

Metas de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialítico

RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema con alta prevalencia mundial, su asociación con la insuficiencia renal, como causa o consecuencia, incrementa la morbilidad y la mortalidad secundarias a ésta; se han publicado guías de tratamiento del paciente hipertenso, pero aún hay controversia respecto del paciente con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialítico. Este artículo revisa la evidencia disponible acerca de los mecanismos posibles de acción de la hipertensión arterial en la insuficiencia renal y sus consecuencias; también propone el tratamiento y las metas control de las cifras de presión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, no en diálisis.

Ramón Ruiz-Mejía¹
Luz María Ortega-Olivares³
Rodrigo Suárez-Otero²

¹ Departamento de Nefrología.

² Departamento de Enseñanza e Investigación.
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca,
Estado de México.

³ Departamento de Nefrología, Centro Médico
ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

Goals of blood pressure control in patients with chronic renal disease without dialytic treatment

ABSTRACT

Background: Hypertension is a problem with a high worldwide prevalence, its association with renal failure as a cause or a consequence increase morbidity and mortality due to hypertension; guidelines have been published for hypertensive patients but there is controversy in those patients with chronic kidney disease without dialysis. The available evidence on potential mechanisms and consequences of hypertension are reviewed. Approach and goals of blood pressure are proposed.

Key words: hypertension, chronic renal disease, not on dialysis.

Recibido: 15 de julio 2014

Aceptado: 24 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Ramón Ruiz Mejía
Departamento de Nefrología
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos
Av. Dr. Nicolás San Juan s/n
50010 Toluca, Estado de México
girugt@mail.com

Este artículo debe citarse como
Ruiz-Mejía R, Ortega-Olivares LM, Suárez-Otero R.
Metas de control de la presión arterial en pacientes
con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialí-
tico. Med Int Méx 2014;30:675-686.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial, considerada una epidemia mundial, afecta aproximadamente a mil millones de personas y es el factor de riesgo más común de mortalidad cardiovascular, cerebrovascular y de insuficiencia renal.¹ La Organización Mundial de la Salud reportó en 2012 una prevalencia mundial de hipertensión en hombres de 29.2% y de 24.8% en mujeres; en México, entre los años 2000 y 2006 la prevalencia fue de 31.6% en adultos mexicanos² y es una de las principales causas de hospitalización. En 2013 se describió que la hipertensión arterial afecta a 31.5% de la población mexicana adulta, lo que demuestra estabilidad en la prevalencia de esta enfermedad entre 2000 y 2012. En 2004 se calculó que de las 58.8 millones de muertes totales, la hipertensión arterial fue la causa de 7.5 millones, de las que 51% fue por enfermedades cerebrovasculares y 45% por cardiopatía isquémica.³ Diversos estudios clínicos demostraron que el tratamiento óptimo de la hipertensión arterial reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴ Asimismo, es frecuente que, al incrementarse la edad, se asocien otros factores de riesgo, esto aunado a factores modificables como la obesidad, los trastornos metabólicos en general y cambios en el estilo de vida, como la ingestión excesiva de sodio y alcohol, inadecuada ingestión de frutas, verduras y potasio y sedentarismo, entre otros, mismos que, de manera individual o agrupados, conllevan aumento del riesgo de mortalidad atribuible a esta enfermedad.⁵

Desde el punto de vista renal, 10 a 13% de los adultos de Estados Unidos sufren algún grado de enfermedad renal crónica (ERC) y ésta incrementa la prevalencia de hipertensión arterial. En México, un estudio reportó que de 52,000 pacientes que estaban en terapia sustitutiva, cerca de 80% era atendido por el Instituto Mexicano del Seguro Social, las dos primeras

