

Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica

Rafael Santamaría-Olmo¹, Manuel Gorostidi-Pérez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2013;5(1):4-11

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.May.12105

RESUMEN

La prevalencia de hipertensión arterial es elevada en pacientes con enfermedad renal crónica, aumentando a medida que el filtrado glomerular disminuye. Evidencias epidemiológicas ponen de manifiesto la relevancia de la hipertensión arterial en el inicio y la progresión del daño renal independientemente de otras variables tales como la edad y la función renal basal. El incremento de la presión intraglomerular junto con la presencia de proteinuria son elementos patogénicos directamente relacionados con la hipertensión arterial y la progresión del daño renal. El control de la presión arterial disminuye el deterioro de la función renal, si bien los objetivos de control de la presión arterial deben estar adecuados a la presencia de proteinuria y comorbilidad vascular de los pacientes. El tratamiento de primera línea consiste en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Otras familias farmacológicas son empleadas en función de la comorbilidad de los pacientes.

Palabras clave: Presión arterial. Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Filtrado glomerular. Progresión

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada como un grave problema de salud a nivel mundial, dadas sus consecuencias sociales y económicas¹. Por una parte, la ERC se considera un factor de riesgo cardiovascular emergente, siendo relacionada de manera independiente con mayor incidencia de eventos cardiovasculares². Por otra parte, la progresión de la ERC tiene un impacto relevante sobre la calidad de vida de los pacientes y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal supone un notable consumo de recursos para los sistemas sanitarios³.

La prevalencia de la ERC está aumentando debido fundamentalmente al incremento de la incidencia de diabetes mellitus y de la hipertensión arterial (HTA), y al envejecimiento de la población. Por ello es de gran importancia la identificación precoz de los pacientes susceptibles de desarrollar ERC con el objetivo de reducir la progresión y minimizar la morbilidad cardiovascular⁴. En el desarrollo de la ERC están involucrados factores de susceptibilidad individual, situaciones que inician el daño renal y factores relacionados con la progresión del deterioro de la función renal (tabla 1). La HTA es un factor que está relacionado con el inicio del daño renal y al mismo tiempo con su progresión.

PAPEL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Múltiples estudios observacionales han mostrado que la HTA es un factor de riesgo modificable tanto para el desarrollo de la ERC como para su progresión⁵⁻⁸. Klag et al.⁵ describieron en el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) en 332 544 pacientes seguidos durante 16 años que existía una relación directa entre el control de la presión arterial (PA) y el riesgo relativo de desarrollar ERC de manera independiente a la edad, la raza, los ingresos, los niveles de colesterol, el hábito tabáquico, el tratamiento de la diabetes y la presencia de cardiopatía isquémica. Desde entonces han sido múltiples los estudios que confirman estos resultados. Tozawa et al.⁶ observaron que valores de PA por encima del rango «normal alto» (131/79 mmHg en varones y 131/78 mmHg en mujeres) se asociaron con un incremento progresivo del riesgo de ERC terminal en una población de 98 759 sujetos, incluso tras ajustar por proteinuria y excluyendo a los pacientes con diabetes mellitus.

En el estudio Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND), Halbesma et al.⁷ observaron que la presencia de HTA es un factor de riesgo asociado a la progresión de la ERC, de manera independiente a la función renal basal, la edad y la excreción urinaria de albúmina. Peralta et al.⁸ en un estudio observacional muestran que la PA sistólica más elevada se asoció de manera independiente con mayor riesgo de progresión de la ERC terminal entre los pacientes con ERC establecida.

Por tanto, existen múltiples evidencias epidemiológicas que demuestran la relación entre la aparición y progresión de la ERC y la HTA.

Correspondencia: Rafael Santamaría Olmo
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
rsantamario@gmail.com

Tabla 1. Factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad renal crónica

Factores de susceptibilidad	Factores de iniciación	Factores de progresión
- Predisposición genética	- Diabetes mellitus	- Hipertensión arterial
- Bajo estatus social	- Hipertensión arterial	- Proteinuria elevada
- Bajo peso al nacer	- Enfermedades autoinmunes	- Mal control glucémico (diabéticos)
- Edad avanzada	- Tóxicos y fármacos	
- Historia familiar de enfermedad renal crónica	- Obstrucción urinaria	
- Reducción de la masa renal	- Nefrolitiasis	
	- Infecciones del tracto urinario	

MECANISMOS RELACIONADOS CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La elevación de la PA se relaciona con la progresión de la ERC a través de dos factores: 1) transmisión del incremento de la PA sistémica a la microvascularización renal, y 2) presencia de proteinuria^{9,10}.

