTA, sino una entidad con base genética estrechamente relacionada con la GNSF<sup>100, 117</sup>. El concepto de susceptibilidad genética para el desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva sugiere que la respuesta anómala de la arteriola frente a la HTA estaría genéticamente determinada<sup>77</sup>, sin embargo, principalmente se ha demostrado asociación para la nefropatía relacionada con el MYH9 con las variantes más agresivas de la enfermedad, es decir, con los pacientes que alcanzan ERCT, que son los que mayoritariamente se incluyen en los estudios<sup>113</sup>. Parece que en pacientes con ERC moderada (como nuestra muestra) el riesgo puede ser menor<sup>100</sup>. Probablemente, en pacientes genéticamente predispuestos, otros factores desconocidos (ambientales o de interacción con otros genes), pueden provocar la enfermedad, ya que no todos los individuos homocigotos para los alelos de riesgo del MYH9 la desarrollan<sup>104, 114</sup>.

Por último, aunque parece que existe asociación de estos polimorfismos del gen MYH9 con enfermedades renales diversas, agrupadas en el mismo grupo histológico (nefrosclerosis, GNSF...), más las de herencia mendeliana<sup>92</sup>, no está claro en otros tipos de nefropatía, como

la diabética, ya que en los estudios no existe confirmación histológica, tanto en afroamericanos<sup>106</sup>, como en caucásicos<sup>112</sup>.

A la vista de los últimos hallazgos, parece clave la presencia de disfunción podocitaria en la patogenia de la enfermedad<sup>73</sup>, donde se considera que el gen MYH9 podría intervenir<sup>91</sup>. Sin embargo, recientemente se ha señalado la presencia de mayor fuerza de asociación en afroamericanos con polimorfismos del gen APOL1, próximo al MYH9, también situado en el cromosoma 22<sup>99, 100</sup>, de la misma manera que se ha demostrado que en los podocitos de pacientes con glomeruloesclerosis disminuye la expresión de APOL1<sup>74</sup>. Tras ello, el estudio del gen MYH9 ha quedado relegado a un segundo plano, pero parece que ambos genes pueden participar<sup>100</sup>, dado que además el APOL1 no se expresa en caucásicos<sup>111</sup>, con lo que su contribución en el desarrollo de la enfermedad, pese a las últimas evidencias, está todavía sujeta a controversia. La cuestión sería tratar de esclarecer si el gen MYH9 podría jugar un papel independiente en caucásicos, o si sería sólo un marcador centinela<sup>94</sup>. A favor de la importancia de los polimorfismos del gen MYH9 *per se*, destaca que su presencia en la disfunción podocitaria es más evidente que el de la APOL1, y que se expresa en otras poblaciones, no solo en aquellas de ascendencia africana<sup>100, 101</sup>.

La singularidad de nuestro estudio radica en la selección escrupulosa de pacientes de raza caucásica con nefroesclerosis hipertensiva, para descartar la presencia de asociación de estos polimorfismos genéticos con el desarrollo de la enfermedad.

### **1.2. Estudio clínico: importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular en los individuos de raza caucásica:**

En el estudio clínico, hemos comparado las características de los pacientes hipertensos esenciales con nefroesclerosis con los que tienen HTA sin enfermedad renal. En el análisis univariante, la ERC se asoció al sexo masculino, a la edad avanzada, al consumo de tabaco, a la dislipemia, a la gota, y a la presencia de comorbilidad cardiovascular. En el análisis multivariante, parece que el principal determinante de desarrollar ERC secundaria a nefroesclerosis en individuos con HTA esencial es la edad avanzada, seguido de la gota úrica para los pacientes de menor edad, y del sexo masculino y la dislipemia para los más ancianos; en nuestro modelo no influyen ni el tabaco ni la comorbilidad cardiovascular.

La asociación de la gota con el desarrollo de enfermedad renal y con el riesgo cardiovascular es ampliamente conocida, aunque no por ello deja de estar sujeta a controversia. Madero *et al*, en un estudio con 840 pacientes (85% caucásicos), con ERC estadio 3-4, tras 10 años de seguimiento, demostraron que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente de mortalidad global y cardiovascular, pero no de progresión a ERCT<sup>182</sup>. Parece que mientras que en los estudios realizados con población general sí se observa una asociación independiente entre niveles de ácido úrico y enfermedad renal, en los estudios en los que se incluyen

pacientes prevalentes con enfermedad renal se pierde fuerza en dicha asociación, probablemente porque la insuficiencia renal produce un descenso en la excreción renal de ácido úrico, actuando como variable de confusión, y porque la propia insuficiencia renal es un predictor más potente de progresión que los niveles de ácido úrico<sup>183</sup>.

Parece sorprendente la elevada prevalencia de varones en nuestra muestra, hecho que por sí solo ya puede suponer un sesgo. En el grupo de casos con ERC, el 72,3% son varones, y si consideramos el conjunto de seguimiento prospectivo (los pacientes de las consultas), el 71,7% son varones. Pese a que es sabido que la enfermedad renal es más prevalente en el sexo masculino, en los estudios genéticos revisados la proporción de varones es claramente menor, oscilando entre el 40% y el 70%; sin embargo, consideramos que estas diferencias con nuestra muestra no son muy relevantes, y en todo caso nosotros trabajamos con una selección más estricta de los participantes, ya que en los estudios genéticos se incluyen pacientes con nefropatía por diferentes causas, y en ninguno de ellos se registra el sexo en concreto del grupo de pacientes con nefroesclerosis<sup>102, 104, 109, 110</sup>. Por otra parte, en los estudios clínicos propiamente de nefroesclerosis, también predominan los varones, pero no de una forma tan significativa como en nuestra muestra: en España tenemos un 64% de varones en el Estudio Pronefros<sup>190</sup>, o un 57% en el de Robles *et al*<sup>151</sup>, similar a la prevalencia en afroamericanos, con un 60% en el AASK<sup>100, 136, 137</sup>. Paralelamente, la presencia de comorbilidad cardiovascular es importante, pero en nuestra población también destaca una elevada proporción de casos con arteriopatía periférica. Muy probablemente, el hecho de que haya tantos varones, y con isquemia crónica de miembros inferiores sea una peculiaridad de nuestra población con ERC. Tal vez la elevada prevalencia de arteriopatía periférica esté relacionada con el importante número de fumadores. Además la población que permanece en las consultas externas de nefrología presente una enfermedad de mayor gravedad, y por eso el sexo masculino resulte determinante en nuestro análisis para el desarrollo de nefroesclerosis en los individuos de edad avanzada. Sin embargo, la ERC secundaria nefroesclerosis en individuos con HTA esencial, no se relacionó con el tabaco ni con la presencia de comorbilidad cardiovascular.

La relación entre las cifras de PA y la aparición de ERC en pacientes con HTA esencial sigue siendo objeto de debate<sup>1</sup>. Merece la pena comentar que los pacientes con ERC de nuestro estudio no tienen muy elevada la PA, y en todo caso es menor a la registrada para los controles hipertensos sin enfermedad renal, al final del seguimiento. Teniendo en cuenta de que estamos en el contexto de una nefropatía hipertensiva, tal vez nos hable del mejor grado de control de estos pacientes, aunque recibieran menor número de fármacos antihipertensivos, quizá por mejor adherencia al tratamiento. No obstante, en realidad, los pacientes con nefroesclerosis benigna no suelen tener cifras muy altas de PA<sup>3</sup>. Sin embargo, pese a que sólo se realiza ecocardiografía en menos de dos tercios de nuestros pacientes con nefroesclerosis (a pesar de la indicación), más de la mitad presentan datos de HVI, dato concordante con la literatura<sup>5</sup>.

