

# Estrategias en el tratamiento de la hipertensión arterial para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal

C. Campo Sien, J. Segura de la Morena y L. M. Ruilope Urioste

Unidad de Hipertensión, Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*La lesión renal como consecuencia de la hipertensión arterial no bien controlada está bien establecida. El tratamiento antihipertensivo reduce muy significativamente la lesión vascular renal en los pacientes hipertensos. A pesar de ello existe una elevada prevalencia de insuficiencia renal entre los pacientes hipertensos tratados y además supone una de las primeras causas de entrada en diálisis. Además, la lesión renal se acompaña de un marcado aumento del riesgo cardiovascular por su agregación con otros factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, la prevención y la protección renal y del daño vascular de los pacientes hipertensos aparece como uno de los más relevantes desafíos terapéuticos de cara al futuro.*

*Existen crecientes evidencias de que el control estricto de la presión arterial es beneficioso para retardar el avance del daño renal. Además, los agentes inhibidores de angiotensina son los fármacos antihipertensivos que han demostrado ser más renoprotectivos, especialmente en nefropatía diabética. Son necesarios amplios estudios en clínica humana para establecer definitivamente el tratamiento antihipertensivo más adecuado para la protección renal primaria.*

**Palabras clave:** nefroangioesclerosis hipertensiva benigna, nefroprotección, fármacos antihipertensivos.

Campo Sien C, Segura de la Morena J, Ruilope Urioste LM. Estrategias en el tratamiento de la hipertensión arterial para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal. *Hipertensión* 2002; 19(3):121-8.

## Introducción

La hipertensión arterial y la función renal mantienen un estrecho vínculo, no sólo por la implicación de las alteraciones en el manejo de sodio y volumen en la patogénesis de la elevación de presión arterial, sino también porque la hipertensión induce lesión vascular renal que lentamente compromete la tasa de filtrado glomerular conduciendo a un número cada vez mayor de pacientes a la insuficiencia renal crónica terminal<sup>1</sup>. El tratamiento farmacológico puede modificar la evolución natural de la lesión renal hipertensiva; sin embargo, la protección del órgano a largo plazo no está garantizada, y aún son muchos los interrogantes a resolver.

## Blood pressure treatment strategies to prevent renal failure development

*Renal damage as consequence of uncontrolled arterial hypertension it is well recognized. Antihypertensive therapy significantly reduces hypertension related renal vascular injury. However, a high prevalence of chronic renal failure has been found in treated hypertensive patients and, in addition, hypertension in between the leading causes of reaching end stage renal disease. Renal insufficiency is associated with a marked increase in cardiovascular risk due to the clustering between hypertension related renal damage and other cardiovascular risk factors and metabolic disorders. Therefore, prevention and protection of renal vascular injury appear as the most relevant challenge for the next future in the treatment of hypertensive patients.*

*Growing evidences pointed to the benefit of strict blood pressure control by solving renal damage progression. In addition, drugs inhibitins renin-angiotensin system showed greater renal protective effect, especially in diabetic nephropathy. More clinical trials will be necessary to definitively establish the more advantageous antihypertensive therapy for primary renal protection.*

**Key words:** benign nephrosclerosis, antihypertensive therapy, renal damage protection.

Correspondencia:  
C. Campo Sien.  
Unidad de Hipertensión.  
Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n.  
28041 Madrid.  
Correo electrónico: carlos\_campo@mi.madritel.es

del tipo de tratamiento antihipertensivo elegido sobre la prevención del daño renal en estos pacientes.

