

# Tratamiento de la hipertensión arterial en presencia de enfermedad renal crónica

Antonio Méndez Durán<sup>a</sup>



## RESUMEN

La mejoría en la sobrevida también ofrece una mayor posibilidad de padecer enfermedades crónicas degenerativas entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (HTA). La enfermedad renal crónica (ERC) actualmente constituye una pandemia y la HTA está presente en prácticamente todos los estadios de la ERC, el descontrol hipertensivo y la necesidad de ingerir más fármacos para obtener valores tensionales adecuados se hace más evidente a medida que progres a el estadio de la enfermedad. El enfermo renal presenta HTA de difícil control, en él se conjugan la activación adrenérgica, activación del sistema nervioso renina angiotensina aldosterona, la retención hídrica y mecanismos vasculares. El tratamiento antihipertensivo vigente en presencia de daño renal se enfoca a disminuir las cifras de presión arterial, disminuir el riesgo cardiovascular y brindar renoprotección; los antagonistas de receptores de angiotensina han demostrado ser la terapia farmacológica de elección independientemente de la enfermedad subyacente y del grado de proteinuria, la combinación con IECA no resulta en un mayor beneficio y si en efectos adversos graves como hipercalemia, inclusive

potencialmente letales que incluyen síndrome de muerte súbita. El tratamiento de la HTA en la ERC deberá ir más allá de sólo la reducción de cifras de presión arterial, al considerar que en estos pacientes el riesgo cardiovascular se encuentra muy incrementado y el enlentecimiento de la progresión del daño renal es imperativo.

**Palabras clave:** hipertensión, enfermedad renal crónica, antagonistas de receptores de angiotensina, cardiovascular risk.

## Treatment of hypertension in CKD patient

### ABSTRACT

Improvement in survival involves a greater possibility of developing chronic degenerative diseases among which diabetes mellitus and hypertension stand out. Chronic kidney disease (CKD) is now a pandemic and hypertension is present in virtually all stages of CKD, the uncontrolled hypertension and the need to ingest more drugs to have adequate blood pressure values becomes more evident as disease stage progresses. Renal patients have high blood pressure difficult to control, and combine adrenergic activation, activation of the renin angiotensin aldosterone nervous system, water retention and vascular mechanisms. Current antihypertensive treatment when kidney damage is present focuses on reducing blood pressure, reducing cardiovascular risk and providing renoprotection; angiotensin receptor antagonists have been proven to be the pharmacological therapy of

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología. Hospital General Regional N.º 25. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Correo electrónico: amd740522@hotmail.com

Recibido: 02-febrero-2012. Aceptado: 28-febrero-2013.

choice regardless of the underlying disease and the degree of proteinuria, the combination with ACEI does not result in a greater benefit but do produce serious adverse effects such as hyperkalemia, and even potentially lethal damage, including sudden death syndrome. Treatment of hypertension in CKD must go beyond just reducing blood pressure, considering that cardiovascular risk is greatly increased in these patients and that slowing the progression of kidney damage is imperative.

