



Hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica

D. Arroyo^a, B. Quiroga^b y G. de Arriba de la Fuente^{c,d}

^aServicio de Nefrología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España. ^bServicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^cSección de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. ^dDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Hipertensión arterial
- Enfermedad renal crónica
- Proteinuria

Keywords:

- Renal hypertension
- Chronic renal failure
- Proteinuria

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es una comorbilidad frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC), siendo tanto causa como consecuencia de la misma. Los mecanismos que contribuyen a la HTA en la ERC son múltiples y están interrelacionados, e incluyen la retención hidrosalina, la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la hiperactividad del sistema nervioso simpático. El diagnóstico se realiza midiendo la presión arterial (PA) de forma adecuada en consulta, aunque hay evidencias crecientes de las ventajas del registro ambulatorio y la medición ambulatoria de PA en 24 horas. La dieta hiposódica es el pilar de las medidas no farmacológicas. Entre los fármacos antihipertensivos, los bloqueantes del SRAA son el primer escalón, especialmente en pacientes con proteinuria, vigilando los efectos secundarios. El objetivo de PA debe ser individualizado según las comorbilidades y la presencia o no de diabetes, siendo de forma global 130-139/70-79 mm Hg.

Abstract

Arterial hypertension in chronic renal failure

A common comorbidity of chronic renal failure (CRF) is arterial hypertension (AHT), and it is both cause and consequence of CRF. Multiple and interrelated mechanisms are involved in AHT including hydrosaline retention, stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and hyperactivity of the sympathetic nervous system. Diagnosis requires an accurate blood pressure measurement (BP) in medical consultancy. There is increasing evidence of the advantages of ambulatory BP monitoring and 24-hours BP measurement. Low-sodium diet is the mainstay of non-pharmacological management of AHT. In patients with proteinuria RAAS blockers are the antihypertensive drugs of choice, being mandatory to assess their side effects. In general terms, 130-139/70-79 mm Hg is the goal in BP treatment, however it has to be individualized according to the patient comorbidities and the presence or not of diabetes.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad renal son el paradigma de una relación bidireccional¹. La hipertensión es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial, produciendo una nefropatía crónica y progresiva, moderadamente proteinúrica (nefroangioesclerosis)².

Los valores de presión arterial (PA) sistólica presentan una relación más directa con la enfermedad renal. En algunos casos (hipertensión maligna, HTA de larga evolución con mal control, mayor grado de proteinuria o individuos de raza negra, entre otros) puede conducir a una enfermedad renal terminal con necesidad de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante).

A su vez, la ERC puede ser causa de la aparición o del empeoramiento de la HTA, independientemente de la etiología primaria de la disfunción renal³. De hecho, la ERC es una de las principales causas de HTA secundaria. La regula-

*Correspondencia

Correo electrónico: raqojeda@gmail.com

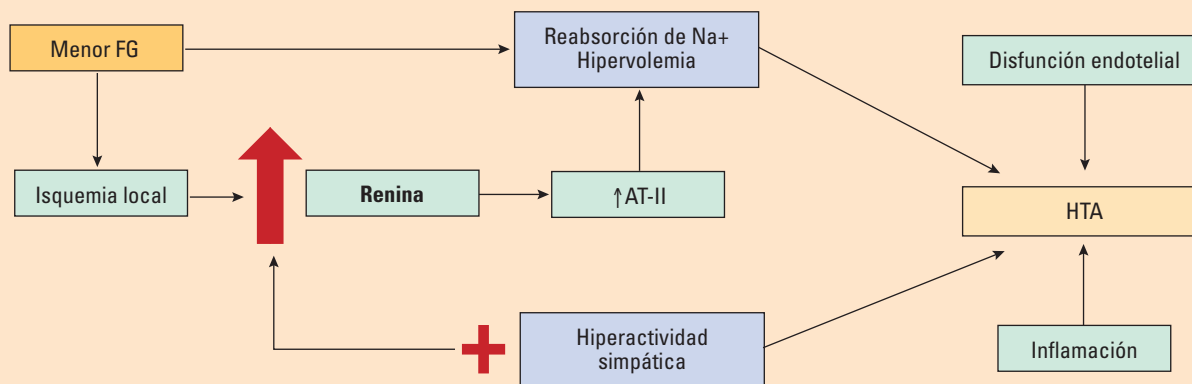


Fig. 1. Mecanismos de hipertensión en la enfermedad renal crónica. AT-II: angiotensina-II; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial.

