

Hipertensión arterial maligna: una forma de presentación de la nefropatía IgA con mal pronóstico

Ángel M. Sevillano¹, Jimena Cabrera², Eduardo Gutiérrez¹, Enrique Morales¹, Evangelina Mérida¹, Ana Huerta³, Teresa Cavero¹, Eduardo Hernández¹, Juan A. Moreno⁴, Manuel Praga^{1,5}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España); ² Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo (Uruguay); ³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid (España); ⁴ Laboratorio de Investigación Renal y Vascular. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España); ⁵ Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España)

Nefrología 2015;35(1):42-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Oct.12735

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial maligna (HTAM) es una manifestación clínica poco frecuente de la nefropatía IgA (NIgA). Su prevalencia, patogenia y evolución son escasamente conocidas. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo que muestra las características al diagnóstico y la evolución de 13 enfermos con NIgA demostrada por biopsia e HTAM (NIgA-HTAM) diagnosticados en nuestro centro. **Resultados:** La prevalencia de HTAM en nuestros pacientes con NIgA fue del 7 % (13/186). La edad media de los enfermos fue de 37 ± 12 años. El 84 % eran varones. La presión arterial media al debut del cuadro fue de 219 ± 32/132 ± 18 mmHg. Todos presentaban insuficiencia renal, con una creatinina sérica (Cr_s) media de 4,73 ± 3,12 mg/dl. Ningún enfermo presentaba datos clínicos de anemia hemolítica microangiopática. El daño histológico fue moderado, existiendo datos de microangiopatía trombótica en cuatro pacientes. Todos los enfermos se trataron con bloqueantes del sistema renina-angiotensina y dos recibieron esteroides. Pese a ello, la función renal se deterioró progresivamente en todos los casos. Al final del seguimiento un enfermo había muerto, diez estaban en diálisis y los dos restantes presentaban una insuficiencia renal crónica estadio 3b. La probabilidad de supervivencia renal fue del 69 % y del 35 % a los 3 y 6 años de seguimiento. Seis enfermos recibieron un trasplante renal: la NIgA recidivó en cuatro de ellos y uno presentó un nuevo episodio de HTAM asociado a síndrome HELLP. **Conclusiones:** La HTAM es una forma de presentación de la NIgA con un pronóstico renal muy desfavorable y para la que no disponemos de tratamientos eficaces en la actualidad.

Palabras clave: Hipertensión arterial maligna. Nefropatía IgA. Trasplante renal.

Malignant hypertension: a type of IgA nephropathy manifestation with poor prognosis

ABSTRACT

Introduction: Malignant hypertension (MHT) is an uncommon clinical manifestation of IgA Nephropathy (IgAN). Its prevalence, pathogenesis and evolution are not well known. **Material and methods:** We performed a descriptive and retrospective study to report the clinical characteristics and evolution of thirteen patients diagnosed as having IgA nephropathy by renal biopsy in our hospital who developed MHT (IgAN-MHT). **Results:** The prevalence of MHT in our IgAN patients was 7% (13/186). The mean age was 37±12 years and 84% were males. Mean systolic/diastolic blood pressure at presentation were 219±32/132±18mmHg, respectively. Renal function impairment was detected at admission in all the patients, with a mean serum creatinine of 4.73±3.12mg/dL. No patient showed analytical data that suggested thrombotic microangiopathy. Renal biopsies showed mild chronicity lesions and only four patients presented features of thrombotic microangiopathy. All patients were treated with renin-angiotensin-aldosterone blockers and two received steroids. They all showed a progressive loss of renal function. At the end of follow up one patient had died, ten were on chronic dialysis and two presented chronic kidney disease stage 3b. Renal survival was 69% and 35% at 3 and 6 years, respectively. Six patients received a kidney transplant: IgAN relapsed in four patients. One of them presented a new episode of MHT associated with a HELLP syndrome. **Conclusions:** Malignant hypertension is a form of IgAN clinical presentation having a remarkably worse renal outcome and without specific effective treatment.

Keywords: Malignant hypertension. IgA nephropathy. Kidney transplantation.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía IgA (NIgA) es la glomerulopatía primaria más frecuente, siendo la hematuria (macro o microscópica) y la proteinuria las manifestaciones clínicas más habituales en su

Correspondencia: Ángel M. Sevillano

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, S/N. 28041, Madrid, España.
sevillano.am@gmail.com

presentación¹. Sin embargo, otras expresiones menos frecuentes (atípicas) pueden ocurrir en esta enfermedad. Una de ellas es la hipertensión arterial maligna (HTAM)². La asociación entre NIgA e HTAM (NIgA-HTAM) fue descrita por primera vez en el año 1973 y desde entonces se han publicado múltiples casos de manera aislada o en series, sumando un total de 179 pacientes⁴⁻¹⁶. La patogenia de esta complicación es desconocida y la información disponible acerca de su pronóstico a largo plazo, y de la eficacia de las posibles medidas terapéuticas, muy escasa. En este estudio hemos revisado todos los pacientes diagnosticados de NIgA en nuestro centro, identificando a aquellos que presentaron una HTAM. Sus características clínicas, hallazgos anatomopatológicos, tratamientos recibidos, evolución clínica y evolución postrasplante renal fueron recogidos y analizados para el presente trabajo. Realizamos además una revisión bibliográfica sobre la asociación NIgA-HTAM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se revisaron todos los pacientes diagnosticados de NIgA (primarias y secundarias) en nuestro centro entre los años 1975 y 2013, incluyendo en el estudio a aquellos que presentaron HTAM en cualquier momento de su evolución.