**Key words:** arterial hypertension, chronic kidney disease, angiotensin receptors antagonists, cardiovascular risk.

## INTRODUCCIÓN

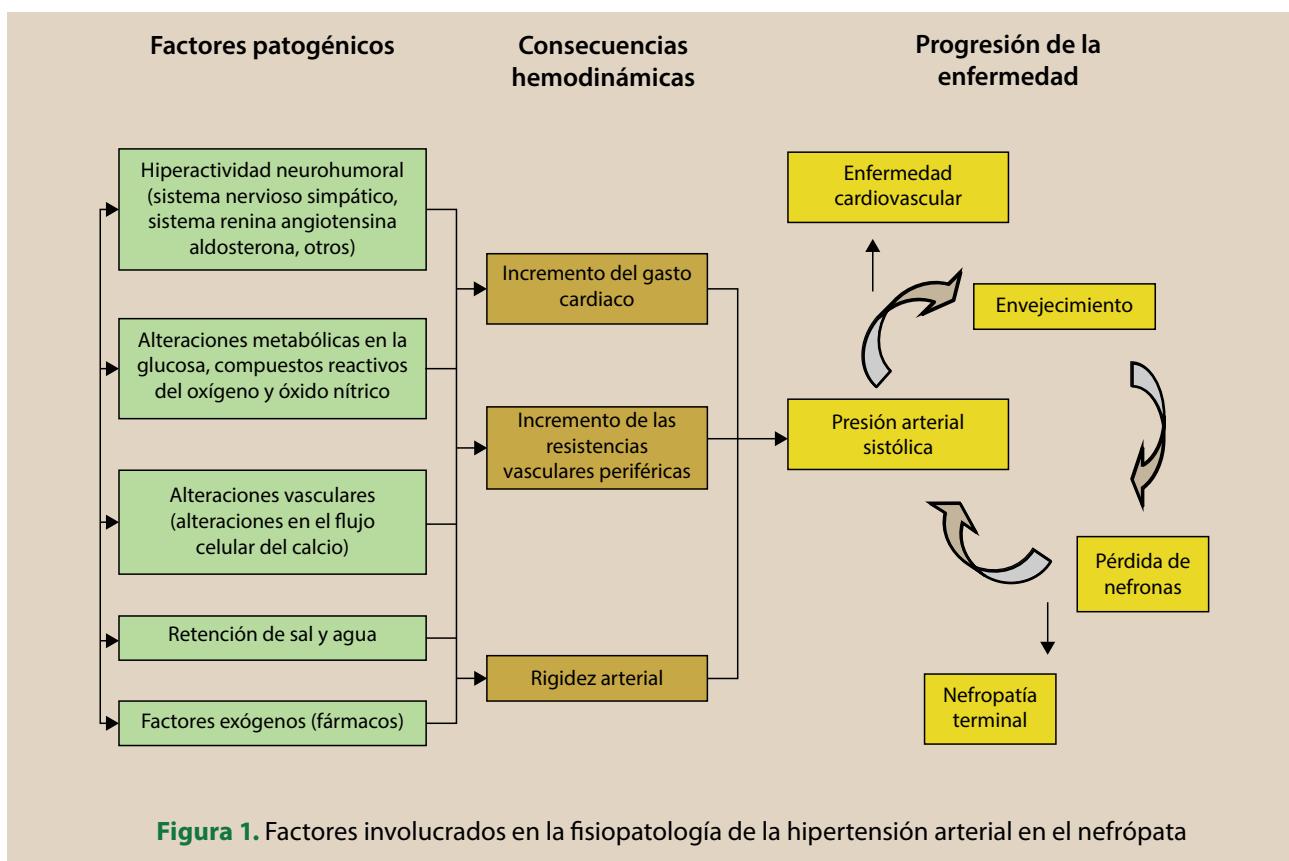
La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública en México y el mundo, presenta una incidencia y prevalencia incrementadas debido, principalmente, al envejecimiento de la población y la presencia de complicaciones tardías que pueden observarse en pacientes que padecen enfermedades crónico-degenerativas principalmente diabetes e hipertensión arterial (HTA), estas pueden ser condicionantes o agravantes del daño renal y consecuentemente conllevan en la cronicidad al empleo de tratamientos de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal). En México alrededor del 50% de los pacientes en terapias dialíticas tienen el antecedente de diabetes y el 19% de HTA<sup>1</sup>.

La enfermedad renal (ER) es un trastorno patológico de evolución lenta y progresiva que se caracteriza por presentar disminución de la función renal, lo cual está determinado por la entidad nosológica causal y los factores asociados al daño renal, las determinantes de la progresión incluyen la actividad del proceso primario, adaptaciones intrarrenales y de mediadores locales y sistémicos, en estos últimos la HTA sistémica y glomerular, la proteinuria, alteraciones de la glucosa y lípidos, la anemia, el género, raza y tabaquismo, son factores que se combinan magnificando la expresión del daño<sup>2</sup>; el ácido úrico es un factor que juega un papel importante en el desarrollo y empeoramiento de la HTA y de la ER, muestra una relación directa con los mediadores de la inflamación sistémica, el daño endotelial y con el deterioro de la función renal<sup>3</sup>.