Además, la presión de pulso fue más elevada en los casos con ERC, lo que puede enlazar con la hipótesis de que estos pacientes tienen mayor presencia de aterosclerosis generalizada<sup>165</sup>, pese a que tampoco se encontró relación con la comorbilidad cardiovascular. Por todo ello, sigue sin estar claramente definido el objetivo de control de PA en estos pacientes.

Paralelamente, a pesar de que el diagnóstico de dislipemia es más prevalente en los casos, el control del LDL-colesterol al final del seguimiento, como para las cifras de PA, también era mejor. Tal vez el hecho de conseguir optimizar el control metabólico y de la HTA pueda tener relación con el seguimiento más estrecho que se realiza a estos enfermos desde las consultas de nefrología, con mayor número de visitas al hospital que para los pacientes hipertensos sin daño renal.

En cuanto a la búsqueda de marcadores clínicos de progresión de la ERC secundaria a nefrosclerosis, los principales fueron la proteinuria y la creatinina basales, dato concordante con la literatura<sup>146, 154</sup>. Habitualmente se considera que la nefrosclerosis hipertensiva suele presentarse con una proteinuria menor de 1,5 g/24 horas, aunque se sabe que el grado de proteinuria puede ser variable<sup>3</sup>. En nuestro estudio, pese a que los criterios de inclusión-exclusión exigían una proteinuria basal menor de 3 g/24 horas, salvo que tuvieran confirmación histológica, finalmente se estableció el punto de corte en 3,5 g/24 horas (ver tabla 8). Esta selección se realizó *a posteriori*, ya que se observó que numerosos pacientes con ERC etiquetada como secundaria a nefrosclerosis hipertensiva tenían, en el momento del diagnóstico, proteinurias nefróticas y/o datos de HTA acelerada. Como es lógico, aquellos casos con biopsia renal eran los que tenían proteinurias más elevadas, probablemente porque se sospechaban otras nefropatías, como en el trabajo de Vilke *et al*, en el que la indicación de la biopsia fue por sospecha de patología glomerular<sup>154</sup>. Parece que la proteinuria se puede constituir como un rasgo fenotípico diferenciador de estos pacientes que progresan<sup>232</sup>.

Sin embargo, en el análisis de la supervivencia, tanto en el univariante como en el multivariante, se asoció la progresión de la enfermedad renal con la edad avanzada: progresan más los pacientes de mayor edad al diagnóstico, al contrario de lo descrito en los grandes estudios poblacionales, donde la edad actúa como factor de protección para progresión a ERCT<sup>163, 164</sup>. En el HUNT II se establece el punto de corte la edad superior a 70 años<sup>166</sup>, y en el estudio de California se observó un HR de 0,55 para la edad mayor de 60 años *versus* menor de 30<sup>47</sup>. No se conoce bien la causa de que en la mayoría de los estudios progresen más los pacientes jóvenes... ¿es por tanto la edad avanzada un factor de protección? A la vista del hallazgo de nuestra investigación, y teniendo en cuenta la falta de estudios específicos en nefrosclerosis, está abierta la controversia, sin evidencia clara. Quizá los individuos ancianos con función renal deteriorada fallecen por enfermedad cardiovascular antes de que puedan desarrollar ERCT<sup>233</sup>, o simplemente las diferencias metodológicas puedan explicar estos hallazgos dispares, ya que se trata de muestras no comparables. La nuestra, con pacientes

seleccionados con ERC, es muy distinta a las de los grandes estudios poblacionales. Además, está sesgada porque sólo se hace seguimiento de los casos con peor función renal. A pesar de que la hemos estratificado en función de la inclusión o no desde las consultas de nefrología, probablemente influya el sesgo de selección en el análisis de los factores de progresión<sup>151</sup>. Los pacientes reclutados estando ya en TRS son más jóvenes y tienen menos tiempo de seguimiento, de modo que nos encontramos con una enfermedad más agresiva. Sin embargo, si en vez de hacer un análisis de supervivencia (tiempo hasta la progresión), no incluimos el factor tiempo y hacemos un estudio de comparación de medias utilizando una t de Student ocurre lo contrario, la progresión se asocia a una menor edad al diagnóstico, aunque metodológicamente no sea correcto. Como en el trabajo que nos ocupa, Vilke *et al*, en un estudio retrospectivo de 102 pacientes caucásicos con nefroangioesclerosis diagnosticada mediante biopsia renal, también demuestran en el análisis de la supervivencia que la edad avanzada ( $\geq 60$  años) se relacionó con peor evolución<sup>154</sup>. Por todo ello destacamos la importancia de realizar estudios de diseño prospectivo en nefroesclerosis, ya que las diferencias metodológicas con los grandes estudios poblacionales en cuanto a la selección de la muestra restan validez a los hallazgos encontrados, y resulta difícil alcanzar conclusiones no cuestionables.

Respecto al valor de los tratamientos farmacológicos concomitantes (antihipertensivos, estatinas y antiagregantes), los pacientes en estadio 5 presentan significativamente menor bloqueo del SRA. Una justificación a este hecho podría ser que existen pocas evidencias sobre el beneficio de estos agentes en nefroesclerosis, salvo cuando existe proteinuria franca<sup>201</sup>, o que el nefrólogo tiene miedo a su utilización en pacientes con ERC avanzada por si existiera una nefropatía isquémica de fondo. Los tratamientos se recogen al final del seguimiento, lo que hace pensar que en pacientes que progresan se eliminen estos fármacos en un intento de enlentecer la progresión. Sin embargo, todas estas consideraciones pierden validez al tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes son casos históricos.

Las implicaciones de los recientes hallazgos en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad son de vital importancia, y suponen una revolución a las teorías vigentes. Parece claro que la HTA leve-moderada no es la causa de la elevada prevalencia de ERCT en raza negra<sup>125</sup>, y que en individuos de origen caucásico la frecuencia es menor porque la progresión no depende de factores genéticos, sino de un control deficiente de la PA y del resto de factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, comorbilidad cardiovascular...)<sup>1</sup>, como hemos demostrado en nuestra investigación.

### **2. Consideraciones metodológicas:**

#### **2.1. Diseño experimental y características de la muestra:**

Pese a tratarse de un estudio que incluye sólo pacientes con ERC atribuida a nefroesclerosis, excluyendo por ejemplo a los pacientes diabéticos, y a aquellos con criterios de HTA acelerada-maligna, el propio diseño retrospectivo del estudio hace que se trate de una muestra de pacientes con ERC heterogénea.

Los pacientes en estadio 5 en su mayoría son pacientes históricos seleccionados estando ya en TRS, con importantes diferencias con respecto al resto. Simplemente por tratarse de pacientes incidentes durante varias décadas, los tratamientos no son comparables, muchos son casos antiguos, que iniciaron diálisis en los años 90. Además, los datos de estos pacientes históricos son más incompletos. Sin embargo, sólo tenemos un 6% de creatininas ausentes, y son todas de pacientes que iniciaron TRS, de modo que no alteran el cálculo de la progresión. La falta de algunas proteinurias (en su mayoría también de estos pacientes), tampoco altera el cálculo de la progresión.