Definiciones

El diagnóstico de NIgA se basó en el hallazgo en una biopsia renal de depósitos mesangiales predominantes de IgA en las técnicas de inmunofluorescencia. La presencia de una presión arterial (TA) superior a 140/85 se consideró hipertensión arterial (HTA). Se realizó el diagnóstico de HTAM en los pacientes que presentaron una TA sistólica/diastólica superior a 180/120 mmHg y que en el fondo de ojo tenían una retinopatía hipertensiva grado III o III/IV de la clasificación de Keith-Wagener-Barker. El estudio de fondo de ojo se realizó inicialmente por un nefrólogo y fue confirmado posteriormente por un oftalmólogo.

El período de seguimiento se definió como el intervalo establecido entre la realización de la biopsia renal y la última visita a consultas, la pérdida del seguimiento o el desarrollo de una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). La IRCT se definió por una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m² o la necesidad de un trasplante renal o diálisis crónica. La TFGe se calculó mediante la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4).

Recolección de datos

Revisamos las historias clínicas de los enfermos seleccionados y recogimos los siguientes parámetros (tanto en el perío-

do basal como durante el seguimiento): TA, creatinina sérica (Cr_s), TFGe, proteinuria y sedimento de orina, así como la evolución del injerto renal en aquellos pacientes de nuestra cohorte que fueron trasplantados tras llegar a la IRCT. Se registraron todos los tratamientos recibidos por los pacientes durante el seguimiento.

Se revisaron para el presente estudio las biopsias renales de los pacientes incluidos. Las muestras de los más antiguos estaban deterioradas. Para una correcta evaluación de estas se realizaron nuevos cortes a los bloques fijados en parafina y se volvieron a teñir. Se recogieron las siguientes características histológicas: número de glomerulos esclerosados (de manera global o segmentaria); grado de proliferación mesangial, atrofia tubular y fibrosis intersticial; aparición de datos de microangiopatía trombótica (trombos hialinos en la microcirculación; alteración endotelial con tumefacción y disminución de la luz capilar). El grado de afectación mesangial, tubular e intersticial y la presencia de nefroangioesclerosis se graduó entre 0 y +++ (ausente, leve, moderado y severo). Los hallazgos histológicos también fueron recogidos y expresados según la clasificación de Oxford.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no normal se expresaron como mediana (rango). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. La supervivencia renal se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el ingreso a diálisis o trasplante. El análisis de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. Un valor de P inferior a 0,05 ($p < 0,005$) fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (versión 17 para Windows).

RESULTADOS

Pacientes

Del total de 186 pacientes diagnosticados de NIgA en el período 1975-2013, identificamos 13 con HTAM. Esto supone un 7 % sobre el total de enfermos con NIgA. En la figura 1 se refleja la distribución temporal (año de diagnóstico) de los 13. Siete de ellos se diagnosticaron en la década comprendida entre 1984 y 1994, y los otros seis posteriormente.

Las características epidemiológicas y los antecedentes personales más relevantes de los enfermos están recogidos en la tabla 1. Ninguno había sido diagnosticado previamente de NIgA ni había sido estudiado por sospecha de enfermedad renal, aunque cuatro referían brotes previos de hematuria macroscópica. La edad media en el momento de la biopsia

