



Tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica

Silvia Palomo-Piñón,^{a,b} Martín Rosas-Peralta,^c José Ramón Paniagua-Sierra^{a,b}

Treatment of hypertension in chronic kidney disease

Systemic arterial hypertension (SAH) is a progressive cardiovascular syndrome caused by complex and interrelated causes. The early markers of this syndrome are often present even before the blood pressure (BP) elevation; therefore, SAH cannot only be classified by the BP elevation threshold, which sometimes is discreet. Its progression is strongly associated with structural and functional cardiovascular abnormalities, which lead to end-organ damage (heart, kidney, brain, blood vessels and other organs), and cause premature morbidity and death. In this sense, the BP is only a biomarker of this cardiovascular syndrome, which is why it is more useful to consider individual BP patterns of the ill patient rather than a single BP threshold. The study and treatment of hypertension in chronic kidney disease (CKD) has made some progresses, especially in patients requiring dialysis. The use of non-invasive technology to register the BP has reconfigured health care of patients in regards to the diagnosis, circadian pattern, clinical surveillance, pharmacological prescription, prognosis, and risk of cardiovascular events (as well as mortality). The opportunity in the diagnosis and treatment means a delay in the onset of complications and, also, of dialysis. The blockade of the renin-aldosterone system (RAAS), a regular monitoring of the dry weight of the population in dialysis, and non-pharmacological interventions to modify lifestyle are the maneuvers with greater impact on the morbidity and mortality of patients.

La enfermedad renal crónica (ERC) y la hipertensión arterial (HTA) tienen una estrecha relación bidireccional causa-efecto. La disminución de la función renal está asociada al incremento de la presión arterial (PA) y la elevación sostenida de esta es un factor determinante para acelerar la disminución de la filtración glomerular en todas las enfermedades renales. Se estima que más del 50 al 75 % de los pacientes con ERC de causa diabética y no diabética tiene una PA sistólica y diastólica > 140/90 mm Hg, respectivamente. El tratamiento farmacológico está encaminado a disminuir el riesgo cardiovascular y enlentecer la velocidad con la que la ERC progresá hacia etapas terminales. Esta interacción perjudicial de retroalimentación positiva entre la PA y la función renal ha sido comprobada por medio de estudios experimentales y en diversos ensayos clínicos en humanos.¹

En la práctica clínica, el médico cuenta con información suficiente para identificar la importancia de esta relación causa-efecto entre la HTA y la ERC. Aunque aún hay varias preguntas sin contestar, se han emitido recomendaciones fundamentadas en los niveles de evidencia en cuanto al escrutinio, el diagnóstico y el tratamiento de la HTA en el sujeto con ERC. El objetivo del presente manuscrito es realizar una revisión sistematizada sobre el estudio y el tratamiento de la HTA en la población con ERC, que a diferencia de la población sin ERC presenta factores de riesgo propios, dados por la nefropatía, los cuales se suman a los factores tradicionales para enfermedad cardiovascular y otorgan un riesgo cardiovascular más elevado.

Evaluación clínica del enfermo

La definición de HTA es un componente de valor en la práctica clínica que describe la importancia de evaluar en forma sistematizada al paciente. En el año 2005, Giles *et al.* propusieron lo siguiente:

Es un síndrome cardiovascular progresivo ocasionado por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores

Key words	Palabras clave
Hypertension	Hipertensión
Chronic renal disease	Enfermedad renal crónica
Treatment	Tratamiento

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

^bCoordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación, Unidad de Educación, Investigación y Políticas en Salud

^cJefatura de la División de Investigación en Salud, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Silvia Palomo-Piñón

Correo electrónico: silvia.palomo@imss.gob.mx

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome cardiovascular progresivo que es ocasionado por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores tempranos del síndrome frecuentemente están presentes antes de que se eleve la presión arterial (PA); por lo tanto, la HTA no puede ser solamente clasificada por el umbral de elevación de la PA. Su progresión está fuertemente asociada con anomalías estructurales y funcionales de la función cardiaca y vascular que dañan el corazón, el riñón, el cerebro, los vasos sanguíneos y otros órganos, y provocan morbilidad y muerte prematuras. Así, la PA es solamente un biomarcador de este síndrome cardiovascular, por lo que es de mayor utilidad considerar los patrones individuales de PA del enfermo en vez de un umbral de PA

único. El estudio y tratamiento de la HTA en la enfermedad renal crónica (ERC) ha tenido avances, sobre todo en la población en diálisis. El uso de tecnología no invasiva para registrar la PA ha permitido reformar la atención médica de los enfermos en cuanto al diagnóstico, patrón circadiano, vigilancia clínica, prescripción farmacológica, pronóstico y riesgo de eventos cardiovasculares. La oportunidad en el diagnóstico y tratamiento supone un retardo en la aparición de complicaciones y en el inicio de la diálisis. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la vigilancia periódica del peso seco en la población en diálisis y las intervenciones para modificar el estilo de vida son las maniobras con mayor impacto en la morbilidad de los enfermos.