causas eran la diabetes mellitus en 48.5% y la hipertensión arterial en 19%.^{6,7} Al considerar que la hipertensión arterial puede ser causa y consecuencia de la enfermedad renal crónica, su prevalencia en este grupo de pacientes se incrementa a medida que la enfermedad progresa a estadios más avanzados; así, mientras en el estadio 1 la prevalencia de hipertensión es de 35.5%, en los estadios 4 y 5 llega a ser de 84.1 y 86%, respectivamente. La causa de la lesión renal incide en la prevalencia, la hipertensión arterial es más frecuente en pacientes con enfermedad glomerular crónica en comparación con la nefritis intersticial crónica. Respecto de las enfermedades glomerulares, la hipertensión es más común en la glomerulonefritis focal y segmentaria –que afecta a 75-80% de los pacientes–, glomerulonefritis membranoproliferativa –que afecta a 70-75% de los pacientes–, glomerulonefritis mesangiocapilar –que afecta a 40-45% de los pacientes– y nefropatía por IgA, que afecta a 40% de los pacientes.

En los pacientes con diabetes mellitus, 90% tiene hipertensión arterial, lo que es aún más marcado con albuminuria mayor de 300 mg/24 horas (Cuadro 1).⁸

Patogénesis

La patogénesis de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica que aún no se encuentran en diálisis es multifactorial. Se han descrito diversos mecanismos, causas y alteraciones estructurales que no son excluyentes entre

Cuadro 1. Prevalencia de hipertensión en la enfermedad renal diabética

Diabetes mellitus	Prevalencia (%)
Tipo 1 y albuminuria < 300 mg/24 h	30-50
Tipo 1 y albuminuria > 300 mg/24 h	65-88
Tipo 2 y albuminuria < 300 mg/24 h	40-83
Tipo 2 y albuminuria > 300 mg/24 h	78-96

sí y que incluyen: 1) el bajo peso al nacimiento como causa primaria de hipertensión arterial, consecuencia del número reducido de nefronas, que se ha observado en series de autopsias de adultos, 2) cambios morfológicos y funcionales arteriales que afectan la distensibilidad. Esto se ha atribuido a la alteración del metabolismo calcio-fósforo (hiperparatiroidismo secundario). Los cambios morfológicos evidencian un incremento en el grosor íntima-media, hiperplasia de las células del músculo liso y calcificación de la media.^{9,10} 3) Alteración en la natriuresis por presión, en la que disminuye la eliminación de sodio en el riñón.¹¹ Esto provoca el incremento en el volumen extracelular y elevación secundaria de la presión arterial. Sin embargo, esta elevación no puede mantenerse solamente por el aumento de volumen extracelular, a menos que exista aumento en la resistencia vascular periférica. 4) Aumento en la absorción de sodio en el túbulo proximal.¹² 5) Aumento en la producción de ouabaina endógena que induce hipertensión arterial; el mecanismo por el que se incrementa la presión arterial es el sistema nervioso central que activa los receptores de angiotensina II.¹³ 6) Sobreactividad de los canales epiteliales de sodio en el sistema nervioso central, conduciendo a hipertensión arterial sensible a sal por el incremento en la concentración de sodio en el líquido cefalorraquídeo.¹⁴ 7) Incremento de los factores que aumentan la resistencia vascular en pacientes con enfermedad renal crónica,^{15,16} éstos incluyen: incremento en la producción de endotelina, de la sustancia endógena similar a la digital, de las concentraciones séricas de arginina-vasopresina (AVP), del inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa asimétrica dimetil-arginina (ADMA), reducción en la generación de vasodilatadores como el óxido nítrico y desproporción en la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras-vasodilatadoras. 8) Elevación de las especies reactivas de oxígeno en ratas urémicas (vasoconstrictor directo).¹⁷ 9) Hiperuricemia crónica que se asocia con disminución en la liberación de óxido nítrico endotelial y con la

estimulación del sistema renina angiotensina.¹⁸ 10) Apnea obstructiva del sueño a través de la desaturación de oxígeno, lo que activa los quimiorreceptores conectados con el sistema nervioso simpático elevando la presión arterial¹⁹ y, finalmente, 11) el incremento en la actividad de renina plasmática y en las concentraciones de angiotensina II.²⁰