ción de la PA y los volúmenes corporales son funciones esenciales de los riñones, por lo que su alteración conlleva la disregulación de múltiples mecanismos compensatorios. Así, se produce una disminución en la capacidad natriurética, una excesiva activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o una hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS), entre otros.

En ambos casos, ERC como causa y consecuencia de la HTA, se observan una serie de daños histológicos comunes, lo que dificulta el diagnóstico de la nefropatía vascular como entidad específica. Así, la patogenia comienza con hipertrofia y esclerosis en la pared de las arteriolas preglomerulares (incluyendo la arteriola aferente glomerular), condicionando la isquemia de determinados glomérulos y las estructuras posglomerulares dependientes (arteriolas eferentes, túbulos e intersticio). Los glomérulos sanos sufren una redistribución del flujo que conduce a hiperfiltración, albuminuria y, finalmente, esclerosis secundaria. La reducción progresiva en el número de nefronas funcionantes genera una menor capacidad de regulación de la PA, con un peor control tensional y un aumento de la albuminuria y el daño renal, en un círculo vicioso que se retroalimenta indefinidamente.

Epidemiología

La tasa de HTA varía en el mundo en relación con la industrialización, siendo más prevalente en entornos urbanos, aunque parte de la diferencia se podría explicar por el infradiagnóstico. A la HTA se le atribuye el 13-15% de los fallecimientos a nivel global, con un impacto irrefutable en cuanto a pérdida de años con calidad de vida⁴.

La prevalencia global de la HTA en pacientes con ERC es mucho mayor que en la población general. Se estima una prevalencia media en torno al 80%⁵. Las tasas son variables, en función de varios factores como el grado de disfunción renal (hasta el 95% en pacientes con ERC terminal) o la coexistencia de diabetes⁶. También influye la propia etiología primaria de la enfermedad renal, siendo la HTA más severa

en la nefropatía diabética y en las glomerulonefritis que en las nefropatías tubulointersticiales.

Mecanismos fisiopatológicos

Las causas por las que se genera HTA en los pacientes con ERC son múltiples y están interrelacionadas (fig. 1)⁷.

Retención hidrosalina

Uno de los mecanismos principales es la disminución en la excreción de sodio y secundariamente de agua. El factor volumen dependiente impacta en la HTA aún en ausencia de edemas visibles. La retención salina se debe primordialmente a una disregulación en el manejo tubular del sodio, en parte en respuesta a más angiotensina-II y más aldosterona. Esto conlleva una menor excreción de agua libre y, secundariamente, una mayor presión intravascular.

Estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El aumento en la secreción de renina y angiotensina-II tiene un papel fundamental en la génesis de hipertensión en la enfermedad renal, lo que se observa por su persistencia incluso después de recuperar la normovolemia. Entre los factores que pueden activar el SRAA a nivel local se incluyen la patología vascular a nivel renal o la isquemia focal por zonas esclerosadas.

Hiperactividad del sistema nervioso simpático

El aumento en la actividad del SNS es otra de las causas demostradas de hipertensión en la ERC⁸. La vasculatura renal tiene abundante inervación autónoma (de ahí las actuales terapias de denervación renal), y su activación estimula no

TABLA 1

Medidas para una correcta medición de la presión arterial

Paciente	Descanso previo de 3-5 minutos Sedestación Espalda apoyada en respaldo Piernas sin cruzar Valorar toma en bipedestación si se sospecha ortostatismo
Entorno	Temperatura ambiental templada
Estímulos	No tomas posprandiales ni con la vejiga llena No consumir tabaco, alcohol ni cafeína en los 30 minutos previos No hablar durante la toma
Equipo	Ancho del manguito adecuado para el perímetro del brazo Aparatos periódicamente calibrados
Tomas	En diferentes momentos, a la misma hora Manguito de 2 cm por encima de la flexura braquial, a la altura del corazón Dos tomas separadas por 3-5 minutos, si hay diferencia realizar más tomas

solo el tono vascular sino también la síntesis de renina y, con ello, el manejo tubular de sodio.