En el riñón sano existe un proceso de autorregulación que mantiene constante el flujo de sangre y la presión capilar intraglomerular, a pesar de fluctuaciones en la PA media entre 80 y 160 mmHg⁹. Este mecanismo de autorregulación del flujo y la presión hidrostática glomerular constituye un elemento importante en la protección glomerular, ya que en modelos animales el incremento de la presión intraglomerular se relaciona con susceptibilidad para desarrollar daño renal¹¹. Esta respuesta autorreguladora de la circulación glomerular requiere la integridad de dos mecanismos: el reflejo miogénico y el *feedback* túbulo-glomerular (figura 1 A).

El reflejo miogénico hace referencia a la capacidad de la arteriola aferente de cambiar su calibre en relación con cambios en la presión intraluminal. Este reflejo está relacionado con la despolarización de la membrana y el incremento del flujo de calcio intracelular a través de canales de calcio tipo L en respuesta a la elevación de la presión transmural¹². La contracción de esta arteriola en respuesta a un incremento de la presión sistémica proporciona la respuesta más inmediata para proteger al glomérulo evitando el incremento de la presión intraglomerular (figura 1 B). El *feedback* túbulo-glomerular es el segundo componente de la autorregulación renal que refuerza el reflejo miogénico respondiendo a cambios en la carga de cloruro sódico a nivel del túbulo distal. El incremento en la presión intraglomerular y en el filtrado glomerular lleva asociado un incremento en la carga tubular de cloruro sódico, que es detectado en túbulo distal por las células de la mácula densa. Cuando aumenta la carga tubular de cloruro sódico, se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente (figura 1 C), que como resultado reduce la presión intraglomerular y la tasa de filtrado glomerular.

En definitiva, cambios en el tono de la arteriola aferente influidos tanto por el reflejo miogénico como por el *feedback* túbulo-glomerular tienen un papel relevante en proteger al glomérulo de los cambios de PA sistémica, impidiendo el desarrollo de

hipertensión intraglomerular. La disfunción de estos mecanismos conduce a un deterioro de la autorregulación, de manera que incrementos de la presión sistémica estarán asociados con aumentos de la presión intraglomerular, predisponiendo al desarrollo de lesión renal (figura 1 D).

Los mecanismos de autorregulación están alterados en diversos trastornos como la HTA, la diabetes mellitus y la ERC¹³. En el riñón dañado, la disfunción de los mecanismos de autorregulación a nivel de la arteriola aferente da lugar a que el incremento de la PA sistémica se transmita al interior del glomérulo. La hipertensión en el capilar glomerular está asociada con el desarrollo de esclerosis glomerular y deterioro progresivo de la función renal.

Por otra parte, la proteinuria, marcador de daño renal asociado con la HTA, es por sí mismo un factor de progresión de la ERC. El acúmulo de proteínas filtradas en las células tubulares activa rutas proinflamatorias, profibróticas y citotóxicas que contribuyen a la lesión túbulo-intersticial y fenómenos de cicatrización renal¹⁴. Así, la HTA favorece la progresión de la ERC mediante el empeoramiento de la función renal y el aumento de la proteinuria. La proteinuria a su vez favorece el daño renal (figura 2)^{10,14}.

OBJETIVO DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El control de la PA es uno de los elementos clave para enlentecer la progresión de la ERC¹⁵. El beneficio de reducir la PA en pacientes con diabetes mellitus y nefropatía diabética fue sugerido por primera vez en la década de los años ochenta por Parving et al.¹⁶ en un estudio en 11 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, demostrando que el descenso de la PA reduce la proteinuria y la velocidad de progresión de la ERC. Posteriormente otros estudios han demostrado que la reducción de la PA lleva aparejado un enlentecimiento de la velocidad de progresión de la ERC, tanto en nefropatía no diabética¹⁷ como en nefropatía diabética¹⁸.