Resumen

tempranos del síndrome frecuentemente están presentes antes que se eleve la PA; por lo tanto, la HTA no puede ser solamente clasificada por el umbral de elevación de la PA, el cual en ocasiones es discreto. Su progresión está fuertemente asociada con anomalías estructurales y funcionales de la función cardiaca y vascular que dañan al corazón, riñón, cerebro, vasos sanguíneos y otros órganos, y provocan morbilidad y muerte prematuras. En este sentido, la PA es solamente un biomarcador de este síndrome cardiovascular, por lo que es de mayor utilidad considerar los patrones individuales de PA del enfermo en vez de un umbral de PA único, que en muchas ocasiones tiene elevaciones no significativas.^{2,3}

Bajo este concepto, los enfermos de nefropatía diabética o no diabética se consideran como población de alto riesgo para desarrollar y perpetuar la elevación de la PA en el curso de las cinco etapas en las que se clasifica la ERC. La definición resalta la importancia de revisar los patrones individuales de la PA, lo que en la práctica diaria suele ser una actividad poco realizada. Cabe hacer notar que realizar el diagnóstico de HTA es una actividad incluida en todas las etapas de la nefropatía; el procedimiento para hacerlo no difiere del que se utiliza en la población sin ERC y presenta los mismos problemas comunes, en su mayoría relacionados con la técnica con la que se registra la PA. Esto ocasiona que el escrutinio para el diagnóstico no sea acucioso y se cometan errores. Se enfatiza el hecho de que el personal que registra la PA sepa hacerlo y lo haga con un equipo certificado y recalibrado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

El desarrollo tecnológico ha permitido que el médico cuente con herramientas que le proporcionan información útil para el estudio y el tratamiento individualizado de los enfermos. En el caso del enfermo con ERC, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ha adquirido importancia, debido a que es el método más exacto para confirmar el diagnóstico

de HTA y su uso ha reducido el tratamiento innecesario de personas quienes no tienen una verdadera HTA. Asimismo, se ha demostrado que el MAPA es superior a otros métodos de medición múltiple de la PA para predecir los eventos clínicos relacionados con la PA elevada. Aunque su uso ha ido en incremento en esta población, aún es limitado, ya que el equipo no está disponible en las unidades médicas de atención nefrológica. El procedimiento para obtener un registro domiciliario de la presión arterial (HBPM, del inglés *home blood pressure measurement*) en vez de un MAPA es también poco utilizado, particularmente en la población que no ha iniciado diálisis, ya que requiere capacitación para el enfermo; sin embargo, los registros domiciliarios han demostrado su utilidad, sobre todo en los pacientes en diálisis peritoneal (DP), en quienes la técnica del tratamiento demanda el aprendizaje y monitoreo de la cifra de PA. Por tanto, la herramienta habitual para registrar la PA en la mayoría de las unidades médicas de atención nefrológica sigue siendo el baumanómetro de mercurio y en ocasiones el electrónico, acompañada de un procedimiento sólido y estandarizado para registrar la PA, que no siempre se vigila ni se actualiza en todas las unidades médicas mencionadas.

Una vez realizado el diagnóstico de HTA en el sujeto con nefropatía, es indispensable conocer el impacto que esta tiene sobre la función renal, la proteinuria y los órganos vasculares. El médico requiere de estos estudios clínicos tan pronto como se haga el diagnóstico de HTA, ya que hay que buscar posibles causas secundarias y algunas de estas tienen tratamiento correctivo. Además, el médico debe decidir cuál es el tratamiento farmacológico apropiado para el enfermo. Los estudios básicos no difieren de los que se solicitan al sujeto sin ERC y son los siguientes: glucosa, electrolitos, creatinina (CrS), filtración glomerular (FG), colesterol total y colesterol de alta densidad (HDL) en suero. Se debe cuantificar la proteinuria y buscar la aparición de hematuria en el curso de la ERC. Son también fundamentales

la valoración del fondo de ojo, el electrocardiograma de 12 derivaciones y el ecocardiograma transtorácico para buscar si hay retinopatía y cardiopatía hipertensiva; finalmente, hay que pedir un ultrasonido renal bilateral con Doppler en los casos con sospecha de HTA de origen renovascular. Con estos resultados, el médico puede complementar el estudio del enfermo con el objetivo de descartar causas secundarias de HTA.

La elección del tratamiento no solo tiene el objetivo de disminuir la cifra de PA hasta los valores recomendados, sino también preservar la función renal inclusive si el enfermo se encuentra en diálisis (función renal residual) y disminuir la magnitud de la proteinuria. Identificar los factores de riesgo cardiovascular es también una actividad importante. Además de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, el sedentarismo, el sobrepeso o la obesidad y la alta ingesta en el consumo de sal, el enfermo con nefropatía presenta otras alteraciones que se suman a estos factores y que aumentan el riesgo: anemia, inflamación, alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo, hiperhomocisteinemia, alteraciones en el estrés oxidativo y la propia albuminuria.

Importancia del registro adecuado de la presión arterial

Al igual que con muchas otras actividades en medicina, el profesional de la salud que realiza esta actividad requiere de una capacitación inicial y una revisión periódica de la técnica que utiliza. Como se mencionó en párrafos anteriores, el equipo que se utilice debe estar validado, en mantenimiento periódico y recalibración de acuerdo con las indicaciones del fabricante. En ningún momento se debe omitir alguno de los pasos del procedimiento para registrar correctamente la presión arterial (PA), como, por ejemplo, palpar el pulso braquial o radial antes de la medición para asegurarse de que es regular; mantener un ambiente relajado y una temperatura estándar; sentar a la persona con el brazo correctamente sostenido; asegurarse de que el brazalete cubra la totalidad del antebrazo; indicar al enfermo que se abstenga de ingerir fármacos y sustancias que modifican la PA (por ejemplo, antihistamínicos, hormonales, cafeína y tabaco). Estas recomendaciones, ampliamente conocidas, se llegan a omitir en la práctica diaria y de ellas depende la cifra de PA que se registre.

Con el registro del consultorio, la sospecha de HTA habitualmente se hace cuando el médico encuentra por primera vez alguna de las siguientes situaciones clínicas:⁴

- a) Una diferencia entre los brazos > 20 mm Hg.
- b) Una cifra de PA $\geq 140/90$ mm Hg.