## Hipertensión esencial como causa de lesión renal

En ausencia de tratamiento antihipertensivo, la lesión renal era muy frecuente en hipertensión esencial. Así, Perera<sup>2</sup> describió cómo la proteinuria estaba presente en el 42 % y la insuficiencia renal crónica en un 18 % de una serie de 500 pacientes seguidos hasta su muerte. Con el desarrollo del tratamiento antihipertensivo el pronóstico renal y cardiovascular de los pacientes hipertensos cambió dramáticamente. Para algunos autores el pronóstico se considera excelente cuando se trata la hipertensión arterial con un muy pequeño porcentaje de pacientes (<2 %) que desarrollan insuficiencia renal<sup>3, 4</sup>. Sin embargo, algunas evidencias indican que el pronóstico de la función renal no es tan bueno en los pacientes hipertensos esenciales. Entre ellas están: 1) el aumento en la prevalencia de nefroangioesclerosis como una causa de insuficiencia renal terminal en pacientes que inician programa de diálisis, tanto en EE.UU. como en Europa<sup>5, 6</sup>; 2) la descripción por diferentes grupos de un descenso progresivo de función renal en un porcentaje significativo de hipertensos esenciales tratados<sup>7, 8, 9</sup>; 3) la asociación observada entre la presión arterial y la creatinina sérica consistente con la hipótesis de que las elevaciones de presión arterial, incluso por debajo de rango hipertensivo, pueden inducir lesión renal precoz<sup>10</sup>; 4) aparición de hipercreatininemia en el 7,7 % de los hipertensos de EEUU<sup>11</sup> y 5) la presencia de proteinuria en porcentajes que oscilan entre el 4 % y el 16 % en diferentes series de pacientes hipertensos tratados<sup>12, 13</sup>. Todos estos argumentos indican que la insuficiencia renal es aún prevalente en la hipertensión esencial y se han visto reforzados por los datos aportados en publicaciones más recientes.

Así, el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) que incluía a más de 18.000 pacientes mayores de 50 años, la mitad de ellos no tratados previamente, mostró que sólo un 2,6 % presentaba insuficiencia renal leve (creatinina mayor de 1,5 mg/dl)<sup>14</sup>. Sin embargo, cuando la creatinina sérica se corregía mediante la fórmula de Cockcroft y Gault<sup>15</sup>, la prevalencia de insuficiencia renal leve (con un punto de corte de 60 ml/min) fue de 12,3 %<sup>14</sup>. De la misma forma en el estudio HOPE se describió una elevada prevalencia de insuficiencia renal leve (10,4 %) diagnosticada como una creatinina sérica mayor de 1,4 mg/dl<sup>16</sup>. Este estudio incluyó un total de 9.297 pacientes con riesgo cardiovascular elevado de los que sólo un 50 % eran hipertensos y 35 % diabéticos. Entre los pacientes hipertensos remitidos para estudio a nuestro centro, la prevalencia de insuficiencia renal crónica aparece infravalorada al utilizar como parámetro la creatinina plasmática de forma aislada (sólo el 7,6 % presentan creatinina > 1,5 mg/dl); sin embargo, al valorar la función renal mediante el aclaramiento de creatinina o según la fórmula de Cockcroft dicho porcentaje se incrementa hasta un 20 %-23 %<sup>17</sup>. Estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular alto o muy alto por sus niveles de presión arterial o por los factores de riesgo asociados. Además, la prevalencia de insuficiencia renal con criterios de creatinina son similares en nuestra unidad a los descritos en el estudio HOPE que incluía pacientes con niveles de riesgo similares. Datos de estudio INSIGHT también corroboran estos hallazgos<sup>18</sup>. En la tabla 1 aparecen comparadas las diferentes prevalencias.

Hay evidencias adicionales que apoyan la posibilidad de que exista una elevada prevalencia de lesión renal infradiagnosticada en la población de pacientes hipertensos, como la reciente publicación del *Framingham Heart Study* describiendo en esta población un 8 % de sujetos con valores de creatinina sérica elevada<sup>19</sup>. Además, datos del NHANES III, una encuesta realizada entre 1988 y 1994, demuestran que la

TABLA 1

	N	CREATININA SÉRICA > 1,5 mg/dl EN HOMBRES > 1,4 mg/dl EN MUJERES (%)	ACLARAMIENTO DE CREATININA ESTIMADO < 60-70 ml/min (%)
HOT	18.790	2,5	12,3
INSIGHT	6.321	3,1	29,1
HOPE	9.173	10,5	36,4
Unidad de Hipertensión	3.822	12,1	24,6

Prevalencia de insuficiencia renal crónica según valores de creatinina y aclaramiento de creatinina estimados entre los pacientes incluidos en los estudios HOT<sup>14</sup>, HOPE<sup>15</sup> e INSIGHT<sup>18</sup>. También se incluyen los datos de un estudio transversal en pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre<sup>17</sup>.

