



# Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis

R. Marín\*, M. Gorostidi\*\* y A. Pobes\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Covadonga. Oviedo. Asturias. \*\*Unidad de Nefrología e Hipertensión. Hospital de Jarrío. Jarrío-Coaña. Asturias.

## RESUMEN

*En la práctica clínica el término nefroangioesclerosis suele aplicarse a la enfermedad renal que complica la hipertensión arterial (HTA) esencial y que bajo el punto de vista morfológico se caracteriza por una afectación principal en la microvasculatura preglomerular.*

*Este concepto clásico no tiene un soporte epidemiológico adecuado, pues los estudios más recientes no han podido demostrar que la HTA esencial tratada conduzca a la insuficiencia renal. Probablemente, esta enfermedad es la expresión a nivel renal de la aterosclerosis que afecta a otros territorios vasculares y produce procesos tales como la miocardiopatía isquémica o la arteriopatía periférica. Suele manifestarse de forma más frecuente en varones mayores de 55-60 años que tienen concomitantemente enfermedad coronaria, arterial periférica o cerebrovascular. Del mismo modo, los pacientes con nefropatía isquémica tienen simultáneamente lesiones de nefroangioesclerosis.*

*Se asocia con trastornos metabólicos como la dislipidemia y la hipeuricemia y es mucho más frecuente en los individuos de raza negra. Es causa de insuficiencia renal que habitualmente progresa lentamente y se acompaña de proteinuria ligera-moderada. Junto a la nefropatía isquémica forma parte de la denominada nefropatía vascular que es, en la actualidad, la segunda causa más importante de insuficiencia renal terminal.*

*Su abordaje terapéutico debe contemplar la reducción de la presión arterial a niveles inferiores a 125-130/75-80 mmHg, añadiendo cuando sea necesario agentes hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios. Aunque no se han publicado estudios con este fin, es probable que los fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina sean más eficaces para diferir la progresión de la insuficiencia renal que acompaña a esta entidad.*

**Palabras clave:** *Nefroangioesclerosis. Nefrosclerosis. Enfermedad vascular renal. Isquemia renal.*

## SUMMARY

### ESSENTIAL HYPERTENSION AND RENAL VASCULAR DISEASE: NEPHROANGIOSCLEROSIS

*Nephroangiosclerosis and nephrosclerosis are terms used to define the renal disease induced by essential hypertension. The predominant histologic changes*

*occur in the preglomerular microvasculature. Epidemiological data about the risk of hypertensive patients from developing renal failure offer conflicting results. Nevertheless, renal vascular disease, including nephroangiosclerosis and/or ischemic nephropathy, appears to be an important cause of end-stage renal disease.*

*Presumably, nephrosclerosis is the renal expression of systemic atherosclerosis: male sex, age > 55-60 years, black race, high serum cholesterol and/or uric acid levels, and coronary heart disease, peripheral artery disease, and/or cerebrovascular disease are common associations with the renal alteration.*

*Treatment strategy should include an intensive blood pressure control, probably below 130/80 mmHg, together with antiplatelet and lipid-lowering agents when necessary. Although specific studies are lacking, ACE inhibitors and angiotensin II antagonists may offer additional benefits in slowing the renal disease progression.*

**Key words: Nephroangiosclerosis. Nephrosclerosis. Renal vascular disease. Ischemic nephropathy.**

## INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica el término nefroangioesclerosis suele aplicarse a la enfermedad renal que complica la hipertensión arterial esencial (HTA) y que afecta fundamentalmente a la microvasculatura preglomerular. Otros términos similares son, nefroesclerosis en nuestro país y en la literatura anglosajona, nefroesclerosis hipertensiva benigna, nefroesclerosis arteriolar y nefropatía hipertensiva<sup>1-5</sup>. Clásicamente se han descrito dos formas de nefroesclerosis. Una, la forma *maligna*, se caracteriza histológicamente por la presencia de necrosis fibrinoide en las arteriolas, HTA acelerada o maligna e insuficiencia renal<sup>6-7</sup>. Este cuadro clínico es, afortunadamente, cada vez menos frecuente y no será objeto de análisis en esta revisión.

En la otra forma, la nefroesclerosis *benigna*, las alteraciones iniciales tienen lugar fundamentalmente en la microvasculatura preglomerular; la lesión microscópica más característica es la hialinosis de las arteriolas aferentes, también llamada arterioloesclerosis, que es indistinguible de las lesiones que se observan en sujetos de edad avanzada. En las arterias interlobulillares y en las arcuatas además de las lesiones hialinas puede observarse engrosamiento fibroso de la íntima, hipertrofia de las células musculares lisas y reduplicación de la lamina elástica interna. Además, en relación con los cambios vasculares, pueden observarse alteraciones isquémicas en los glomérulos (retracción del oville, esclerosis segmentaria y focal) y, en algunas zonas, lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular. En realidad, la nefroesclerosis representa una forma de enfermedad renovascular intrarrenal<sup>8-12</sup>. Su relación causal con la HTA esencial es objeto de debate pues los estu-

dios más recientes no han podido demostrar, al menos en la raza caucasiana, que la HTA esencial tratada sea capaz de producir a largo plazo alteración grave de la función renal<sup>13-15</sup>.

## PATOGÉNESIS. INTERACCIÓN ENTRE HTA Y AFECTACIÓN RENAL

Existen algunas dudas sobre el papel que ejerce el aumento de la presión arterial (PA) sobre la instauración de la lesión renal pero muy pocas sobre su papel decisivo en la progresión de la insuficiencia renal cuando ya está establecida<sup>16,17</sup>.