Pero también existen otros procedimientos no invasivos para registrar la PA que han ayudado al médico a realizar un diagnóstico preciso: el MAPA y el HBPM. El procedimiento para realizarlos y los valores de PA que se consideran diagnósticos de HTA se encuentran descritos en las guías NICE.⁴ Estas herramientas para registrar la PA tienen alguno o varios de los siguientes objetivos: establecer el diagnóstico, estimar el riesgo de eventos adversos, identificar el patrón del ritmo circadiano, mejorar la prescripción farmacológica y monitorizar la cifra de PA durante el tratamiento. Aunque las guías NICE del 2013 no discuten específicamente el tema de la PA en personas con ERC, el criterio para diagnosticar HTA con MAPA o HBPM se ha extrapolado de los datos en la población general y las equivalencias establecidas con el registro del consultorio han sido útiles para la vigilancia del enfermo.

En el caso de los pacientes en hemodiálisis (HD), el registro de la PA requiere de una consideración especial. Los cambios dinámicos en el volumen intravascular antes, durante y después de la HD dan lecturas de PA significativamente diferentes unas de otras. Hasta ahora hay una controversia para definir cuál cifra de PA es la que debe utilizarse para evaluar riesgos y establecer el pronóstico de los sujetos en HD. Agarwal *et al.* han demostrado que los registros obtenidos por MAPA y HBPM se correlacionan mejor con los marcadores de daño a órgano blanco y eventos clínicos adversos en esta población, pero no se correlacionan con la mortalidad. La toma frecuente de la PA durante la sesión de HD solo sirve para hacer un tratamiento con el menor riesgo posible para el enfermo; en la mayoría de los casos la presión sistólica y diastólica antes y después de la diálisis es aproximadamente 10 mm Hg mayor y menor, respectivamente, que la que se encuentra durante el procedimiento. En el caso del enfermo en DP el HBPM tiene una mayor significación pronóstica en la detección de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares, comparado con la cifra que se registra en el consultorio. Debido a que el enfermo en DP conoce la importancia de registrar la PA antes, durante y después del tratamiento, la posibilidad de que cuente con un equipo propio y que haya recibido la capacitación para hacerlo por sí mismo es alta si se compara con la población sin diálisis. De hecho, es difícil otorgar un tratamiento efectivo para HTA si no se tienen registros domiciliarios de la PA con el método auscultatorio de esta población.⁵

Estas son razones que los nefrólogos tienen que considerar, puesto que deberían empezar a discutir que el registro de la PA fuera de la unidad de diálisis es de mayor utilidad para evaluar riesgos y establecer pronósticos, sobre todo cuando se desea evaluar el tratamiento de la HTA en esta población.^{6,7} Si bien se cuenta con las herramientas en el mercado y día a día

se acumula evidencia que sustenta de forma científica la utilidad del MAPA y del HBPM en la población con nefropatía, estos equipos no se encuentran disponibles en las unidades médicas de atención nefrológica.

Finalmente, el desarrollo de equipo no invasivo para estudiar la estructura y la función de los vasos sanguíneos ha abierto también la posibilidad de estimar con otros métodos el riesgo de eventos cardiovasculares con mayor precisión que lo que puede hacerse con el solo registro de la PA. La rigidez arterial determinada a través de la velocidad de la onda del pulso en la aorta y las mediciones de la reflexión del pulso han tenido un desarrollo interesante en la población con ERC con y sin diálisis. Cabe mencionar que los métodos de evaluación vascular descritos no se comentan, ya que no son el objetivo de la presente revisión.^{8,9}

Epidemiología de la HTA en la ERC

Se ha reportado una prevalencia de HTA en la población con ERC sin diálisis hasta del 90 %, independientemente de la presencia o no de diabetes.^{10,11} Al igual que la población general, más del 50 % de los enfermos no alcanzan las cifras recomendadas que indican un buen control. Entre los factores asociados con un menor control de la PA en estos enfermos, se encuentra una mayor excreción urinaria de proteínas, mayor deterioro de la filtración glomerular (FG) y mayor edad, lo que en la práctica diaria se traduce en la necesidad de fármacos a mayor dosis y de diferente clase; en el caso de la presencia o no de diabetes como un factor asociado al descontrol de la PA, solo en el estudio publicado por Fraser *et al.* si se encontró una diferencia.¹² Esto es, los pacientes con un riesgo cardiovascular más elevado (mayor edad, diabetes o albuminuria) y aquellos con factores de progresión para la ER (diabetes y albuminuria) son la población en la que es más difícil obtener una cifra de PA recomendada.

En el caso de los pacientes en terapia sustitutiva de la función renal, ya sea con DP o HD las cifras elevadas de PA están directamente relacionadas con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Debido al fenómeno de “epidemiología inversa”, en el que^{13,14} las cifras más elevadas o más disminuidas de PA sistólica o diastólica en el enfermo que recibe diálisis van en relación directa con su deterioro general, se han emitido numerosas recomendaciones sobre la cifra de PA adecuada para esta población. La prevalencia reportada de HTA en diálisis ha sido hasta del 86 %, porcentaje del cual aproximadamente el 58 % de los pacientes se encuentran descontrolados; de estos, el 12 % han sido catalogados como hipertensos refractarios. No debe olvidarse que la HTA en cual-

quier modalidad sustitutiva de la función renal refleja un control inadecuado del volumen a pesar del tratamiento sustitutivo. Esto es, en el sujeto en diálisis la vigilancia del peso seco es obligatoria.