1. Otros mecanismos descritos consisten en:

- La activación del sistema nervioso simpático mediada por:
- Elevación sérica de leptina.
- Acumulación de ADMA que inhibe la producción de óxido nítrico cerebral.
- Isquemia renal.
- Alteración en la producción de óxido nítrico-angiotensina II en el hipotálamo.
- Elevación de epinefrina circulante.
- Activación del adrenorreceptor alfa 1 mediado por catecolaminas.
- Deficiencia de renalasa, que es secretada por los riñones y metaboliza catecolaminas circulantes regulando la presión arterial.²¹
- Alteración en la regulación del sistema fagocítico mononuclear en el intersticio de la piel, que secuestra sodio y cloro incrementando la presión arterial.²²
- Regulación del sistema de incretinas en la presión arterial.²³ Se ha descrito que disminuye la resistencia vascular mediante la vía óxido nítrico, con incremento de diuresis y natriuresis al inhibir la absorción de sodio en el túbulo proximal y aumento en la secreción del péptido natriurético auricular vía activación del polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP-1).
- Elevación de citocinas inflamatorias circulantes, como factor de necrosis tumoral e interleucina 6, presentes en la hipertensión arterial esencial.

- Elevación de interleucina 17, que promueve la hipertensión arterial al reducir la óxido nítrico sintetasa.²⁴
- La eliminación de células B y T al administrar micofenolato de mofetilo en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión disminuye esta última.²⁵

Debido a que la hipertensión arterial es un factor de riesgo de la progresión de la enfermedad renal crónica y de las complicaciones cardiovasculares, los pacientes tienen más probabilidad de fallecer por estas últimas complicaciones que de requerir diálisis. Una vez que aparece la enfermedad renal crónica, los pacientes con diálisis tienen 10 a 20 veces más riesgo de complicaciones cardiovasculares y todas las causas de mortalidad que la población general correspondiente a su edad, con mortalidad cardiovascular mayor a 50%.²⁶ Diversos estudios comunitarios han demostrado que el control de la hipertensión arterial es más bajo en pacientes con enfermedad renal crónica que en sujetos sin ella; esta diferencia es más pronunciada en la población geriátrica.²⁷ Por tanto, la administración del tratamiento hipertensivo adecuado permitirá retardar la progresión de la enfermedad renal crónica y disminuir las complicaciones cardiovasculares.

Evaluación

En general, la evaluación inicial del paciente con hipertensión arterial debe:

- Confirmar en primer término el diagnóstico de hipertensión arterial.
- Descartar causas secundarias de hipertensión arterial.
- Evaluar el riesgo cardiovascular.

Las recomendaciones para la medición de la presión arterial establecidas en las guías clínicas

son similares a lo descrito en la población general y continúan siendo utilizadas en las guías de tratamiento de la hipertensión arterial,²⁸ por lo que pueden tomarse en cuenta para su diagnóstico, evaluación y seguimiento cualquiera de las siguientes: 1) presión arterial de consultorio o clínica. 2) Presión arterial fuera del consultorio, evaluada con monitoreo ambulatorio de la presión arterial y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial en casa. 3) Monitoreo electrónico de la presión arterial.²⁹ Para la toma de la presión arterial se sugiere utilizar un dispositivo oscilométrico automatizado calibrado y validado o realizar la toma de manera manual con baumanómetro de mercurio, en un ambiente quieto y relajado, con el paciente sentado cómodamente por al menos cinco minutos en una silla, utilizando un brazalete de tamaño adecuado para el brazo, evitando la ingestión de café y tabaco, sin actividad física durante al menos 30 minutos y con vaciamiento vesical. Las guías KDOQI (*Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative*) recomendaron en 2004 el monitoreo ambulatorio de la presión en pacientes con: hipertensión arterial de bata blanca, hipertensión resistente a tratamiento, hipertensión episódica y disfunción autonómica, mientras que en 2011 las guías NICE del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido recomendaron, además, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial en pacientes con una presión arterial de consultorio mayor de 140/90 mmHg.³⁰ Actualmente, la automedición de la presión arterial en el domicilio y el monitoreo ambulatorio de la misma tienen gran importancia porque, aun en el caso de control de la presión arterial en la consulta externa, constituye un factor de riesgo de daño renal y enfermedad cardiovascular; los estudios recientes señalan que estas mediciones se correlacionan mejor con lesión orgánica y son superiores en la estimación de la morbilidad y mortalidad cardiovascular que la presión arterial tomada periódicamente