**TABLA 2**  
**Insuficiencia renal**

EDAD	%
20-39	6,3
40-59	28,5
60-79	65,0
> 80	87,2

Prevalencia, por grupos de edad, de insuficiencia renal, estimada como un aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/minutos en la población de EE.UU. (NHANES III)<sup>20</sup>.

presencia en la comunidad de valores bajos de aclaramiento de creatinina es significativamente mayor de lo esperado<sup>20</sup> (tabla 2).

Por todo ello, la prevalencia de la insuficiencia renal tanto en hipertensos como en la población general es mayor de lo que previamente se pensaba. Como además la afección renal es poderoso marcador de peor pronóstico cardiovascular<sup>21</sup>, se refuerza el concepto de la importancia de prevenir el deterioro de función renal en el hipertenso, no sólo para evitar la progresión de la insuficiencia renal, sino para reducir las complicaciones cardiovasculares.

## Clínica de la lesión renal hipertensiva

La hipertensión arterial conduce a la insuficiencia renal a través de dos posibles vías<sup>22</sup>: isquemia glomerular inducida por lesión en las arterias preglomerulares o bien por la transmisión de una presión sistémica elevada al glomérulo que induce hipertensión glomerular, lo que puede causar daño estructural en el glomérulo y una pérdida progresiva de función renal<sup>23</sup>.

A pesar de que el diagnóstico de nefroangioesclerosis es extremadamente frecuente, no en vano se ha convertido en una de las primeras causas de inicio de programa de diálisis<sup>5,6</sup>, su diagnóstico continúa basándose, fundamentalmente, en criterios clínicos y rara vez se realiza en base a biopsia renal (tabla 3). Por tanto, el diagnóstico de la nefroangioesclerosis es exclusión y se basa en una presunción clínica. Por otro lado existen una variedad de procesos que pueden emularlo, cuyo diagnóstico diferencial es bastante complejo, especialmente en el caso de las complicaciones asociadas a arterioesclerosis, como nefropatía isquémica por lesión en arterias renales o el microembolismo de cristales de colesterol, que han resultado bastante frecuentes en algunas series de biopsias a pacientes diagnosticados de nefroangioesclerosis clínica.

Recientemente se ha puesto la atención en la presencia de microalbuminuria y su importancia como predictor de la enfermedad cardio-

**TABLA 3**  
**Diagnóstico de nefroangioesclerosis**

### Possibles marcadores precoces

Microalbuminuria  
Hiperuricemia

### Diagnóstico de sospecha clínica

No evidencia o exclusión de enfermedad renal primaria  
Proteinuria leve a moderada (< 1 g/día)  
Mínimas alteraciones del sedimento  
Evidencia de repercusión hipertensiva en órganos diana  
Evolución clínica en correlación con el control de TA

### Confirmación anatomo patológica

Arterias arcuatas: engrosamiento de la lámina elástica interna  
Arterias interlobulares: engrosamiento fibroelástico de la íntima en capas concéntricas  
Arteriola aferente: engrosamiento hialino  
Glomérulos: glomeruloesclerosis segmentaria y focal, ensanchamiento mesangial, depósitos hialinos subepiteliales, engrosamiento de la membrana basal  
Intersticio: áreas de atrofia tubular y de túbulos hipertróficos, zonas de fibrosis intersticial

vascular y renal en la hipertensión<sup>24, 25</sup>. Se ha demostrado que la microalbuminuria se asocia con factores que aumentan el riesgo cardiovascular como disfunción endotelial, resistencia insulínica, hiperlipidemia y un mayor índice de masa corporal<sup>24</sup>. Algunos datos preliminares indican que la presencia de microalbuminuria podría acompañarse de una reducción progresiva de la función renal. Datos previamente publicados de nuestro grupo<sup>26</sup> mostraban que los pacientes hipertensos con microalbuminuria desarrollaban un descenso significativo del aclaramiento de creatinina, mientras que no hubo cambios de función renal en los pacientes sin microalbuminuria al inicio.

## Renoprotección con terapia antihipertensiva

Generalmente se acepta que el tratamiento de la hipertensión arterial protege al riñón de la lesión vascular renal inducida por la elevación sostenida de la presión arterial, especialmente en formas severas y malignas de la enfermedad<sup>27</sup>. Sin embargo, como ya vimos, esta protección del riñón puede ser insuficiente y se ha descrito deterioro progresivo de la función renal durante el tratamiento antihipertensivo tradicional<sup>7</sup>.