Alteraciones en el ritmo circadiano de la PA en nefrópatas crónicos

En cualquier individuo la PA no es constante, sino que está sujeta a cambios durante el día y la noche. Las variaciones diurnas agudas, dadas por el estrés y el ejercicio físico, están compensadas por múltiples mecanismos fisiológicos que le permiten al individuo mantenerse libre de repercusiones en la función. Se sabe que los individuos sanos tienen un descenso entre el 10 y 20 % de la cifra de PA del día durante las horas del sueño. Este descenso tampoco tiene repercusiones funcionales. Cuando el sujeto desarrolla HTA, este descenso nocturno puede o no conservarse. La falta de un adecuado descenso nocturno de la PA tiene un valor pronóstico, ya que los enfermos cuya PA no desciende adecuadamente o cuyas cifras de esta presión incrementa durante la noche tienen una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, infarto cerebral y de ERC, esta última manifestada habitualmente por microalbuminuria. Estas alteraciones se han descrito con mayor frecuencia en la población con diabetes, disautonomías, HTA secundaria, apnea del sueño y en el sujeto con trasplante renal. En términos generales, si el enfermo con HTA conserva el descenso de la PA durante la noche entre el 10 y 20 % en relación con el descenso diurno, se dice que el ritmo circadiano tiene un patrón descendido (*dipper*). Si el descenso es mayor al 20 %, se le cataloga como descendido extremo (*dipper extremo*). Cuando el descenso es menor al 10 % el patrón es un no descendido (*no dipper*), y cuando no existe ningún descenso se considera con elevación nocturna (*riser*).^{15,16}

Aunque la relación que existe entre la PA ambulatoria, la PA nocturna, la variación circadiana y los resultados adversos (todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y eventos cerebrales) se encuentra bien establecida, no se conoce con certeza si la PA ambulatoria está asociada con la ERC y desenlaces renales, ya que la información disponible es contradictoria. Sin embargo, un número considerable de investigaciones han sugerido que la PA ambulatoria y particularmente la PA nocturna son factores predictores significativos e independientes de la función renal. Lurbe *et al.*¹⁷ evaluaron la PA ambulatoria de 75 pacientes con diabetes tipo 1, sin HTA o microalbuminuria durante dos años. Los enfermos que desarrollaron microalbuminuria después del tiempo de seguimiento, se caracterizaron por presentar una PA

diastólica elevada durante el día y la noche, y una PA sistólica elevada únicamente durante la noche. En este trabajo, el riesgo de microalbuminuria fue un 70 % más bajo en los sujetos con patrón descendido (*dipper*), comparado con el de aquellos que tuvieron un patrón no descendido (*no dipper*) (proporción de la PA día/noche ≤ 0.90). Por otro lado, Sysseloudis¹⁸ y Oliveras¹⁹ confirmaron la relación entre la proteinuria y la PA nocturna en pacientes con HTA resistente. En relación con la FG, una CrS elevada y una FG disminuida están asociadas con una PA nocturna elevada (*riser*) y la ausencia de descenso nocturno (*no dipper*). Agarwal y Light²⁰ estudiaron la relación entre la FG, la proteinuria y la PA ambulatoria y encontraron que cualquier magnitud de proteinuria o disminución en la FG estuvo asociada con una disminución en la variación circadiana; únicamente los sujetos con una FG normal y sin proteinuria mostraron las variaciones circadianas normales en la PA sistólica. Estos resultados demostraron una fuerte relación entre la PA nocturna y la ERC. En otro estudio publicado por Argawal y Andersen²¹ en una cohorte de 277 pacientes con ERC, el patrón no descendido no fue un predictor significativo de ERC después de ajustar la PA de 24 horas. En el mismo estudio, la PA nocturna sí se encontró como predictora de mortalidad total, pero no de ERC después de ajustarla a la PA diurna. Argawal en otro estudio,²² y enfocado en las variaciones circadianas de la PA, encontró que el patrón no descendido estuvo marginalmente asociado con un incremento del riesgo para ERC después de los ajustes (RR [razón de riesgo] 1.95, IC 95 % 0.97-3.95, $p = 0.063$). Aunque estos y otros estudios no demostraron que los cambios en la PA nocturna fueran factores predictores significativos para ERC, la tendencia es a considerar que se favorecen los efectos adversos renales en presencia de un incremento de la PA nocturna.^{23,24}

Los estudios mencionados son solo algunos de los tantos que han reportado los posibles patrones de PA en los pacientes en terapia sustitutiva. La cifra de PA sistólica y diastólica mueve el patrón del enfermo de una categoría a otra, lo que dificulta el tratamiento de la HTA que no sea ocasionada por sobrecarga de volumen, sobre todo en el paciente en HD. Las guías KDOQI recomiendan tomar en cuenta únicamente dos patrones: los obtenidos antes de la diálisis y los domiciliarios que se obtengan en ausencia de hipotensión intradialítica. En ausencia de registros domiciliarios de la PA, los enfermos con HTA persistente (cifra ≥ 160 mm Hg) antes, durante y al final de las sesiones de HD tienen una alta sospecha de HTA sostenida y requieren de un estudio clínico acucioso que identifique los posibles factores que inician y perpetúan la HTA en quienes hay que evaluar el inicio de terapia farmacológica.⁵

Cifras meta de PA en la población con ERC

Debido a que la HTA está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tener en mente una cifra con la cual este riesgo disminuya es de gran interés. Es importante hacer notar que las recomendaciones publicadas por el JNC-8 están sustentadas únicamente por los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos aleatorios de largo plazo y con desenlaces fuertes. En estas recomendaciones, no hay suficiente evidencia para impulsar al médico a que obtenga una cifra de PA $< 140/90$ mm Hg en los enfermos con nefropatía o diabetes.²⁵ Con la inclusión de otro tipo de estudios, como los metaanálisis, las revisiones sistematizadas y los ensayos clínicos controlados que exclusivamente exploren los efectos de la cifra de PA sobre la progresión de la ERC, trabajo publicado por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes, se sustenta la recomendación de una cifra $< 130/80$ mm Hg en sujetos con ERC moderada y albuminuria severa (tasa de albúmina/creatinina urinaria ≥ 30 mg/g) con y sin diabetes, ya que se han observado beneficios. Sin embargo, el nivel de esta recomendación es el de “opinión del experto”,²⁶ que es el nivel más bajo. Por tanto, tomando en cuenta solo los ensayos clínicos controlados con desenlaces duros, una cifra de PA $< 140/90$ mm Hg es la recomendada para la población con ERC. Se carece de suficientes datos para hacer recomendaciones exclusivas en la población en diálisis y las recomendaciones se extrapolan de los estudios generales.