Por tanto, hechas estas consideraciones, analizando la muestra en bruto, sufrieron progresión de la enfermedad renal un 41,6% de los pacientes, aunque existe un sesgo muy importante de selección, ya que la mayoría de los pacientes que alcanzaron la ERCT (definida como necesidad de TRS) fueron reclutados ya en las unidades de diálisis o trasplante, recogiendo sus datos clínicos retrospectivamente. Considerando sólo a los pacientes reclutados de las consultas de nefrología y seguidos prospectivamente, progresaron un 12,2% de los mismos, dato más concordante con la literatura. Sin embargo, con los mismos criterios de progresión, la proporción de progresadores es mayor que en el Estudio Pronefros (más del doble)<sup>190</sup>. Por ello, probablemente el valor de progresión obtenido en nuestro estudio esté sobredimensionado, ya que se seleccionó a los pacientes prevalentes en las consultas, que permanecen en la consulta especializada (los “casos que van mal” o “no van bien”), no se seleccionó a los incidentes, y sabemos que en numerosas ocasiones los pacientes ancianos estables que tienen bajo riesgo de progresión son dados de alta. De ahí la progresión tan elevada que observamos, y que no concuerda con la literatura, salvo en los trabajos en los que se incluyen sólo los pacientes referidos al nefrólogo<sup>152</sup>. Paralelamente, en el trabajo de Robles *et al*, un 14% llegaron a ERCT (estadio 5 o inicio de TRS), porcentaje bastante elevado que probablemente tengan un sesgo similar al nuestro, porque son pacientes que se quedaron en su consulta<sup>151</sup>.

Basándonos en estas las mismas justificaciones, para el estudio de los marcadores clínicos de desarrollo de la enfermedad, hemos excluido del análisis a los pacientes históricos seleccionados cuando ya estaban en TRS, aunque para el estudio genético sí se consideraron válidos.

### 2.2. Limitaciones del estudio:

La principal limitación metodológica de nuestro estudio, es la ausencia de confirmación histológica del diagnóstico clínico, aunque su indicación sigue planteando un dilema ético, dada la escasa rentabilidad terapéutica. Las escasas biopsias renales realizadas (un 4,3% de los casos), se centran en pacientes en los que se duda del diagnóstico clínico, ya que tienen mayor proteinuria. Sin embargo, casi uno de cada 3 pacientes (un 27,2%), tenían estudios de imagen de las arterias renales (arteriografía, angioTC o angioRM), proporción que a nuestro juicio es muy respetable. Por otra parte, se realizaron más estudios de imagen en el grupo con ERC que progresó, aunque observamos que en los casos analizados de manera prospectiva seleccionados en consultas no se hacen más biopsias, lo que hace pensar que se intentan descartar razonablemente otros diagnósticos, pero de manera poco cruenta, probablemente por la elevada edad media de la muestra y la escasa rentabilidad terapéutica de la biopsia.

Esta limitación a cerca de la falta de confirmación histológica es esperada y compartida con la mayoría de los trabajos sobre el tema, aunque por ejemplo en la serie española de Robles *et al*, los pacientes biopsiados alcanzan el 12,5%<sup>151</sup>. El diagnóstico de nefrosclerosis habitualmente se hace en base a hallazgos clínicos sugestivos, y de hecho no están estandarizados. Schlessinger *et al* revisaron los datos clínicos e histológicos de 43 pacientes diagnosticados de ERCT secundaria a HTA, y se encontraron con en ninguno de los 6 casos en que se había realizado biopsia tenían hallazgos típicos de nefrosclerosis<sup>135</sup>. Zucchelli y Zuccalà realizaron una revisión diagnóstica de 58 pacientes tras la práctica de una biopsia renal o de una arteriografía, y sólo en el 46% de los casos se confirmó el diagnóstico inicial de nefroangiosclerosis<sup>34</sup>. Zarif *et al* revisaron el diagnóstico en 100 pacientes con ERCT, de los cuales el 91% eran de origen afroamericano; sólo el 4% cumplían los criterios estrictos de nefrosclerosis postulados por Schlessinger, mientras que el 31% de los de raza negra cumplían los criterios del estudio AASK, más sensibles, pero considerablemente menos específicos<sup>140</sup>. Además, los estudios que cuentan con biopsias renales, probablemente se realizaron en casos de mayor gravedad<sup>10</sup>. Por otra parte, dentro del campo de los estudios genéticos, la ausencia de confirmación histológica es prácticamente una constante, salvo quizá para los trabajos que demostraron asociación el gen de la ECA<sup>80, 81</sup>, si bien se trataba de muestras pequeñas, inferiores a 50 pacientes, que para el estudio de enfermedades de herencia poligénica y multifactoriales, dependientes de condiciones ambientales, son tamaños claramente insuficientes para demostrar asociación. Queda sobre la mesa la controversia de si sería ético realizar estudios de gran tamaño con nefrosclerosis confirmadas por biopsia renal. No obstante, pese a la ausencia de confirmación histológica, la principal fortaleza de nuestro trabajo es la selección de los participantes con nefrosclerosis mediante criterios clínicos estrictos, como la del AASK en individuos afroamericanos<sup>100, 142</sup>. Fue una de las principales dificultades que encontramos a la hora de reclutar pacientes porque, pese a que el diagnóstico

clínico nefropatía hipertensiva es muy prevalente, si se realiza una selección escrupulosa según los criterios de inclusión-exclusión, a no pocos pacientes se les debería retirar esta etiqueta. En muchas ocasiones los pacientes etiquetados en los registros como nefrosclerosis hipertensiva tenían proteinurias basales de rango nefrótico, con lo que es posible que esta entidad esté sobredimensionada, y los estudios acerca de su patogenia, como el que nos ocupa, tengan escasa validez debido a estos problemas de selección de la muestra.

Otra limitación importante que no pudimos resolver fue la selección pareada de pacientes. La pretensión era reclutar pacientes similares en edad y sexo en ambos grupos, aunque al final no fue posible. Los casos con enfermedad renal son proporcionalmente más varones (concordante con la epidemiología de la ERC, que afecta más al género masculino), y significativamente de mayor edad que los controles hipertensos. No obstante, esta limitación es común al estudio subgenético del AASK que analiza los polimorfismos del MYH9 y del APOL1, donde también los casos eran significativamente de mayor edad que los controles ( $54,1 \pm 10,6$  versus  $49,1 \pm 11,7$  años;  $p < 0,001$ ), y con mayor proporción de varones (60% versus 43%;  $p < 0,001$ )<sup>100</sup>. Resulta difícil de determinar si esos años de diferencia influyen en el riesgo genético.

Además, a la hora de hacer el análisis de la progresión de la ERC, la principal limitación es el sesgo de selección, dado que los pacientes ancianos que no progresan son alta de la consulta y perdidos para el seguimiento.

El tamaño muestral puede afectar especialmente a los estudios multivariantes. Según la prevalencia de los polimorfismos observada en la bibliografía revisada, el tamaño de muestra idóneo tendría que haber sido en torno a 500 casos y 500 controles. No se pudo alcanzar ese tamaño que se pretendía en un principio, y además las frecuencias alélicas observadas son significativamente inferiores a las de los individuos afroamericanos, con lo que finalmente serían necesarias poblaciones mucho más numerosas para demostrar asociación, y resulta complicado sacar conclusiones definitivas de los hallazgos encontrados.

Por último, otra importante limitación es la heterogeneidad de la muestra. Se incluyeron pacientes en distintos grados de ERC y en TRS. Esto, añadido al tamaño muestral, limitará probablemente la interpretación de las diferencias halladas entre los grupos<sup>113</sup>.

También se ha analizado el impacto de las negativas para la extracción de las muestras de sangre para el estudio genético, y aquellos pacientes que rehusaron realizar la extracción de la muestra de sangre para el estudio del ADN no presentaban alguna peculiaridad frente al resto, con lo que restamos valor a este hecho.

Finalmente hemos de reseñar que el laboratorio que analizó las muestras para el análisis genético estaba centralizado en el Hospital Universitario Central de Asturias. La metodología para los test genéticos que hemos utilizado es adecuada y está sustentada por un laboratorio de

reconocida solvencia. No ocurre así con el resto de determinaciones, que se realizaron en cada centro participante según los métodos habituales, lo que puede suponer ligeras variaciones.