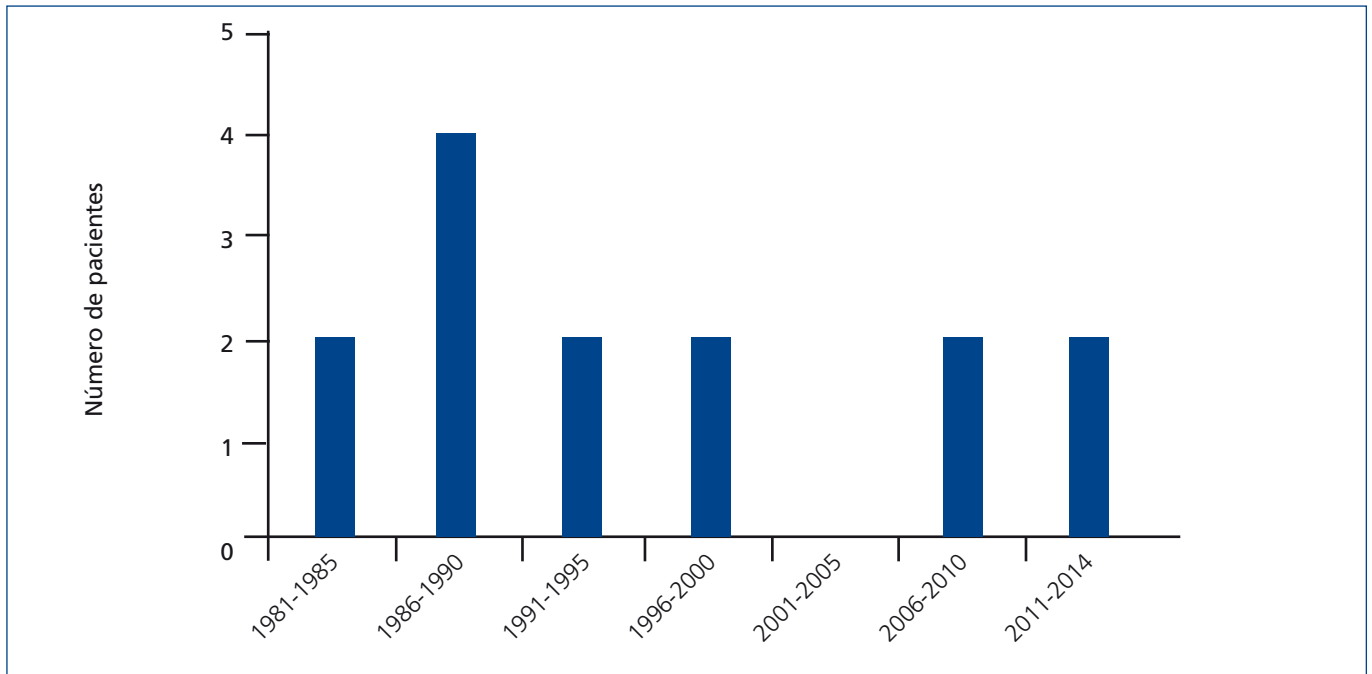


Figura 1. Año del diagnóstico de los pacientes con nefropatía IgA e hipertensión arterial maligna.

Tabla 1. Características al diagnóstico

N		13
Edad (años)		37 ± 12 (21-63)
Sexo (varón/mujer)		11/2
HTA antes del episodio de HTAM		11 (84 %)
Diabetes mellitus		2 (15 %)
VHC +		5 (38 %)
VHB +		1 (7 %)
VIH +		2 (15 %)
Episodios previos de hematuria macroscópica		4 (31 %)
TA al debut de la HTAM (mmHg)	TAS	219 ± 32 (190-280)
	TAD	132 ± 18 (120-170)
Grado de retinopatía hipertensiva	I	0
	II	0
	III	9 (69 %)
	IV	4 (31 %)
Crs inicial (mg/dl)		4,3 (2,05-8,75)
TFGe inicial (ml/min/1,73 m ²)		16,42 (8,12-34,66)
Proteinuria inicial (g/día)		1,74 (0,85-3,37)
Hematuria macroscópica asociada a HTAM		2 (15 %)

Crs: creatinina sérica; HTA: hipertensión arterial; HTAM: hipertensión arterial maligna; TA: tensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TFGGe: tasa de filtrado glomerular estimado según la ecuación MDRD; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

renal fue de 37 ± 12 (21-63) años. Once enfermos (84 %) eran varones. Cinco (38 %) presentaban una serología positiva para virus de la hepatitis C (VHC), tres de los cuales eran cirróticos. Uno de los enfermos presentaba co-infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otro por VIH y por el virus de la hepatitis B (VHB). Ninguno estaba en tratamiento para el VHC. Los dos enfermos con VIH recibían terapia antirretroviral de gran actividad. Un paciente consumía cocaína de manera ocasional.

Manifestaciones clínicas y analíticas al ingreso (episodio de hipertensión arterial maligna)

Como muestra la tabla 1, la TA media sistólica/diastólica durante el cuadro de HTAM fue de 219 ± 32/132 ± 18 mmHg. Todos los casos presentaban insuficiencia renal al ingreso: Crs 4,3 (2,05-8,75) y TFGGe 16,42 (8,12-34,66) ml/min/1,73 m². En todos los pacientes se detectó proteinuria no nefrótica: 1,74 g/día (0,85-3,37 g/día) y hematuria. La hematuria fue macroscópica en dos casos (15 %) y microscópica en los restantes. Ningún enfermo presentó datos analíticos sugerentes de microangiopatía trombótica: anemia con trombopenia, aumento de la LDH o presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica.

Biopsia renal

La tabla 2 resume los principales hallazgos histológicos y la tabla 3 su clasificación de acuerdo con la clasificación de Oxford. En diez pacientes (77 %) se realizó biopsia renal pre-

Tabla 2. Características histológicas de la población en la biopsia renal

N	13	
Enfermos con esclerosis glomerular	11 (84 %)	
Porcentaje de glomérulos esclerosados	34 ± 30 %	
Proliferación mesangial	0	0
	+	7 (54 %)
	++	6 (46 %)
	+++	0
Proliferación extracapilar	0 (0 %)	
Daño crónico tubular-intersticial	0	2 (15 %)
	+	5 (38 %)
	++	5 (38 %)
	+++	1 (7 %)
Signos de microangiopatía trombótica	4 (31 %)	
Grado de nefroangioesclerosis	0	2 (15 %)
	+	4 (31 %)
	++	4 (31 %)
	+++	3 (23 %)

coz en el primer mes desde el ingreso por HTAM. En los tres restantes, la biopsia se efectuó a los 14 ± 8 (6-22) meses. La proliferación mesangial leve fue el hallazgo histológico más frecuentemente observado. Se encontraron datos de glomeruloesclerosis (segmentaria o global) en once de los enfermos (84 %). El porcentaje medio de glomérulos esclerosados fue del 34 ± 30 %. Se observó daño intersticial crónico en once pacientes, cuyo grado fue principalmente leve-moderado. Por definición, todos los casos presentaban depósitos mesangiales predominantes de IgA en la inmunofluorescencia. En un paciente había también depósitos de IgM y en cuatro de C3. Se encontraron datos de microangiopatía trombótica en cuatro de los pacientes (31 %). Ninguno presentó proliferación extracapilar. Solo dos pacientes no tenían datos de nefroangioesclerosis en la biopsia renal. El grado de nefroangioesclerosis de los restantes se recoge en la tabla 2.