Si se utiliza como método de registro la cifra de PA obtenida en el consultorio, una cifra $< 140/90$ mm Hg define entonces un buen control. Esto equivale a una PA promedio de 130/80 mm Hg si se utiliza MAPA o HBPM, con una PA promedio durante el día $< 135/85$ mm Hg y de 120/70 mm Hg durante la noche. Es importante recalcar que la literatura sugiere que el registro de 24 horas es necesario en la población con ERC, ya que es la única herramienta para descartar HTA enmascarada. Este tipo de HTA, definida como la PA que en el consultorio se encuentra con una cifra $< 140/90$ mm Hg, pero que en registro de 24 horas con MAPA es $> 130/80$ mm Hg, o con HBPM $> 135/85$ mm Hg, tiene una prevalencia entre el 40 y el 70 % de la población con ERC; su importancia estriba en que se relaciona directamente con el deterioro en la tasa de la FG y la magnitud de la proteinuria.^{5,27} Esto le otorga al enfermo un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares y de inicio más temprano de diálisis. En el estudio de Minutolo *et al.*,²⁸ con 489 pacientes consecutivos con ERC, el grupo con HTA enmascarada tuvo un riesgo tres veces mayor de presentar un evento cardiovascular fatal o no fatal y cuatro veces mayor riesgo de iniciar terapia sustitutiva de la función renal después de 5.2 años de seguimiento.

Ya sea en diálisis o no, el médico debe considerar que la cifra de PA es solo uno de los elementos del síndrome cardiovascular de la HTA, por lo que el objetivo fundamental del tratamiento es prevenir y, en su caso, atender el amplio espectro de complicaciones que representa.

Factores relacionados con la HTA en la ERC

Sodio y agua

El exceso de sodio y agua son posiblemente los factores más significativos que dificultan el tratamiento de la HTA en los sujetos en etapas avanzadas de la ERC y en diálisis. El exceso de sodio y agua pueden ser el resultado de diversos factores relacionados con el paciente, tales como la falta de cumplimiento con el tratamiento restrictivo en la dieta, factores relacionados con el alto concentrado de sodio en las soluciones de diálisis, el uso recurrente de modelos de ultrafiltración basados en el sodio y la restricción impuesta de tres sesiones por semana en los centros de HD. El estudio publicado por la Frequent Hemodialysis Network, que es un ensayo clínico, y el Dry-Weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients (DRIP) han demostrado la importancia de mantener el peso seco del enfermo en evaluación constante y evitar con ello la elevación de la PA. Una reducción de un 18 % del peso seco disminuyó las cifras de PA sistólica en 10 mm Hg y de 6.6/3.3 mm Hg de PA sistólica y diastólica, respectivamente.^{29,30}

Esta evaluación clínica, rutinaria en las unidades de diálisis, es la principal causa de la HTA en esta población. El concepto se refiere al peso en el cual el enfermo permanece normotensio sin el uso de fármacos antihipertensivos hasta la próxima sesión de diálisis,³¹ o bien también se ha definido como aquel peso por debajo del cual el paciente presentará hipertensión una vez concluida la diálisis.³² En la práctica clínica el gráfico de la PA es la herramienta más utilizada para monitorizar el peso. Habitualmente se realiza de forma mensual y los datos se obtienen de la toma de la PA antes y después de cada sesión de HD. El paciente en DP por lo general cuenta con un baumanómetro domiciliario y realiza tomas por sí mismo. La confiabilidad del registro es limitada en la mayoría de los casos, pero tiene su importancia clínica. El peso seco puede también evaluarse con marcadores bioquímicos, análisis de bioimpedancia, bioimpedancia con espectroscopía y medición del diámetro de la vena cava inferior en inspiración. Este último estudio se realiza con ultrasonido y de los cuatro métodos mencionados, es el más accesible para

la mayoría de los servicios de nefrología en el país. El monitoreo del volumen plasmático relativo (RVP, por sus siglas en inglés) durante la HD también se ha mencionado como una herramienta alternativa para inferir la sobrecarga de volumen. Durante la ultrafiltración, los pacientes sobrecargados muestran pendientes planas dadas por el llenado continuo del espacio intravascular a expensas del espacio intersticial y el mantenimiento del volumen plasmático, mientras que los sujetos sin sobrecarga de volumen muestran pendientes escarpadas por la ausencia del llenado intravascular del intersticial. Debido a que los resultados del estudio han sido cuestionados, no es clara la utilidad del RVP para determinar la sobre-carga de volumen en los sujetos en diálisis.⁵

La falta de cumplimiento con las indicaciones farmacológicas y no farmacológicas también contribuye para mantener cifras elevadas de PA. Se ha reportado que un sujeto en terapia sustitutiva puede llegar a ingerir más de 25 píldoras al día. La ingesta no continuada de fármacos, como los betabloqueadores y la clomidina, puede causar HTA de rebote. La apnea del sueño es común en los sujetos en HD y está asociada a HTA; su tratamiento con presión positiva de aire (cuya sigla en inglés es CPAP), puede disminuir la cifra de PA y puede también provocar efectos benéficos sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Otras causas secundarias de HTA, como el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, deben ser consideradas en los pacientes con PA descontrolada en las diferentes etapas de la ERC.