La solución a todos estos problemas que hemos mencionado sería realizar estudios de diseño prospectivo que reclutaran una gran muestra de tamaño elevado, de pacientes incidentes en la consulta, seguidos durante un periodo de tiempo suficiente, al menos no inferior a 3-5 años.

### **3. Desarrollo de nuevas vías de investigación:**

Pese a su enorme carga epidemiológica, o al menos la que se le atribuye, la nefroesclerosis ha tenido tradicionalmente una exigua representación en la literatura médica. Los grandes estudios epidemiológicos sobre enfermedades vasculares no incluyeron entre sus objetivos principales el análisis de la enfermedad renal, dada su escasa prevalencia en relación con la enfermedad cardiovascular. Por tanto, hay muy pocos estudios realizados en pacientes con nefroesclerosis, y mucho menos confirmados mediante biopsia renal. Como consecuencia, la mayoría de las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento y la prevención de la nefroesclerosis hipertensiva asientan en trabajos realizados en ERC de origen no diabético, donde también se incluyen pacientes con patología glomerular, poliquistosis, nefropatía intersticial... presentan importantes limitaciones metodológicas, como el uso de técnicas poco apropiadas para medir la disfunción renal preexistente y para documentar la progresión de la ERC, la dificultad para excluir otras causas de enfermedad renal primaria, y la escasez de datos prospectivos de gran tamaño muestral.

No es tan evidente que la HTA esencial tratada pueda producir por sí misma daño renal “de novo”<sup>51</sup>, con lo que se cuestiona el hecho de que las diversas estrategias vigentes para el control de la HTA y de manejo integral del riesgo cardiovascular puedan jugar un papel protector en la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la efectividad del bloqueo del SRA parece que sólo está claramente demostrada en los casos con proteinuria<sup>201</sup>, con lo que las limitaciones en el tratamiento y prevención de la enfermedad son innegables.

Afortunadamente, las nuevas tecnologías en el análisis genético han supuesto una revolución en el campo de la nefropatía vascular. Hasta el año 2008, repasando las bases de datos de PubMed, apenas se alcanzaban las 50 publicaciones anuales sobre nefroesclerosis, mientras que la nefropatía glomerular, con una incidencia en franca disminución, era objeto de más de 1.000 publicaciones anuales. En ese momento, se publicaron los estudios de Kao<sup>102</sup> y de Kopp<sup>103</sup>, y a partir de entonces se ha convertido en un tema emergente con importantes novedades en su fisiopatología, y con prometedoras perspectivas en su prevención y tratamiento, al menos en raza negra<sup>121</sup>.

En nuestro medio, en pacientes de raza caucásica, las perspectivas son menos halagüeñas, y parece necesario proseguir con la investigación dirigida hacia la búsqueda de marcadores de desarrollo y progresión enfermedad renal, de cara a establecer nuevas dianas terapéuticas. Nos

parece fundamental desarrollar instrumentos útiles que permitan predecir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefroesclerosis de raza caucásica. Para ello, nuestro grupo ha diseñado un estudio mediante técnicas de cribado de alta resolución, para analizar la presencia de marcadores circulantes o celulares que permitan discriminar a estos pacientes. El proyecto se denomina “Marcadores de progresión de la insuficiencia renal en pacientes con hipertensión arterial y nefroangiosclerosis: una estrategia basada en el biobanco de la red de investigación renal”, pertenece a la “Red de Investigación Renal” (Redinren), y ha sido reconocido con una beca FIS (expediente P110/01971). Brevemente, en una muestra de 50 pacientes seleccionados previamente para nuestro estudio (25 casos con ERC y 25 controles hipertensos sin enfermedad renal), se ha realizado una nueva determinación de sangre para analizar el proteoma y el metaboloma sérico, el proteoma de células circulantes, y el patrón de expresión de ARN mensajeros en mononucleares de sangre periférica. Los resultados de este estudio piloto están aun pendientes, pero también está previsto realizar la fase multicéntrica de dicho proyecto, en el que se seleccionarán pacientes con ERC secundaria a nefroesclerosis, estadios 3 y 4, se determinarán los polimorfismos del gen MYH9 y los análisis descritos previamente, y se seguirá a los pacientes de forma prospectiva para analizar la relación de estos marcadores con la progresión de la enfermedad.

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

---

1. La mayoría de los trabajos que estudian la fisiopatología de la nefrosclerosis hipertensiva se han realizado en individuos de origen afroamericano, donde la enfermedad es mucho más frecuente y agresiva. Apenas se ha abordado el tema en individuos de raza caucásica.
2. En individuos de raza caucásica, la ERC secundaria a nefrosclerosis hipertensiva progresa infrecuentemente a ERCT.
3. Los polimorfismos del gen MYH9 tienen una prevalencia baja en individuos de origen caucásico.
4. Nuestro estudio sugiere que el efecto de los polimorfismos del gen MYH9 sobre el desarrollo de ERC secundaria a nefrosclerosis en población de origen caucásico es débil o nulo, en todo caso menor que el hallado en otras, fundamentalmente en afroamericanos.
5. Los alelos de riesgo del gen MYH9 tampoco se relacionan con la progresión de la enfermedad renal.
6. El principal determinante de desarrollar ERC secundaria a nefrosclerosis en individuos con HTA esencial de origen caucásico es la edad avanzada, seguido de la gota úrica para los pacientes de menor edad, y del sexo masculino y la dislipemia para los más ancianos.
7. Los principales marcadores clínicos de progresión de la ERC secundaria a nefrosclerosis hipertensiva son la proteinuria y la creatinina basales.
8. Al menos en individuos afroamericanos, parece que la nefrosclerosis hipertensiva podría ser una enfermedad renal primaria, de base genética, estrechamente relacionada con la presencia de disfunción podocitaria. En sujetos de origen caucásico no está claro que se trate de el mismo proceso, y en cualquier caso parece clave el control de los factores de riesgo cardiovascular.
9. Las principales limitaciones metodológicas de este tipo de estudios son la existencia de un sesgo de selección importante, por la inclusión de pacientes prevalentes en la consulta –ya que los pacientes ancianos que no progresan son dados de alta–, y la ausencia de confirmación histológica del diagnóstico clínico.
10. Es necesario diseñar en el futuro nuevos estudios en raza caucásica, que tengan mayor tamaño muestral, una selección estricta de los casos, y un dilatado seguimiento prospectivo. De este modo se podría aclarar definitivamente si existen marcadores clínicos y genéticos de progresión de nefrosclerosis hipertensiva y, quizá, establecer nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Marín R, Fernández-Vega F, Álvarez-Navascués R. Nefrosclerosis. En: Hernando Avendaño L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S., ed. Nefrología clínica. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008:261-85.
2. Luft F. Hypertensive nephrosclerosis: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:147-54.
3. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207-21.
4. Marín R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, Álvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2005;68:S52-S6.
5. Bleyer AJ, Appel RG. Risk factors associated with hypertensive nephrosclerosis. *Nephron* 1999;82:193-8.
6. Luke R. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2271-8.
7. Fogo A, Kashgarian M. Arterionephrosclerosis. In: Brenner B, ed. *Diagnostic Atlas of Renal Pathology*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:353-64.
8. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, Newbold KM, Adu D, Michael J, et al. Renal biopsy findings in hypertensive patient with proteinuria. *Lancet* 1992;340:1435-6.
9. Bockmeyer CL, Kern DS, Forstmeier V, Lovric S, Modde F, Agustian PA, et al. Arteriolar vascular smooth muscle cell differentiation in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3493-501.
10. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002;62:172-80.
11. Hill GS, Heudes D, Jacquot C, Gauthier E, Bariéty J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006;69:823-31.
12. Luke R. Hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 2006;70:1383.
13. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010;152:561-67.
14. Marín R, Gorostidi M, Díez Ojea B. Nefroangiosclerosis. La cenicienta de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010;30:275-9.
15. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.