Por tanto, no hay duda de que es necesario el tratamiento antihipertensivo para evitar el daño renal en hipertensión esencial. Sin embargo, queda por establecer el objetivo de control de presión arterial más adecuado para obtener la mejor protección renal y si existe un efecto adicional de renoprotección en algunos fármacos antihipertensivos.

### ¿Cuál es el objetivo óptimo de presión para la renoprotección del hipertenso?

Recientemente, las directrices sobre hipertensión<sup>28, 29</sup>, subrayan los objetivos de presión y las modalidades de tratamiento. Puesto que el riesgo de desarrollar daño renal en la hipertensión parece ser una variable continua a lo largo del rango completo de presión arterial<sup>9, 10, 30</sup>, la protección renal puede estar en función de disminuir la presión arterial hasta el extremo inferior del rango normal.

Existen algunos estudios que sugieren la existencia de un umbral de presión para la renoprotección. Así, en el estudio HDPP<sup>31</sup> los pacientes en el grupo de atención especial (con una presión media de 129/86 mmHg) presentaron menos daño renal y menos mortalidad asociada que el grupo de atención habitual (con una presión media de 139/90 mmHg). Tierney<sup>32</sup> situaba en su estudio el umbral de nefroprotección entre 130 y 140 mmHg de sistólica. En el estudio MRFIT sólo se observó lesión renal en los pacientes con presiones superiores a 95 de diastólica o 140 de sistólica. Igualmente, en el estudio de Rostand et al<sup>8</sup> los hipertensos que deterioraban función renal tenían diastólicas mayores de 90 mmHg y su sistólica media fue de 147,7 frente a 131,7 mmHg de los que no presentaban daño renal.

Un control más estricto de presión, con un objetivo por debajo de 140/90 mmHg, como el conseguido en el estudio de Mandabán, permite que sólo un 2 % de los pacientes mostraran elevación en la creatinina sérica<sup>33</sup>. Estos resultados han sido parcialmente confirmados por el estudio HOT, en el cual menos de un 1 % de los pacientes desarrollaron lesión renal progresiva, definida como creatinina superior a 2 mg/dl al final del estudio, si bien un 7,8 % de pacientes aumentaron su creatinina basal en más de un 30 % durante el mismo<sup>14</sup>.

Todos estos datos apuntan a que descensos de presión por debajo de 140 mmHg pueden resultar protectores frente al desarrollo de lesión renal. En la actualidad se recomiendan descensos por debajo de 135/85 mmHg en caso de lesión renal<sup>28, 29</sup>, pero probablemente puedan también resultar adecuados para la nefroprotección primaria.

### ¿Son todos los antihipertensivos igualmente nefroprotectores?

Otra cuestión es si todos los fármacos antihipertensivos son igualmente efectivos respecto a los resultados de protección renal en pacientes hipertensos.

Está suficientemente probado que la hipertensión arterial es un factor deletéreo en la evolución de la progresión de la insuficiencia renal crónica de cualquier etiología y que la reducción de la presión arterial sistémica tiene un efecto beneficioso sobre la evolución de la lesión renal, lo que en parte se debe a la reducción de la presión intraglomerular<sup>34</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) parecen ser especialmente efectivos por su capacidad de reducir de forma importante la resistencia en la arteriola eferente, reduciendo la presión en el glomérulo de forma independiente a la presión sistémica<sup>35, 36</sup>, por otro lado la disminución de la angiotensina II inducida por estos fármacos tiene efectos renoprotectores adicionales<sup>37</sup>.

Otros fármacos como diuréticos y betabloqueantes no reducen la presión glomerular con la misma intensidad, y por tanto ofrecen una menor protección sobre la progresión de la lesión renal<sup>38</sup>. Los calcioantagonistas han mostrado resultados muy diversos, pero muestran en general una reducción de la glomeruloesclerosis, aunque este efecto está mediado, al menos en parte, por mecanismos ajenos a los cambios hemodinámicos glomerulares, ya que el descenso de presión glomerular depende del descenso de presión sistémica<sup>39</sup>.