Otras condiciones asociadas a la ERC que pueden deteriorar la excreción de sal son la disminución de la masa renal funcional, la activación del sistema nervioso simpático, el desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la alteración del cloruro de sodio en la nefrona distal, la disfunción endotelial y algunas combinaciones de estas. La dieta alta en sodio no solo exacerba la HTA en pacientes con daño renal sino que también tiene el potencial de ocasionar un daño directo al riñón y disminuir su función.

Variabilidad de la presión arterial

La variabilidad de la presión arterial está considerada como un factor de riesgo para eventos adversos en los sujetos hipertensos. La población en diálisis es particularmente susceptible de tener variaciones hacia el alza debido a los cambios en la elasticidad vascular y a los cambios de volumen relacionados con la diálisis. Se ha reportado que tan solo un aumento en la desviación estándar dado por el incremento en la PA sistólica antes de la diálisis está asociado con un

18 % más de riesgo para presentar todas las causas de mortalidad cardiovascular. La mayor cantidad de ultrafiltración durante la diálisis estuvo asociada con una menor variabilidad de la PA.³³

Hipertensión arterial durante la diálisis

Esta puede ocurrir con alguna frecuencia y muchas veces no se reconoce, ya que no está asociada con complicaciones inmediatas, como la hipotensión. Sin embargo, hay estudios que aun con seguimientos a plazos cortos (seis meses),³⁴ han documentado que un incremento igual o mayor a 10 mm Hg de la PA sistólica durante la sesión de HD está asociado con un riesgo doble para hospitalización o muerte. Por otro lado hay un hecho interesante en la patogénesis de la HTA durante la diálisis que está relacionado con los mecanismos involucrados con el fenómeno de hipotensión intradialítica: se sabe que la sobrecarga de volumen se favorece por una menor ultrafiltración durante la diálisis, y los individuos sobrecargados de volumen tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión intradialítica debido a la disfunción endotelial y a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Lo interesante es que estos mismos mecanismos han sido también reconocidos como una de las causas de la elevación de la PA durante la diálisis, razón por la cual mantener al enfermo sin sobrecarga hídrica es fundamental para prevenir estos fenómenos.

Recomendaciones para el tratamiento

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los aspectos mencionados previamente son determinantes para escoger el tratamiento adecuado para el enfermo, el cual depende de la causa, sobre todo en el caso de la HTA secundaria y la sobrecarga de volumen de los sujetos en diálisis. En el caso de los sujetos sin diálisis, el tratamiento farmacológico no busca solamente alcanzar un valor recomendado de la PA, sino reducir la proteinuria, disminuir la velocidad de progresión de la ERC y aminorar el riesgo cardiovascular. Existe suficiente evidencia clínica y experimental, acumulada por más de tres décadas, que documenta los efectos deletéreos del incremento en la actividad del SRAA a nivel vascular y tisular, especialmente en el riñón. Un exceso de angiotensina II incrementa la presión intraglomerular fundamentalmente por la constricción de las arteriolas eferentes, lo que provoca hipertensión glomerular y el paso de proteínas a través de la membrana basal glomerular. La presencia de angiotensina II estimula simultáneamente la producción de aldosterona y desencadena

la activación de una cascada de citosinas profibróticas, cuya activación provoca esclerosis de las células glomerulares y fibrosis tubulointersticial. Dadas las premisas mencionadas, el bloqueo farmacológico del SRAA es hasta hoy la recomendación unánime de elección para el tratamiento de la HTA no solamente en el sujeto con ERC ya establecida, sino en el hipertenso en general, ya que numerosos estudios han corroborado que ese bloqueo disminuye la magnitud de la proteinuria y otorga nefroprotección aun por encima de los cambios hemodinámicos sistémicos que afectan a la PA. El bien establecido rol del SRAA para iniciar y mantener el daño renal, tanto en estudios clínicos como experimentales, ha generado en los investigadores la iniciativa para probar múltiples hipótesis relacionadas con una inhibición más profunda del sistema, el uso de múltiples agentes concomitantes o el uso de dosis más elevadas de un solo agente, con los objetivos de explorar beneficios adicionales. Los resultados de estudios clínicos como el COOPERATE,³⁵ ONTARGET,³⁶ AVOID,³⁷ ALTITUDE,³⁸ VA NEPHRON-D,³⁹ entre otros, han tenido como desenlace que al momento actual las recomendaciones para el uso de estos fármacos en el sujeto con ERC sean las siguientes: no utilizarlos en combinación con otros fármacos de la misma familia, ya que no se ha demostrado ningún beneficio; no utilizarlos en dosis elevadas, sino en las recomendadas; y pueden combinarse con drogas de diferente clase, preferentemente calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos. En todo momento, la prescripción de estos y todos los fármacos antihipertensivos debe ir acompañada de las recomendaciones que modifiquen el estilo de vida, cambios alimentarios (fundamentalmente la disminución en la ingesta de sodio y fósforo) y el tratamiento de las comorbilidades del enfermo, como la hiperglucemia, la hiperuricemia y las dislipidemias.⁴⁰ En el mercado existen tres tipos de fármacos que bloquean el SRAA: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE), los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARB) y los inhibidores del receptor de pro-renina (IDR); no todos ellos están incluidos en el cuadro básico de medicamentos en las instituciones públicas de salud. El médico debe conocer los beneficios generales y específicos de las diferentes familias de fármacos y utilizar las combinaciones que le otorguen al enfermo los mayores beneficios.