Tratamiento y evolución a largo plazo

Tras el diagnóstico de HTAM, se inició tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA) en todos los casos. Cuando fue necesario, se asociaron otros fármacos hipotensores al tratamiento. En todos los casos se logró un adecuado control tensional y los trastornos visuales asociados a la retinopatía hipertensiva fueron desapareciendo paulatinamente. Los BSRAA se mantuvieron durante toda la evolución posterior. Dos pacientes recibieron un curso de esteroides orales tras el diagnóstico de NIgA.

Como se muestra en la tabla 4, el tiempo de seguimiento medio fue de 75 ± 85 (1-252) meses. Tras el adecuado control

de la TA, la función renal de los pacientes no dependientes de diálisis experimentó cierta mejoría. No obstante, desde el sexto mes tras el control tensional los enfermos volvieron a presentar un progresivo deterioro de la función renal, que se mantuvo durante el resto del seguimiento en todos ellos (figura 2). Al final del seguimiento un paciente había fallecido como consecuencia de un ictus isquémico, diez habían requerido inicio de hemodiálisis (HD) (77 %) y los otros dos permanecían en seguimiento (15 %). El tiempo medio para el inicio de la HD fue 57 ± 73 (1-252) meses. Cuatro pacientes empezaron la terapia renal sustitutiva durante el ingreso inicial por presentar un fracaso renal grave que no llegó a mejorar pese a las medidas establecidas. Los dos enfermos que permanecieron en seguimiento presentaron una insuficiencia renal crónica (IRC) con Crs de 2,66 y 2,44 mg/dl, una TFG de 31,04 y 30,82 ml/min/1,73 m² y una proteinuria de 1,09 g/día y 0,18 g/día, respectivamente. La probabilidad de supervivencia renal en la población del estudio fue del 69% y del 35% a los 3 y 6 años de seguimiento, respectivamente (figura 3).

Trasplante renal

Seis de los enfermos que alcanzaron la IRCT recibieron un trasplante renal tras 19 ± 18 (5-54) meses en HD. Al final del seguimiento (137 ± 88 meses) el 50% de los pacientes habían

Tabla 3. Hallazgos histológicos según la clasificación de Oxford

Variable	Número de pacientes	
M	M0	10 (77 %)
	M1	3 (23 %)
S	S0	2 (15 %)
	S1	11 (84 %)
E	E0	13 (100 %)
	E1	0
	T0	2 (15 %)
T	T1	9 (69 %)
	T2	2 (15 %)

E: proliferación endocapilar; E0: ausencia de proliferación endocapilar; E1: presencia de proliferación endocapilar; M: hiper celularidad mesangial; M0: hiper celularidad mesangial en menos del 50 % de los glomérulos; M1: hiper celularidad mesangial en más del 50 % de los glomérulos; S: glomeruloesclerosis segmentaria; S0: ausencia de cualquier grado de esclerosis del ovillo glomerular; S1: presencia de cualquier grado de esclerosis del ovillo glomerular, salvo esclerosis completa, o presencia de adhesiones; T: atrofia tubular/fibrosis intersticial; T0: 0-25 % del porcentaje del área cortical presenta atrofia tubular o fibrosis intersticial; T1: 25-50 % del porcentaje del área cortical presenta atrofia tubular o fibrosis intersticial; T2: > 50 % del porcentaje del área cortical presenta atrofia tubular o fibrosis intersticial.