16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
17. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
18. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:10-3.
19. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30:78-86.
20. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
21. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7.
22. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33.
23. Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Enfermos Renales. *Diálisis y Trasplante* 2011. (Acceso 27/10/12, en [www.senefro.org](http://www.senefro.org))
24. Valderrábano F, Gómez-Campderá F, Jones EH. Hypertension as cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int* 1998;54(suppl 68):S60-6.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
26. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2617-24.
27. Quinn MP, Cardwell CR, Kee F, Maxwell AP, Savage G, McCarron P, et al. The finding of reduced estimated glomerular filtration rate is associated with increased mortality in a large UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:875-80.
28. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2625-30.
29. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, Zhang X, McClure LA, Zakai N, et al; REGARDS, Investigators. Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:861-71.

30. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
31. Johnson G. Lectures on the pathology, diagnosis, and treatment of Bright's disease. Lecture III. Chronic Bright's Disease. *BMJ* 1873;1:161-5.
32. Gorostidi M, Marín R. Nefropatía vascular. Concepto y significado. *Epidemiología. Hipertensión arterial e insuficiencia renal. Nefroesclerosis. Nefropatía isquémica o aterosclerótica. Nefrología* 2004;24(suppl 6):73-83.
33. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. *Nefrología* 2002;22(suppl 1):36-45.
34. Zucchelli P, Zuccalà A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1998;54(Suppl 68):S55-9.
35. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5 Suppl):180-93.
36. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA* 1993;269:488-93.
37. Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995;345:749-51.
38. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587-94.
39. Aranda P, Ruilope LM, Marín R, Aljama P, Luque M, et al. Estudio transversal sobre prevalencia de insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. Estudio Laennec. *Nefrología* 1995;15:134-40.
40. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
41. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3084-90.
42. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82.
43. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003;41:1341-5.

44. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, et al. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003;42:1144-9.
45. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
46. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-8.
47. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:342-50.
48. Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X, et al. A population-based, prospective study of blood pressure and risk for end-stage renal disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1928-35.
49. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, et al. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2557-64.
50. Hsu CY. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:267-72.
51. Ljungman S. The kidney as a target of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:164-9.
52. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 1992;41(Suppl 36):S33-7.
53. Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghans R. Renal morphology in essential hypertension: analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int Suppl* 1998;67:S205-6.
54. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8.
55. Tracy ER, Strong JP, Newman WP III, Malcom GT, Oalman MC, Guzman MA. Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25 to 54 years. *Kidney Int* 1996;49:564-70.
56. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:691-5.
57. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2557-64.
58. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:898-910.
59. Hill GS, Heudes D, Bariéty J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int* 2003;63:1027-36.
60. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:266-70.

61. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S61-3.
62. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled 'hypertensive nephrosclerosis'. *J Hypertens* 2004;22:1051-5.
63. Lan HY, Mu W, Tomita N, Huang XR, Li JH, Zhu HJ, et al. Inhibition of renal fibrosis by gene transfer of inducible Smad7 using ultrasound-microbubble system in rat UUO model. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1535-48.
64. Lan HY. Diverse Roles of TGF- $\beta$ /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. *Int J Biol Sci* 2011;7:1056-67.
65. Yokoyama C, Yabuki T, Shimonishi M, Wada M, Hatae T, Ohkawara S, et al. Prostacyclin-deficient mice develop ischemic renal disorders, including nephrosclerosis and renal infarction. *Circulation* 2002;106:2397-403.
66. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003;63:654-61.
67. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-21.
68. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
69. Ono H, Ono Y, Frohlich ED. L-arginine reverses severe nephrosclerosis in aged spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999;17:121-8.
70. Zhou LL, Hou FF, Wang GB, Yang F, Xie D, Wang YP, et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int* 2009;76:1148-60.
71. Liu Y. Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion. *Kidney Int* 2009;76:1125-7.
72. Asakimori Y, Yorioka N, Tanaka J, Takasugi N, Harada S, Shigemoto K, et al. Association between ENOS gene polymorphism and cardiovascular events in nondiabetic hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:112-20.
73. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Li PKT, et al. Podocyte Loss in Human Hypertensive Nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2009;22:300-6.

74. Madhavan SM, O'Toole JF, Konieczkowski M, Ganesan S, Bruggeman LA, Sedor JR. APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2119-28.
75. Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez MJ, López-González V. Genética y enfermedad. Concepto de genética médica. *Nefrología Sup Ext* 2011;2:3-10.
76. de Borst MH, Benigni A, Remuzzi G. Strategies for identifying genes involved in renal disease. *Nat Pract Clin Nephrol* 2008;4:265-76.
77. Simino J, Rao DC, Freedman BI. Novel findings and future directions on the genetics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:500-7.
78. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
79. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;50:657-64.
80. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53:1743-7.
81. Mallamaci F, Zuccalà A, Zoccali C, Testa A, Gaggi R, Spoto B, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *Am J Hypertens* 2000;13:433-7.
82. Ruggenenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1511-25.
83. Appel LJ, Middleton J, Miller ER 3rd, Lipkowitz M, Norris K, Agodoa LY, et al. The rationale and design of the AASK cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S166-72.
84. Dusel JA, Burdon KP, Hicks PJ, Hawkins GA, Bowden DW, Freedman BI. Identification of podocin (NPHS2) gene mutations in African Americans with nondiabetic end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;68:256-62.
85. Salem RM, Cadman PE, Chen Y, Rao F, Wen G, Hamilton BA, et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:600-14.
86. Chen Y, Mahata M, Rao F, Khandrika S, Courel M, Fung MM, et al. Chromogranin A Regulates Renal Function by Triggering Weibel–Palade Body Exocytosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1623-32.

87. Chen Y, Lipkowitz MS, Salem RM, Fung MM, Bhatnagar V, Mahata M, et al. Progression of chronic kidney disease: Adrenergic genetic influence on glomerular filtration rate decline in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 2010;32:23-30.
88. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, Brophy VH, Alcaraz J, Richard E, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol* 2010;31:95-103.
89. Hung AM, Crawford DC, Griffin MR, Brown-Gentry K, Lipkowitz MS, Siew ED, et al. CRP polymorphisms and progression of chronic kidney disease in African Americans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:24-33.
90. Fung MM, Salem RM, Lipkowitz MS, Bhatnagar V, Pandey B, Schork NJ, et al; and the AASK Study, Investigators. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism A1298C (Glu429Ala) predicts decline in renal function over time in the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial and Veterans Affairs Hypertension Cohort (VAHC). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:197-205.
91. Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2047-51.
92. Singh N, Nainani N, Arora P, Venuto RC. CKD in MYH9-Related Disorders. *Am J Kidney Dis* 2009;54:732-40.
93. Johnstone DB, Zhang J, George B, Léon C, Gachet C, Wong H, et al. Podocyte-specific deletion of Myh9 encoding nonmuscle myosin heavy chain 2A predisposes mice to glomerulopathy. *Mol Cell Biol* 2011;31:2162-70. .
94. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet* 2010;128:345-50.
95. Papeta N, Kiryluk K, Patel A, Sterken R, Kacak N, Snyder HJ, et al. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1991-6.
96. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2098-105.
97. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2129-37.
98. Freedman BI, Langefeld CD, Murea M, Ma L, Otvos JD, Turner J, et al. Apolipoprotein L1 nephropathy risk variants associate with HDL subfraction concentration in African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3805-10.

99. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841-5.
100. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WHL, et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2013;83:114-20.
101. Freedman BI, Langefeld CD. The new era of APOL1-associated glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1288-91.
102. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185-92.
103. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40:1175-84.
104. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75:736-45.
105. Freedman BI, Kopp JB, Winkler CA, Nelson GW, Rao DC, Eckfeldt GH, et al. Polymorphisms in the Nonmuscle Myosin Heavy Chain 9 Gene (MYH9) Are Associated with Albuminuria in Hypertensive African Americans: The HyperGEN Study. *Am J Nephrol* 2009;29:626-32.
106. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Comeau ME, Divers J, Bleyer AJ, et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3366-71.
107. Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, An P, Hicks PJ, et al. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. *Hum Mol Genet* 2010;19:1805-15.
108. Pattaro C, Aulchenko YS, Isaacs A, Vitart V, Hayward C, Franklin CS, et al. Genome-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations. *Kidney Int* 2009;76:297-306.
109. Behar DM, Rosset S, Tzur S, Selig S, Yudkovsky G, Bercovici S, et al. African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans. *Hum Mol Genet* 2010;19:1816-27.

110. Franceschini N, Voruganti VS, Haack K, Almasy L, Laston S, Göring HHH, et al. The association of the MYH9 gene and kidney outcomes in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Hum Genet* 2010;127:295-301.
111. O'Seaghdha CM, Parekh RS, Hwang SJ, Li M, Köttgen A, Coresh J, et al. The MYH9/APOL1 region and chronic kidney disease in European-Americans. *Hum Mol Genet* 2011;20:2450-6. .
112. Cooke JN, Bostrom MA, Hicks PJ, Ng MC, Hellwege JN, Comeau ME, et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1505-11.
113. McKnight AJ, Duffy S, Fogarty DG, Maxwell AP. Association of MYH9/APOL1 with chronic kidney disease in a UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2012(27):3660.
114. Freedman BI, Langefeld CD, Turner J, Núñez M, High KP, Spainhour M, et al. Association of APOL1 variants with mild kidney disease in the first-degree relatives of African American patients with non-diabetic end-stage renal disease. *Kidney Int* 2012;82:805-11.
115. Otero González A, Cid M, Osorio E, Iglesias E, Coto E, Tavira B, et al. La variación en gen MYH9 predice la función renal en una población sana y envejecida. *Nefrología* 2011;31(Supl 2):54.
116. Tavira B, Coto E, Gómez J, Tranche S, Miguelez K, Ortega F, et al. Association between a MYH9 polymorphism (rs3752462) and renal function in the Spanish RENASTUR cohort. *Gene*. En preparación, 2013 (aceptado, pendiente de publicación).
117. Murea M, Freedman BI. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:235-41.
118. Reeves-Daniel AM, Iskandar SS, Bowden DW, Bostrom MA, Hicks PJ, Comeau ME, et al. Is collapsing C1q nephropathy another MYH9-associated kidney disease? A case report. *Am J Kidney Dis* 2010;55:e21-4.
119. Cheng W, Zhou X, Zhu L, Shi S, Lv J, Liu L, et al. Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are associated with the progression of IgA nephropathy in Chinese. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2544-9.
120. Rao M, Balakrishnan VS. The genetic basis of kidney disease risk in African Americans: MYH9 as a new candidate gene. *Am J Kidney Dis* 2009;53:579-83.
121. Pollak MR, Genovese G, Friedman DJ. APOL1 and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:179-82.
122. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong W, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010;78:207-14.
123. Hays T, Wyatt CM. APOL1 variants in HIV-associated nephropathy: just one piece of the puzzle. *Kidney Int* 2012;82:259-60.

124. Bostrom MA, Freedman BI. The spectrum of MYH9-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1107-13.
125. Freedman BI, Murea M. Target organ damage in African American hypertension: role of APOL1. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:21-8.
126. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, Foy MC, Fine DM, Racusen LC, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int* 2012;82:338-43. .
127. Bostrom MA, Lu L, Chou J, Hicks PJ, Xu J, Langefeld CD, Bowden DW, Freedman BI. Candidate genes for non-diabetic ESRD in African Americans: a genome-wide association study using pooled DNA. *Hum Genet* 2010;128:195-204.
128. Bostrom MA, Kao WH, Li M, Abboud HE, Adler SG, Iyengar SK, et al. Genetic association and gene-gene interaction analyses in African American dialysis patients with nondiabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2012;59:210-21.
129. Divers J, Freedman BI. Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:79-84.
130. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, Wasser WG. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1498-505.
131. Freedman BI, Murea M. Potential Effects of MYH9-Associated Nephropathy on Dialysis and Kidney Transplant Outcomes. *Semin Dial* 2010;23:244–47.
132. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1025–30.
133. Freedman BI, Nagaraj SK, Lin JJ, Gautreaux MD, Bowden DW, Iskandar SS, et al. Potential donorrecipient MYH9 genotype interactions in posttransplant nephrotic syndrome after pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2435-40.
134. Skorecki KL, Wasser WG. Hypertension-misattributed kidney disease in African Americans. *Kidney Int* 2013;83:6-9.
135. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994;23:655-60.
136. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-28.

137. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al, for the African American Study, Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002;288:2421-31.
138. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:631-6.
139. Registro de Glomerulonefritis Sociedad Española de Nefrología. 2011. (Acceso 29/01/13, en [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/regn.sevilla\\_2011.pdf](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/regn.sevilla_2011.pdf).)
140. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1701-7.
141. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS, Spargo BH. Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1985;5:190-5.
142. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 1997;51:244-52.
143. Freedman BI, Spray BJ, Tuttle AB, Buckalew VM Jr. The familial risk of end-stage renal disease in African Americans. *Am J Kidney Dis* 1993;21:387-93.
144. Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI, Whelton PK. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993;269:1272-7.
145. Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2003;64:2331-41.
146. Norris KC, Greene T, Kopple J, Lea J, Lewis J, Lipkowitz M, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928-36.
147. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med* 2008;168:832-9.
148. Alves TP, Wang X, Wright JT Jr, Appel LJ, Greene T, Norris K, et al. Rate of ESRD exceeds mortality among African Americans with hypertensive nephrosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1361-9.
149. Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS, Rostand S, Lewis J, Wright JT, et al. Kidney Function Can Improve in Patients with Hypertensive CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:706-13.

150. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez M, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2006;24:395-402.
151. Robles NR, Romero B, Bureo N, Macias R, Sánchez Casado E, Cubero JJ. Enfermedad vascular hipertensiva: evolución de la incidencia en el período 1991-2007 y supervivencia antes de la enfermedad renal terminal. *Nefrología* 2010;30:304-9.
152. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and Risk Factors for Kidney Disease Progression and Death Following Attainment of Stage 4 CKD in a Referred Cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52:661-71.
153. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33.
154. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:517-23.
155. Dasgupta I, Porter C, Innes A, Burden R. "Benign" hypertensive nephrosclerosis. *QJM* 2007;100:113-9.
156. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. PREVEND study group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67:1967-73.
157. Menon V, Wang X, Sarnak MJ, Hunsicker LH, Madero M, Beck GJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1310-5.
158. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S65-70.
159. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2832-36.
160. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
161. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305:1553-9.
162. Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ. Global Kidney Disease Prevention Network. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2011;57:361-70.
163. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155-61.

164. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged  $\geq 50$  years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2297-303. .
165. ElNahas M. Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept. *Kidney Int* 2010;78:14-8.
166. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069-77.
167. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1616-22.
168. Wright JR, Duggal A, Thomas R, Reeve R, Roberts IS, Kalra PA. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:765-70.
169. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407.
170. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease has a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912-9.
171. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *Am J Kidney Dis* 2005;45:223-32.
172. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003;24:412-20.
173. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1130-6.
174. Hostetter T. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344-6.
175. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
176. Lea J, Cheek D, Thornley-Brown D, Appel L, Agodoa L, Contreras G, et al. AASK Study Investigators. Metabolic syndrome, proteinuria, and the risk of progressive CKD in hypertensive African Americans. *Am J Kidney Dis* 2008;51:732-40.
177. Andronico G, Ferraro-Mortellaro R, Mangano MT, Romé M, Raspanti F, Pinto A, et al. Insulin resistance and glomerular hemodynamics in essential hypertension. *Kidney Int* 2002;62:1005-9.

178. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-77.
179. Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, Tsai MK, Chung WS, Tsai SP, et al. Is high serum uric Acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010;56:273-88.
180. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50.
181. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric Acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-72.
182. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803.
183. Molina P, Beltrán S, Ávila A, Escudero V, Górriz JL, Alcoy E, et al. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿Cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica?. *Nefrología Sup Ext* 2011;2:131-9.
184. Feig DI, Kang DH, Johnson J. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
185. Menè P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens* 2008;26:2085-02.
186. Edwards N. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:132-7.
187. Weiner D. Uric Acid, CKD, and Cardiovascular Disease: Confounders, Culprits, and Circles. *Am J Kidney Dis* 2010;56:247-50.
188. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:134-46.
189. Marín R, Fernández-Vega F, Diez Ojea B, González Martínez C, García Donaire JA, Holgado E, et al. Progresión de enfermedad renal crónica en nefroesclerosis. Datos evolutivos. Estudio PRONEFROS. *Nefrología* 2010;30(Supl 1):47.
190. Marín R, Fernández-Vega F, Diez Ojea B, González Martínez C, Torregrosa Maicas I, Ibrik Ibrik O, et al. Progresión de enfermedad renal crónica en nefroesclerosis. Datos evolutivos. Estudio PRONEFROS. *Nefrología* 2011;31(Supl 2):52.
191. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 2003;64:370-8.
192. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-32.

193. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303-9.
194. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:86-93.
195. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011;80:516-23.
196. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35:687-94.
197. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-9.
198. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
199. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98.
200. 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.
201. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
202. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong PE, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959-65.
203. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1155-65.
204. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, Lopez V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;43:1074-9.

205. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038-45.
206. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.
207. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
208. Remuzzi G, Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006;368:555-6.
209. Mann JF, McClellan WM, Kunz R, Ritz E. Progression of renal disease--can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2348-51.
210. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
211. Retraction--Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1226.
212. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1930-6.
213. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. . Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
214. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
215. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116-23.
216. 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.

217. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sánchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010;32:192-7.
218. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123(754-62.).
219. Sarnak JA, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-51.
220. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensiv agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl 1):S65-230.
221. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-46.
222. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:851-9.
223. Hoy WE, Wang Z, Baker PR, Kelly AM. Secondary prevention of renal and cardiovascular disease: results of a renal and cardiovascular treatment program in an Australian aboriginal community. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S178-85.
224. Appel LJ, Wrightm JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;363: 918-29.
225. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
226. Ruilope L, Kjeldsen SE, de la Sierra A, Mancia G, Ruggenti P, Stergiou GS, et al. The kidney and cardiovascular risk-Implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2007;16:72-9.
227. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S57-65.
228. Jaber BL, Madias NE. Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? *Am J Med* 2005;118:1323-30.
229. Sica D, Carl D. Pathologic basis and treatment considerations in chronic kidney diseaserelated hypertension. *Semin Nephrol* 2005;25:246-51.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

230. Estudio de la salud renal y cardiovascular de Asturias: estudio “Renasturias”. 2012. (Acceso 29/01/13, en <http://www.enotas.es/?resena-investigacion=estudio-de-la-salud-renal-y-cardiovascular-de-asturias-estudio-renasturias>.)
231. Tranche S, Miguelez K, Rodríguez MI, Arenas J, Marín R, Ortega F, et al. SALUD RENAL Y CARDIOVASCULAR DE ASTURIAS. ESTUDIO RENASTURIAS. *Hipertension* 2012;29:46.
232. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-40.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172-80.

# **ANEXOS**

**Anexo I: hoja de recogida de datos**

**Hoja de recogida de datos clínicos y analíticos**

**DATOS DE FILIACIÓN:**

Nº local:                      Nº historia clínica:                      Centro:

Iniciales:                      Fecha de nacimiento:                      Sexo:

**COMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS:**

AF nefropatía:                      Si                       No                       Desconocido

Fumador:                      Si                       No                       Exfumador

Hipercolesterolemia:                      Si                       No

Gota úrica:                      Si                       No

Cardiopatía isquémica:                      Si                       No

Insuficiencia cardiaca:                      Si                       No

Fibrilación auricular:                      Si                       No

Valvulopatía degenerativa:                      Si                       No

Hipertrofia ventrículo izq.:                      Si                       No                       Desconocido

Accidente cerebrovascular:                      Si                       No

Arteriopatía periférica:                      Si                       No

Estadio ERC:                      3                       4                       5

Tratamiento renal sustitutivo:                      Si                       No

Tipo:                      Hemodiálisis                       D. peritoneal                       Trasplante

**VISITA BASAL. Fecha:**

Creatinina (mg/dl):	Ccr (ml/min):	Fge (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ):
Proteinuria (g/24 h):	Microalbuminuria (mg/g):	Hb <sup>1</sup> (g/dl):
Glucosa <sup>1</sup> (mg/dl):	Ác úrico <sup>1</sup> (mg/dl):	LDL-Colesterol <sup>1</sup> (mg/dl):

<sup>1</sup> En los controles hipertensos sólo se recogerán los datos iniciales referentes a la función renal, no se registrarán datos basales de anemia ni metabólicos.

**VISITA FINAL. Fecha:**

Peso (Kg):	Talla (cm):	
PA sistólica (mmHg):	PA diastólica (mmHg):	Frecuencia cardiaca (lpm):
Creatinina (mg/dl):	Ccr (ml/min):	Fge (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ):
Proteinuria (g/24 h):	Microalbuminuria (mg/g):	Hb (g/dl):
Glucosa (mg/dl):	Ác úrico (mg/dl):	LDL-Colesterol (mg/dl):
Calcio <sup>2</sup> (mg/dl):	Fósforo <sup>2</sup> (mg/dl):	Albúmina <sup>2</sup> (mg/dl):

<sup>2</sup> En los controles hipertensos no se recogerán datos referentes al metabolismo calcio-fósforo en la visita final.

**TRATAMIENTO EN LA VISITA FINAL:**

IECAs:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
ARA2:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
IDR:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Calcioantagonistas:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Diuréticos:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Alfabloqueantes: Si  No

Alfa-beta bloqueantes: Si  No

Otros antihipertensivos: Si  No  Desconocido

Número de fármacos antihipertensivos:

Estatinas: Si  No

Antiagregantes: Si  No

Anticoagulantes: Si  No

Eritropoyetina<sup>3</sup>: Si  No

<sup>3</sup> En los controles hipertensos no se registrará la administración de Eritropoyetina.