**La enfermedad renal (ER) es un trastorno patológico de evolución lenta y progresiva que se caracteriza por presentar disminución de la función renal, lo cual está determinado por la entidad nosológica causal y los factores asociados al daño renal, las determinantes de la progresión incluyen la actividad del proceso primario, adaptaciones intrarrenales y de mediadores locales y sistémicos, en estos últimos la HTA sistémica y glomerular, la proteinuria, alteraciones de la glucosa y lípidos, la anemia, el género, raza y tabaquismo, son factores que se combinan magnificando la expresión del daño.**

La fisiopatología de la nefropatía hipertensiva se explica por diversos mecanismos que se conjugan, por un lado, precipitando la aparición de HTA, y por otro, acelerando el deterioro de la función renal, destaca a nivel intrínseco renal el incremento en la presión arterial que afecta la microvasculatura renal-glomerular debido a una vasoconstricción preglomerular sostenida que se transmite al glomérulo, en donde los mecanismos regulatorios se encuentran alterados y disminuidos permitiendo el incremento de la presión hidrostática, la hiperfiltración, proteinuria y el daño glomerular, lo cual ocurre en presencia o no de diabetes; por otra parte, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que ocurre de forma proporcional al deterioro de la función renal y la disfunción endotelial que ocurre en todos los estadios de la enfermedad<sup>4</sup>.

El trastorno hipertensivo que presenta el enfermo renal crónico manifiesta un comportamiento distinto al observado en el no nefrópata, el primero generalmente presenta HTA de difícil control y requiere de 2 o más medicamentos antihipertensivos para alcanzar cifras < 130/80 mmHg, lo cual está dado por alteraciones intrínsecas propiamente deri-

**Figura 1.** Factores involucrados en la fisiopatología de la hipertensión arterial en el nefrópata

vadas del SRRA, tal descontrol hipertensivo es aún mayor en estadios avanzados de la ER, en donde, además, la retención hidrosalina e hipervolemia se conjugan con los mecanismos ya descritos. Estos procesos fisiopatológicos hacen del nefrópata un paciente de difícil control hipertensivo así como la terapéutica ser un tanto especial, ya que habrá que dar un manejo distinto según el estadio de la ERC que se curse<sup>4</sup>.

### REDUCCIÓN DE LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL

La mayor reducción de cifras tensionales no siempre produce mayor beneficio. Algunos metaanálisis que incluyen más de 1.5 millones de sujetos han demostrado una relación directamente proporcional de la presión arterial con la incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte; sin embargo, no hay evidencia de que una mayor disminución de la presión

arterial (115/75 mmHg) disminuya más el riesgo y sí pueda presentarse el fenómeno llamado “punto J”, que puede aparecer en población de edad avanzada que presenta enfermedad diastólica y en pacientes con enfermedad arterial coronaria, características que generalmente también presentan los enfermos renales crónicos y que no puede ser generalizado al resto de la población. La HTA también guarda una relación directa con el desarrollo de enfermedad renal futura, e indica mayor progresión del daño, sobre todo en pacientes con proteinuria, los estudios más recientes indican que por cada disminución de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD), disminuye el riesgo de un evento cardiovascular hasta en un 50%<sup>5</sup>; cifras de 135/85 mmHg incrementan el riesgo de mortalidad cardiovascular 2 veces; 155/95 mmHg, 4 veces, y con valores de 175/105 mmHg, hasta 8 veces<sup>6</sup>.

## LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ENFERMO RENAL CRÓNICO

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos del estudio Framingham en población adulta con HTA no explican el aumento de riesgo cardiovascular de los pacientes en diálisis; en este tipo de pacientes se superponen una gran diversidad de factores que se han agrupado en: factores clásicos, factores específicos de la uremia y factores relacionados con diálisis (**figura 1**).