Diuréticos

En términos generales, el tipo de diurético que se prescribe en las etapas tempranas de la ERC para tratar la HTA es el diurético tiazídico, sobre todo la clortalidona. Pero conforme avanza la ERC y se hace manifiesta la sobrecarga de volumen, se opta por utilizar los diuréticos de asa, cuyas dosis suelen ser más elevadas para conseguir la natriuresis. Esta dificultad

para alcanzar la natriuresis se exacerba aún más si el enfermo presenta disminución en la concentración de albúmina sérica; con el tiempo, la eficacia de estos fármacos disminuye para alcanzar un óptimo control de la PA. Existen estudios clínicos en los que se ha propuesto la combinación de un diurético tiazídico con un diurético de asa en los casos de ERC avanzada ($FG < 30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2\text{sc}$), en los que tradicionalmente se ha considerado que las tiazidas no tienen ningún efecto.^{41,42,43} En estos estudios se obtuvo una reducción promedio de la PA, pero la combinación ha resultado ser más efectiva en los pacientes que tienen retención hídrica, lo cual ocurre en el curso de la ERC sin que a veces sea notorio para el clínico. Ante este hecho y con el objetivo de documentar tempranamente la sobrecarga de volumen, Verdalles *et al.*⁴⁴ han sugerido que la composición corporal de los enfermos sin diálisis puede evaluarse mediante la bioimpedancia por espectroscopía y servir como guía para la prescripción de los diuréticos en el tratamiento de la HTA. El estudio describe a 30 sujetos sin diálisis y con expansión del volumen extracelular y a 20 enfermos sin expansión, quienes recibían prescripción farmacológica antihipertensiva sin éxito. Después de seis meses de tratamiento con diuréticos, la PA sistólica disminuyó 21 mm Hg en los sujetos expandidos de volumen y 9 mm Hg en los no expandidos ($p < 0.01$). De los 30 sujetos con expansión del volumen, nueve obtuvieron una cifra $< 140/90 \text{ mm Hg}$ al final del seguimiento. Esta novedosa propuesta para racionalizar la prescripción de los diuréticos en los sujetos con HTA en la ERC requiere de investigaciones con grandes cohortes de pacientes antes de considerarla para su uso generalizado.

Restricción de sal

Existen varias razones por las cuales la restricción de la ingesta de sal es una recomendación importante para el óptimo control de la PA en todas las poblaciones: los enfermos con nefropatía tienen una HTA sensible a la sal,⁴⁵ las reducciones modestas en la ingesta de sal mejoran el efecto antihipertensivo de fármacos como los inhibidores del SRAA,⁴⁶ y las reducciones importantes en la ingesta de sal mejoran el efecto antiproteinúrico de los diuréticos.⁴⁷ Sin embargo, en la práctica diaria es difícil contestar la siguiente pregunta: ¿En cuánto debe proponerse la restricción? No hay información cuantitativa publicada en población mexicana, por lo que un parámetro de referencia para los enfermos puede ser lo publicado en el *Reporte de ingesta de sal* del Instituto de Medicina de los Estados Unidos. Este grupo de expertos hizo un análisis de todos los estudios científicos que estuviesen relacionados con “desenlaces en salud” y “la

ingesta de sodio en la dieta”; se encontró una gran variabilidad en la calidad metodológica de los estudios, por lo que no pudo emitirse una conclusión. Este grupo de expertos únicamente pudo recomendar una ingesta de no más de 2.3 g por día. Aunque para muchos expertos la recomendación no es la ideal para la población con HTA y ERC, en quienes la sensibilidad a la sal es altamente prevalente, el parámetro sirve de referencia para educar a la población del país a que intente limitar el consumo de sal por debajo de ese valor.⁴⁸

Antagonistas de mineralocorticoides

Estos antagonistas tienen un uso limitado en los pacientes con ERC avanzada, ya que sus principales efectos indeseables son la hiperkalemia y el incremento en la concentración sérica de CrS. Sin embargo, son eficientes para reducir la PA de individuos que reciben tres o más fármacos antihipertensivos, por lo que son la cuarta línea de agentes farmacológicos, sobre todo en el tratamiento de la HTA resistente. Se recomienda precaución en los sujetos cuya cifra de potasio sérico se encuentre por arriba de 4.6 mEq/L, ya que pueden tener incrementos en promedio de 0.4 mEq/L con el uso de estos fármacos. La espironolactona está contraindicada en la insuficiencia renal aguda y cuando la FG es menor de 10 mL/minuto/ $1.73\text{m}^2\text{sc}$. Por su parte, el eplerenone está contraindicado cuando la FG disminuye por debajo de 30 mL/minuto/ $1.73\text{m}^2\text{sc}$.²³ Esos son los dos únicos fármacos disponibles en México.

Cronoterapia

Debido al riesgo de HTA nocturna en la ERC, estudios recientes han examinado el efecto que tiene sobre el ritmo circadiano de la PA el administrar los fármacos antihipertensivos durante la noche en vez de hacerlo durante el día. El primer estudio reportado fue por Hermida *et al.*⁴⁹ y desde entonces se han publicado una gran cantidad de estudios que sustentan el beneficio de esta maniobra simple sobre el riesgo cardiovascular, el control de la PA y los efectos sobre la FG.^{23,50} Es posible que las recomendaciones futuras incluyan una dosis nocturna de antihipertensivos en los sujetos con ERC.

Cambios en el estilo de vida encaminados a la pérdida de peso

Desde hace más de una década se sabe que aproximadamente el 13 % de los pacientes que inician diálisis son obesos (índice de masa corporal $> 35 \text{ mg/m}^2$) y un 60 % de los trasplantados tienen sobrepeso u obesidad.⁵⁰ La obesidad es un factor de riesgo independiente de la mortalidad en la ERC.⁵¹