### Renoprotección de los inhibidores de la angiotensina II

Los mejores resultados de protección renal se han obtenido con la utilización de inhibidores de la enzima convertidora<sup>40</sup>. En hipertensión esencial los IECA han demostrado ser más eficaces que los diuréticos, betabloqueantes y calcioantagonistas en la reducción de la excreción urinaria de albúmina<sup>41</sup>. Más aún, estos fármacos demuestran facilitar la regresión del remodelado<sup>42</sup> y mejorar la función endotelial en arteriolas de resistencia en hipertensos humanos<sup>43</sup>. Tales efectos podrían tenerse en cuenta para explicar los efectos positivos de estos fármacos en la protección de la lesión del órgano diana en la hipertensión arterial.

Sin embargo, muchas de las evidencias aportadas en experimentación animal sobre la renoprotección del tratamiento antihipertensivo aún no han sido suficientemente corroboradas en ensayos clínicos. Así, sólo en nefropatía diabética los inhibidores de angiotensina II (IECA) y

ARA II) han demostrado ser más efectivos que otros fármacos antihipertensivos en reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la insuficiencia renal<sup>44-47</sup>. En comparación, la mayoría de los estudios sobre enfermedad renal crónica no diabética han sido a corto plazo, con pocos pacientes o monitorizando sólo cambios en la proteinuria.

Recientes metaanálisis<sup>41, 48</sup> confirman que los IECA son los más potentes agentes antiproteínuricos seguidos de los calcioantagonistas de tipo no dihidropiridínico (verapamil y diltiazem). El resto de los fármacos tienen un efecto menor o más variable sobre la proteinuria. Sin embargo, aunque la capacidad antiproteínúrica parece relacionarse con la renoprotección en términos de progresión de la insuficiencia renal, este hecho no está suficientemente establecido, salvo para la nefropatía diabética<sup>49</sup>, y puede no ser igual para diferentes etiologías de lesión renal.

Existen muy pocos estudios aleatorizados y prospectivos en nefropatía no diabética que comparen la eficacia de IECA con diferentes regímenes antihipertensivos en la supervivencia renal: 1) Maschio et al<sup>50</sup> comparaban el efecto sobre la progresión de la insuficiencia renal a 3 años de la adición de IECA o placebo a 600 pacientes con insuficiencia renal moderada con hipertensión adecuadamente controlada con otros fármacos, y a pesar de que el IECA reducía el riesgo de duplicar la creatinina, este beneficio era a expensas de los pacientes con proteinuria mayor de 1 g/24 horas, de ciertas etiologías (especialmente diabetes y glomerulopatías crónicas) y de un mayor descenso de presión que en el grupo control.

2) El grupo GISEN<sup>51</sup> estudiaba la evolución de la función renal y la proteinuria en 392 pacientes con nefropatía no diabética, a los que se administraba ramipril o placebo, junto con otros antihipertensivos para obtener el mismo nivel de presión arterial. El IECA consiguió un enlentecimiento adicional a los 2 años en la progresión de la insuficiencia renal en los pacientes con proteinuria mayor de 3 g/día.

3) Hannedouche et al<sup>52</sup> compararon la evolución de 100 pacientes con insuficiencia renal tratados con IECA o betabloqueantes (más otros fármacos para obtener el mismo nivel de presión). La supervivencia renal fue significativamente mejor con el IECA.

4) Himmelmann et al<sup>53</sup> en un estudio aleatorizado, doble ciego, demostraron que el cilazapril supera al atenolol en su capacidad de enlentecer la tasa de progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes con hipertensión esencial durante un seguimiento de 3 años.

5) Zuchelli et al<sup>54</sup> asignaron aleatoriamente a 121 pacientes con insuficiencia renal no nefrótica a recibir un IECA o un calcioantagonista

(nifedipina). Al final de los tres años de seguimiento (aunque no a los dos años) la supervivencia renal (pacientes libres de insuficiencia terminal) era significativamente mejor en el grupo con IECA.

Recientemente nuestro grupo ha publicado el único estudio en la literatura de seguimiento a largo plazo de una cohorte histórica de hipertensos diagnosticados de nefroangioesclerosis hipertensiva benigna, en la que el uso crónico de IECA, a pesar de un peor control tensional, se asociaba con una menor aparición de eventos renales definidos como insuficiencia renal terminal o duplicación de creatinina basal<sup>55</sup>. Todos estos datos avalan a los agentes inhibidores de angiotensina II como los fármacos antihipertensivos con propiedades renoprotectoras más importantes, con un efecto que es independiente, al menos en parte, de las reducciones de presión arterial conseguidas.

### Efecto renoprotector de los calcioantagonistas

Los diferentes estudios realizados para conocer los efectos de los calcioantagonistas sobre la insuficiencia renal crónica muestran resultados muy variables<sup>56-58</sup>. Los calcioantagonistas pueden enlentecer la progresión de la insuficiencia renal no sólo mediante el control de la presión arterial, sino también a través de diversos mecanismos como la prevención del depósito de calcio en el parénquima renal<sup>59-61</sup>. La reducción de la proteinuria y microalbuminuria es otro efecto protector renal de los calcioantagonistas<sup>62, 63</sup> que, sin embargo, no ha sido confirmado por otros autores<sup>64, 65</sup>. Existen evidencias sobre otros efectos de los calcioantagonistas que pueden contribuir a disminuir o retrasar la lesión renal, como son: la capacidad de enlentecer los mecanismos de hipertrofia renal<sup>66</sup>, la disminución del acúmulo de macromoléculas en el mesangio<sup>67</sup>, la reducción del efecto mitogénico del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor activador de las mismas, ejerciendo los calcioantagonistas el papel de transportadores de radicales libres producidos por las células mesangiales, evitando de esta forma la lesión a nivel glomerular<sup>68</sup>.

Aunque no existen datos definitivos en preventión de nefroangioesclerosis hipertensiva, recientes datos de un estudio en nefropatía diabética, el estudio IDNT<sup>45</sup> no demostró beneficios de renoprotección de la rama de calcioantagonistas (amlodipino) sobre placebo añadidos al tratamiento convencional, mientras que un ARAII (irbesartán) sí obtuvo claros beneficios.

### Implicaciones terapéuticas

En resumen, toda esta información nos permite

proponer que el daño vascular renal producido por la hipertensión arterial participa en las alteraciones de la estructura y función vascular sistémica. Esta participación podría contribuir inicialmente en el incremento de la presión arterial al impedir el normal manejo renal del sodio. Posteriormente, la vasculatura renal sufre las consecuencias de una presión arterial persistentemente elevada y puede desarrollarse la nefroangioesclerosis. Cuando esto ocurre parece correr en paralelo con la aterosclerosis sistémica que se presenta como una morbilidad y mortalidad cardiovascular incrementada en pacientes hipertensos. Además, los factores conocidos que empeoran la aterosclerosis parecen ser los mismos que aumentan la progresión de la lesión vascular hipertensiva renal. Por otra parte, se ha mostrado que aquellos parámetros que indican la presencia de una alteración de la función renal, como una creatinina sérica incrementada, la proteinuria o la microalbuminuria, son predictores independientes de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las implicaciones terapéuticas de estos hechos se resumen en la tabla 4.

La prevención de esta alteración necesita una identificación de los sujetos con riesgo de desarrollar lesión renal por la conjunción de presión arterial elevada y la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados. Este grupo de pacientes constituye uno de los fenotipos intermedios que merecen investigación genética<sup>69</sup>. En cualquier caso, la detección precoz de marcadores de lesión renal como la microalbuminuria o la presencia de cifras de creatinina en el límite alto de lo normal, debe acompañarse de una intensificación de las siguientes medidas: primero, de-

be conseguirse un adecuado control de presión en los pacientes hipertensos, y éste debe ser más estricto en los sujetos de mayor riesgo. Aún no se conoce el nivel óptimo para ofrecer una adecuada renoprotección, pero diversas evidencias apuntan a la necesidad de control estricto por debajo de 135/85 mmHg. En segundo lugar, las modificaciones del estilo de vida pueden ser especialmente relevantes en estos pacientes: como la restricción sódica en la dieta, evitar la obesidad y el abandono del tabaco. Una ingesta salina elevada impide el control de presión en pacientes con alteración renal<sup>70</sup>. La obesidad puede ocasionar pérdida adicional de función renal y hacer más difícil el control de presión<sup>71</sup>. El tabaco puede facilitar la progresión de la lesión renal y empeorar el pronóstico cardiovascular<sup>72</sup>.