En México las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>7,8</sup> mientras que el registro español del año 2002 reportó 30 a 40%, y en Estados Unidos de América, en el año 2000, por lo menos un 50% de las muertes se atribuyeron a causa cardiovascular.

En pacientes con diálisis existen tres formas de enfermedad cardiovascular altamente prevalentes, la hipertrofia ventricular izquierda, la ateroesclerosis y la arterioesclerosis o enfermedad de vasos grandes<sup>9</sup>. Por otra parte, el deterioro de la función renal se relaciona directamente con el incremento del riesgo de mortalidad general; la función renal residual mayor de 60 ml/min presenta un incremento del riesgo de 0.76; de 45 a 59 ml/min, de 1.08; de 30 a 44 ml/min, de 4.76; de 15 a 29 ml/min, de 11.36, y < 15 ml/min, de 14.14<sup>10</sup>.

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIÁLISIS<sup>9</sup>

### Clásicos

- Edad avanzada.
- Sexo masculino.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes.
- Dislipidemia.
- Cardiopatía previa.
- Hábito tabáquico.
- Intolerancia a carbohidratos.
- Sedentarismo.
- Hipertrofia ventricular izquierda.

### Relacionados con la uremia

- Anemia.
- Alteraciones del metabolismo mineral.
- Hiperhomocisteinemia.

- Inflamación sistémica.
- Estrés oxidativo incrementado.
- Menopausia precoz.
- Desnutrición.
- Trastornos del sueño.

### Relacionados con la diálisis

- Líquido de diálisis.
- Bioincompatibilidad de membranas de diálisis.
- Diálisis inadecuada.
- Sobrecarga de volumen.
- Intolerancia al proceso dialítico.
- Tener fistula arteriovenosa.

## FACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO EN PACIENTES CON DIÁLISIS<sup>9</sup>

- Sobrecarga de volumen: exceso de líquido, anemia.
- Fístula arteriovenosa.
- Sobrecarga de presión: HTA, arterioesclerosis, estenosis aórtica.
- Fibrosis intersticial miocárdica.
- Hiperparatiroidismo secundario.
- Activación sistema renina-angiotensina.
- Niveles elevados de endotelina e inhibidores del óxido nítrico.

## FACTORES RELACIONADOS CON LA PREVALENCIA AUMENTADA DE ICTUS EN DIÁLISIS<sup>9</sup>

- Hipertensión arterial.
- Anemia.
- Desnutrición e inflamación.
- Fibrilación auricular.
- Ateroesclerosis carotídea.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento hipertensivo en presencia de enfermedad renal crónica está enfocado a:<sup>10-15</sup>

- Disminuir las cifras de presión arterial.
- Disminuir la progresión de la enfermedad renal.
- Reducir el riesgo cardiovascular.

De manera similar en el manejo del paciente con HTA no renal, las medidas no farmacológicas

**Tabla 1.** Indicaciones preferentes de los antagonistas de receptores de angiotensina en la enfermedad renal crónica, según grado de recomendación

Tipo de afección renal	Indicación preferente	Objetivo del control hipertensivo	Grado de recomendación
Diabetes mellitus tipo 1 y 2 con nefropatía incipiente con hipertensión arterial	IECA o ARA	< 130/80 mmHg	A
Diabetes mellitus tipo 1 y 2 con nefropatía incipiente sin hipertensión arterial	IECA o ARA	-	A
Diabetes mellitus tipo 1 con nefropatía establecida + hipertensión arterial	IECA	< 130/80 mmHg	A
Diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía establecida + hipertensión arterial	ARA	< 130/80 mmHg	A
Nefropatía no diabética con hipertensión arterial, con índice de proteínas/creatinina $\geq 200$ mg/g	IECA o ARA	< 130/80 mmHg	A
Nefropatía no diabética sin hipertensión arterial con índice de proteínas/creatinina $\geq 200$ mg/g	IECA o ARA	-	C
Nefropatía no diabética sin hipertensión arterial con índice de proteínas/creatinina $\leq 200$ mg/g	Sin preferencia	-	C

forman parte fundamental en el control de las cifras tensionales y las farmacológicas tienen recomendaciones, precauciones y consideraciones específicas.

### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Dieta individualizada, adecuada para mantener un control metabólico y glicémico adecuados; cuidar no generar malnutrición, restringir el sodio para alcanzar la meta antihipertensiva ( $< 3$  g de sal al día).
- Reducir peso corporal.
- Restricción de proteínas en casos de deterioro moderado y severo de la función renal.
- Ejercicio físico de tipo aeróbico 30 a 45 min 3 a 4 veces a la semana.
- Abandono del hábito tabáquico.
- Suspender la ingesta de alcohol.
- Nefrotoxicidad potencial.

Otros factores relacionados con el deterioro de la función renal son la nefrotoxicidad potencial de algunos alimentos, fármacos, medios de contraste, diversas nefrotoxinas y condiciones patológicas transitorias (deshidratación) que no influyen directamente en el control hipertensivo pero que exacerban el daño renal preestablecido y aceleran la progresión de la enfermedad renal<sup>16</sup>.

### Disminución de la presión arterial

Hasta el 80% de los pacientes con HTA y daño renal requieren de 2 o más fármacos antihipertensivos para lograr un control adecuado de las cifras tensionales, en los cuales se recomienda un descenso de la presión arterial de forma paulatina hasta alcanzar la meta ( $< 130/80$  mmHg). Los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) son fundamentales en el tratamiento de HTA, insuficiencia cardiaca, intolerancia al inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), enfermedad renal crónica proteinúrica, nefropatía diabética, posinfarto miocárdico y proteinuria del paciente postrasplantado de riñón, estas sustancias, a diferencia de los IECA, no inhiben la conversión de angiotensina I a II sino que bloquean la unión a los receptores de angiotensina tipo I, los cuales se encuentran en tejido muscular liso, glándula adrenal, miocardio, y con mayor intensidad en el glomérulo. Hasta ahora se han identificado 2 tipos de receptores de angiotensina denominados tipo I y II, los efectos farmacológicos encontrados sólo están determinados por el bloqueo de receptores tipo I en por lo menos un 80%, los efectos mediados por los receptores tipo II no han sido definidos con exactitud, hay evidencia de que pueden disminuir la presión arterial a través de la liberación de óxido nítrico, inhibir el

**Tabla 2.** Estudios que demuestran protección renal en pacientes hipertensos con enfermedad renal tratados con antagonistas de receptores de angiotensina

Autor, estudio, año	Intervención	Conclusión general
Parving y cols. (IRMA 2), 2001	Irbesartán a 150 mg o 300 mg/día frente a placebo, diabéticos tipo 2 hipertensos y con microalbuminuria	Resultados favorables al ARA a dosis altas
Lewis y cols. (IDNT), 2001	Irbesartán hasta 300 mg/día frente a amlodipino, con nefropatía establecida	Resultados favorables al ARA
Brenner y cols. (RENAAL), 2001	Losartán hasta 100 mg/día frente a s otros no ARA, no IECA, en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida	Resultados favorables al ARA
Viberti y cols. (MARVAL), 2002	Valsartán hasta 160 mg/día frente a placebo en diabéticos tipo 2 con o sin hipertensión arterial	Resultados favorables al ARA
Praga y cols. (GLOMERULAAR), 2002	Losartán hasta 100 mg/día frente a amlodipino en enfermedad renal proteinúrica no diabética	Resultados favorables al ARA
Enyu y cols. (ORIENT), 2006	Olmesartán 10 a 40 mg/día en diabéticos tipo 2 con proteinuria frente a IECA	Disminución del riesgo de stroke e infarto miocárdico no fatales con el ARA. Protección renal similar al IECA
Haller y cols. (ROADMAP), 2011	Olmesartán 40 mg frente a placebo en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2	Reducción del riesgo de microalbuminuria en diabéticos normoalbuminúricos

crecimiento e inducir diferenciación celular, y están involucrados en la apoptosis. Más recientemente se ha relacionado su participación en la activación del factor de necrosis tumoral beta, importante factor transcriptor pro inflamatorio<sup>17</sup>.