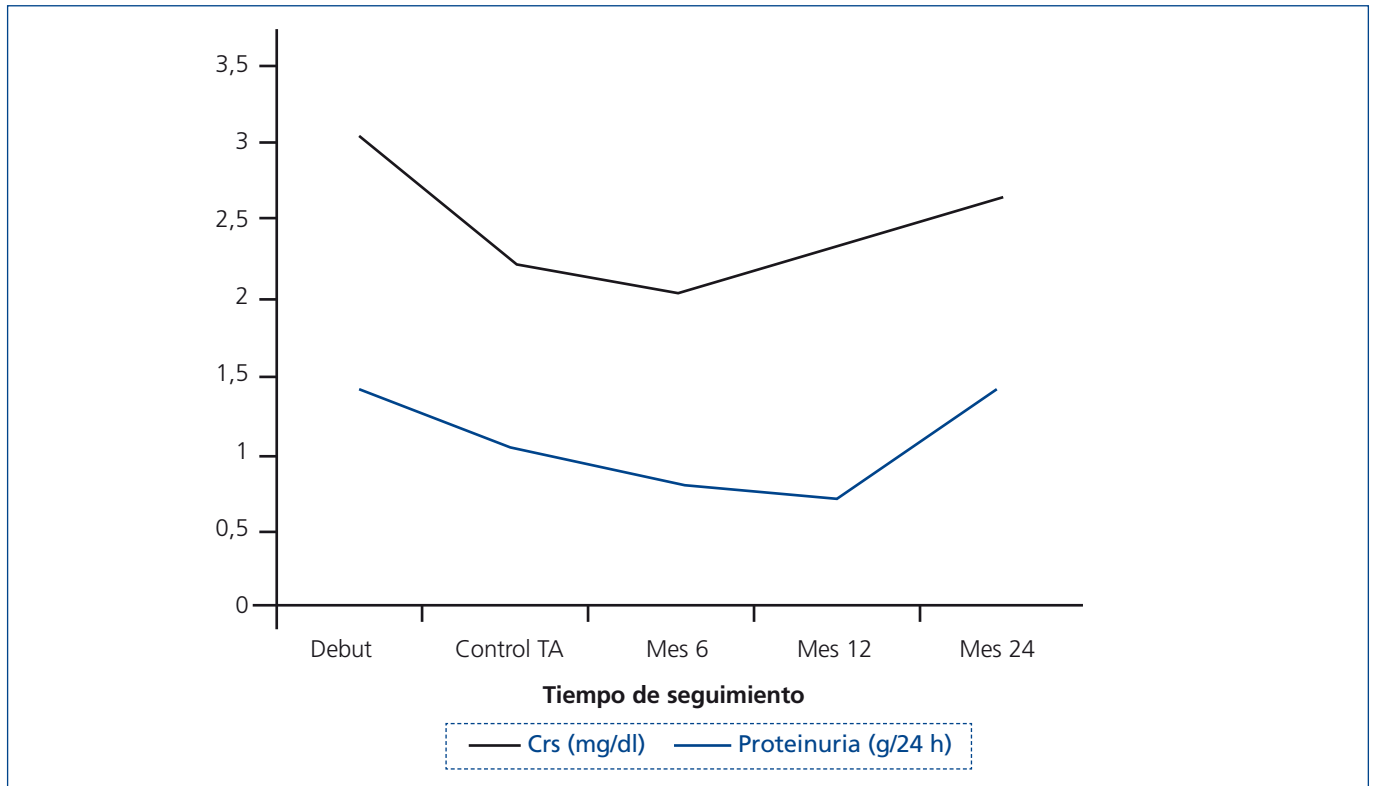


Figura 2. Evolución de la función renal y proteinuria de los pacientes sin entrada inmediata en diálisis. Crs: creatinina sérica; TA: tensión arterial.

retornado a HD por pérdida de la función del injerto. Los tres que no regresaron a diálisis presentaban una Crs de 1,50 (1,22-1,65) mg/dl, una TFGe de 57,29 (47,17-67,10) ml/min/1,73 m² y una proteinuria de 0,70 (0,60-2,03) g/día. Cinco pacientes fueron biopsiados por la aparición de deterioro de la función renal o proteinuria. En cuatro de ellos se observaron datos compatibles con recidiva de la NIgA

combinados con datos de nefropatía crónica del injerto (NCI). A pesar de que los tres enfermos que retornaron a HD tenían recidiva de la NIgA, la causa de la pérdida del injerto en todos los pacientes fue atribuida a la NCI.

Una paciente presentó un episodio de microangiopatía trombótica con criterios de HELLP (anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y elevación de transaminasas) durante un embarazo. Asociado a él, se detectó de nuevo una HTAM, con cifras muy elevadas de TA y retinopatía hipertensiva grado III. La finalización del embarazo mediante cesárea resolvió el cuadro y la paciente desde entonces ha presentado una TA controlada y una función renal estable.

Tabla 4. Tratamiento y evolución

N	13
Período de seguimiento (meses)	75 ± 85 (1-252)
Tratamiento con bloqueo SRAA	13 (100 %)
Tratamiento inmunosupresor (esteroides)	2 (15 %)
IRC	2 (15 %)
Resultados finales	
IRCT (HD)	10 (77 %)
Exitus	1 (7 %)
Tiempo hasta inicio de HD (meses)	57 ± 73 (1-252)
HD tras debut del cuadro	4 (31 %)
Trasplante renal	6 (46 %)

HD: hemodiálisis; IRC: insuficiencia renal crónica; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

DISCUSIÓN

La HTAM es, junto con el síndrome nefrótico y el fracaso renal agudo, una de las formas atípicas de presentación de la NIgA¹. Estas formas de presentación, aunque menos frecuentes, son importantes, ya que pueden dificultar el diagnóstico de la NIgA y su aparición condiciona la evolución y el tratamiento del trastorno².

A pesar de la literatura sobre NIgA-HTAM⁴⁻¹⁶, existe muy escasa información acerca del pronóstico a largo plazo y de la