Respecto a la selección de fármacos antihipertensivos, optar por agentes sin efectos metabólicos secundarios indeseables parece ser lo indicado en la prevención del daño vascular renal hipertensivo, con especial preferencia para los IECA y los ARA II, puesto que hay datos, al menos con IECA, que permiten pensar que mejoran la evolución de la nefroangioesclerosis<sup>55</sup>.

La presencia de insuficiencia renal crónica en hipertensos se asocia con niveles inicialmente más elevados de presión arterial sistólica y diastólica, predominio de sexo masculino, y niveles basales más altos de ácido úrico, triglicéridos plasmáticos y menor concentración de colesterol HDL<sup>73</sup>. Por ello, el control de las alteraciones metabólicas asociadas a hipertensión (dislipidemia, resistencia insulínica) podría suponer un beneficio adicional en la prevención de lesión renal, si bien no existen datos sobre estos aspectos, como tampoco sobre la intervención con otros agentes como antiagregantes, antioxidantes, etc; que podrían condicionar la progresión y prevención del daño renal en la hipertensión.

## Bibliografía

1. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14:1259-63.
2. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1995;1:33-42
3. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal failure? *Kidney Int* 1992;41 (36 Suppl):S33-S7.
4. Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345:749-51.
5. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: US Renal Data System: Annual Data Report. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1989.
6. Ruilope LM, Alcázar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992;10(7 Suppl): S85-S90.
7. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández E, Moreno F, Martínez MA,

TABLA 4  
Actitudes terapéuticas para prevenir  
la lesión renal en hipertensión

<b>Detección precoz de la lesión renal</b>
Monitorización de función renal: creatinina y aclaramiento o corrección de Cockcroft
Detección de microalbuminuria
<b>Control estricto de la presión arterial (&lt; 130/85 mmHg)</b>
El bloqueo del sistema renina-angiotensina puede ser preferible
<b>Cambios en estilo de vida</b>
Reducir ingesta de sal, bajar peso y dejar de fumar
<b>Control de los factores de riesgo asociados</b>
Dislipidemia
Hiperglucemias y/o resistencia insulínica
Otros: futuro papel de antiagregantes, antioxidantes, etc.

- Rodicio JL. Does and adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8:525-32.
8. Rostand SG, Brown G, Kirk K, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:684-8.
  9. Rosansky SJ, Hoover DR, King I, Gibson J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990;150:2073-6.
  10. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szkołko M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the "Clue" Study and the ARIC Study. *JAMA* 1993;269:488-93.
  11. Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI, Whelton PK. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993;269:1272-7.
  12. Samuelsson O. Hypertension in middle-aged man: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 702:1-79.
  13. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:1053-8.
  14. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2000;12:218-25.
  15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and impact of ramipril: The HOPE randomization trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
  16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
  17. Campo C, Segura J, Elikir GD, Casal MC, Saavedra J, Ruilope LM. Serum creatinine is an inadequate marker of renal insufficiency prevalence in essential hypertension [abstract]. *Am J Hypertens* 2000;13:284A.
  18. Ruilope LM, Palmer C, de Leeuw P, et al. Evaluation of different parameters of renal function as predictors of primary outcome in the INSIGHT study [abstract]. *J Hypertens* 2001;19 (2 suppl):S223.
  19. Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
  20. Clase CM, Kiberd BA. Prevalence of renal insufficiency in non-diabetic adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000;11:58A.
  21. Campo C, Segura J, Ruilope LM. Riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia renal. *Hipertensión* 2001; 18:276-84.
  22. Baldwin DS, Neugarten J. Blood pressure control and progression of renal insufficiency. *Contemp Issues Nephrol* 1986;14:81-110.
  23. Birkenhäger WH, Schalekamp MAD. Renal hemodynamics and renal function. En: Birkenhäger WH, Schalekamp MADH, editores. Control mechanism in essential hypertension. Amsterdam: Elsevier; 1976. p. 43-3.
  24. Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbuminuria in clinical practice. *Kidney: a Current Survey of World Literature* 1995; 4:211-6.
  25. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
  26. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández E, Praga M, Lahera V, Rodicio JL. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994;45(45 Suppl):S171-S3.
  27. Weir MR, Hise MK. Hypertensive renal damage. *Cardiovasc Clin* 1991;21:115-32.
  28. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 11:905-18.
  29. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
  30. Walker GW, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: racial and treatment effects. *JAMA* 1992; 268:3085-91.
  31. Shulman NB, Ford CE, Hall DW, Blanfox MD, Simon D, Langford HG, et al for the Hypertension Detection and Follow-up Program. Prognostic value of serum creatinine and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989;13 (5 Suppl):80-93.
  32. Tierney WM, Harris LE, Copley JB, Luft FC. Effect of hypertension and type II diabetes on renal function in an urban population. *Am J Hypertens* 1990;3:69-75.
  33. Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345:749-51.
  34. Jacobson HR, Klahr S. Chronic renal failure: pathophysiology; management. *Lancet* 1991;338:419-23.
  35. Hollenberg NK, Raji L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implications for therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:2426.
  36. Brunner HR. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992;42:463-79.
  37. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531-40.
  38. Anderson S, Rennke HG, García DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36:526-36.
  39. Dworkin LD, Bernstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner HD. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993;43:808-14.
  40. Sihm I, Shroeder AP, Aalkjaer C, Holm M, Morn B, Mulvany M, et al. Regression of media-to-lumen ratio of human subcutaneous arteries and left ventricular hypertrophy during treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor based regimen in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1995;76:38E-40E.
  41. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155:1073-80.
  42. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of the effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 2):699-703.
  43. Li JS, Turgeon A, Schiffrin EL. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition or calcium channel blockade on coronary, renal, and other small arteries in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;34:345-70.
  44. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
  45. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. For the IDNT study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 3 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345:870-8.
  46. 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(12):861-9.
  47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl Ma, Julia B, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-60.
  48. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant*

- 1995;10:1963-74.
- 49. Navis G, de Zeeuw D. Titrating for antiproteinuric effect: the clue to renoprotection. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 669-73.
  - 50. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45.
  - 51. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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. *Lancet* 1997;349:1857-63.
  - 52. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994;309:833-7.
  - 53. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Skogström K, Öhrvik J, et al. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Pressure* 1995;4:85-90.
  - 54. Zucchelli P, Zuccalá A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992;42:452-8.
  - 55. Segura J, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 2001;38:645-9.
  - 56. Brunner FP, Thiel G, Hermle M, Bock AH, Mihatsch MJ. Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass. *Kidney Int* 1989;36:969-77.
  - 57. Goligorsky MS, Chaimovits C, Rapaport J, Goldstein J, Kol R. Calcium metabolism in uremic nephrocalcinosis: preventive effect of verapamil. *Kidney Int* 1985; 27:774-9.
  - 58. Harris DCH, Hammond WS, Burje TJ, Schrier RW. Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1987;31:41-6.
  - 59. Elaihou HE, Cohen DM, Hellberg B. Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 1988;8:285-90.
  - 60. Zucchelli P, Zuccalá A, Gaggi R. Calcium channel blockers: effects on progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17(1 Suppl):94-7.
  - 61. Rodicio JL, Ruilope LM. The role of antihypertensive therapy in the progression of chronic renal failure. En: Hansson L, editor. *Hypertension annual*. London: Gower Academic Journals; 1988. p. 47-58.
  - 62. Bakris GL. Effects of diltiazem and lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;112:707-8.
  - 63. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991;302:210-6.
  - 64. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med* 1992; 93: 525-8.
  - 65. Ruilope LM, Guerrero L, Casal MC, et al. Tolerance to nifedipine in patients with arterial hypertension accompanying chronic renal failure. *J Cardiovas Pharmacol* 1991;18(1 Suppl):S71-S3.
  - 66. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:S21-S7.
  - 67. Raji L, Keane W. Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985;79(36 Suppl):24-30.
  - 68. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TE. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 72:1156-64.
  - 69. London GM, Guerin AP, Pannier B, Merchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia: role of arterial wave reflection. *Hypertension* 1992;20: 10-9.
  - 70. Dengel D, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
  - 71. Gross V, Schneider W, Schunk WH, Mervaala E, Luft FC. Chronic effects of lovastatin and bezafibrate on cortical and medullary hemodynamics in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1430-9.
  - 72. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Mechanisms of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 1996;334:374-81.
  - 73. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles, Rodicio. Blood pressure and renal function the-