Diversos metaanálisis demuestran eficacia antihipertensiva y efecto antiproteinúrico específico de algunas sustancias, independientes del efecto hipotensor tanto en pacientes diabéticos como hipertensos<sup>18</sup>.

Existe un mecanismo adicional de liberación mediado por aldosterona, donde los medicamentos bloqueadores específicos pueden ser útiles en la práctica clínica, a estos se les han atribuido, además, mejorar la clase funcional y efectos antiproliferativos antifibroticos mediados por HTA, sin olvidar que el principal efecto adverso es la hipercalemia, y en estadios 4 y 5 de la ERC se contraindican<sup>19</sup>.

## INHIBidores DE RENINA

Dado que la angiotensina II es el mayor agente vasoactivo con propiedades vasoconstrictoras con diversos efectos en diferentes niveles, se postuló que las sustancias inhibidoras de renina resultarían en

una mejoría clínica mayor, comparada con la producida por los beneficios ya conocidos de los IECA y de los ARA; sin embargo, hasta el momento no existen evidencias contundentes de que esta clase terapéutica tenga efectos adicionales. Son un grupo de sustancias prometedoras en el manejo del paciente con HTA, inclusive algunos informes señalan la reducción del tamaño de la lesión fibrosa renal en animales de experimentación<sup>20</sup>.

Parving y colaboradores publicaron en 2008 el efecto del aliskirén combinado con losartán en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, donde se identificó el potencial efecto nefroprotector del aliskirén similar al del losartán, efecto atribuido de manera independiente del efecto hipotensor; sin embargo, no hubo diferencia significativa al combinar las 2 drogas y ser comparadas con la monoterapia de losartán<sup>21</sup>.

En 2009, Scott y colaboradores identificaron resultados similares al estudio previo, sólo que en la reducción de la masa ventricular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, concluyeron que aliskirén fue tan efectivo como losartán en promover la reducción de la masa ven-

**Los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina son un grupo de sustancias con efectos adicionales sobre otras clases terapéuticas, sobre todo el pleiotropismo. Los ARA son la línea terapéutica ideal en el paciente hipertenso con factores de riesgo cardiovascular y renal, superan en eficacia y seguridad a los IECA, mientras que los inhibidores de renina y endotelina hasta ahora no ofrecen ventajas en la práctica clínica sobre los ARA.**

**La triple combinación farmacológica basada en un fármaco que actúe en el sistema renina angiotensina, un calcioantagonista y un diurético tiazídico, son la mejor terapia antihipertensiva recomendada en el sujeto que presenta hipertensión de difícil control.**

**El tratamiento antihipertensivo debe ir más allá del sólo control de las cifras tensionales, el manejo farmacoterapéutico deberá ser integral tratando de brindar los beneficios adicionales de cada sustancia y tratando los factores de riesgo cardiovascular y renal.**

tricular y la combinación de las 2 sustancias no produjo mayor beneficio ni diferencias significativas al compararla con la monoterapia de losartán<sup>22</sup>.

### **INHIBIDORES DE ENDOTELINA**

Se han desarrollado inhibidores específicos de la endotelina, conocidos como A, B y AB, específicamente el darusentan. El inhibidor de la endotelina A es la única droga que ha demostrado una reducción de las cifras de presión arterial, incluso en casos de difícil control, además de involución de zonas fibrosas renales, sin embargo, los efectos secundarios como retención hídrica e hipervolemia, conducen a edema agudo pulmonar con una frecuencia de hasta 25% e incremento de enzimas hepáticas, lo

cual ha impedido su empleo en la práctica clínica y son útiles en hipertensión pulmonar<sup>23</sup>.

### **MEDICAMENTOS, ¿CUÁLES USAR?**

El tratamiento farmacológico específico ideal está constituido por los IECA y los ARA II (**tabla 1**). Los diuréticos ocupan la segunda línea de manejo, los cuales por sí solos no tienen potencia hipertensiva como monoterapia, pero sí potencializan el efecto de previos si se emplean de manera conjunta. Las tiazidas están indicadas con una tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, y los diuréticos con TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se pueden emplear la combinación de ambos en presencia de hipervolemia.

Los antagonistas del calcio o betabloqueadores son la tercera línea de manejo, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos son considerados la primer elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (el verapamil y el diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas). Una cuarta opción de manejo son los antagonistas del calcio o betabloqueadores, si no se han usado los alfa bloqueadores y los agentes de acción central.

En la tercera y cuarta opciones de manejo deberán considerarse indicaciones especiales de cada sustancia.

Los ARA han demostrado ser la terapia farmacológica de elección en presencia de daño renal independientemente de la enfermedad subyacente y del grado de proteinuria; la combinación con IECA no resulta en un mayor beneficio y sí en efectos adversos graves como hipercalemia<sup>24,25</sup>, inclusive potencialmente letales, que incluyen síndrome de muerte súbita<sup>26</sup>.

### **DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL: CONTROL DE LA PROTEINURIA**

El objetivo es reducir la proteinuria a < 0,5 g/24 h, o lograr un cociente albúmina/creatinina < 200 mg/g o cociente proteínas/creatinina < 500 mg/g.

Diversos estudios (**tabla 2**) han relacionado la eficacia de los antagonistas de receptores de angiotensina para reducir la proteinuria y correlacionar

este efecto con disminución del riesgo renal y cardiovascular; sin embargo, las evidencias más fuertes son las encontradas en el estudio RENAAL<sup>27</sup>, que demostró la reducción del riesgo de desarrollar enfermedad renal en un 28%, y del 25% de duplicación de la creatinina sérica en pacientes diabéticos tipo 2; en el estudio LIFE demostró la correlación directa de la reducción de albuminuria en pacientes hipertensos con reducción de eventos cardiovasculares al compararse con atenolol<sup>28</sup>.

Actualmente es bien conocido que el efecto antiproteinúrico de los ARA no es un fenómeno de clase terapéutica, las evidencias más recientes han sido publicadas en el estudio ROADMAP en el año 2011, que es un estudio multicéntrico que incluyó más de 4000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e HTA, y en quienes el olmesartán a dosis de 40 mg/día demostró una reducción del 23% del riesgo de desarrollar microalbuminuria en pacientes normoalbuminuricos<sup>29</sup>, mientras que el telmisartán a dosis de 80 mg/día no demostró reducción de la proteinuria en pacientes de alto riesgo cardiovascular al compararse con el placebo<sup>30</sup>, y el candesartán a 32 mg/día durante 4.7 años tampoco, en pacientes con diabetes tipo 1 y<sup>31</sup>.

## REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Diversas estrategias contribuyen a reducir el riesgo cardiovascular, entre las que destacan el control estricto de la glucemia con hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ) (< 7%); empleo de insulina en estadios 4 y 5; en estadios 1-2 se pueden emplear con seguridad los hipoglucemiantes orales, en el estadio 3 pueden emplearse las sulfonilureas con precaución; mientras que las biguanidas están contraindicadas, las glitazonas, repaglinida, nateglinida y acarbosa, son seguras. Abandono del hábito tabáquico, control de la dislipidemia (dieta, estatina, CT < 175 mg/dl y LDL-C < 100 mg/dl), implementación de la antiagregación plaquetaria con medicamentos convencionales, e incluso se deberá considerar la anticoagulación oral en pacientes que presentan fibrilación auricular.

El estudio ORIENT realizado en una población de pacientes diabéticos no hipertensos con albuminuria permitió identificar el beneficio de

olmesartán al reducir de forma significativa el riesgo de presentación de infarto cerebral e infarto miocárdico no fatales<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

Los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina son un grupo de sustancias con efectos adicionales sobre otras clases terapéuticas, sobre todo el pleiotropismo. Los ARA en el momento actual son la línea terapéutica ideal en el paciente hipertenso con factores de riesgo cardiovascular y renal, superan en eficacia y seguridad a los IECA, mientras que los inhibidores de renina y endotelina hasta ahora no ofrecen ventajas en la práctica clínica sobre los ARA.