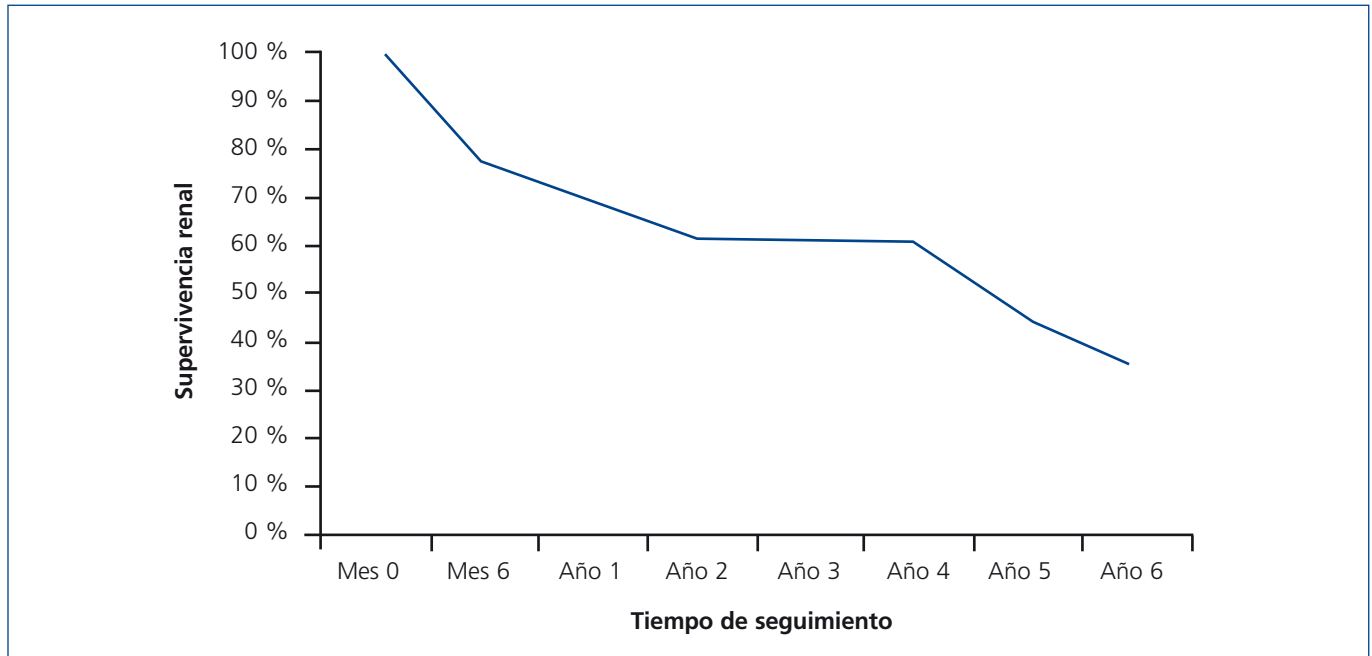


Figura 3. Supervivencia renal de nuestra población.

efectividad del control de la TA u otros tipos de tratamientos en esta clase de enfermos.

La prevalencia de HTAM en la NIgA varía según el área geográfica. En Europa se sitúa en torno al 7-15 %⁷⁻⁹ y en Asia en torno al 1,2 %⁴. No obstante, en los países asiáticos la NIgA se define como una de las causas de HTAM secundaria más frecuente¹⁰. En nuestra serie, la HTAM representó un 7 % de los casos de NIgA (13 de 186). Es posible, por otra parte, que la prevalencia pueda ser mayor, teniendo en cuenta que en no pocos casos de HTAM no se realiza biopsia renal, bien por la gravedad de la HTA o de la IRC o por asumir que se trata de casos de HTA esencial malignizada. Por ello, la presencia de hematuria, proteinuria significativa y una IgA sérica elevada en un paciente con HTAM deben hacer sospechar que se trata de una NIgA con esta presentación clínica. Asimismo, la ausencia del perfil clínico característico de las HTA esenciales (ausencia de antecedentes familiares, edad < 30-40 años, ausencia de factores asociados como obesidad o tabaquismo) debe también orientar hacia causas secundarias de HTAM, incluida la NIgA^{4,5,9}.

En el pasado se postulaba que los pacientes con NIgA que presentaban brotes de HTAM eran enfermos con una IRC avanzada o terminal, y que la misma insuficiencia renal podía justificar la aparición de HTAM por mal control de volumen y otros factores asociados a la IRC^{8,9}. No obstante, estudios realizados a posteriori, en los que se demostraba mediante biopsia renal que más de la mitad de los pacientes con HTAM y NIgA presentaban a nivel histológico lesiones solo moderadas sin muchos datos de cronicidad, rebaten esta hipótesis¹¹. Los hallazgos histológicos de nuestra serie son acordes con los publicados en los estudios más modernos, mostrando un

grado de esclerosis glomerular y de fibrosis intersticial tan solo leve-moderada (tabla 2). Otro dato interesante es que solo cuatro de nuestros enfermos tenían datos de microangiopatía trombótica en la biopsia, al contrario de lo observado en la serie francesa, en la que todos aquellos con HTAM presentaban este hallazgo histológico⁷.

La patogenia de la NIgA-HTAM es completamente desconocida. Un estudio mostró una mayor prevalencia de anticuerpos contra las células endoteliales en pacientes con NIgA-HTAM que en aquellos con NIgA sin HTAM o casos de HTAM esencial¹¹. No obstante, no se han publicado más estudios al respecto y no disponemos de información acerca de las causas de aparición de tales anticuerpos antiendotelio en los pacientes con NIgA-HTAM. También se ha descrito que ciertas mutaciones en los genes que regulan la liberación de la cromogranina son más frecuentes en pacientes con HTAM-NIgA que en los grupos control⁶. Una hipótesis atractiva sería la implicación de una disregulación del sistema del complemento, particularmente de la vía alterna, en la patogenia de estos casos. La activación anómala del complemento en prácticamente todos los tipos de microangiopatía trombótica¹⁷ y la importancia que anomalías de este sistema parecen tener en la patogenia de la NIgA y en la gravedad de su expresión clínica¹⁸⁻²¹ hacen plausible esta posibilidad.