Aunque están claros los beneficios del descenso de la PA en esta población, aún no están bien definidos los objetivos de control de la PA. La causa reside en que apenas existen estudios de diseño específico y que hayan aleatorizado a los pacientes a diferentes objetivos de control de la PA. Tradicionalmente se ha aconsejado un objetivo de control de la PA por debajo de

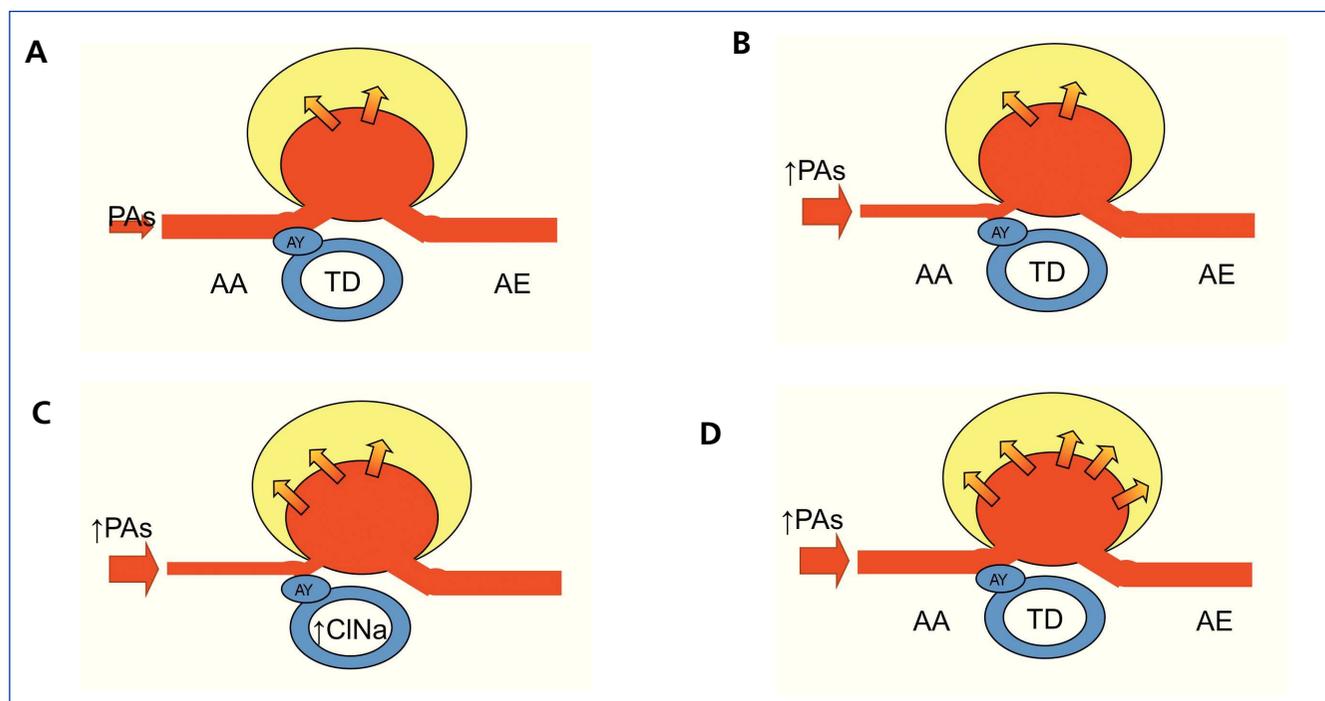


Figura 1. Mecanismos de autorregulación del flujo glomerular.

A) Situación con presión arterial normal. B) Reflejo miogénico: vasoconstricción de la arteriola aferente en respuesta a la distensión de la pared de la arteriola aferente secundaria al aumento de la presión arterial, manteniendo la presión intraglomerular. C) Vasoconstricción de la arteriola aferente en respuesta al incremento de la carga tubular de cloruro sódico, manteniendo la presión intraglomerular estable. D) Fracaso de los mecanismos de autorregulación y transmisión del incremento de la presión arterial al interior del glomérulo, asociado a una situación de hiperfiltración. AA: arteriola aferente; AE: arteriola eferente; AY: aparato yuxttaglomerular; PAs: presión arterial sistémica; TD: túbulo distal.

130/80 mmHg y 125/75 mmHg en caso de proteinuria superior a 1 g/día^{19,20}. Sin embargo, conseguir estos objetivos de control suele ser difícil, y para ello se requieren múltiples fármacos y en ocasiones se favorece la aparición de eventos adversos. En los últimos años, las evidencias que apoyan estos objetivos están siendo revaluadas y reconsideradas²¹⁻²⁴.