---

**ESTUDIOS DE MORFOLOGÍA RENAL Y DIAGNÓSTICOS<sup>4</sup>:**

Ecografía renal: Si  No

Riñones hiperecogénicos: Si  No

Riñones < 9 cm: Si  No

Arteriografía rena Si  No

AngioTAC: Si  No

AngioRNM: Si  No

Biopsia renal: Si  No

<sup>4</sup> En los controles hipertensos no se registrarán los estudios diagnósticos

---

**MUESTRA DE SANGRE PARA ESTUDIO GENÉTICO. Fecha:**

---

**Anexo II: hoja de información al paciente**

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Como paciente diagnosticado de hipertensión arterial, le invitamos a participar en el estudio clínico titulado “**Bases clínicas y genéticas de la nefroesclerosis hipertensiva. Estudio NEFROSEN**” que se lleva a cabo en el Hospital .....por el Dr. ....

El estudio consiste en una simple recogida de datos clínicos y analíticos que no va a alterar el tratamiento de su médico ni las pruebas que le realizan habitualmente como paciente hipertenso. Conviene que lea y entienda este formulario antes de otorgar su consentimiento.

Tendrá la oportunidad de hablar con el investigador para aclarar todas sus dudas y si decide no colaborar con el estudio, esto no afectará de ninguna manera a la calidad de sus cuidados médicos futuros. Si decide participar, recibirá una copia de este ejemplar para su archivo.

**Objetivos del estudio**

El término nefroesclerosis suele aplicarse a la enfermedad renal que complica la hipertensión arterial esencial. No existen signos o síntomas específicos. El diagnóstico suele hacerse por exclusión ante la ausencia de datos de otro tipo de enfermedad renal. La evolución es lenta en la mayoría de casos y generalmente el paciente fallece por otras causas. Sin embargo, en una pequeña proporción de casos la enfermedad progresa hasta llegar a necesitar tratamiento con diálisis o trasplante renal.

No están bien reconocidos los factores de progresión de la nefroesclerosis, lo que dificulta la aplicación de medidas preventivas. En la raza blanca sólo algunos casos, quizá genéticamente predispuestos, presentan una evolución clínica desfavorable.

Los objetivos de nuestro estudio son comparar las características clínicas de los pacientes hipertensos esenciales con nefroesclerosis con los que tienen hipertensión esencial sin nefroesclerosis, y en aquellos con nefroesclerosis verificar la historia natural de la enfermedad y conocer los marcadores clínicos de progresión para buscar potenciales tratamientos que pudieran frenar la evolución de la enfermedad.

Además se realizará un estudio genético para intentar detectar predisposición a padecer la enfermedad y relacionar la asociación entre hipertensión y nefroesclerosis.

La información del estudio mejorará el conocimiento de los médicos en el manejo y tratamiento de los pacientes con la enfermedad renal crónica secundaria a nefroesclerosis.

La condición esencial para participar en el estudio es padecer de hipertensión arterial (o recibir tratamiento con medicación antihipertensiva), con o sin enfermedad renal crónica.

Se pretende recoger información de unos 450 pacientes hipertensos con o sin enfermedad renal de diversos hospitales.

**Procedimientos del estudio**

Se le realizará una visita médica donde se recogerán datos de su historia clínica, de la analítica rutinaria, y el doctor le realizará una exploración física completa. Además se le extraerá una muestra de sangre para el estudio genético.

Los pacientes que participan en el estudio no son sometidos a ningún tratamiento experimental. Por ello, su participación en el mismo no presenta ningún riesgo adicional.

**Participación voluntaria**

Los cuidados médicos son un derecho del paciente, independientemente de su participación en el estudio. Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo. El abandono del estudio no condicionara en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

**Confidencialidad**

Todos los datos referentes a su participación en el estudio se almacenarán y analizarán en un ordenador, sin mención expresa de su nombre, de acuerdo con la Ley sobre la Protección de Datos de Carácter Personal.

El promotor y/o sus representantes, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias podrán realizar una auditoria del estudio para comprobar que se esta realizando de forma correcta desde el punto de vista ético y científico, siempre dentro de la más estricta confidencialidad.

**Firmas**

Para incorporarse al estudio, usted o su representante legal deberá firmar y fechar la hoja del consentimiento informado.

**Anexo III: consentimiento informado**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio:**

**“Bases clínicas y genéticas de la nefroesclerosis hipertensiva. Estudio NEFROSEN.”**

El abajo firmante.....  
(nombre y apellidos),

Manifiesta su **conformidad** para que le sea extraída una muestra de sangre, de la que de obtendrá ADN para una investigación sobre los mecanismos genéticos de la enfermedad denominada nefroesclerosis hipertensiva. Para este estudio se utilizarán las técnicas de Biología Molecular en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, durante el tiempo que dure el estudio (2009-2015).

**En todo momento se guardará la confidencialidad de la información y del sujeto, y en ningún caso el tubo conteniendo el ADN permitirá identificar a la persona de la que se obtuvo.**

Los resultados obtenidos podrán ser utilizados para una posible publicación científica, guardando estricta confidencialidad sobre la identidad del paciente.

Don/Doña .....con DNI.....  
declaro que:

- he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- he podido hacer preguntas sobre el estudio.
- he hablado y aclarado las dudas con el

Dr..... (nombre y apellidos del investigador).

- comprendo que mi participación es voluntaria.
- comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que ofrecer explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros, conservándose la confidencialidad de los datos personales.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Lugar y Fecha

Firma del participante

Lugar y Fecha

Firma del investigador

**Anexo IV: carta dirigida a los pacientes del HVN**



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL VALLE DEL NALÓN

Polígono Riaño, S/n - 33920 Riaño (Langreo)  
Tel.: 985 652 000  
Fax: 985 652 006

SECCIÓN DE NEFROLOGÍA

Área Sanitaria VIII

Estimado paciente:

Por la presente nos dirigimos a usted para comunicarle que ha sido seleccionado para participar en el **Estudio Nefrosen**. Se trata de un estudio genético sobre enfermedad renal crónica e hipertensión arterial.

Es un estudio voluntario, pero si desea colaborar con nosotros, sólo tiene que acudir, **de lunes a jueves, en horario de mañana**, a la **Unidad de Extracciones del Hospital Valle del Nalón**, para realizar una analítica de sangre, con el volante que se adjunta. **No es necesario que venga en ayunas**.

Además, es necesario que firme el consentimiento, que puede entregar en la **Consulta de Nefrología (consulta nº 5)**. El consentimiento se le envía por duplicado, para que usted se quede con una copia del mismo.

Además, adjuntamos una hoja de información para aclararle los objetivos del presente estudio.

Aprovechamos la oportunidad para darle las gracias por su colaboración.

Atentamente,

Dra. B. Díez Ojea  
Nefrología  
Hospital Valle del Nalón

Dr. S. Aguado Fernández  
Nefrología  
Hospital Valle del Nalón

Dr. M. Alonso Álvarez  
Jefe de Sección de  
Nefrología  
Hospital Valle del Nalón

**Anexo V: documento de aprobación por el comité de ética**

	<b>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</b>	<b>HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS</b>
		<b>Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias</b> C/ Celestino Villamil s/n 33006-Oviedo Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28 Fax: 985.10.87.11 e-mail: <a href="mailto:ceicr_asturias@hca.es">ceicr_asturias@hca.es</a>
Área Sanitaria		
<p><i>Dr Beatriz Díez Ojea</i> <i>Neftalija H. v. del Nalor</i></p>		
<p>El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 78/09, titulado: "BASES CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE LA NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA. ESTUDIO NEFROSEN". Investigador Principal: Dr. Rafael Marín del S. de Nefrología del HUCA.</p>		
<p>El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.</p>		
<p>Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.</p>		
<p>En Oviedo a 3 de Septiembre de dos mil nueve.</p>		
<p>Edo: Eduardo Arnáez Moral Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias</p>		