Un dato que se ha de resaltar de nuestro estudio es el mal pronóstico renal de los pacientes con NIgA-HTAM. A pesar de existir una mejoría inicial tras el control tensional (figura 2), de los trece pacientes incluidos, el 77 % acabó en diálisis y hasta el 31% iniciaron técnicas de depuración renal inmediatamente tras el brote de HTAM. Los dos enfermos que no iniciaron diálisis acabaron el seguimiento con IRC avanzada (TFGe de

30,03 ± 0,15 ml/min/1,73 m²). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una supervivencia renal del 69 % y del 35 % a los 3 y 6 años, respectivamente. Esta mala evolución de la enfermedad ya había sido descrita en publicaciones previas. Así, en la experiencia de dos grupos la probabilidad de llegar a HD de dos cohortes de enfermos con NIgA-HTAM fue del 60 % y el 80 % a los 14 y 55 meses, respectivamente^{7,9}. Esta supervivencia renal fue significativamente inferior a la observada en los grupos control, enfermos con NIgA sin HTAM.

Es importante también recalcar que la HTAM asociada a NIgA conlleva un significativo peor pronóstico que la de los pacientes con HTA esencial malignizada, que constituye el grupo más frecuente de HTAM. En un estudio previo de nuestro grupo acerca del pronóstico a largo plazo de una cohorte de 197 pacientes con HTA esencial malignizada, un 75 % presentó una mejoría o estabilización de la función renal basal y la supervivencia renal fue del 85 % y el 72 % a los 5 y 10 años, respectivamente²². Un 63 % de los casos presentaba insuficiencia renal al ingreso y la creatinina media inicial era 2,49 ± 2,9 mg/dl (0,6-24,9). A pesar de estos datos de mal pronóstico, el control de la TA con un tratamiento antihipertensivo intensivo, que incluyó BSRAA de manera prioritaria, permitió una evolución favorable en la mayoría de los pacientes²². Por el contrario, los pacientes con NIgA-HTAM del presente estudio mostraron una evolución uniformemente desfavorable a pesar de un buen control de la TA y el empleo de BSRAA en todos los casos. Dos de ellos recibieron además esteroides, pero sin observarse ningún efecto favorable.

La tasa de mortalidad en las personas con diagnóstico de HTAM era muy elevada hasta las últimas décadas del pasado siglo. Tras la introducción del bloqueo del SRAA, dicha mortalidad ha disminuido de manera significativa^{22,23}. En nuestra serie de casos destaca que, pese a la mala supervivencia renal y que muchos pacientes fueron diagnosticados de HTAM en la década de los ochenta, solo un enfermo falleció en el seguimiento.

No existen tratamientos que hayan demostrado efectividad en la NIgA-HTAM para prevenir la progresión del daño renal. El tratamiento antihipertensivo es, lógicamente, obligado en pacientes con HTAM y parece razonable que los BSRAA formen parte central de la terapia, extrapolando los resultados de otros estudios^{22,24}. Pero no hay evidencia de que este control de la TA logre frenar la progresión del daño renal, como nuestros casos ilustran y al contrario de lo que ocurre en otros tipos de HTAM. Por otra parte, la posible implicación de una activación anómala del complemento en casos de NIgA-HTAM podría suscitar el uso de eculizumab, bloqueante del C5 que ha demostrado una gran eficacia en el síndrome hemolítico-urémico atípico y en otras diversas microangiopatías²⁵, en el tratamiento de este trastorno. Hasta ahora solo se ha descrito en un caso la eficacia del eculizumab en el tratamiento de una NIgA agresiva con proliferación extracapilar²⁶. Aunque el paciente estaba hipertenso, no consta que presentara HTAM. Se necesita una mayor experiencia y conocimiento en la pa-

togenia del trastorno para recomendar el eculizumab en el tratamiento de esta entidad.

Cinco de nuestros pacientes presentaban infección por VHC, tres de ellos con datos de cirrosis. Uno de los enfermos era VIH positivo y otro VHB y VIH positivo. La aparición de NIgA se ha descrito en pacientes tanto VIH como VHC positivos, sin quedar clara la patogenia de su asociación²⁷⁻³⁰. También es conocida la asociación entre HTAM y enfermedad VIH, que es especialmente frecuente en enfermos que sufren una glomerulopatía, sobre todo NIgA³¹. No obstante, en las grandes series de HTAM-NIgA esta asociación con VHC, VHB y VIH no ha sido descrita.

Nuestra serie de casos es la única publicada en la literatura en la que se realiza el seguimiento de los pacientes que tras llegar a HD fueron trasplantados. De los seis trasplantados, la NIgA reapareció en un 66 %. La recidiva de la NIgA en el paciente trasplantado renal aparece en aproximadamente un 33 % de los casos, variando esta prevalencia en función de la serie entre un 9 % y un 61 %³². A pesar de que todos los pacientes trasplantados estaban en tratamiento con inhibidores de la calcineurina, fármacos que tienen entre sus efectos adversos causar HTA y en ocasiones microangiopatía trombótica, solo una enferma presentó un nuevo cuadro de HTAM, en el seno de una microangiopatía trombótica tipo HELLP en el embarazo. El estricto control de la TA que se da en los pacientes trasplantados, gracias al estrecho seguimiento al que son sometidos en consulta, puede justificar la no aparición de recidivas de la HTAM.