Las hipótesis sobre las alteraciones hemodinámicas que condicionan las lesiones renales están basadas en diversos modelos experimentales de hipertensión. En la rata espontáneamente hipertensa los glomérulos están protegidos de la elevación de la PA sistémica porque existe una vasoconstricción de la arteriola aferente. El flujo plasmático renal es bajo y hay isquemia glomerular. En las ratas Dahl sal-sensibles no existe vasoconstricción preglomerular y se transmite la hipertensión sistémica al capilar glomerular. Estos dos mecanismos, isquemia glomerular inicial e hiperperusión posterior, coexisten probablemente en la nefroesclerosis hipertensiva humana. Se desconoce cual de los dos es más importante y tampoco se sabe si actúan de forma sucesiva o combinada. La hipótesis más admitida es que en las fases iniciales se produce una intensa vasoconstricción de la arteriola aferente que impide que la presión intraglomerular se modifique. Este proceso conduce con el tiempo a un daño irreversible de los vasos preglomerulares y a la pérdida gradual de masa renal por isquemia glomerular. Cuando

la pérdida de la masa renal comienza a ser crítica las arteriolas preglomerulares se dilatan, aumenta la presión en el ovillo capilar y se produce una hipertrofia funcional de las nefronas que todavía permanecen intactas. La hiperfiltración e hipertensión glomerular favorece la expansión mesangial y la esclerosis global del ovillo con empeoramiento grave de la función renal<sup>1,18,19</sup>.

Algunos autores han postulado que las alteraciones estructurales renales podrían preceder a la hipertensión y que la nefroesclerosis sería un proceso intrínseco de la microvasculatura renal que se traduciría primariamente en una excesiva vasoconstricción preglomerular. Un flujo plasmático renal crónicamente deficitario conduciría a largo plazo a la hipertensión y la insuficiencia renal<sup>9</sup>. Este proceso de disfunción renal puede verse acortado con la coexistencia de procesos tales como la enfermedad vasculo-renal isquémica o la diabetes tipo 2. La nefroangioesclerosis podría tener el mismo significado clínico que la aterosclerosis en vasos coronarios o cerebrales. La hipertensión, al igual que en estos territorios vasculares, sería un factor de riesgo habitualmente presente pero que no justificaría por sí misma la enfermedad<sup>20</sup>. Tracy y cols. verificaron en un estudio con autopsias de 573 personas jóvenes (25-54 años) muertas accidentalmente, una correlación positiva entre la presencia de lesiones arteriolas hialinas a nivel renal y la existencia de lesiones ateromatosas de vasos grandes (arterias coronarias y, sobre todo, en la aorta)<sup>21</sup>.

El papel del polimorfismo I/D (presencia, alelo I; ausencia, alelo D) del gen de la enzima convertidora de la angiotensina-II (ECA) en pacientes con nefroesclerosis ha sido objeto de dos estudios recientes. Fernández Llama y cols.<sup>22</sup> verificaron que el genotipo DD fue más frecuente en 37 pacientes hipertensos con biopsia renal compatible con nefroesclerosis benigna que en hipertensos con función renal normal o en la población control (57%, 33% y 25% respectivamente). Mallamaci y cols.<sup>23</sup> encontraron hallazgos similares en 45 hipertensos con nefroangioesclerosis demostrada histológicamente. El alelo D podría ser un marcador precoz de afectación renal en pacientes con HTA esencial pero la confirmación de estos hallazgos precisa de nuevos estudios prospectivos con inclusión de un mayor número de pacientes.

Para explicar la etiopatogenia de la nefroesclerosis se han descrito en los últimos años diversas alteraciones de base molecular. Tanto a nivel experimental como humano, se ha verificado el papel fundamental del factor de crecimiento transformador  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) en los mecanismos de remodelado vascular y fibrogenesis de la enfermedad renal y, en de-

finitiva, en el proceso de progresión de la insuficiencia renal crónica. La angiotensina II es un conocido estimulador de la producción de TGF- $\beta_1$  y es, a través de los receptores AT<sub>1</sub>, el mediador más importante de daño vascular. El nivel más elevado de TGF- $\beta_1$  se ha visto en los hipertensos de raza negra que es la población donde se observa la prevalencia mayor de nefroesclerosis. También los hipertensos de raza blanca muestran niveles más elevados de esta proteína que los normotensos. Es probable que una elevada expresión del TGF- $\beta_1$  favorezca la progresión de la enfermedad renal en procesos como la HTA esencial, la diabetes y la glomerulonefritis crónica<sup>24-26</sup>.

Junto a los factores hemodinámicos y genéticos es probable que intervengan también alteraciones de tipo metabólico (dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperuricemia, sal-sensibilidad, etc.) que ya se han descrito en otros tipos de patología vascular<sup>27</sup>. Múltiples líneas de investigación han implicado a la dislipidemia como un factor que puede contribuir al deterioro funcional renal. Se ha sugerido que las vías patofisiológicas de la arterioesclerosis y la glomeruloesclerosis son comunes y que los lípidos pueden desempeñar un papel similar en ambas. Las células mesangiales se comportarían como células vasculares musculares lisas capaces de captar lípidos y poner en marcha mecanismos de proliferación celular que favorecen la esclerosis del glomérulo (fig. 1). Mantari y cols., demostraron por primera vez en la clínica que la presencia de dislipidemia aceleraba el deterioro de la función renal inducido por la hipertensión<sup>28</sup>. Los trabajos posteriores han mostra-

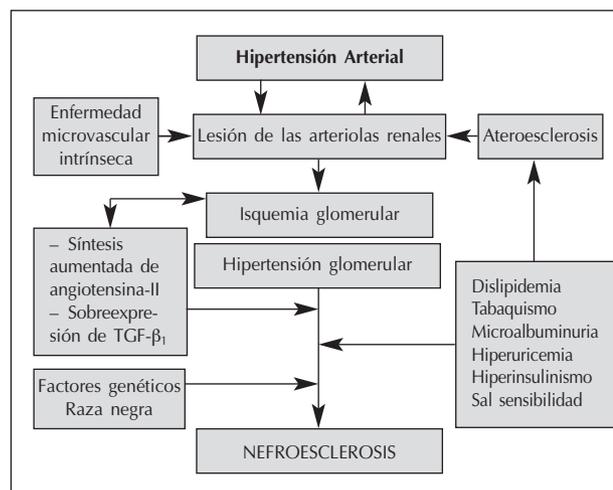


Fig. 1.—Mecanismos etiopatogénicos descritos en la nefroesclerosis.