en la consulta externa, además, la automedición de la presión arterial en el domicilio es superior en términos de aceptación y preferencia por los pacientes hipertensos por su fácil uso, comodidad y menor restricción en el horario.³¹ Sin embargo, es deseable que el paciente acuda con su dispositivo a una consulta para capacitarlo en el uso adecuado del dispositivo.

Metas de tratamiento

Por más de una década, varias guías de práctica clínica recomendaron diversas metas en las cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus y con o sin albuminuria, a pesar de la escasa evidencia de estudios con distribución al azar con diferentes metas de presión arterial (Cuadro 2).³² Los valores de presión arterial menores de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad renal crónica los recomendaron las guías JNC VII y las de práctica clínica KDOQI, al observar que el riesgo cardiovascular se duplica al incrementar la presión arterial sistólica más de 20 mmHg y

la diastólica más de 10 mmHg de una presión arterial mayor de 115/75 mmHg. Con base en estos estudios, las guías para pacientes con riesgo cardiovascular elevado (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca) sugieren mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg. No hay estudios grandes que sugieran objetivos de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular bajo, por lo que las guías KDIGO extrapolaron las recomendaciones para pacientes en riesgo alto con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares manteniendo cifras tensionales <130/80 mmHg;³³ en la actualidad, las guías KDIGO 2012 hacen 21 recomendaciones usando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) basadas en el grado de evidencia y no emiten recomendaciones nivel 1A, el grado predominante de recomendaciones es el 2D, evidencia considerada de baja calidad (Figura 1). Recientemente el JNC 8 (Cuadro 3) publicó³⁴ nueve recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial abordando

Cuadro 2. Objetivos de cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica

Relación albuminuria-creatinuria	No diabéticos			Diabéticos		
	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
ESC/ESH, 2013	140/90	130/80	130/80	140/85	130/80	130/80
KDIGO, 2012	140/90	130/80	130/80	140/90	130/80	130/80
KHA-CARI	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NFH Aus, 2008	130/80	130/80	125/75*	130/80	130/80	125/75*
NZ Guidelines Group, 2012	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NV DPA, 2012	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
JNC VII, 2003	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NICE	140/90	140/90	130/80*	130/80	130/80	130/80
UK Renal Association, 2011	140/90	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80
JNC 8, 2014	<140/90+	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90

* Recomendado si la proteinuria es mayor de 1 g/día.

+ JNC 8. Pacientes mayores de 60 años con presión arterial menor de 150/90 mmHg y menores de 60 años con presión arterial menor de 140/90 mmHg.

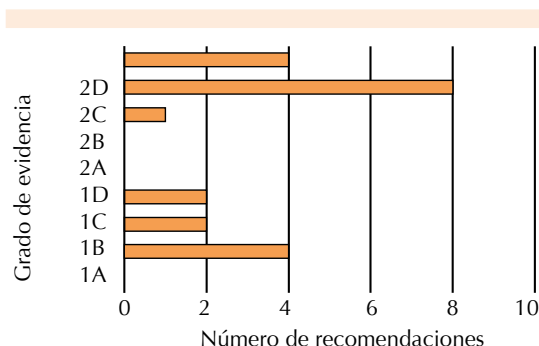


Figura 1. Número de recomendaciones por grado de evidencia de las guías KDIGO.

Cuadro 3. Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión según la JNC 8

Edad	Objetivo de presión arterial (mmHg)	Grado de evidencia
> 60 años	< 150/90	A
	PAS < 140*	E
30 a 60 años	PAD < 90	A
18 a 29 años	PAD < 90	E
< 60 años	PAS < 140	E
> 18 años*	< 140/90	E

* Tratamiento tolerado sin efectos adversos.

+ Con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus.

Grados de recomendación basados en el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Estados Unidos.

al paciente con enfermedad renal crónica con base en la tasa de filtración glomerular (< 60 mL/min/1.73 m²SC) y en la edad (menores o mayores de 70 años); nuevamente, a pesar de la calidad de la evidencia (grado E), los análisis *post hoc* mencionan que el pronóstico de la función renal de los pacientes con proteinuria mayor a 3 g/día mejora al disminuir la presión arterial a menos de 130/80 mmHg.

Otros estudios, cuyos objetivos fueron retrasar la progresión de enfermedad renal al reducir la proteinuria, el grado de deterioro en la tasa de filtración glomerular como punto final o ambos, demostraron beneficios con cifras

más bajas de presión arterial (menor a 130/80 mmHg) en pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos al tener una relación proteinuria-creatinuria > 300 mg/g. El estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) evidenció que en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, el control agresivo de la presión arterial (presión arterial media < 92 mmHg, equivalente a una presión arterial de 125/75 mmHg), disminuyó la progresión de la enfermedad renal en pacientes con proteinuria mayor a 1 g/día, beneficio mucho más marcado en los que tenían proteinuria mayor a 3 g/día.³⁵ El estudio AASK distribuyó al azar dos grupos de pacientes con presión arterial media menor de 95 mmHg vs 102-107 mmHg tratados con metoprolol, ramipril o amlodipino y demostró una disminución de la progresión del daño renal con la administración de ramipril, beneficio también marcado en los que tenían proteinuria mayor de 300 mg/día.³⁶ El estudio ABCD demostró que la presión arterial 128/75 vs 131/81 mmHg reduce de manera importante la progresión de la nefropatía diabética incipiente.³⁷

A pesar de tener diversas opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, diabéticos y no diabéticos, no se discute que el control de la presión arterial tiene beneficios nefroprotectores y cardioprotectores con cifras de 125/75 a 140/90 mmHg; sin embargo, los beneficios anticipados (reducción de la proteinuria) y los riesgos (hipotensión arterial) deben individualizarse; el Cuadro 4 señala las metas en el control de la presión arterial.

Valoración y tratamiento

Diversos factores están presentes en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica y deben tomarse en cuenta al tratar la hipertensión arterial: 1) algunos estudios indican que una tasa de filtración glomerular baja es un factor de riesgo subsecuente de enfermedad renal

Cuadro 4. Metas de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis

	Enfermedad renal crónica	
	Diabética	No diabética
Excreción de proteínas < 300 mg/día	< 130/80 mmHg	< 140/90 mmHg
Albuminuria 30-300 mg/día		
Excreción de proteínas 300 mg-1 g/día	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg
Albuminuria 300 a 500 mg/día		
Proteinuria > 1 g/día	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg
Albuminuria > 500 mg/día	125/75 mmHg*+	125/75 mmHg*+

* Pacientes jóvenes.

+ Considerar comorbilidad.

terminal, por lo que el grado de decremento en la tasa de filtración glomerular es más rápido en pacientes con filtración glomerular baja.³⁸ 2) Aproximadamente 60% de los pacientes hipertensos tiene dislipidemia y 40% de los pacientes con dislipidemia son hipertensos. La hipertrigliceridemia y las concentraciones disminuidas de HDL se asocian con el inicio de enfermedad renal hipertensiva.³⁹ 3) El tabaquismo se ha asociado con un alto grado de deterioro en la función renal en pacientes diabéticos y en pacientes con nefroesclerosis hipertensiva en comparación con los no fumadores. 4) En pacientes con enfermedad renal crónica, la elevación de la presión arterial sistólica es un fuerte factor de predicción de insuficiencia cardíaca. 5) Los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial tienen más probabilidad de padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular que los pacientes hipertensos sin enfermedad renal crónica. 6) Aunque disminuir las cifras de presión arterial puede retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en no diabéticos, es prudente considerar los siguientes aspectos, a pesar de que se ha re-

portado beneficio en pacientes con proteinuria mayor a 1 g/día al mantener una presión arterial menor de 125/75 mmHg, estudios previos han demostrado mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral cuando la presión arterial sistólica es mayor de 120 mmHg o de infarto de miocardio cuando la presión arterial diastólica es mayor de 80 mmHg.^{40,41} La combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina es efectiva para reducir la proteinuria, pero incrementa el riesgo de duplicar los valores de creatinina o de requerir diálisis;⁴² en los pacientes con disfunción autonómica, hipotensión ortostática y enfermedad vascular periférica severa puede no ser recomendable mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg.

La valoración de pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial también debe incluir: valoración de la dieta y del estilo de vida, con insistencia en el tabaquismo, el ejercicio físico y la valoración del peso corporal porque el síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad renal crónica, una historia médica completa, concentraciones de hemoglobina A1C, química de rutina con análisis de orina, cociente albuminuria-creatinuria, estudios serológicos específicos y ultrasonido renal,⁴³ hemoglobina y panel lipídico. La dislipidemia y la anemia pueden incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en algunos pacientes.⁴⁴

Tratamiento no farmacológico

Todos los pacientes deben ser educados en la modificación del estilo de vida, que incluye: abstinencia de tabaquismo, práctica regular de ejercicio aeróbico, consumo moderado de alcohol, pérdida de peso y disminución de la ingestión de sodio en la dieta. La dieta rica en frutas, alta en fibra y baja en grasa saturada es efectiva para reducir la presión arterial.⁴⁵

Tratamiento farmacológico

Los diversos estudios clínicos con distribución al azar del tratamiento antihipertensivo concluyen que el beneficio en la disminución de la presión arterial es indiscutible e independiente del medicamento administrado; los metanálisis disponibles no han demostrado relevancia clínica ni diferencias entre las clases de medicamentos antihipertensivos.⁴⁶

Las guías actuales confirman la administración de diversos grupos de antihipertensivos, como monoterapia o combinados:⁴⁷

- Diuréticos, incluyen tiazídicos, clortalidona e indapamina.
- Beta-bloqueadores.
- Calcioantagonistas.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Bloqueadores del receptor de angiotensina.

Tratamiento farmacológico de pacientes con enfermedad renal crónica diabética

Para los pacientes con enfermedad renal crónica por diabetes mellitus, las guías KDOQI recomiendan mantener en etapa no dialítica cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg al observar en diversos estudios clínicos un riesgo incrementado de nefropatía diabética o de empeorarla, porque una presión arterial sistólica elevada predice progresión rápida de la nefropatía diabética.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y macroalbuminuria los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son más efectivos que otros medicamentos antihipertensivos en reducir la albuminuria, la tasa de filtración glomerular y la insuficiencia renal.⁴⁸

La evidencia es insuficiente respecto de la eficacia de los bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad renal; sin embargo, debido a que ambos inhiben el sistema renina angiotensina, los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden ser efectivos como los IECA en disminuir la progresión de la enfermedad renal y pueden administrarse como alternativa en los pacientes que no toleren los IECA.

En los pacientes con diabetes tipo 2 con macroalbuminuria, los resultados de dos grandes estudios demostraron la superioridad de los bloqueadores del receptor de angiotensina sobre otros medicamentos antihipertensivos en disminuir la progresión de la enfermedad renal. Los IECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina demostraron eficacia similar en disminuir la progresión de la enfermedad renal causada por la diabetes tipo 2;⁴⁹ dos estudios demostraron una reducción significativa en la proteinuria con presión arterial menor de 125/75 mmHg y disminución en la progresión de la enfermedad renal con presión arterial sistólica de 128 mmHg. A pesar de que la combinación de IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina puede reducir la proteinuria mucho más que un solo agente, esta combinación es nociva en términos de efectos adversos y pronóstico renal.⁵⁰

Debido a que la mayoría de los pacientes diabéticos con hipertensión arterial requieren la administración de dos o más medicamentos para lograr cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg, la combinación de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina con diuréticos ha demostrado mejor control de la presión arterial, incluso la asociación de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina con carvedilol.⁵¹ Los bloqueadores del canal de calcio no dihidropiridínicos tienen favorables efectos contra la evolución de la enfermedad

renal crónica por diabetes mellitus, mientras que los bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos no deben administrarse solos o de primera línea antihipertensiva y pueden combinarse de manera segura con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

Tratamiento farmacológico de pacientes con enfermedad renal crónica no diabética

Para el tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica no diabética, como las enfermedades glomerulares (excepto diabetes), tubulointersticiales crónicas, la enfermedad vascular renal y la quística renal, las guías KDOQI recomiendan mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg.

La administración de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en estos pacientes retarda la progresión de la enfermedad renal de manera más efectiva en pacientes con concentraciones altas de proteinuria.^{52,53}

El estudio MDRD reportó que el pronóstico de la función renal mejora al disminuir la presión arterial a cifras de 125/75 mmHg en pacientes con proteinuria > 1 g/día; asimismo, el estudio AASK demostró un pronóstico favorable en la función renal al disminuir la presión arterial en pacientes con proteinuria preexistente (> 500 mg/día) al reducir la elevación al doble de creatinina sérica o de insuficiencia renal.

Al considerar los efectos benéficos de los IECA como nefroprotectores, las guías KDOQI recomiendan estos medicamentos como primera elección en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética y proteinuria, manteniendo una presión arterial menor de 130/80 mmHg.

Puede considerarse disminuir la presión arterial a cifras menores de 125/75 mmHg en pacientes

con proteinuria > 1 g/día; sin embargo, debe evitarse disminuir la presión arterial sistólica a menos de 110 mmHg.⁵³

Los bloqueadores del receptor de angiotensina son tan efectivos como los IECA en disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica no diabética y pueden prescribirse como alternativa si existe contraindicación a los IECA.

No se recomienda la combinación de IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina porque no ha demostrado preservar la función renal o mejorar el pronóstico cardiovascular, incluso, lo altera de manera negativa, a pesar de que esta combinación reduce la proteinuria más que su administración por separado.⁵⁴

No se recomienda la combinación de antagonistas de aldosterona con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina por la falta de beneficio clínico y el riesgo de hipercalcemia.⁵⁵

Las guías del JNC previas y actuales recomiendan la administración de IECA a todos los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica no diabética como medicamento de elección; en pacientes sin proteinuria se sugiere administrar bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos solos o en combinación con diurético; en los pacientes con proteinuria mayor de 300 mg/día no se recomienda como terapia inicial, sino en combinación con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

Consideraciones finales

Las guías de práctica clínica no son reglas; si bien proporcionan un marco de referencia en cuanto a la evidencia clínica disponible, cualquier plan de tratamiento debe individualizarse con base en las características del paciente, la existencia de comorbilidades, el estilo de vida, los posibles efectos secundarios de la medica-

ción, problemas de costo y de apego, con el objetivo de buscar efectos nefroprotectores y cardioprotectores.

Debido a que el objetivo principal del tratamiento farmacológico en la hipertensión es alcanzar y mantener las metas de presión arterial, es necesario reforzar las intervenciones en el estilo de vida que deben mantenerse durante todo el tratamiento, porque a pesar de los esfuerzos en proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, muchas de las recomendaciones aún se basan en la opinión de expertos.

La dosis antihipertensiva debe individualizarse en cada paciente titulando la dosis para alcanzar una meta en el lapso de dos a cuatro semanas sin tomar más de dos meses en alcanzarla; para reducir al mínimo los posibles efectos adversos se sugiere iniciar con la dosis más baja y después titularla a la dosis máxima, agregando un segundo o tercer medicamento con base en la respuesta clínica; si bien el esquema escalonado y la selección del fármaco de acuerdo con las diferentes guías queda a discreción del médico tratante, hay suficiente evidencia para sugerir de manera inicial el tratamiento que se muestra en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Tratamiento antihipertensivo inicial

Población general	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos
Con diabetes	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina, bloqueador de los canales de calcio, diuréticos
Con enfermedad renal crónica	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina o bloqueador de los canales de calcio

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

REFERENCIAS

1. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2571.
2. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Pública Méx 2010;52:63-71.
3. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected Major Risks. Geneva: World Health Organization 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf. (revisado el 20 Julio 2014).
4. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-1535.
5. Whelton PK, He J, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the national high blood pressure education program. JAMA 2002;228:1882-1888.
6. Amato D, Alvarez C, Limones M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a urban Mexican population. Kid Int 2005;68:11-17.
7. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, et al. Peritoneal dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico. Perit Dial Int 2007;27:405-409.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014;37:14-80.
9. Mortiz KM, Singh RR, Probyn ME, et al. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. A J Phys 2009;296:1-5.
10. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int 1999;56:383-392.
11. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al. Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 1980; 31:15-27.
12. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. Harvey Lect 2004-2005;100:71-101.
13. Leenen FH. The central role of the brain aldosterone-ouabain pathway in salt-sensitive hypertension. Biochim Biophys Acta 2010;1802:1132-1139.
14. Van Huysse JW, Amin MS, Yang B, et al. Salt induced hypertension in a mouse model of Liddle syndromes mediated by epithelial sodium channels in the brain. Hypertension 2012;60:691-698.
15. Kohan DE. Endotelins in the normal and disease kidney. Am J Kidney Dis 1997;29:2-26.

16. Gavras H, Ribeiro AB, Kohlmann O, et al. Effects of a specific inhibitor of the vascular action of vasopressin in humans. *Hypertension* 1984;6:1-156.
17. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:93-99.
18. Feig DI, Kang D, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;358:1811-1821.
19. Fleischmann G, Fillafer G, Matterer H, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with suspected sleep apnoea. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:181-186.
20. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM, et al. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adult with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:501-508.
21. Desir GV. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:181-185.
22. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 2013;123:2803-2815.
23. Rao A, Nistala R. Is there a role for the incretin system in blood pressure regulation? *Curr Hypertens Rep* 2014;16:417.
24. Nguyen H, Chiasson V, Chatterjee P, et al. Interleukin 17 causes rho-kinase mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res* 2013;97:696-704.
25. Herrera J, Ferrebus A, Macgregor EG, et al. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218.
26. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.
27. Parikh Nisha I, Hwang Shih-Jen, Larson Martin G, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884-1891.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2221.
29. Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014. Article in Press.
30. National Clinical Guideline Centre (UK) Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. (NICE Clinical Guidelines, No. 127). London: Royal College of Physicians 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/> (revisado el 20 de julio 2014).
31. Nasothimiou EG, Karpettas N, Dafni MG, et al. Patient's preference for ambulatory *versus* home blood pressure monitoring. *J Human Hypert* 2014;28:224-229.
32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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;25:1105-1187.
33. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1-290.
34. James PA, Oparil SL, Carter B, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). Special Communication *JAMA* 2013;284:427.
35. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, 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.
36. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-2431.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy, and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086.
38. Toto RD, Mitchel HC, Smith RD, et al. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:851-859.
39. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, 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;51:244-252.
40. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
41. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:960-966.
42. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. 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.
43. Toto DR. Treatment of hypertension in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2005;25:435-439.
44. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753-760.
45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary

- Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
46. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
47. Thomas G, Shishehbor M, Brill D, et al. New hypertension guidelines: One size fits most? *Clev Clin J Med* 2014;81:178-188.
48. Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:387-393.
49. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade *versus* converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
50. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system *versus* maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-1880.
51. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
52. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
53. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al, AIPRD Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease: proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-1140.
54. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
55. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:542-551.