Fármacos y drogas

Hay que tener en cuenta el efecto prohipertensivo de muchos fármacos. Es el caso de los anticongestivos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que con frecuencia son consumidos sin prescripción médica, los anticonceptivos orales en las mujeres en edad fértil, o los corticoides y los inmunosupresores anticalcineurínicos en los pacientes con patología glomerular o autoinmune activa o portadores de un órgano trasplantado. Asimismo, la eritropoyetina recombinante humana, pilar fundamental del tratamiento de la anemia secundaria a enfermedad renal avanzada, también puede asociar HTA⁹. Aunque los mecanismos son múltiples y poco esclarecidos, se sabe que son factores de riesgo la administración intravenosa, las dosis elevadas y alcanzar niveles de hemoglobina más elevados.

Otros factores

Además de los ya mencionados, se ha demostrado que existe a nivel renal una disminución en la síntesis de óxido nítrico (NO) y una peor respuesta vasodilatadora del endotelio. El papel que tiene la respuesta a los péptidos natriuréticos aún está en estudio. El hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal también empeora el control tensional, ya que contribuye a una vasoconstricción por acumulación de calcio intracelular¹⁰.

La coexistencia de otras patologías que también se asocian a un peor control tensional es muy frecuente en los pacientes nefrópatas. Así, a menudo se observa un efecto sumatorio de ERC, obesidad y diabetes mellitus.

Diagnóstico

La HTA es una de las manifestaciones más precoces de la ERC, si bien por su carácter asintomático puede pasar desapercibida. Su evolución y su control son algunos de los fac-

tores implicados en la velocidad de progresión de la ERC, pero también en varias de las complicaciones cardiovasculares secundarias, tanto agudas (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.) como crónicas (hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía dilatada, microangiopatía cerebral y enfermedad arterial periférica, entre otras).

Clásicamente, se ha definido la HTA como valores comprobados de PA superiores a 140/90 mm Hg, en base a información obtenida en múltiples estudios epidemiológicos. Sin embargo, la guía europea de HTA de 2018 establece como PA normal-alta cifras de 130-139/85-89 mm Hg, mientras la americana de 2017 establece valores superiores a 130/80 mm Hg como definición de HTA, siendo normal-alto un valor de PA sistólica de 120-129 mm Hg^{11,12}. Es importante recordar que para un diagnóstico adecuado es preciso que la medición de la PA se haga evitando errores metodológicos (tabla 1)¹³.

El método diagnóstico por excelencia ha sido la medición clínica de PA en la consulta. Cada vez es más frecuente el uso de esfigmomanómetros automatizados, muy convenientes siempre que sean modelos validados y que se calibren con la frecuencia necesaria. Sin embargo, la medición de PA en consulta presenta una serie de inconvenientes, en aquellos pacientes que presentan hipertensión de bata blanca o hipertensión enmascarada, entidades hoy con un impacto pronóstico conocido¹⁴. Además, existe evidencia científica creciente de que la medición ambulatoria de la PA presenta una mejor asociación con la aparición de eventos vasculares.

Tanto la PA domiciliaria como la medición ambulatoria de PA en 24 horas (MAPA) son recursos cada vez más disponibles y utilizados. Además de un diagnóstico más fiable, aportan una valoración del patrón de variación tensional, identificando aquellos pacientes con un patrón no *dipper* (con descenso menor del 10% durante el sueño nocturno). Este patrón se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Los pacientes con ERC presentan más probabilidad de hipertensión de bata blanca, maligna y con patrones circadianos alterados¹⁵. Es por ello que esta población se beneficia especialmente de una MAPA¹⁶.