En pacientes con ERC de origen no diabético, Jafar et al. observaron que el control de la PA sistólica por debajo de 130 mmHg se asoció con menor riesgo de progresión de la ERC en pacientes con proteinuria superior a 1 g/día, mientras que en pacientes con proteinuria inferior a 1 g/día no se observaron beneficios²⁵. Recientemente una revisión sistemática que incluyó los estudios Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) y Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) ha alcanzado una conclusión similar: el control estricto de la PA se asoció con menor riesgo de ERC terminal o muerte y menor progresión de la ERC en pacientes con proteinuria, pero no en pacientes sin proteinuria²⁴. En el estudio MDRD²⁶ 585 pacientes fueron aleatorizados a un objetivo de control estricto (PA media menor de 92 mmHg, equivalente a 125/75 mmHg) y a un objetivo convencional (PA media menor de 107 mmHg, equivalente a 140/90 mmHg) y seguidos durante una mediana de 2,2 años. En este estudio se obser-

vó un efecto beneficioso del control estricto de la PA en pacientes con proteinuria superior a 1 g/día. En una prolongación del seguimiento de los pacientes a 10 años, Sarnak et al.²³ observaron en un análisis por intención de tratar que los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo presentaron un menor riesgo de evolución a ERC terminal o fallecimiento, siendo significativo este hallazgo en el grupo de pacientes con proteinuria superior a 1 g/día.

En el estudio AASK²⁷, 1094 pacientes afroamericanos con HTA y proteinuria entre 500 y 600 mg/día fueron aleatorizados a objetivo de tratamiento intensivo (PA 125/75 mmHg) o convencional (PA 140/90 mmHg) y seguidos durante una mediana de 4 años. La PA conseguida fue 128/78 y 141/85 mmHg, respectivamente, y no se observaron diferencias en la velocidad de progresión. Posteriormente, los pacientes fueron seguidos durante un periodo de observación de 5 años. Durante este tiempo, las presiones alcanzadas fueron 131/78 y 134/78 mmHg, no comprobándose diferencias globales en la progresión de la ERC. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una proporción proteínas/creatinina en orina superior a 0,22 mg/mg (equivalente, aproximadamente, a una proteinuria > 0,3 g/24 h), hubo una reducción significativa del riesgo de progresión en el grupo de tratamiento intensivo, que no fue observado en el grupo de pacientes con proteinuria inferior a 0,22 mg/mg²².

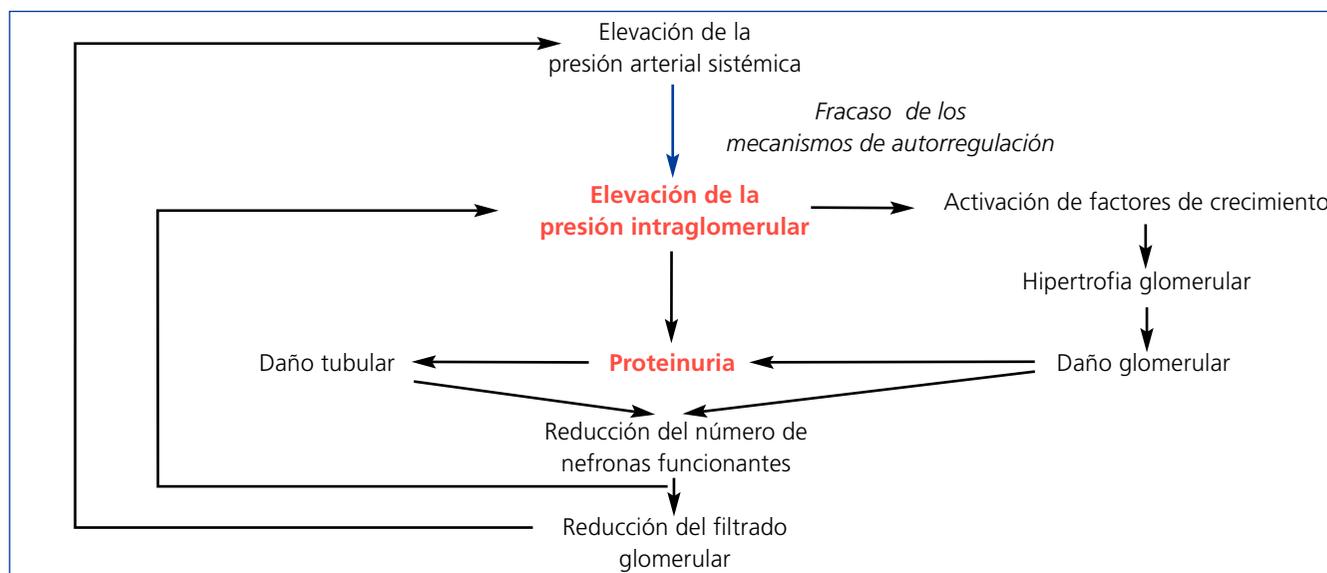


Figura 2. Mecanismos relacionados con el daño renal y la hipertensión arterial.