do resultados contradictorios. Massy y cols. no pudieron demostrar que la dislipidemia fuese un factor independiente de progresión de la insuficiencia renal. Sin embargo, en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) los pacientes con niveles más altos de triglicéridos y más bajos de HDL-colesterol tuvieron un riesgo incrementado de disfunción renal<sup>29,30</sup>. En un reciente meta-análisis con 318 pacientes que tenían enfermedad renal se comprobó que los agentes hipolipemiantes pueden diferir el progreso de la insuficiencia renal<sup>31</sup>.

Es probable que el tabaco ocasione en las arterias renales lesiones similares a las demostradas a nivel miocárdico. En pacientes con HTA esencial grave se ha verificado que el tabaco puede ser un factor independiente en la progresión de la insuficiencia renal<sup>32,33</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Una de las razones lógicas para explicar el aumento de prevalencia de la nefroesclerosis como causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es la creciente permisividad en las últimas dos décadas para aceptar la entrada de pacientes ancianos en los programas de diálisis, pues es bien conocido que el proceso de nefroangioesclerosis tiene una relación directa con la edad. Sin embargo, es muy probable que este diagnóstico esté sobredimensionado pues la mayoría de las veces se obtiene por exclusión sin que exista confirmación histológica. El proceso de nefroesclerosis se acepta sin necesidad de realizar una biopsia y puede confundirse con otra patología renal (tabla I)<sup>27,34,35</sup>. El diagnóstico diferencial más difícil suele ser con la nefropatía isquémica o aterosclerótica, que define a los pacientes con

enfermedad estenosante, mayor del 50% de la luz, en ambas arterias renales. Este proceso se presenta sobre todo en varones ancianos y va asociado a nefroesclerosis siendo a veces difícil deslindar la importancia real de una y otra. La incidencia aumentada de los procesos vasculares renales en los últimos 20 años puede tener relación con esta patología<sup>36-39</sup>.

La relación entre el nivel de PA inicial y la enfermedad renal terminal ha sido analizada, de un modo retrospectivo, con los datos de dos grandes ensayos epidemiológicos bien conocidos. Perry y cols.<sup>40</sup> investigaron la población que desarrolló IRCT entre los 11.912 varones que iniciaron el estudio de Veteranos en la década de los años setenta. Fueron un total de 245 pacientes (2,05%). Mediante un modelo de análisis multivariante determinaron los factores relacionados con dicha IRCT. Una PA sistólica inicial mayor de 180 mmHg supuso un riesgo relativo de 7,5. Para una PA sistólica entre 160 y 180 mmHg el riesgo fue de 2,75. Durante el seguimiento de 15 años, en los pacientes que la PA sistólica descendió más de 20 mmHg el riesgo disminuyó hasta 0,39.

Klag y cols.<sup>41</sup> realizaron un trabajo similar con los 332.544 varones de 35 a 57 años implicados en el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) entre 1973 y 1975. Al cabo de 16 años de seguimiento 814 personas habían fallecido por IRCT o estaban recibiendo tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. La relación entre la PA sistólica y diastólica y la IRCT, fue directa e independiente de otros posibles factores como edad, raza, diabetes, historia de infarto de miocardio, concentración de colesterol y hábito tabáquico. El riesgo relativo de los hipertensos en estadio IV (PA sistólica  $\geq$  210 mmHg y PA diastólica  $\geq$  120 mmHg) en relación con los varones con PA óptima (PA sistólica  $<$  120 mmHg y PA diastólica  $<$  80 mmHg) fue de 22,1. No podemos excluir la posibilidad de que en algunos de estos pacientes existieran, inicialmente, otras etiologías y que por tanto no fuera realmente la HTA la causa de la insuficiencia renal.

No parece evidente que la HTA esencial tratada pueda conducir a la IRCT. Pocos trabajos han abordado el tema de modo prospectivo con pacientes hipertensos esenciales que no tuvieran, basalmente, disfunción renal ni alteraciones analíticas urinarias<sup>13,42-44</sup>. Recientemente, Siewert-Delle y cols.<sup>45</sup> analizaron, prospectivamente, durante 20 años consecutivos el nivel de creatinina sérica en 686 varones suecos de raza blanca que habían sido diagnosticados de HTA esencial y que recibían tratamiento farmacológico para su control. En sesenta y uno (8,9%) la creatinina aumentó a una cifra mayor de 1,5 mg/dl. De estos, en 49 (7,2%) se verificó que existía una enfermedad renal de base hasta

**Tabla I.** Procesos que pueden confundirse con nefroesclerosis

1. *Nefropatía isquémica o aterosclerótica:*  
Estenosis bilateral de arteria renal.  
Estenosis unilateral en riñón único.
2. *Glomerulonefritis crónicas:*  
Hialinosis segmentaria y focal.  
Nefropatía Ig A.
3. *Enfermedad ateroembólica renal por cristales de colesterol.*
4. *Diabetes mellitus con afectación renal y sin retinopatía diabética.*
5. *Nefropatía intersticial crónica. Nefropatía por analgésicos.*

entonces desconocida. Sólo en 12 enfermos (1,7%) el incremento de la creatinina no pudo ser explicada, pero ninguno de ellos desarrolló enfermedad renal progresiva ni disfunción renal grave pues la cifra más alta de creatinina fue de 1,7 mg/dl. La conclusión de este trabajo fue que los pacientes con HTA esencial no maligna, que no tienen nefropatía subyacente y que controlan de forma adecuada (o incluso subóptima, pues el nivel medio de PA obtenido fue de 154/88 mmHg) su hipertensión no desarrollan insuficiencia renal crónica progresiva. En los casos que esto ocurra deben buscarse otras etiologías (fig. 2). En la raza negra donde la susceptibilidad para la nefrosclerosis es muy elevada si es probable que la HTA esencial pueda conducir a la insuficiencia renal, aunque tampoco esto ha podido demostrarse de modo prospectivo<sup>46,47</sup>.

## DIAGNÓSTICO

No existen signos clínicos específicos en la nefroangiosclerosis. El diagnóstico suele hacerse por exclusión ante la ausencia de datos de otro tipo de nefropatía y con la presencia de algunos hallazgos sugestivos (tabla II). Comparada con las nefropatías glomerulares o la nefropatía diabética la progresión de la insuficiencia renal es lenta en la mayoría de casos; la función renal puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo si se controla la HTA y no existen otros procesos concomitantes tales como la enfermedad vascular aortorenal ateromatosa o la diabetes mellitus tipo 2<sup>13,20,48</sup>.

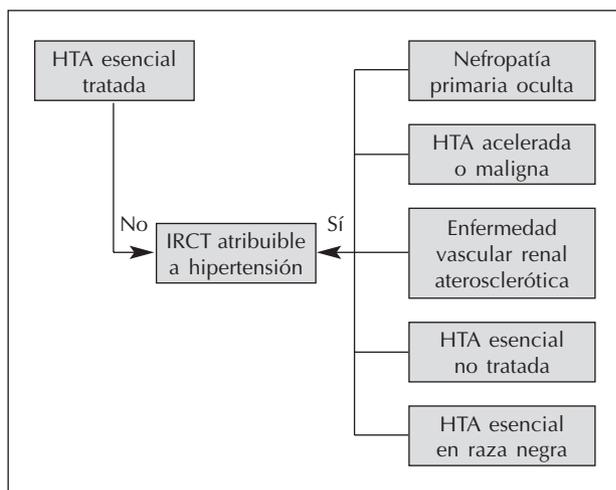


Fig. 2.—Posibles relaciones entre hipertensión arterial y la enfermedad renal terminal. Adaptada de Ljungman<sup>51</sup> con permiso.

Tabla II. Diagnóstico de nefroangiosclerosis. Datos clínicos de sospecha

1. Historia familiar de hipertensión arterial.
2. Sexo varón y edad mayor de 55 años.
3. Historia de hipertensión arterial esencial de largo tiempo de evolución, con hipertrofia de ventrículo izquierdo y retinopatía grado I-II.
4. Daño vascular aterosclerótico a otros niveles: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular.
5. Asociación frecuente con enfermedad vascular aorto-renal aterosclerótica.
6. Proteinuria < 1,0 – 1,5 g/24 horas. Ausencia de microhematuria.
7. Dislipidemia e hiperuricemia asociadas.
8. Riñones ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía.
9. Raza negra.

Al igual que ocurre con la nefropatía diabética casi nunca se recurre a la biopsia renal para asegurar el diagnóstico. Tampoco suele realizarse arteriografía renal. Esta actitud puede ser razonable en muchos casos pero es, sin duda, fuente de falsos diagnósticos pues algunos procesos, en particular algunas formas de nefropatía glomerular y la nefropatía isquémica o aterosclerótica, pueden tener formas de presentación clínica similares. Zucchelli y Zuccala<sup>27</sup> en un estudio con 58 pacientes diagnosticados previamente de nefrosclerosis con criterios clínicos, realizaron una revisión diagnóstica tras la práctica, en muchos casos, de una biopsia renal o de una arteriografía. Sólo en el 46% de los casos se confirmó el diagnóstico de nefroangiosclerosis; en un 33% existía enfermedad renovascular ateromatosa, en un 7% nefropatía parenquimatosa y en un 14% la enfermedad renal no pudo filiarse. Más recientemente Zarif y cols.<sup>49</sup> revisan en un estudio retrospectivo el diagnóstico previo de nefrosclerosis en 100 pacientes que ya estaban en un programa de diálisis. Sólo el 4% cumplían los criterios estrictos de nefrosclerosis descritos por Schlessinger y cols.<sup>50</sup>: HTA descubierta antes de que la creatinina sérica sea > 1,2 mg/dl y/o que el grado de proteinuria fuese < 0,5 g/24 h. Aplicando los criterios de nefrosclerosis de Fogo y cols. (estudio AASK)<sup>46</sup> sólo el 31% de los enfermos tenían al diagnosticar la HTA un cociente proteínas/creatinina en orina menor de 2.

En los últimos años la enfermedad está siendo diagnosticada, fundamentalmente, en pacientes ancianos con patología arterioesclerótica asociada. Nuestro grupo comunicó los resultados de un estudio transversal de 87 pacientes diagnosticados clínicamente de nefrosclerosis (creatinina  $\geq$  1,5 mg/dl, proteinuria  $\leq$  2 g/24 horas y exclusión de pacientes con HTA acelerada y diabetes). El grupo control lo constituyeron 693 pacientes con HTA esencial observados en

el mismo período de tiempo (tabla III). En el grupo con nefroesclerosis había una proporción mucho más elevada de complicaciones cardiovasculares pese a tener un mejor control de la hipertensión<sup>51</sup>.

En los individuos con edad mayor de 60 años la nefrosclerosis hipertensiva probablemente sea una manifestación más, en las arteriolas renales, de la aterosclerosis difusa que habitualmente padecen. Con relativa frecuencia coinciden las lesiones de nefroangioesclerosis con las de aterosclerosis en la aorta y en las arterias renales principales, es decir, con la nefropatía isquémica; a nivel histológico, las alteraciones en una y otra entidad son prácticamente las mismas<sup>52</sup>. En algunas ocasiones también se pueden asociar lesiones ateroembólicas por cristales de colesterol procedentes de placas de ateroma de la aorta<sup>53</sup>. La evolución de la insuficiencia renal en la nefropatía isquémica depende del grado de estenosis de las arterias renales principales pero también de la intensidad de las lesiones microvasculares y parenquimatosas propias de la nefroesclerosis. Muy probablemente sean éstas últimas las que marquen el pronóstico de la enfermedad renal pues la revascularización con angioplastia o cirugía no siempre consigue una mejoría apreciable de la función renal<sup>52,54,55</sup>.

No se conocen marcadores precoces y fiables de la enfermedad. Entre otros, se han invocado la microalbuminuria, la hiperuricemia, la hiperfiltración glomerular precoz, un bajo peso al nacimiento y el ya referido genotipo DD de la ECA<sup>20,56,57</sup>. Aproximadamente, un 20% de hipertensos esenciales tienen microalbuminuria elevada pero no está demostrado que este dato sea predictor de nefroangioesclerosis. Sin embargo, en un estudio reciente, Bigazzi y cols. hicieron un seguimiento de siete años en 141 hipertensos tratados y comprobaron que en los microalbuminúricos se producía un descenso del filtrado glomerular que, aunque

ligero, era significativamente mayor que en los que mostraban cifras normales de excreción de albúmina<sup>58</sup>.

## TRATAMIENTO

El papel preventivo de la terapéutica antihipertensiva en la aparición de la nefroesclerosis hipertensiva e insuficiencia renal secundaria no ha podido ser demostrado claramente. Por otra parte, y al contrario que en otros territorios vasculares, no existen estudios de intervención sobre el posible beneficio que pudiera derivarse del control de otros factores de riesgo de aterosclerosis con la utilización de agentes hipolipemiantes y/o antiagregantes plaquetarios<sup>4,59,60</sup>.

En algunos estudios iniciales se observó que la evolución de la patología renal podía ser independiente del grado de control de la hipertensión. Rostand y cols.<sup>61</sup> comprobaron que en un 16% de 94 hipertensos sin aparente enfermedad renal inicial, se producía un aumento de la creatinina de 0,4 mg/dl pese al buen control de la HTA durante el tiempo de seguimiento que fue de cinco años. Ruilope y cols.<sup>62</sup> demostraron que, tras un seguimiento de nueve años, un 17% de enfermos con HTA esencial desarrollaban proteinuria pese a un buen control de las cifras de PA. Toto y cols.<sup>63</sup> no encontraron diferencias en un estudio de 87 pacientes con nefroesclerosis e insuficiencia renal (creatinina media 2,3 mg/dl) que fueron aleatorizados a un control convencional (media de PA 138/87 mmHg) o a un control estricto (media de PA 133/81 mmHg). Ambos grupos demostraron una progresión lenta y similar (0,46 mg/dl de aumento de creatinina sérica) en los 40 meses de seguimiento. Si embargo, es probable que el grado de control de la HTA conseguido en estos estudios no fuera suficiente para establecer una adecuada renoprotección. En el estudio multicéntrico «*Modification of Diet in Renal Disease*» (MDRD) se comprobó que la protección renal era más eficaz si el nivel de PA se reducía por debajo de 130/80 mmHg e incluso por debajo de 125/75 mmHg si existía proteinuria > 1 g/24 h<sup>64</sup>. No se han realizado, hasta ahora, trabajos para demostrar si con este excelente grado de control todos los agentes antihipertensivos serían igualmente eficaces<sup>65,66</sup>.

Los fármacos inhibidores de la ECA han mostrado un mayor efecto renoprotector tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en distintas nefropatías de origen no diabético. Dicha propiedad se ha relacionado con su mayor potencia antiproteinúrica derivada de su capacidad para frenar la síntesis de la angiotensina-II; éste péptido hormonal participa decisivamente en los mecanismos hemodinámicos (aumento de presión intraglomerular por producir una vasoconstricción más

**Tabla III.** Diferencias entre hipertensos esenciales con y sin nefroesclerosis\*

Variable	Nefroesclerosis (n = 87)	Grupo control (n = 693)	p
Edad (años)	69 ± 9	49 ± 13	< 0,001
Sexo masculino (%)	59	40	< 0,001
PA media (mmHg)	113 ± 12	120 ± 16	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	2,11 ± 0,8	0,96 ± 0,1	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	232 ± 45	222 ± 45	< 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	146 ± 57	120 ± 66	< 0,001
Cardiopatía isquémica (%)	16	2,7	< 0,001
ACV (%)	15	3,6	< 0,001
Arteriopatía periférica (%)	16	2,3	< 0,001

\*R. Marín y cols.<sup>51</sup>.

Datos expresados en media ± DE. PA: presión arterial. ACV: accidente cerebrovascular.

acentuada en la arteriola eferente) y no hemodinámicos (favorece la sobreexpresión del TGFβ<sub>1</sub>) de progresión de la insuficiencia renal<sup>67,68</sup>. No existen estudios diseñados específicamente para verificar si esta superior acción renoprotectora de los inhibidores de la ECA es también aplicable en los casos de nefroangioesclerosis. En el estudio de Maschio y cols.<sup>69</sup> no se encontraron diferencias significativas entre benacepril y placebo en el subgrupo de enfermos con nefroesclerosis. Sin embargo Ruggenenti y cols.<sup>70</sup> demostraron que el ramipril sí fue eficaz para diferir la progresión de la insuficiencia renal en el subgrupo de pacientes con nefroangioesclerosis, sobre todo si su proteinuria era mayor de 2 g/24 h.

En las fases iniciales de la enfermedad otros dos estudios han analizado la supuesta superioridad de los inhibidores de la ECA. Himmelmann y cols.<sup>71</sup> compararon la eficacia de cilazapril *versus* atenolol en 257 hipertensos esenciales. Tras tres años de seguimiento la tasa de descenso del filtrado glomerular fue menor con cilazapril pese a que la reducción de la PA fue similar con ambos agentes. Sin embargo, Aurell y cols.<sup>72</sup> no confirmaron este hallazgo en un estudio con 81 pacientes que comparó la eficacia de enalapril *versus* atenolol con un seguimiento de seis años. No es sorprendente esta dudosa eficacia de los inhibidores de la ECA pues la nefroesclerosis representa una forma de enfermedad renovascular intrarrenal que se asocia, al menos en una fase inicial, con una intensa vasoconstricción preglomerular por reducción de la luz en las arteriolas aferentes siendo poco importante el mecanismo de hipertensión glomerular<sup>73,74</sup>.

Los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina-II tienen un mecanismo de acción similar a los inhibidores de la ECA, con una supresión más completa del sistema renina-angiotensina, pero sin los efectos vasodilatadores de la bradikina. Algunos ensayos han demostrado un favorable efecto renoprotector<sup>75</sup>. La confirmación de su beneficio está pendiente de diversos ensayos en curso. Recientemente se ha sugerido que puede existir un refuerzo del efecto antiproteínico cuando se administran junto a los inhibidores de la ECA<sup>76,77</sup>, pero en pacientes con insuficiencia renal importante (creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl) esta asociación podría favorecer la hiperpotasemia y al menos inicialmente el deterioro del filtrado glomerular<sup>78</sup>.

Los fármacos antagonistas del calcio actúan dilatando preferentemente la arteriola aferente, lo que ha motivado que su utilidad como nefroprotectores sea polémica<sup>79,80</sup>. Recientemente, en el seno del estudio Syst-Eur (pacientes > de 60 años con HTA sistólica aislada) se verificó que el nitrendipino prevenía la aparición de proteinuria<sup>81</sup>. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiacem) atenúan el efecto

vasoconstrictor sobre la arteriola eferente de la angiotensina-II y quizá tengan una mayor eficacia antiproteínica<sup>65,82</sup>. Es muy probable que la asociación de inhibidores de la ECA y antagonistas del calcio tengan una utilidad complementaria y que junto a los diuréticos sean los agentes de elección cuando se precisan, circunstancia muy frecuente, dos o tres fármacos para el control de la HTA<sup>83</sup>. El papel de los alfa y beta-bloqueantes cardioselectivos sobre la hemodinámica renal suele ser poco relevante. Aunque han sido menos estudiados, su papel básico parece depender de su poder para reducir la hipertensión sistémica (tabla IV)<sup>84-86</sup>.

**Tabla IV.** Terapéutica en pacientes con HTA y nefroesclerosis

*Objetivo*

PA ≤ 130 / 80 mmHg. Con proteinuria > 1 g/24 h la reducción (si es tolerada) debería ser ≤ 125 / 75 mmHg.

*Medidas higiénico-dietéticas*

Restricción de sal (< 6 g/día) y de proteínas (1 g/kg peso/día). *Supresión del tabaco.*

*Control de la hipercolesterolemia (estatinas)*

Si LDL-colesterol ≥ 130 mg/dl o ≥ 100 mg/dl y patología vascular a otros niveles\*.

*Antiagregación plaquetaria*

Considerarla siempre (ácido acetil salicílico 75-100 mg/día) y sobre todo, si existe enfermedad aterosclerótica a otros niveles\*\*.

*Fármacos antihipertensivos*

No existen ensayos específicos sobre la eficacia de los diferentes agentes antihipertensivos. El hecho más importante es la reducción de la PA.

1. *Inhibidores de la ECA. ARAS-II:* Probablemente sean los agentes de elección con proteinuria ≥ 1 g/24 horas. Debe vigilarse en las dos primeras semanas la concentración de creatinina y potasio séricos y suspenderlos si elevación de la creatinina > 30% y/o K > 5,6 mEq/l. Con valores de creatinina > 1,4 mg/dl, un aumento en su concentración de hasta el 30%, que se estabiliza en los dos primeros meses puede ser predictivo de una mejor renoprotección\*\*\*. No usar con creatinina > 4-6 mg/dl. Utilizar ARAS-II si existe intolerancia a los inhibidores de la ECA.
2. *Diuréticos:* Refuerzan el efecto de los inhibidores de la ECA sobre todo cuando se sospecha sobrecarga de volumen. Con creatinina sérica > de 2 mg/dl (y/o aclaramiento ≤ 30 ml/min) deben usarse diuréticos de asa; la dosis necesaria guarda una relación inversa con el filtrado glomerular.
3. *Antagonistas del calcio:* Es probable que refuercen el efecto renoprotector de los inhibidores de la ECA, sobre todo los no dihidropiridínicos. Pueden emplearse en la primera etapa del tratamiento en pacientes con nefropatía isquémica asociada. *β-bloqueantes:* Son de elección en presencia de cardiopatía isquémica.
4. *Otros:* Con doxazosina y con los fármacos de acción central (moxonidina, clonidina) existe escasa experiencia. Pueden ser útiles en asociación múltiple en los casos de HTA resistente.

\*Ritz y cols.<sup>85</sup>. \*\*Lip GYH<sup>88</sup>. \*\*\*Bakris y cols.<sup>86</sup>.

ECA: enzima convertidora de la angiotensina. ARAS-II: antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina-II.

Los pacientes con nefroesclerosis en programa de tratamiento sustitutivo de la función renal tienen, con frecuencia, enfermedad vascular aterosclerótica a otros niveles y una menor supervivencia<sup>87,88</sup>.

## PREVENCIÓN

La nefroangioesclerosis está relacionada con el proceso de envejecimiento, hecho difícilmente prevenible pero, además, en muchas ocasiones forma parte de la patología orgánica aterosclerótica a otros niveles. Su detección temprana podría servir para corregir los factores que aceleran su progresión (HTA, dislipidemia, tabaquismo, etc.). Aunque no sea un marcador ideal, el método más sencillo para descubrir precozmente el deterioro funcional renal es la determinación periódica de la creatinina sérica<sup>89</sup>. En el estudio de Framingham se verificó que el 8-9% de la población tenía un nivel de creatinina sérica por encima del percentil 95 ( $\geq 1,5$  mg/dl en varones y  $\geq 1,4$  mg/dl en mujeres). Estos valores se correlacionaron directamente con la edad y con la presencia de diabetes y se asociaron con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>90</sup>. De igual forma, en varios estudios realizados en poblaciones con HTA esencial, se ha comprobado que un nivel de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl selecciona a un pequeño grupo de pacientes con mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica<sup>91-93</sup>. El abordaje terapéutico de estos pacientes debería ser más cuidadoso y similar al utilizado en dicho tipo de patologías<sup>94</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Luke RG: Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2271-2278, 1999.
2. Tracy RE, Ishii T: What is nephrosclerosis? Lessons from US, Japan and Mexico. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1357-1366, 2000.
3. Helmchen U: Effects of hypertension on renal vasculature and structure. En: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (ed.). *Oxford Textbook of Nephrology*. Oxford: Oxford University Press. p. 2075-2083, 1992.
4. Tracy RE: Blood pressure related separately to parenchymal fibrosis and vasculopathy of the kidney. *Am J Kidney Dis* 20: 124-131, 1992.
5. Sommers SC, Melamed J: Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 3: 583-587, 1990.
6. Textor SC, Canzanella VJ: Importance of blood pressure reduction for prevention of progression of renal disease. *Curr Hypertension Reports* 1: 423-430, 1999.
7. Edmunds E, Beevers DG, Lip GYH: What has happened to malignant hypertension? A disease no longer vanishing. *J Hum Hypertens* 14: 159-161, 2000.
8. Bauer JH, Reams CP, Zhen W: The aging hypertensive kidney: pathophysiology and therapeutic options. *Am J Med* 90 (Supl. 4B): 21S-27S, 1991.
9. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25: 207-221, 1995.
10. Caetano EP, Zatz R, Praxedes JN: The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis-how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant* 14: 288-290, 1999.
11. Bleyer AJ, Appel RG: Risk factors associated with hypertensive nephrosclerosis. *Nephron* 82: 193-198, 1999.
12. Howie AJ: Benign essential hypertension and kidney damage: a histopathologist's view. *J Hum Hypertens* 10: 691-694, 1996.
13. Ljungman S: The kidney as a target of hypertension. *Current Hypertension Reports* 1: 164-169, 1999.
14. Weisstuch JM, Dworkin LD: Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 41 (Supl. 36): S33-S37, 1992.
15. Luke RG: Essential hypertension: A renal disease? *Hypertension* 21: 380-390, 1993.
16. El-Nahas AM, Tamini N: The progression of chronic renal failure: a harmful quartet. *Q J Med* 92: 421-424, 1999.
17. Luño J, García de Vinuesa S: Factores de riesgo en el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal terminal, la epidemia del siglo XXI. *Nefrología* 21: 9-15, 2001.
18. Dworkin LD, Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 797-809, 1986.
19. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612-619, 1985.
20. Marín R, Gorostidi M: Nefroesclerosis. En: Hernando Avenadano L, Aljama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz, C, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S (ed.). *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Panamericana SA. p. 202-211, 1998.
21. Tracy ER, Strong JP, Newman III WP, Malcom GT, Oalman MC, Guzman MA: Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25 to 54 years. *Kidney Int* 49: 564-70; 1996.
22. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, y cols.: Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangioesclerosis. *Kidney Int* 53: 1743-1747, 1998.
23. Mallamaci F, Zuccalá C, Zoccali A, Testa A, Gaggi R, Spoto B, y cols.: The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangioesclerosis. *Am J Hypertens* 13: 433-437, 2000.
24. August P, Leventhal B, Suthanthiran M: Hypertension-induced organ damage in african-americans: transforming growth factor- $\beta$ 1 excess as a mechanism for increased prevalence. *Current Hypertension Report* 2: 184-191, 2000.
25. Suthanthiran M, Khanna A, Cukran D: Transforming growth factor  $\beta$ 1 hyperexpression in African American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 53: 639-644, 1998.
26. Peters H, Border WA, Noble NA: Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 54: 1570-1580, 1998.
27. Zucchelli P, Zuccalá A: Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S55-S59, 1998.
28. Manttari M, Tiula E, Aliskoski T, Manninen V: Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 26: 670-675, 1995.

29. Massy ZA, Khoa NT, Lacour B, Descamps-Latscha B, Khoa MN, Jungers J: Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2392-2397, 1999.
30. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 58: 293-301, 2000.
31. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260-269, 2001.
32. Regalado M, Yang S, Wesson DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 35: 687-694, 2000.
33. Ritz EB, Orth SR: Adverse effect of smoking of patients with primary hypertension. *Am J Kidney Dis* 35: 767-769, 2000.
34. Zucchelli P, Zuccalá A: Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 6): 2-5, 1995.
35. Vaderrábano F, Gómez-Campderá F, Jones EHP: Hypertension as cause of end-stage renal disease: Lessons from international registries. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S60-S66, 1998.
36. Alcázar JM, Rodicio JL: Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 36: 883-893, 2000.
37. Safian RD, Textor SC: Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 344: 431-442, 2001.
38. Scoble JE: Atherosclerotic nephropathy. *Kidney Int* 56: (Supl. 71): S106-S109, 1999.
39. Meyrier A, Hill GS, Simon P: Ischemic renal disease: new insights into old entities. *Kidney Int* 54: 2-13, 1998.
40. Perry HM, Miller J, Rossiter J y cols.: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 587-594, 1995.
41. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Forf CE, y cols.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.
42. Tomson CRV, Petersen K, Heagerty AM: Does treated essential hypertension result in renal impairment? A cohort study. *J Hum Hypertens* 5: 189-192, 1991.
43. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K: Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 49 (Supl. 55): S69-S71, 1996.
44. Aranda P, Ruilope LM, Marín R, Aljama P, Luque M: Estudio sobre la prevalencia de la insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. Estudio Laennec. *Nefrología* 25: 134-140, 1995.
45. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OV, Wilhelmsen: Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3084-3090, 1998.
46. Fogo A, Breyer JA, Smith CS, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA y cols.: Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in african americans: a report from the African American Study of Kidney disease (AASK) trial. *Kidney Int* 51: 244-252, 1997.
47. Rostand SG: Is renal failure caused by primary hypertension? Why does controversy continue? *Nephrol Dial Transplant* 13: 3007-3010, 1998.
48. Luft FC: Hypertensive nephrosclerosis, a cause of end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1515-1517, 2000.
49. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR: Inaccuracy of clinical phenotyping for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1801-1807, 2000.
50. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ: Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 23: 655-660, 1994.
51. Marín R, González E, Fernández-Vega F, Gómez E, Gorostidi M, Álvarez A: Hypertensive nephrosclerosis: clinical meaning and prognostic factors. *Kidney Int* 47: 273-274, 1995.
52. Wright JR, Duggal A, Thomas R, Reeve R, Roberts ISD, Kalra PA: Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 16: 765-770, 2001.
53. Scolari S, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movili E y cols.: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 36: 1089-1109, 2000.
54. Suresh M, Laboi P, Mantora H, Kalra PA: Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 631-636, 2000.
55. Dejana H, Eisen TD, Finkelstein FO: Revascularization of renal artery stenosis in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 36: 752-758, 2000.
56. Schmieder RE, Veelken R, Gatzka CD, Rüddel H, Schächinger H: Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. *J Hypertens* 13: 357-365, 1995.
57. Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy and etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23: 171-175, 1994.
58. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM: Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 16: 1325-1333, 1998.
59. Hebert LA: Renoprotective therapy: How good can it get? *Kidney Int* 57: 343-344, 2000.
60. Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351: 1331-1332, 1998.
61. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 320: 684-688, 1989.
62. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández JE, Moreno F, Martínez MA, Rodicio JL: Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 8: 525-531, 1990.
63. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA: Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 48: 851-859, 1995.
64. Peterson JC, Sharon A, Burkart JM for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD study. Study Group): Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
65. Del Vecchio L, Locatelli F: The renoprotective effect of combined antihypertensive drugs. *J Nephrol* 14: 7-14, 2001.
66. Weir MR: Preventing renal disease progression: Is it the drug or the blood pressure reduction, or both? *Current Hypertension Reports* 2: 497-499, 2000.
67. 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* 349: 1857-1863, 1997.
68. Remuzzi, G, Bertani T: Mechanisms of disease: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
69. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Maan JF, Motoledo M y cols.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.

70. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G: Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 35: 1155-1165, 2000.
71. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG y cols.: Long-term renal preservation in essential hypertension. Angiotensin converting enzyme inhibition is superior to b-blockade. *Am J Hypertens* 9: 850-853, 1996.
72. Aurell M, Bengtsson C, Björck: Enalapril versus metoprolol in primary hypertension: Effects on the glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2289-2294, 1997.
73. Ruilope LM, Barrios V, Volpe M: Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure. *J Hypertens* 18: 1545-1551, 2000.
74. Ruggenenti P, Remuzzi G: Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1900-1902, 2000.
75. Plum J, Buenten B, Nemeth R, Grabensee B: Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 9: 223-2234, 1998.
76. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF: Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertens* 18: 89-95, 2000.
77. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watss RW y cols.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321: 1440-1444, 2000.
78. Bakris GL, Siomos M, Richardson DJ, Janssen I, Bolton WK, Agarwal R, y cols.: ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 58: 2084-2092, 2000.
79. Maki DD, Louis TA, Kasiske BL: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073-1080, 1995.
80. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.
81. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH y cols.: Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 19: 511-519: 2001.
82. Bakris GL, Weir MR, De-Quattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor / calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54: 634-640, 1998.
83. Herbert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Landson-Wofford SE, Nahman NS, Rovin BH: Renoprotection: one or many therapies. *Kidney Int* 59: 1211-1226; 2001.
84. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC: Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 23: 3-9, 1994.
85. Ritz E, Bianchi G, London GM, Marcelli D, Massy ZA, Parfrey PS, y cols.: V. Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 123-151, 2000.
86. Bakris GL, Weir ML: Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevation in serum creatinine: is this a cause for concern. *Arch Intern Med* 160: 685-693, 2000.
87. Bleyer AJ, Chen R, D'Agostino RB, Appel RG: Clinical correlates of hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 31: 28-34, 1998.
88. Lip GYH, Edmuns E, Beevers DG: Should patients with hypertensive receive antithrombotic therapy? *J Intern Med* 249: 205-214, 2001.
89. Iseki K, Ikemiya Y, Fuliya K: Risks factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 51: 850-854, 1997.
90. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barret BJ, Parfrey PS, y cols.: Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels. The Framingham heart study. *Arch Intern Med* 159: 1785-1790, 1999.
91. Prieto MA, Marín R, Tranche S, Hevia E, Álvarez Cosmea A, López Fernández V, y cols.: ¿Es la creatinina sérica un marcador de riesgo cardiovascular? *Nefrología* 20 (Supl. 4): 14, 2000.
92. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, y cols.: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225, 2001.
93. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 161: 886-891, 2001.
94. Bolton WK, Kliger AS. Chronic renal insufficiency: current understandings and their implications. *Am J Kidney Dis* 36 (Supl. 3): S4-S12, 2000.