La triple combinación farmacológica basada en un fármaco que actúe en el sistema renina angiotensina, un calcioantagonista y un diurético tiazídico, son la mejor terapia antihipertensiva recomendada en el sujeto que presenta hipertensión de difícil control<sup>33</sup>.

El tratamiento antihipertensivo debe ir más allá del sólo control de las cifras tensionales, el manejo farmacoterapéutico deberá ser integral tratando de brindar los beneficios adicionales de cada sustancia y tratando los factores de riesgo cardiovascular y renal<sup>34</sup>. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A y Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante*. 2010;31(1):7-11.
2. Hypertension companion to Brenner & Rector's The Kidney. Susanne Oparil, Michael A. Weber. Elsevier Saunders. Second edition, 2005. p. 281.
3. Johnson RJ, Kang D, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003;41:1183-90.
4. Brenner y Rector. El Riñón Tratado de Nefrología. Séptima edición 2004. Editorial Elsevier-Saunder. Vol 2. 2109-10.
5. Filippone EJ, Foy A, Newman E. Goal-directed antihypertensive therapy: Lower may not always be better. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001;78(2):123-33.
6. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.

7. Torres PJ, Kaji KJ, Salas PG, Delgadillo SM, Breien AH, Arreola MH. Morbi-mortalidad en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Experiencia con el uso de doble bolsa. Estudio multicéntrico ISSSTE. *Nefrol Mex.* 2001;22(4):189-94.
8. Méndez DA, Fermín PJ. Mortalidad en ingresos a diálisis peritoneal. Estudio comparativo de la modalidad continua ambulatoria y automatizada. *Rev Fac Med UNAM.* 2009;52(5):199-203.
9. Goicoechea MÁ. Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis crónica. *Nefrología.* 2004;4(Suppl 6):142-160.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-306.
11. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease (CKD) The Indian Society of Nephrology. *Indian J Nephrol.* 2005;15(Suppl 1):S14-S22.
12. Gorostidi M, Marín R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal Crónica. *Nefrología.* 2004;24(suppl 6):91-100.
13. Deferrari G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L. Optimizing Therapy in the Diabetic Patient with Renal Disease: Antihypertensive Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:S6-S11.
14. Méndez-Durán A. Inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona. Diferencias farmacológicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(1):45-52.
15. Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation. KDOQI 2004.
16. McClellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:S65-S70.
17. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann J. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med.* 2008;148:30-48.
18. Wenzel René R. Renal Protection in Hypertensive Patients: Selection of Antihypertensive Therapy. *Drugs.* 2005;65(suppl 2): 29-39.
19. Rump Lars C. Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade- what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol Dial Transpl.* 2007;22(1):5-8.
20. Luft Friedrich C. Renin inhibition and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2474-6.
21. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *J Engl J Med.* 2008;358(23):2433-46.
22. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berghlund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2009;119(4):530-7.
23. Giveraug T, Falck A, Eriksen BO. Effectiveness of antihypertensive treatment in chronic renal failure: to what extent and with which drugs do patients treated by nephrologists achieve the recommended blood pressure? *Journal of Human Hypertension.* 2004;18:649-54.
24. Bakris George L. Dual RAAS blockade is desirable in kidney disease. *Kidney International.* 2010;78:546-9.
25. Messerli Franz H. The sudden demise of dual rennin angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. *Journal of American College Cardiology.* 2009;53(6):468-70.
26. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
27. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. For the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
28. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in Albuminuria Translates to Reduction in Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension.* 2005;45:198-202.
29. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. For the ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-17.
30. Mann JF, Schmieder RL, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al. For the TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:1-10.
31. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie A, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2009;151:11-20.
32. Enyu I, Sadayoshi I, Masakazu H, Juliana CN, Hirofumi M. For the ORIENT Investigators. Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT): Rationale and Study Design. *Hypertens Res.* 2006;29:703-70.
33. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Roseic E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension.* 2009;27(11):2121-58.
34. Miyata T, Ypersele de Strihou CV. Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:846-9.