En el estudio REIN-2 se asignaron aleatoriamente pacientes con ERC no diabética y proteinuria superior a 1 g/día a un objetivo de control usual de PA (PA diastólica < 90 mmHg) o un control estricto (PA < 130/80 mmHg)²⁸. Todos los pacientes fueron tratados con ramipril y el grupo de control estricto de PA recibió felodipino 5-10 mg/día junto con otros fármacos para conseguir los objetivos establecidos. El promedio de PA alcanzado fue 134/82 mmHg en el grupo de tratamiento convencional en comparación con 130/80 mmHg en el grupo de control estricto de la PA. No hubo diferencias en el riesgo de progresión a ERC terminal entre los grupos.

En pacientes con ERC de origen diabético, el control estricto de la PA previene la progresión de la ERC y otras complicaciones microvasculares de la diabetes. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), por cada descenso de 10 mmHg de la PA sistólica se observó una reducción del 12 % del riesgo de complicaciones diabéticas, aunque estas observaciones epidemiológicas no prueban causalidad²⁹. Análisis posteriores han mostrado que cifras de PA sistólica alrededor de los 120 mmHg se han asociado con una reducción de la velocidad de progresión³⁰. Sin embargo, valores de PA sistólica < 120 mmHg se asociaron con una mayor incidencia de fallecimientos de causa cardiovascular³⁰. Este hecho podría estar en relación con una mayor prevalencia de enfermedad vascular subclínica en pacientes con diabetes mellitus³¹, en los que el descenso agresivo de la PA podría desencadenar eventos isquémicos³². Recientemente, en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)³³ se ha observado que, en pacientes con diabetes mellitus, un objetivo de control de la PA sistólica < 120 mmHg, en comparación con un objetivo de control por debajo de 140/90 mmHg, no se asoció con mejor pronóstico cardiovascular ni renal.

Por tanto, el objetivo de control de la PA en pacientes con ERC es aún una cuestión abierta. Algunas nuevas guías de práctica clínica sugieren objetivos de control de la PA más flexibles³⁴, con tendencia a aconsejar objetivos de PA < 140/90 mmHg en pacientes con ERC sin proteinuria y por

debajo de 130/80 en pacientes con proteinuria, individualizando según el perfil de riesgo vascular del paciente. Próximamente, el estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT – NCT01206062) proporcionará información relevante en este sentido. En el estudio SPRINT se comparan objetivos de PA sistólica < 120 mmHg y < 140 mmHg en 9000 pacientes con HTA y sin diabetes mellitus. Se estima que será completado en el año 2018. Se incluyen pacientes con ERC, enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo para enfermedad cardiovasculares, siendo el objetivo principal el efecto sobre la morbilidad cardiovascular, y como objetivo secundario se incluye la progresión de la ERC.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Múltiples factores tienen relevancia en la patogénesis de la HTA en pacientes con ERC, incluyendo el incremento de la resistencia vascular periférica mediada por la activación del sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático y la expansión de volumen secundario a retención de sodio y agua (figura 3).

El manejo de la HTA en el paciente con ERC debe comenzar por recomendar cambios en estilos de vida, tales como fomentar la actividad física, la suspensión del hábito tabáquico y la reducción del consumo de sal, medidas que han demostrado su eficacia en la población general. La sobrecarga de sodio aumenta la PA y la proteinuria, induce hiperfiltración glomerular y reduce la respuesta al bloqueo del sistema renina-angiotensina, por lo que es aconsejable la reducción de la ingesta de sal en estos pacientes.

Además de los cambios en los hábitos de vida, la mayoría de los pacientes con ERC requerirán tratamiento con dos o más fármacos para conseguir un adecuado control de la PA.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) son considerados como fármacos de primera elección debido a los efectos beneficiosos sobre la progresión de la ERC^{35,36}. Por una parte, son potentes agentes antihipertensivos y, por otra, tienen otras propiedades relacionadas con el enlentecimiento de la progresión. Además de reducir la presión intraglomerular por sus efectos sobre la hemodinámica del glomérulo, mejoran la selectividad de la permeabilidad glomerular y tienen efecto antifibrótico³⁷.

Los efectos antiproteinúricos de los IECA y los ARA II se han demostrado en la ERC tanto de origen diabético (tabla 2) como no diabético³⁸.

Con el objetivo de intensificar el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han propuesto otras alternativas, como la combinación de IECA y ARA II, el uso de fármacos antialdosterónicos y la combinación con inhibidores directos de la renina. La combinación de IECA y ARA II inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona más efectivamente que cualquier agente por separado³⁹. En revisiones sistemáticas y metaanálisis se ha observado que la combinación de IECA y ARA II reduce significativamente la proteinuria en comparación con la monoterapia^{36,40}. Sin embargo, el número de observaciones aún es escaso, la duración del seguimiento es limitada, el riesgo de efectos adversos es superior en comparación con la monoterapia y, aunque es conocido que el descenso de la proteinuria se relaciona con mejor pronóstico renal, no hay evidencias sobre su efecto a largo plazo en la evolución de la ERC, por lo que la combinación de estos fármacos debería ser empleada con cautela en pacientes con ERC⁴¹.

La espironolactona y la eplerenona son fármacos antialdosterónicos empleados con éxito en el tratamiento de la HTA re-

fractaria y los edemas. Estudios experimentales sugieren que el bloqueo de la aldosterona tiene un papel relevante en el enlentecimiento del daño renal y estudios iniciales han puesto de manifiesto que el tratamiento combinado de espironolactona e IECA/ARA II reduce la proteinuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los efectos adversos relacionados con la toma de espironolactona, fundamentalmente la hiperpotasemia, han frenado el desarrollo de su programa de investigación en este grupo de pacientes⁴².

Aliskiren, el primer inhibidor directo de la renina aprobado como fármaco antihipertensivo, bloquea la síntesis de angiotensina II al bloquear el lugar catalítico de la renina. En un estudio con 599 pacientes con nefropatía diabética se observó que combinar aliskiren con losartán redujo la proteinuria en un 20 % a las 24 semanas de tratamiento⁴³. Sin embargo, el tratamiento combinado de aliskiren con otros antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares y renales se ha asociado con una mayor incidencia de efectos adversos⁴⁴.

Con la excepción de los IECA o los ARA II, no existe una evidencia consistente que apoye el uso de otros fármacos como tratamiento de primera línea. En cuanto a la elección de un segundo fármaco, esta debe hacerse en virtud de las enfermedades asociadas del paciente, medicaciones concomitantes y efectos adversos. Así, los diuréticos son recomendados debido a la tendencia a la retención hidrosalina a medida que desciende el filtrado glomerular y son especialmente útiles en los casos de sobrecarga de volumen. Las tiazidas son utilizadas en combinación habitualmente al potenciar el efecto antihipertensivo de los IECA y ARA II. Cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 50 ml/min/1,73 m², su eficacia se reduce y deben ser reemplazados por diuréticos de asa. Los diuréticos ahorradores de potasio deben evitarse debido al riesgo de hiperpotasemia.

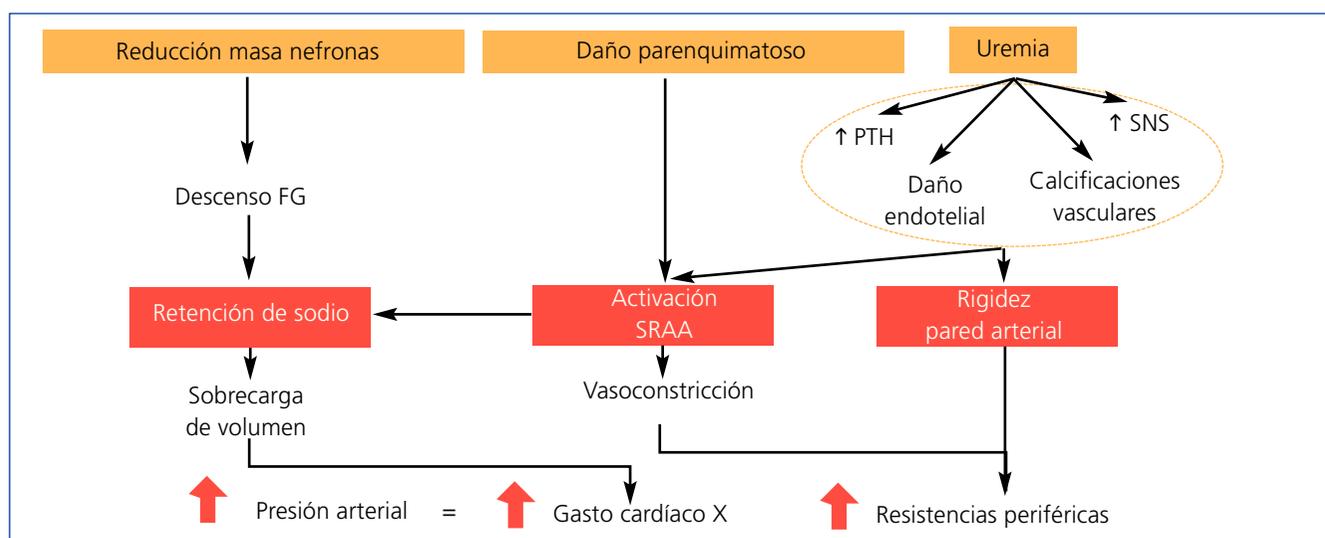


Figura 3. Factores relacionados con la génesis de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular; PTH: hormona paratiroidea; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tabla 2. Principales estudios con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina en la prevención de la enfermedad renal crónica

Estudio	Objetivo	Diseño	Conclusión del estudio
BENEDICT ⁴⁶	Prevención NDI	1 204 pacientes con HTA, DM2 sin microalbuminuria aleatorizados a trandolapril, verapamil o trandolapril + verapamil. Mediana seguimiento: 3,6 años	Favorable a trandolapril
ROADMAP ⁴⁷	Prevención NDI	4 447 pacientes con HTA, DM2 sin microalbuminuria aleatorizados a olmesartán o placebo. Mediana de seguimiento: 3,2 años	Favorable a olmesartán
Micro-HOPE ⁴⁸	Prevención NDE y eventos CV	3 577 pacientes con HTA, DM2 y sin microalbuminuria, aleatorizados a ramipril o placebo	Favorable a ramipril
IRMA 2 ⁴⁹	Prevención NDE	590 pacientes con HTA, DM2 y microalbuminuria, aleatorizados a irbesartán 300 mg versus placebo. Mediana de seguimiento: 2 años	Favorable a irbesartán
RENAAL ⁵⁰	Prevención ERCT y mortalidad CV	1 513 pacientes con HTA, DM2 y nefropatía diabética, aleatorizados a losartán versus placebo. Media de seguimiento: 3,4 años	Favorable a losartán
IDNT ⁵¹	Prevención ERCT y mortalidad CV	1 715 pacientes con HTA, DM2 y nefropatía diabética, aleatorizados a irbesartán, amlodipino o placebo. Media de seguimiento: 2,6 años	Favorable a irbesartán

BENEDICT: Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HTA: hipertensión arterial; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IRMA: IRbesartan MicroAlbuminuria type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients; NDE: nefropatía diabética establecida; NDI: nefropatía diabética incipiente; RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; ROADMAP: Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention.

Los calcioantagonistas son potentes fármacos antihipertensivos que pueden ser utilizados como segunda línea en combinación con IECA o ARA II con efectos beneficiosos sobre la progresión de la ERC⁴⁵ o como alternativa en pacientes con intolerancia a IECA o ARA II.

Los betabloqueantes pueden ser útiles en los pacientes con ERC debido a la hiperactivación simpática que contribuye al mantenimiento de la HTA. No obstante, no existen estudios

que hayan evaluado su efecto sobre la progresión de la ERC. Los betabloqueantes no deben ser agentes de primera línea. Podrían reservarse para pacientes con ERC y enfermedad coronaria o con historia de insuficiencia cardíaca. Otros fármacos antihipertensivos como los alfabloqueantes, los simpaticolíticos centrales y los vasodilatadores periféricos deben utilizarse en los casos de HTA resistente, cuando los objetivos de control de la PA no han sido alcanzados con otros fármacos.