En el diagnóstico de HTA en pacientes con enfermedad renal es importante estar alerta de los signos de sospecha de una etiología secundaria de la hipertensión, más allá de la propia disfunción renal. La ausencia de HTA en la ERC debe hacer sospechar algún escenario intercurrente, al menos a partir de estadios moderados de la enfermedad. Se puede deber a una nefropatía pierde sal, a un efecto excesivo del tratamiento farmacológico, a un estado nutricional deficitario o a una disminución en la función ventricular del miocardio. De hecho, existen estudios que muestran una correlación en U, con un peor pronóstico asociado a valores más altos pero también más bajos de PA^{17,18}.

Tratamiento

Aproximación general

Control de otros factores de riesgo cardiovascular

La HTA es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad y, como tal, merece una aproximación multidiscipli-

TABLA 2

Objetivos de presión arterial en el paciente con enfermedad renal crónica en las guías de práctica clínica

Guía	Año	Ámbito de aplicación	Objetivo de PA
KDIGO	2012	Mundial Población con ERC	≤ 140/90 mm Hg en pacientes sin proteinuria ≤ 130/80 mm Hg en pacientes con proteinuria
JNC-VIII	2014	Estados Unidos Población general	< 140/90 mmHg
ACC/AHA	2017	Estados Unidos Apartado para ERC	< 130/80 mmHg
ESC/ESH	2018	Europa Apartado para ERC	130-139/70-79 mm Hg

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; JNC-VIII: Eighth Joint National Committee; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; PA: presión arterial.

plinaria de todos los demás factores asociados. Así, es evidente la importancia de una adecuada dieta (dieta DASH o dieta mediterránea), una vida activa con ejercicio físico regular, la evitación de hábitos tóxicos como el tabaquismo y el alcoholismo, y el manejo adecuado del resto de patologías con impacto a nivel cardiovascular (diabetes mellitus, dislipidemia, etc.). Además, en cuanto a la progresión de la enfermedad renal, es imprescindible intentar conseguir un control de la proteinuria, intentando conseguir una reducción de la excreción proteica urinaria inferior a 0,5-1 gramos diarios o, al menos, una disminución del 50-70% de los niveles basales de proteinuria.

Dieta hiposódica

La medida no farmacológica con una influencia más directa sobre el control tensional es la dieta baja en sal¹⁹. Los beneficios de alcanzar una dieta con menos de 6 gramos diarios de sodio son dos. En primer lugar, disminuye de forma directa el componente volémico de la hipertensión. Por otro lado, el efecto de los fármacos antihipertensivos, especialmente de los bloqueadores del SRAA (BSRAA), es mayor cuando la ingesta de sal es menor. Incluso con un buen control tensional, su efecto antiproteinúrico es mayor^{20,21}. Para evaluar la adherencia a la dieta baja en sal, se recomienda medir la natriuresis total en orina de 24 horas.

Otros fármacos con impacto clínico en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial

Una de las novedades de mayor impacto en este campo es la aparición de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2). Aunque su efecto antidiabético es limitado, su mecanismo diurético a través de la estimulación de la glucosuria modifica la hemodinámica intrarrenal. Este efecto explica sus beneficios en cuanto a reducción de proteinuria, enlentecimiento de la progresión de la ERC y disminución de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y menor mortalidad cardiovascular²²⁻²⁴. Por el momento, estos fármacos están indicados solo cuando el filtrado glomerular es superior a 45 ml/minuto, al menos hasta que dispongamos de datos de estudios que se están realizando en pacientes con disfunción renal más severa²⁵. En la misma línea de beneficio cardiovascular y renal se encuentran los agonistas del receptor del péptido glucagón-like tipo 1 (GLP-1ra)²⁶. Se pueden usar en fases avanzadas de ERC, pero su administración es subcutánea.

Objetivo de presión arterial

Cuando se plantea un objetivo de PA en pacientes con ERC, se realiza con una doble intención: ralentizar la progresión de la nefropatía y evitar las complicaciones vasculares asociadas a ambos procesos, incluyendo la mortalidad. Por esta segunda aproximación, el manejo del paciente con nefropatía siempre debe ser multifactorial, con un tratamiento de los múltiples factores de riesgo vascular (obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia, hiperuricemia, etc.)².

Una de las controversias más frecuentes cuando se renuevan diferentes guías es la indicación de reducir más la PA en pacientes con proteinurias elevadas (típicamente más de 1 gramo diario), al ser un subgrupo en el que se ha identificado un mayor riesgo de progresión de la ERC y de aparición de eventos cardiovasculares. Con la aparición de los últimos estudios sobre tratamiento antihipertensivo, las recomendaciones internacionales evolucionan, en general, hacia un control más estricto de la PA en dichos pacientes²⁷. A la hora de interpretar objetivos de PA en los diversos estudios, es imprescindible tener en cuenta los métodos de medición utilizados: la PA ambulatoria es sistemáticamente menor que la medida en consulta.

Las últimas guías específicas de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) son de 2012 y no incluyen algunos estudios recientes. El objetivo que marcaban era igual o inferior a 140/90 mm Hg en pacientes con ERC sin proteinuria y menor o igual a 130/80 mm Hg en pacientes con proteinuria (incluido microalbuminuria)²⁸. La tabla 2 resume los objetivos de PA en las guías de práctica clínica más utilizadas. Las más recientes incluyen apartados específicos para pacientes con ERC; así la guía americana recomienda un objetivo menor de 130/80 mm Hg, mientras que la guía europea recomienda un rango objetivo de 130-139/70-79 mm Hg^{11,12}.

Evidencias para el control intensivo de la presión arterial

La evidencia de un control más estricto de la PA proviene de varios estudios enfocados en ERC o con un subgrupo de pacientes con disfunción renal, que por metodología excluían a pacientes diabéticos. En 1994, el estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) demostró que conseguir una PA media menor de 92 mm Hg comparada con 102-107 mm Hg no reducía la pérdida de función renal, salvo en aquellos pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día²⁹. Posteriormente,

el estudio en afroamericanos *African-American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK) y el ensayo *Ramipril Efficacy in Nephropathy-2* (REIN-2) obtuvieron unos resultados similares^{30,31}.

El ensayo clínico más reciente y con más impacto en mostrar el beneficio de un control tensional es el *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)³². En este estudio, un tercio de los pacientes tenían ERC previa. Este ensayo incluyó pacientes no diabéticos de muy alto riesgo vascular, y demostró que un objetivo de PA sistólica menor de 120 mm Hg comparado con menos de 140 mm Hg reducía el riesgo cardiovascular y la mortalidad, también en pacientes con ERC (aunque con menor efecto en pacientes con filtrado glomerular más bajo)³³. Estos efectos beneficiosos se han confirmado en el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en los estudios MDRD y AASK^{34,35}.

Cabe destacar que el control estricto de la PA no está exento de riesgos, tanto inherentes al control tensional como por efectos secundarios de los fármacos antihipertensivos. Por ejemplo, en el estudio SPRINT hubo un riesgo significativamente mayor de alteraciones electrolíticas y de fracaso renal agudo y disminución del filtrado glomerular. La importancia real de un descenso leve del filtrado es controvertida. En los estudios MDRD y AASK, la caída leve del filtrado se asoció a menor mortalidad en el grupo de control estricto, mientras que la caída moderada se asoció a mayor mortalidad en el grupo de control estándar. Un subestudio reciente del SPRINT demostró que la disminución del filtrado glomerular no se asociaba a un aumento en marcadores moleculares de daño renal³⁶.

Control de presión arterial en poblaciones especiales

El beneficio de un control tensional más estricto en pacientes de riesgo no diabéticos se ha demostrado también en poblaciones con etiologías específicas de ERC, como es el caso de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD). La HTA es uno de los factores de riesgo de progresión demostrados en la EPRAD³⁷. El mayor estudio publicado hasta la fecha demostró que un objetivo de PA 95-110/60-75 mm Hg comparado con un objetivo estándar (PA 120-130/70-80 mm Hg) conseguía disminuir el crecimiento de los riñones poliquísticos, la proteinuria, la pérdida de función renal y la hipertrofia ventricular izquierda³⁸.

Mención aparte merecen los pacientes con nefropatía diabética. El beneficio del control tensional en este grupo proviene de varios estudios, como el *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) y el *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT)^{39,40}. