



CAPÍTULO 8

Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica

M. Gorostidi y R. Marín

El tratamiento antihipertensivo constituye la base del manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica (ERC) debido a que el control estricto de la presión arterial (PA) es probablemente la medida con el impacto más favorable en el pronóstico (Evidencia B).

Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son 1) reducir la PA, 2) frenar la progresión de la insuficiencia renal y 3) disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares (Evidencia C).

En la actualidad se entiende el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) asociada a la ERC como parte de una intervención multifactorial. En los últimos años diversas guías de actuación clínica y documentos de revisión han establecido la recomendación del manejo integral e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular y renal en el paciente con afectación renal. Esta estrategia de tratamiento multifactorial se encuadra en el contexto de las recomendaciones actuales sobre el manejo integral del riesgo cardiovascular (Evidencia C).

En la Tabla 47 se exponen los objetivos principales del tratamiento de la ERC. Y en la Tabla 48 los medios para conseguir estos objetivos. Las bases de la terapéutica de la ERC serán un control de la PA a niveles $< 130/80$ mm Hg y el uso de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (Evidencia B).

El paciente con ERC suele precisar de una polimedicación para su manejo apropiado. Los efectos adversos de los fármacos y las interacciones medicamentosas pueden ser más frecuentes en casos de insuficiencia renal, por lo que el control detallado de todos los aspectos del tratamiento será especialmente necesario.

Tabla 47. Objetivos para la nefroprotección y la prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica

- **Control de la presión arterial a $< 130/80$ mm Hg**
La mayoría de los pacientes necesitarán 2 o más fármacos antihipertensivos
El descenso de la presión arterial debe ser paulatino, sobre todo en ancianos, y debe descartarse hipotensión ortostática
- **Reducir la proteinuria a $< 0,5$ g/24 horas**
O cociente albúmina/creatinina < 200 mg/g o cociente proteínas/creatinina < 500 mg/g
Objetivo independiente del control de la presión arterial
- **En casos con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C $\leq 7\%$**
- **Cese del hábito tabáquico**
- **Control de la dislipemia: colesterol total < 175 mg/dl y LDLcolesterol < 100 mg/dl**
- **Antiagregación plaquetaria**

Tabla 48. Medidas de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal

Medidas no farmacológicas

Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (< 6 gr/día)
La dieta rica en potasio (HTA esencial) debe evitarse en insuficiencia renal
Control del exceso de peso
Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal moderada y avanzada
Ejercicio físico (al menos caminar a paso vivo 30-45 minutos 4 días por semana)

Reducir la presión arterial a < 130/80 mm Hg

Primer escalón: IECA o ARAII

Empezar por dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente hasta dosis medio-altas si son bien tolerados

Segundo escalón: Diurético

Diurético tiazídico a dosis bajas o medias (equivalentes a 12,5-25 mg de hidroclorotiazida) con función renal leve o moderadamente alterada (hasta creatinina 2,0 mg/dl o CCr/FG > 30 ml/min)
Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada
Valorar asociación de ambos tipos de diuréticos si hipervolemia

Tercer escalón: Antagonistas del calcio o β -bloqueantes

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se considerarán de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas)

Cuarto escalón: Antagonistas del calcio o β -bloqueantes si no se han usado antes, α -bloqueantes y agentes de acción central

En tercer y cuarto escalón valorar indicaciones especiales (Tabla 53)

Reducir la proteinuria a < 0,5 g/24 horas

Valorar asociación IECA y ARAII

Valorar un objetivo inferior de presión arterial < 125/75 mm Hg con proteinuria > 1 g/24 horas

Cese del hábito tabáquico

Valorar tratamiento sustitutivo y atención especializada antitabaco

En casos con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C \leq 7%

Insulina en estadios 4 y 5 de la ERC. Estadios 1-2 antidiabéticos orales. En estadio 3 puede usarse gliquidona (otras sulfonilureas pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinadionas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa

Control estricto de la dislipemia

Dieta adecuada. Estatinas

Antiagregación plaquetaria

Dosis bajas de aspirina incluso como prevención cardiovascular primaria

La presión arterial debe estar bien controlada

Considerar el uso de otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina

Considerar el uso de anticoagulantes orales en caso de fibrilación auricular crónica

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. Actualizada de la Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002⁵.

Bibliografía básica

1. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
2. Taal MW, Brenner BM : Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 38: 1365-1371, 2001.
3. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA): Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 19 (suppl 3):1-74, 2002.
4. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al: Adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Nefrología* 24: 312-328, 2004.
5. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (Suppl 1): S1-S290, 2004.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antihipertensivos constituyen la base del tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) debido a que el control estricto de la presión arterial (PA) es probablemente la medida terapéutica con el impacto más favorable en el pronóstico. Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son 1) reducir la PA, 2) frenar la progresión de la insuficiencia renal y 3) disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. En la mayoría de los estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en el pronóstico del paciente con ERC, la variable principal ha incluido aspectos relacionados con la evolución de la enfermedad renal, como la reducción de la excreción urinaria de albúmina o de proteínas, el retraso en el deterioro de la función renal y en el tiempo de llegada a un programa de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante. Sin embargo, y aunque los eventos cardiovasculares clásicos son la causa principal de morbimortalidad en estos pacientes, pocos estudios han aportado datos directos sobre el efecto en la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad renal.

INTERVENCIÓN INTEGRAL EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

En la actualidad se entiende el tratamiento de la HTA asociada a la ERC como parte de una intervención multifactorial. En los últimos años diversas guías de actuación clínica y documentos de revisión han establecido la recomendación del manejo integral e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular y renal en el paciente con afectación renal^{350,638-641}. En la Tabla 47 se exponen los objetivos principales del tratamiento de la ERC. Esta estrategia de tratamiento multifactorial se encuadra en el contexto de las recomendaciones actuales sobre el manejo integral del riesgo cardiovascular^{35,37}. Esta recomendación se ha basado, en general, en los beneficios observados en los ensayos clínicos que han analizado por separado la eficacia del manejo de cada factor. La publicación del estudio Steno-2, que ha comparado el efecto de una intervención multifactorial intensiva con el de una estrategia convencional en casos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, constituye la primera evidencia de la eficacia de este tipo de enfoque terapéutico. En el grupo de tratamiento intensivo los objetivos finales fueron: PA < 130/80 mm Hg, HbA1c < 6,5%, colesterol total < 175 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, recibir un fármaco IECA independientemente del nivel de PA y

recibir aspirina incluso como prevención primaria; en los últimos años se utilizaron fármacos ARaII cuando los IECA se consideraban contraindicados. La variable principal fue un compuesto de mortalidad cardiovascular y eventos vasculares coronarios, cerebrales o periféricos no letales. Durante el seguimiento de 7,8 años, el 44% de los pacientes del grupo de tratamiento convencional sufrió eventos cardiovasculares, mientras que este porcentaje fue del 24% en el grupo de manejo intensivo (figura 23)⁶⁴². Aunque los resultados de este estudio no se pueden extrapolar a todos los pacientes con ERC, esta estrategia constituye la base del tratamiento de esta enfermedad.

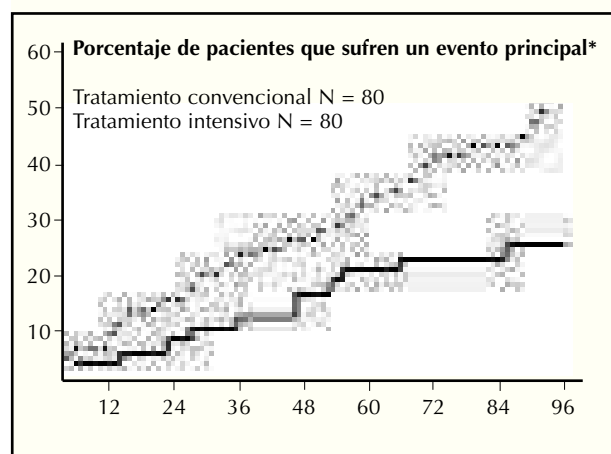


Fig. 23.—Intervención multifactorial en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria. Resultados principales del estudio Steno-2. Eventos incluidos en la variable principal: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, intervención coronaria, accidente cerebrovascular no fatal y amputación o cirugía por arteriopatía periférica.

Steno-2, Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Adaptada de Gæde y cols.⁶⁴²

EFFECTO DEL DESCENSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Mogensen y Parving describieron a principios de la década de 1980 que el inicio del tratamiento antihipertensivo clásico en pacientes con nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 producía una disminución de la albuminuria y un frenado en el deterioro de la función renal^{643,644}. Pettinger y cols. y los datos del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) demostraron posteriormente en otros tipos de enfermedad renal que el denominado control estricto de la PA ocasionaba un efecto beneficioso añadido^{645,646}. En el estudio MDRD se observó que los pacientes con insufi-

ciencia renal y proteinuria < 1 g/24 horas presentaron un ritmo de deterioro de función renal más lento que los pacientes con proteinuria de mayor grado. En los pacientes con proteinuria de > 1 g/24 horas el control de la PA a cifras inferiores a 125/75 mm Hg frenó el deterioro de la función renal de forma más eficaz. En los casos con proteinuria < 1 g/24 horas el mayor beneficio se obtuvo con cifras de PA < 130/80 mm Hg^{625,646}. Estos y otros estudios fueron analizados por Bakris y cols. en un documento de consenso de los grupos de trabajo de hipertensión y diabetes de la *National Kidney Foundation*. Este análisis se ilustra en la Figura 24, en la que se observa cómo la HTA no tratada en el paciente con insuficiencia renal se asocia con una pérdida de función renal > 10 ml/min/año, que el control estándar (140/90 mm Hg) reduce la pérdida de función a 5-6 ml/min/año y que el control a cifras < 130/85 mm Hg puede lograr una pérdida de función cercana a la observada en el envejecimiento normal⁶³⁸.

Un reciente meta-análisis del grupo *ACE Inhibition in Progressive Renal Disease* reevaluó la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la progresión de la ERC. Se analizaron datos de 1.860 pacientes de 52 años de edad media y se utilizó como definición de progresión de enfermedad renal la duplicación de la cifra de creatinina o la necesidad de tratamiento sustitutivo. El riesgo más bajo de progresión se observó con niveles de PA sistólica entre 110 y 119 mm Hg y una proteinuria menor 2 g/24 horas. Cuando se analizaron conjuntamente estas dos variables, PA sistólica y proteinuria, se observó un claro aumento del

riesgo ligado a la PA sistólica ≥ 130 mm Hg en los casos con proteinuria ≥ 1 g/24 horas pero no en los casos con proteinuria menor⁶⁴⁷.

Sin embargo, existen estudios con resultados neutros entre los grupos sometidos a un control estándar y a un control estricto de la PA. En el subgrupo de pacientes con nefropatía establecida del estudio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*, con pacientes con diabetes tipo 2, los casos sometidos a un control estricto de PA (media conseguida 132/78 mm Hg) presentaron el mismo grado de deterioro de función renal que los casos sometidos a un control convencional (media conseguida 138/86 mm Hg)⁶⁴⁸. En el estudio *African American Study of Kidney Disease* (AASK), que incluyó 1.094 pacientes de raza negra americana con nefroangioesclerosis, los casos sometidos a un control más ambicioso de PA (media conseguida 128/78 mm Hg) sufrieron un deterioro de función renal similar al de los pacientes del grupo control con un objetivo estándar (media conseguida 141/85 mm Hg)⁶⁰⁴.

Los estudios sobre los distintos aspectos del efecto del tratamiento antihipertensivo en la evolución de la enfermedad renal ofrecen resultados unánimes en cuanto al número de fármacos necesarios para conseguir un determinado grado de control. Cuando el objetivo de presión arterial es inferior a 140/90 mm Hg, en la mayoría de los casos será necesario más de un fármaco antihipertensivo. En los estudios con pacientes con insuficiencia renal, tanto de origen diabético como de causa no diabética, el número de fármacos antihipertensivos para conseguir un control < 130/80 mm Hg fue habitualmente superior a tres fármacos^{604,634,635,638,646,648}.

En resumen, el objetivo de PA para frenar la progresión de la enfermedad renal es una PA < 130/80 mm Hg. En casos con proteinuria ≥ 1 g/24 horas puede considerarse una intervención adicional para conseguir una PA < 125/75 mm Hg. Los estudios en los que se basan estas recomendaciones han incluido pacientes en edad adulta pero, en general, han excluido a pacientes de edad > 70 años. La aplicación de estos objetivos de PA a pacientes en edad adulta debe considerarse con un grado de recomendación A. La aplicación de objetivos estrictos de PA a pacientes de edad > 70 años debe ser valorada individualizadamente y considerarse con un grado de recomendación C.

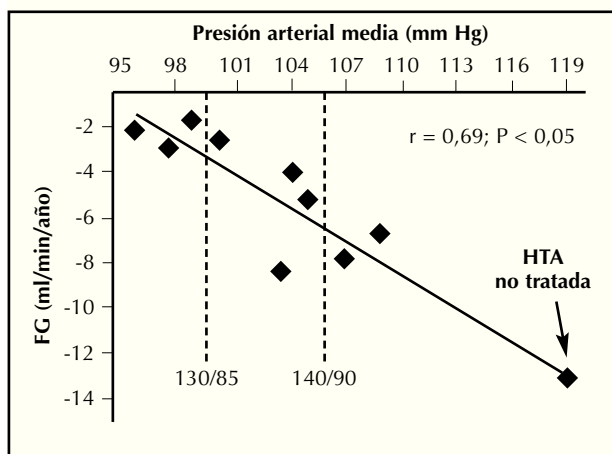


Fig. 24.—Correlación entre el grado de control de la presión arterial y la pérdida de filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal.

Resultados de 9 ensayos clínicos con pacientes con enfermedad renal diabética y no diabética.

FG, filtrado glomerular; HTA, hipertensión arterial.

Adaptada de Bakris y cols.⁶³⁸

EFFECTO DEL TIPO DE FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

El desarrollo de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina estableció en su día la hipótesis de que estos agentes conferirían una mayor nefropro-

Tabla 49. Principales estudios sobre protección renal mediante tratamiento con IECA

Estudio	Planteamiento	N	Resultados principales
Zucchelli y cols. 1992 ⁶⁵⁰	Captopril <i>versus</i> nifedipina retard	121	Protección renal similar
Lewis y cols. 1993 ⁶⁵¹	Captopril <i>versus</i> placebo	409	Protección renal mejor con captopril
Hannedouche y cols. 1994 ⁶⁵²	Enalapril <i>versus</i> β-bloqueante	100	Protección renal mejor con enalapril
Ihle y cols. 1996 ⁶⁵³	Enalapril <i>versus</i> placebo	70	Protección renal mejor con enalapril
Maschio y cols. (AIPRI), 1996 ⁶⁵⁴	Benazepril <i>versus</i> placebo	583	Protección renal mejor con benazepril
GISEN (REIN), 1997 ⁶⁵⁵	Ramipril <i>versus</i> placebo	352	Protección renal mejor con ramipril
Agodoa y cols. (AASK), 2001 ⁶⁰³	Ramipril <i>versus</i> amlodipino	1.094	Protección renal mejor con ramipril
Segura y cols. 2001 ⁶⁰⁵	IECA <i>versus</i> no IECA	295	Protección renal mejor con IECA
Marín y cols. (ESPIRAL), 2001 ⁶⁵⁶	Fosinopril <i>versus</i> nifedipino OROS	241	Protección renal mejor con fosinopril

IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

tección debido a unas acciones hemodinámicas y tróficas intrarrenales específicas. Los efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina se expondrán con detalle en el capítulo 9.

Los primeros estudios con fármacos IECA en pacientes con ERC, como el llevado a cabo por Ruilope y cols., demostraron su eficacia en este campo⁶⁴⁹. Desde entonces, se han ido publicando ensayos que han evaluado la protección renal con estos agentes. Los estudios de mayor impacto se exponen en la Tabla 49^{603,605,650-656}. Los resultados, en general, son favorables al tratamiento con IECA, hecho que también se ha comprobado en los metaanálisis que han evaluado conjuntamente estos ensayos clínicos^{647,657,658}.

Posteriormente se desarrollaron los ARAlI con un perfil de actuación renal en la línea de los fármacos IECA. En el estudio IRMA2 (*Irbesartan in patients with type II diabetes and MicroAlbuminuria*) se demostró que irbesartán a dosis altas (300 mg/día) fue eficaz en

prevenir el desarrollo de nefropatía establecida en pacientes con diabetes tipo 2, HTA y microalbuminuria. Además, en el grupo que recibió el ARAlI un porcentaje más alto presentó una regresión hacia la normoalbuminuria⁶²². En los estudios IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) y RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) se demostró la eficacia de los ARAlI, irbesartán y losartán respectivamente, en el tratamiento de la nefropatía establecida en casos de diabetes tipo 2. Los pacientes que recibieron un ARAlI presentaron una reducción del riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal, necesidad de diálisis-trasplante o de muerte^{634,635}. El estudio MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*) ofrece resultados similares a los del IRMA2 con el dato añadido de que la prevención de la nefropatía se observó también en pacientes normotensos⁶⁵⁹. En el estudio GLOMERULAAR, llevado a cabo en España

Tabla 50. Estudios sobre protección renal mediante tratamiento con ARAlI

Estudio	Planteamiento	Resultados principales
Parving y cols. (IRMA2), 2001 ⁶²²	Irbesartán 150 mg o 300 mg/día <i>versus</i> placebo en diabéticos tipo 2 con HTA y microalbuminuria	Favorables al ARAlI a dosis altas
Lewis y cols. (IDNT), 2001 ⁶³⁵	Irbesartán hasta 300 mg/día <i>versus</i> amlodipino <i>versus</i> otros no-ARAlI no-IECA no-calcioantagonistas en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida	Favorables al ARAlI
Brenner y cols. (RENAAL), 2001 ⁶³⁴	Losartán hasta 100 mg/día <i>versus</i> otros no-ARAlI no-IECA en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida	Favorables al ARAlI
Viberti y cols. (MARVAL), 2002 ⁶⁵⁹	Valsartán hasta 160 mg/día <i>versus</i> placebo en diabéticos tipo 2 con o sin HTA	Favorables al ARAlI
Praga y cols. (GLOMERULAAR) ⁶⁶⁰	Losartán hasta 100 mg/día <i>versus</i> amlodipino en pacientes con enfermedad renal proteinúrica no diabética	Favorables al ARAlI

ARA II, antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

con pacientes diagnosticados de nefropatía no diabética, losartán ofreció una reducción de la proteinuria superior al 50%, mientras que la observada con amlodipino fue del 10,1%⁶⁶⁰. Estos estudios se resumen en la Tabla 50.

La posible nefroprotección añadida de la combinación de IECA y ARAII se está evaluando, en general, mediante el análisis de su efecto sobre la proteinuria, variable de eficacia intermedia. En la mayoría de los estudios llevados a cabo con pacientes con HTA o normotensos y con distintas nefropatías se observa una mayor reducción de la proteinuria con la asociación pero acompañada de una mayor reducción de la PA. Sólo en algunos trabajos se describe este mayor efecto sobre la proteinuria a igualdad de control de cifras de PA. Recientemente se ha publicado el estudio COOPERATE, que comunica que los pacientes con insuficiencia renal de etiología no diabética que recibieron la asociación de losartán con trandolapril presentaron una menor incidencia de las variables del objetivo principal (duplicación de la creatinina sérica o necesidad de diálisis o trasplante renal) que los pacientes que recibieron uno de los dos fármacos por separado junto con otros agentes antihipertensivos para conseguir un control estricto y similar de la PA (Figura 25)⁶⁶¹.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La mayoría de los estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la ERC han evaluado

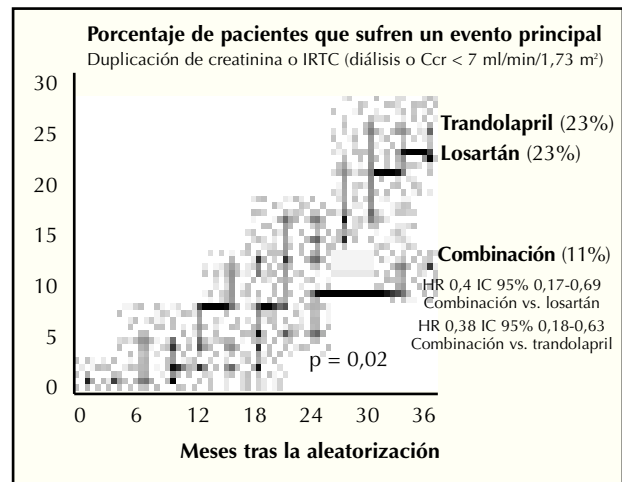


Fig. 25.—Figura 3. Resultados principales del estudio COOPERATE: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease.

Adaptada de Nakao y cols.⁶⁶¹

como variables principales parámetros de eficacia sobre el pronóstico renal como la microalbuminuria, la proteinuria o la progresión de la insuficiencia renal. En algunos estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la morbimortalidad cardiovascular se han llevado a cabo análisis *post hoc* sobre el pronóstico en el subgrupo de pacientes que tenían enfermedad renal. A su vez, en algunos estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la ERC se han evaluado entre las variables secundarias el impacto del tratamiento en la enfermedad cardiovascular. En general, no se han detectado diferencias entre el efecto de distin-

Tabla 51. Definiciones de enfermedad renal, indicaciones farmacológicas establecidas y posibles y objetivos de control en las principales guías sobre el manejo de la hipertensión arterial

Definición	Indicaciones especiales	Objetivos de control
SEH-LELHA 2002 ⁵⁵⁰ Como "lesión de órgano diana", proteinuria y aumento de la creatinina sérica entre 1,2 y 2,0 mg/dl Como "trastorno clínico asociado", nefropatía diabética (cualquier estadio) e insuficiencia renal de etiología no diabética con creatinina sérica > 2,0 mg/dl	IECA en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 ARAII en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 IECA o ARAII en proteinuria y en nefropatía no diabética	PA < 130/80 mm Hg PA < 125/75 mm Hg en casos con proteinuria > 1 g/24 h
JNC-7 2003 ^{13,205} Como "factor de riesgo" y como "enfermedad de órgano diana", enfermedad renal crónica definida por un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min o por una albuminuria >300 mg/24 o >200 mg/g de creatinina Como "factor de riesgo", microalbuminuria definida por un índice albúmina/creatinina entre 30 y 200 mg/g	IECA o ARAII La mayoría de pacientes necesitarán más de un fármaco Diurético, en general de asa, como segundo fármaco	PA < 130/80 mm Hg

Continúa ►►

►► *Continuación (Tabla 51)*

Definición	Indicaciones especiales	Objetivos de control
<p>ESH-ESC 2003²⁰⁶ Como "lesión de órgano diana", aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) o microalbuminuria (30-300 mg/24 h o índice albúmina/creatinina \geq 22 mg/g en varones o \geq 31 mg/g en mujeres) Como "condición clínica asociada", enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una proteinuria > 300 mg/24 h</p>	<p>IECA en nefropatía no diabética, en pacientes con proteinuria y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 ARAll en pacientes con proteinuria y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 La mayoría de pacientes necesitarán más de un fármaco Diurético como segundo fármaco, de asa si creatinina > 2 mg/dl No hay referencia concreta en el manejo de la microalbuminuria en el paciente no diabético</p>	<p>PA < 130/80 mm Hg PA < 125/75 mm Hg en casos con proteinuria > 1 g/24 h</p>
<p>WHO/ISH 2003³³ Como "lesión de órgano diana", microalbuminuria (20-300 mg/24 h) Como "condición clínica asociada", enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una albuminuria > 300 mg/24 h</p>	<p>IECA en nefropatía no diabética y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 ARAll en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 No hay referencia concreta en el manejo de la microalbuminuria en el paciente no diabético</p>	<p>PA < 130/80 mm Hg</p>
<p>ADA 2004^{663,664} Definición clásica de los estadios de la nefropatía diabética</p>	<p>IECA en diabetes tipo 1 con cualquier grado de nefropatía ARAll en diabetes tipo 2 con cualquier grado de nefropatía</p>	<p>PA < 130/80 mm Hg</p>
<p>Canadian Hypertension Society 2004^{665,666} Como "daño de órgano diana", "nefropatía hipertensiva", aclaramiento de creatinina < 1ml/s</p>	<p>IECA, con diurético como tratamiento adicional ARAll si intolerancia a IECA</p>	<p>PA < 130/80 mm Hg PA < 125/75 mm Hg en casos con proteinuria > 1 g/24 h</p>
<p>British Hypertension Society 2004^{34,667} Como "complicaciones de la hipertensión o daño de órgano diana", proteinuria y deterioro renal o creatinina sérica elevada</p>	<p>IECA en nefropatía por diabetes tipo 1 y ARAll en nefropatía por diabetes tipo 2 como indicaciones establecidas IECA o ARAll en enfermedad renal crónica y proteinuria como indicaciones posibles</p>	<p>PA < 130/80 mm Hg</p>

ADA, American Diabetes Association; ARAll, antagonista de los receptores de la angiotensina II; ESH-ESC, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; JNC-7, 7º informe del Joint National Committee; PA, presión arterial; WHO/ISH, World Health Organization / International Society of Hypertension; SEH-LELHA, Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

tas actitudes terapéuticas en el paciente con ERC con respecto al observado en el paciente sin ERC, ni se han objetivado diferencias entre uno u otro tipo de tratamiento en el pronóstico cardiovascular en estos pacientes^{7,662}.

Sin embargo, el pronóstico cardiovascular del paciente con ERC es muy distinto al de los casos sin anomalías en la función renal. El peor pronóstico car-

diovascular y vital del paciente con ERC ha llevado a la consideración de estos casos como situaciones de alto riesgo cardiovascular, como se ha descrito en el capítulo 4, y a proponer que estos pacientes son subsidiarios de un manejo terapéutico en el nivel de la prevención cardiovascular secundaria²⁴.

Los objetivos del tratamiento para frenar la progresión de la ERC y para la prevención cardiovascular son

Tabla 52. Indicaciones preferentes de fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica y objetivos de control según la guía K/DOQI 2004 sobre hipertensión y fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica²⁹

Situación a tratar	Indicación preferente	Objetivo de control	Grado de recomendación
Nefropatía incipiente* secundaria a diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con PA ≥ 130/80 mm Hg	IECA o ARaII [†]	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía incipiente* secundaria a diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con PA < 130/80 mm Hg	IECA o ARaII [†]		A
Nefropatía establecida [‡] secundaria a diabetes tipo 1 y presión arterial ≥ 130/80 mm Hg	IECA [†]	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía establecida [‡] secundaria a diabetes tipo 2 y presión arterial ≥ 130/80 mm Hg	ARaII [†]	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía no diabética con presión arterial ≥ 130/80 mm Hg e índice proteínas/creatinina en orina ≥ 200 mg/g	IECA o ARaII [†]	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía no diabética con presión arterial < 130/80 mm Hg e índice proteínas/creatinina en orina ≥ 200 mg/g	IECA o ARaII [†]		C
Nefropatía no diabética con índice proteínas/creatinina en orina < 200 mg/g	Ninguna preferencia	PA < 130/80 mm Hg	

ARaII, antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; K/DOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; PA, presión arterial.
 * Nefropatía diabética incipiente: microalbuminuria, índice albúmina/creatinina 30-300 mg/g.
 † Nefropatía diabética establecida: proteinuria, índice albúmina/creatinina > 300 mg/g, o insuficiencia renal.
 ‡ IECA y ARaII deben utilizarse a dosis medias o altas.

paralelos (Tabla 47). En la Tabla 51 se exponen las definiciones de enfermedad renal, indicaciones farmacológicas y objetivos de control en las principales guías sobre el manejo de la HTA^{13,33,34,205,206,550,663-667}. En la Tabla

52 se exponen las indicaciones preferentes de fármacos antihipertensivos en la ERC, objetivos de control y grados de recomendación según la guía K/DOQI 2004 sobre HTA y fármacos antihipertensivos en la ERC²⁹.

Tabla 53. Indicaciones y contraindicaciones de fármacos diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas y alfabloqueantes

	Indicación evidente	Indicación posible	Contraindicación evidente	Contraindicación posible
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Edad avanzada	Diabetes, osteoporosis	Gota	Dislipemia* Varón con actividad sexual
Betabloqueantes	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca [†] Taquiarritmias	Migraña, hipertiroidismo Fibrilación auricular Temblor esencial	Asma bronquial EPOC Bloqueo AV grados 2-3 Depresión	Arteriopatía periférica Deportistas Actividad física importante Dislipemia
Calcioantagonistas	HTA sistólica aislada [†] Edad avanzada [†] Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Fibrilación auricular [§]	Bloqueo AV grados 2-3 [§]	Insuficiencia cardíaca [§]
Alfabloqueantes	Hiperplasia benigna de próstata	Dislipemia		Hipotensión ortostática

AV, auriculoventricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión arterial.
 Tomada de la Guía SEH-LELHA 2002²⁵⁰
 * Para dosis altas.
 † Carvedilol, bisoprolol y metoprolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas e ir aumentándolas lentamente con estrecha monitorización clínica.
 § Calcioantagonistas dihidropiridínicos.
 ¶ Verapamil y diltiazem.

Tabla 54. Fármacos antihipertensivos: rangos e intervalos de dosis

DIURÉTICOS		
	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (horas)
<i>Diuréticos tiazídicos</i>		
Clortalidona	12,5-50	24-48
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
<i>Diuréticos de asa</i>		
Furosemida	40-240	8-12
Torasemida	2,5-20	12-24
<i>Diuréticos distales</i>		
Amiloride	2,5-5	24
Espironolactona	25-100	12-24
Triamterene	25-100	12-24
BETABLOQUEANTES		
<i>Betabloqueantes</i>		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-10	24
Carteolol	2,5-10	24
Metoprolol	50-200	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12
<i>Alfa-Betabloqueantes</i>		
Carvedilol	12,5-50	12
Labetalol	200-1.200	8-12
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
<i>Dihidropiridínicos</i>		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
<i>No dihidropiridínicos</i>		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24
IECA Y ARAII		
<i>IECA</i>		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	12-24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Quinapril	5-80	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24

►► Continuación (Tabla 54)

IECA Y ARAII		
<i>ARAII</i>		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1.200	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
OTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS		
<i>Alfabloqueantes</i>		
Doxazosina	1-16	12-24
Prazosina	1-15	12
Terazosina	1-20	12-24
Urapidil *	60-180	12
<i>Fármacos de acción central</i>		
Alfametildopa	500-2.000	8-12
Clonidina	0,3-1,2	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
<i>Vasodilatadores arteriales</i>		
Hidralacina	50-300	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

ARAII, antagonista de los receptores de la angiotensina; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

* Urapidil es un antagonista α_1 , α_2 y de receptores de 5-hidroxitriptamina. Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.

En la Tabla 48 figuran las recomendaciones de la presente guía para conseguir los objetivos de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con ERC. Como se ha comentado, en la mayoría de las ocasiones será preciso utilizar una combinación de 2 o más fármacos para conseguir el objetivo de un control de la PA. En la Tabla 53 se exponen las indicaciones especiales y contraindicaciones de los fármacos antihipertensivos de segundo, tercer y cuarto escalón en el tratamiento del paciente con ERC. En ocasiones puede plantearse una disyuntiva entre los fármacos a utilizar en el esquema de protección renal y los fármacos indicados en la prevención cardiovascular, especialmente secundaria, por lo que será preciso una individualización concreta del tratamiento.

En la Tabla 54 figuran los fármacos antihipertensivos comercializados en España, las dosis y los periodos de administración.

Continúa ►►

Tabla 55. Efectos secundarios específicos de clase de los fármacos antihipertensivos. Precauciones

	Efectos secundarios	Precauciones
Diuréticos *	Hipopotasemia, hiperuricemia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, deshidratación, dislipemia, intolerancia a la glucosa, impotencia	Evitar su uso a dosis altas* Ver Tablas 53 y 56
Betabloqueantes	Hiperpotasemia (ahorradores de potasio) Bradycardia, astenia, frialdad de extremidades, broncoconstricción, dislipemia, intolerancia a la glucosa	En insuficiencia cardíaca deben iniciarse con dosis mínimas y monitorización clínica estrecha antes de aumentar la dosis, pues pueden agravar la enfermedad No deben suspenderse de forma brusca
Calcioantagonistas	Edemas en extremidades inferiores, cefalea, taquicardia, palpitaciones, sofocos, enrojecimiento facial, nicturia Estreñimiento y bradicardia con verapamil	Evitar el uso de preparados de acción corta Por su efecto bradicardizante, verapamil, y probablemente también diltiazem, no deben usarse conjuntamente con betabloqueantes
IECA	Tos (5-20%), hiperpotasemia, deterioro agudo de función renal, hipotensión de primera dosis en pacientes con depleción de volumen, rash, disgeusia, edema angioneurótico	Ver Tabla 56 Precaución en pacientes con claudicación intermitente por la posible coincidencia con estenosis de arterias renales En pacientes con depleción de volumen corregirla antes
ARAI	Similares a IECA salvo la tos	Similares a IECA
Alfabloqueantes	Hipotensión de primera dosis Hipotensión ortostática	Administrar la primera dosis al acostarse En pacientes de edad avanzada y diabéticos descartar hipotensión ortostática

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

* La mayoría de los efectos secundarios de los diuréticos se han descrito con el uso de dosis altas; con el uso de las dosis recomendadas en la actualidad, equivalentes a un máximo de 25 mg/día de hidroclorotiazida, la incidencia de efectos secundarios es mínima.

Tabla 56. Precauciones en el uso de fármacos IECA, ARAII o diuréticos en pacientes con enfermedad renal crónica

IECA y ARAII están contraindicados en el embarazo y en casos de estenosis bilateral de arterias renal. En pacientes que hayan tenido edema angioneurótico con IECA, deben extremarse las precauciones con los ARA II.

Control de presión arterial, creatinina y potasio séricos antes de iniciar el tratamiento y a las 2 semanas del inicio del tratamiento o de un aumento de dosis

Existe un mayor riesgo de deterioro de función renal e hiperpotasemia en las siguientes situaciones:

- presión arterial sistólica < 120 mm Hg
- aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²
- potasio sérico > 4,5 mEq/L (para uso de IECA o ARAII)
- potasio sérico ≤ 4,0 mEq/L (para uso de diuréticos)

Extremar las precauciones con el uso de tratamientos concomitantes que puedan causar hiperpotasemia

- suplementos de potasio
- antiinflamatorios no esteroideos
- inhibidores de la COX 2
- diuréticos ahorradores de potasio
- ciclosporina y tacrolimus
- β-bloqueantes, trimetoprim, heparina, ketoconazol y pentamidina

Tratar la hiperpotasemia con diuréticos de asa

Continuar el tratamiento con IECA o ARAII con potasio sérico ≤ 5,6 mEq/l

- Con cifras de 5,5-5,6 mEq/l, corregir la hiperpotasemia con diuréticos de asa y corregir la acidosis metabólica, si estuviera presente, con bicarbonato.

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; COX, ciclooxigenasa; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

PRECAUCIONES EN EL USO DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con ERC, especialmente aquellos con insuficiencia renal, presentan un riesgo de complicaciones derivadas del uso de fármacos antihipertensivos más elevado que los pacientes sin ERC. Las precauciones habituales en la utilización de estos fármacos, expuestas en la Tabla 55, deberán extremarse en los casos con ERC. El inicio de un tratamiento con IECA, con ARAII o con diuréticos puede ocasionar un deterioro agudo o subagudo de función renal o alteraciones hidroelectrolíticas por lo que su uso debe estar sometido a un control especial (Tabla 56)^{29,550,668}. En ocasiones se observan elevaciones de la creatinina inferiores al 30-35% que, por un lado, obligan a estrechar el control de la situación pero, por otro lado, pueden ser el preludio de una respuesta nefroprotectora especialmente favorable⁶⁶⁹.