Conceptos clave

1. La HTA está relacionada con mayor incidencia de ERC, mayor velocidad de progresión de la ERC y mayor incidencia de eventos cardiovasculares en esta población.
2. La HTA favorece la progresión de la ERC a través del incremento de la presión intraglomerular y la inducción de proteinuria.
3. La reducción de la PA enlentece la progresión de la ERC.
4. El objetivo de control de la PA debe ser individualizado en función del riesgo de eventos adversos derivados del descenso de la PA en pacientes con patología vascular.
5. Los objetivos de control de la PA están siendo revisados; y la tendencia es aconsejar un objetivo de PA por debajo de 140/90 mmHg y, en caso de presencia de proteinuria, por debajo de 130/80 mmHg.
6. El tratamiento farmacológico debe acompañarse de cambios en el estilo de vida.
7. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es el tratamiento de primera línea en el manejo de la HTA en pacientes con ERC, sobre todo en pacientes con proteinuria.
8. Otros grupos farmacológicos son indicados en función de las comorbilidades de los pacientes.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
2. 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.
- (**) Metanálisis incluyendo 105 872 participantes de 14 estudios, en los que se observa que un filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m² y una proporción albúmina/creatinina superior a 10 mg/g son factores de riesgo independientes de mortalidad en la población general.
3. Villa G, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Otero A, et al. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3709-14.
4. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.
- (**) Documento de consenso de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en relación con la clasificación de la enfermedad renal crónica, detección precoz y factores relacionados con la progresión de esta.
5. 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.
6. Tozawa M. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003;41:1341-5.
7. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT, et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1731-8.
8. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2012;172:41-7.
9. Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. *Am J Med Sci* 2001;321:388-400.
- (*) Revisión sobre los mecanismos involucrados en la autorregulación del flujo renal y su relación con el desarrollo de lesión renal.
10. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:11-21.
11. Simons JL, Provoost AP, Anderson S, Rennke HG, Troy JL, Brenner BM. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994;46:396-404.
12. Harder DR, Gilbert R, Lombard JH. Vascular muscle cell depolarization and activation in renal arteries on elevation of transmural pressure. *Am J Physiol* 1987;253(4 Pt 2):F778-81.
13. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:5963-7.
14. Hultström M. Development of structural kidney damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2012;30:1087-91.
- (**) Describe el estado actual de los conocimientos sobre los mecanismos involucrados en el daño renal en ratas espontáneamente hipertensas, mostrando cómo el daño vascular inicial conduce a una

pérdida de la autorregulación, hipertrofia de la media y fenómenos de glomeruloesclerosis en la corteza yuxtamedular. El descenso del filtrado glomerular en estas nefronas conduce a la hiperfiltración compensatoria en otra población de glomérulos, que desarrollan proteinuria y glomeruloesclerosis.

15. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
16. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1(8335):1175-9.
- (*) Interesante estudio en el que se demuestra el efecto del descenso de la presión arterial sobre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica, de manera independiente al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
17. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085-91.
18. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
21. 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.
22. Appel LJ, Wright 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.
23. Sarnak MJ, 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.
24. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541-8.
- (**) Metaanálisis que incluyó tres estudios con 2272 participantes y analizó la influencia de los objetivos de control de presión arterial en la progresión de la enfermedad renal. La evidencia no es conclusiva y no prueba que un objetivo de presión arterial < 130/80 mmHg mejore el pronóstico de manera superior a un objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg, aunque existe una tendencia a mejor pronóstico en pacientes con proteinuria de 300-1000 mg/día que debe ser confirmada por otros estudios.
25. 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.
26. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.

27. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-28.
28. Ruggenenti 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.
29. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
30. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9.
31. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
- (*) Estudio de prevalencia de cardiopatía isquémica silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, donde se observa que la presencia de proteinuria es un factor predictor independiente relacionado con la cardiopatía isquémica silente, junto con la edad, colesterol total y anomalías del espacio ST-T en el electrocardiograma.
32. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
- (*) Estudio observacional de un subgrupo del estudio International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST) con 6400 pacientes con diabetes y enfermedad coronaria en el que se constata que el control estricto de la presión arterial sistólica (objetivo de presión arterial sistólica < 130 mmHg) no se asoció con mejor pronóstico cardiovascular en comparación con objetivos de control usuales.
33. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
34. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2012;28:270-87.
35. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:674-83.
36. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, Mitchell R, Johnson D, Mann JFE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2827-47.
37. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990;85:541-9.
38. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
39. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving H-H. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
40. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
- (**) Metaanálisis de 49 estudios con el objetivo de establecer el efecto de los ARAl en comparación con placebo e IECA y el efecto del tratamiento combinado de ARAl e IECA sobre la proteinuria. Concluyen que los ARAl y los IECA reducen de manera similar la proteinuria. La combinación de IECA y ARAl tiene un efecto superior en comparación con cada monoterapia. Sin embargo, la mayoría de los estudios tenían un número pequeño de participantes y no proporcionaron datos fiables sobre los efectos adversos. Asimismo, no se analizó el efecto de los tratamientos sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.
41. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:319-30.
42. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641-50.
- (*) Ensayo aleatorizado en 81 pacientes con diabetes, hipertensión y proteinuria, que recibían lisinopril 80 mg/día y fueron aleatorizados a recibir losartán 100 mg/día o espironolactona 25 mg/día. La administración de aldosterona, pero no losartán, redujo de manera significativa la proteinuria, con un efecto similar sobre la presión arterial. Los niveles de potasio fueron significativamente superiores tras la administración de espironolactona y losartán.
43. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
45. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.
46. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
47. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
48. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
49. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
50. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
51. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.