Como conclusiones, la HTAM es una forma de presentación de la NIgA no excepcional (7 % de los casos en nuestra experiencia), acompañada de deterioro agudo de la función renal en todos los casos y con un pronóstico renal muy desfavorable. Por el contrario, la mortalidad fue escasa, con solo un fallecimiento en el seguimiento. Hemos de sospechar la existencia de una NIgA en un paciente con HTAM cuando este presente hematuria (micro o macroscópica), proteinuria o su perfil clínico sea diferente al habitual en una HTA esencial malignizada. La patogenia de esta complicación es desconocida y no disponemos de tratamientos específicos, aparte del obligado tratamiento intensivo de la HTA. Son necesarios estudios para dilucidar las vías patogénicas y así abrir nuevas posibilidades terapéuticas.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado parcialmente con ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (10/02668 y 10/02581), de la Asociación para la Investigación y estudio de las Enfermedades Renales (AITER), REDInREN (RD012/0021), programa FIS (Programa Miguel Servet: CP10/00479, PI13/00802 y PI14/00883) y Sociedad Española de Nefrología a Juan Antonio Moreno. Dar también las gracias por la colaboración al grupo de Investigación Complemento-Comunidad de Madrid (S2010/BMD-2316).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:320-7.
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:833-43.
- Lowance DC, Mullins JD, McPaul JJ. Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973;3:167-76.
- Chen Y, Tang Z, Yang G, Shen S, Yu Y, Zeng C, et al. Malignant hypertension in patients with idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:251-8.
- Cheng XY, Zhao MH, Li XM. Clinical features and prognostic factors of chronic glomerulonephritis with malignant hypertension. *Chin J Nephrol* 2004;20:79-82.
- Yu L, Jiang L, Zhou XJ, Zhu L, Zhang H. Common genetic variants in the chromogranin a promoter are associated with renal injury in IgA nephropathy patients with malignant hypertension. *Ren Fail* 2010;32:41-6.
- El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:137-48.
- Chang A, Kowalewska J, Smith KD, Nicosia RF, Alpers CE. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2006;66:397-404.
- Subias R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1987;27:1-7.
- Yu SH, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Malignant hypertension: aetiology and outcome in 83 patients. *Clin Exp Hypertens A* 1986;8:1211-30.
- Jiang L, Zhang LL, Lv JC, Liu G, Zou WZ, Zhao MH, et al. Malignant hypertension in IgA nephropathy was not associated with background pathological phenotypes of glomerular lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3921-7.
- Pipili C, Pantelias K, Papaioannou N, Paraskevakiou H, Grapsa E. Hemolytic-uremic syndrome, malignant hypertension and IgA nephropathy: successful treatment with plasma exchange therapy. *Transfus Apher Sci* 2012;47:155-8.
- Fukase S, Suzuki M, Goto T, Saito M, Yokoyama K. IgA nephropathy with malignant hypertension. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2002;91:2473-5.
- Perez-Fontan M, Miguel JL, Picazo ML, Martinez-Ara J, Selgas R, Sicilia LS. Idiopathic IgA nephropathy presenting as malignant hypertension. *Am J Nephrol* 1986;6:482-6.
- Nakayama M, Hara M, Kuwahara K, Miura H, Tazoe N, Ito J. A case of IgA nephropathy associated with malignant hypertension and cerebral hemorrhage. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1985;27:859-63.
- Miki K, Nakamoto Y, Imai H, Asakura K, Fukuda S, Yasuda T, et al. IgA nephritis accompanied by malignant hypertension. Report of a case. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1983;25:1395-9.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33.
- Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al.; from the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of c4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:897-904.
- Kirylyuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
- Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:886-91.
- Zhu L, Zhai YL, Wang FM, Hou P, Lv JC, Xu DM, et al. Variants in Complement Factor H and Complement Factor H-Related Protein Genes, CFHR3 and CFHR1, Affect Complement Activation in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014 Sep 9. pii: ASN.2014010096. [Epub ahead of print].
- Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266-72.
- Lip GYH, Beevers M, Beevers DG. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience. *J Hypertens* 1994;12:1297-305.
- Montgomery HE, Kiernan LA, Whitworth CE, Fleming S, Unger T, Gohlke P, et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR (mREN2)27. *J Hypertens* 1998;16:635-43.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
- Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Bekassy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2225-8.
- Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Nakanishi S, Hiramatsu R, et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clin Nephrol* 2010;74:446-56.
- McGuire B, Julian B, Bynon J, Cook W, King S, Curtis JJ, et al. Glomerulonephritis in patients with hepatitis C virus cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006;144:735-41.
- Nebuloni M, Barbiano di Belgiojoso G, Genderini A, Tosoni A, L N, Riani et al. Glomerular lesions in HIV-positive patients: a 20-year biopsy experience from Northern Italy. *Clin Nephrol* 2009;72:38-45.
- Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez-Martínez E, Manzanares MJ, Rosello E, Mérida E, et al. Glomerulopatías asociadas a la infección por VIH una perspectiva española. *Nefrología* 2007;27:439-47.
- Morales E, Gutierrez-Solis E, Gutierrez E, González R, Martínez MA, Praga M. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3901-7.
- Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2363-72.