diente para HTA, ERC e insuficiencia renal. Los datos que se tienen sobre la pérdida de peso y su efecto sobre la PA y la función renal en los sujetos con ERC son limitados. MacLaughlin *et al.*⁵¹ utilizaron inclusive un tratamiento farmacológico además de un programa de dieta, ejercicio y una alta motivación para que los sujetos de estudio perdieran peso durante 12 meses. Los resultados mostraron que la pérdida de peso promedio fue del 4 % y aproximadamente el 22 % de los pacientes perdió el 22 % del peso basal y lo mantuvieron durante 24 meses. Hubo reducciones significativas de la PA sistólica a los 24 meses únicamente en aquellos pacientes que se mantuvieron sin incremento del peso ($-4 \text{ mm Hg} [\text{IC } 95 \% -3 \text{ a } -11]$) y con $-8 \text{ mm Hg} [\text{CI } 95 \% -2 \text{ a } -14]$). No se recomienda utilizar drogas para perder peso en la población con ERC aunque estén aprobadas por la FDA, sobre todo si la FG se encuentra por debajo de $60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2\text{sc}$. Es importante motivar al enfermo a que pierda peso durante la consulta médica, sobre todo porque los estudios en individuos obesos con diabetes quienes aún no tienen evidencia de ERC reportan beneficios sobre las modificaciones intensas en el estilo de vida para prevenir la aparición clínica de la nefropatía.⁵²

Conclusiones

El individuo con ERC tiene una alta prevalencia de HTA y con ello un riesgo mayor que el de la población general para presentar eventos cardiovasculares. El estudio y el tratamiento de la HTA en la ERC ha tenido avances, sobre todo en la población en diálisis. El uso de tecnología no invasiva para registrar la PA ha permitido reformar la atención médica de los enfermos en lo que se refiere al diagnóstico, patrón circadiano, vigilancia clínica, prescripción farmacológica, pronóstico y riesgo de eventos cardiovasculares, así como de mortalidad. La oportunidad en el diagnóstico y el tratamiento supone un retardo en la aparición de complicaciones y en el inicio de la diálisis. El bloqueo del SRAA, la vigilancia periódica del peso seco en la población en diálisis y las intervenciones no farmacológicas encaminadas a modificar el estilo de vida son las maniobras con mayor impacto en la morbilidad y mortalidad de los enfermos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000; 36(3):646-61.
- Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL Jr, et al. Expanding the definition and classification of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005;7(9):505-12.
- Czarkowski M, Staszkow M, Kostyra K, Shebani Z, Niemczyk S, Matuszkiewicz- et al. Determining the accuracy of blood pressure measurement by the Omron HEM-907 before and after hemodialysis. Blood Press Monit. 2009;14(5):232-8.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in Adults. NICE quality standard 28 [QS28]. Published date: March 2013. Last updated: September 2015. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/qs28>
- Shafi T, Waheed S, Zager PG. Management of hypertension in In-Center Hemodialysis Patients - An opinion-Based Update. Semin Dial. 2014 March;27(2):146-53.
- Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1228-34.
- Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. Kidney Int. 2006;69(5):900-6.
- Townsend RR, Sica DA. Beyond conventional considerations: newer devices used in blood pressure measurement and management. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 Jan;18(1):48-54.
- Rubin MF, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: what's under the Hood? Am J Kidney Dis. 2011;57(3):488-97.
- Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Baseline Characteristics and Associations with Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(8):1302-11.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA. 2010;303(20):2043-50.
- Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, et al. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. BMC Fam Pract. 2013;14:88.
- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. Hypertension. 2005;45:811-7.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 1998;54(2):561-6.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of

- day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29.
16. Lui M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):563-9.
 17. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med.* 2002;347:797-805.
 18. Syrseloudis D, Tsiofis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2011;34:120-5.
 19. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de La Sierra A; Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension.* 2011;57:556-60.
 20. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2400-6.
 21. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1175-80.
 22. Agarwal R, Kariyanna SS, Light RP. Prognostic value of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2009;30:547-53.
 23. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 March;22(2):116-22.
 24. Mehta R, Drawz PE. Is nocturnal blood pressure reduction the secret to reducing the rate of progression of hypertensive chronic kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2011 Oct;135(5):378-85.
 25. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC-8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
 26. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of blood pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(5):337-414.
 27. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar E, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66.
 28. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi B, et al. Assessment of achieved clinical and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):744-52.
 29. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, et al. Trial Group. In-Center Hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2287-300.
 30. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53(3):500-7.
 31. Campese VM TA. Hypertension in dialysis patients. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
 32. Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:111-8.
 33. Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, Ephraim PL, Luly JR, St Peter WL, et al. The DeclIDE Network Patient Outcomes in ESRD Study. Predialysis systolic blood pressure variability and outcomes in incident hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014; April 25(4):799-809.
 34. Inrig JK, Van Buren P, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto R. Probing the mechanisms of intra-dialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;7(8):1300-9.
 35. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:117-24.
 36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
 37. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewins EJ, Hollenberg NK; AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
 38. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
 39. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, O'Connor T, Brophy M, Emanuele N; VA NEPHRON-D investigators. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):361-8.
 40. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Antihypertensive treatment and renal protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013;20(4):273-82.
 41. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension.* 2004;43(1):4-9.
 42. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):299-308.
 43. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):32-7.

44. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, et al. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 (Suppl 4):iv31-5.
45. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium intake restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103.
46. Slagman MC, Waanders F, Hemmeler MH, Woittiez AJ, Jansen WM, Lambers Heerspink HJ, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d4366.
47. Vogt L, Wanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effect of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Anti-proteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):999-1007.
48. Strom BL, Yaktine AL, Oria M, Eds.; Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations; Food and Nutrition Board; Board on Population Health and Public Health Practice; Institute of Medicine (US). *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence.* Washington DC: The National Academies Press; 2013.
49. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1270-6.
50. Garimella PS, Uhlig K. Current issues in the management and monitoring of hypertension in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 November;22(6):599-606.
51. MacLaughlin HL, Sarafidis PA, Greenwood SA, Campbell KL, Hall WL, Macdougall IC. Compliance with structured weight loss program is associated with reduced systolic blood pressure in obese patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2012;25(9):1024-9.
52. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-54.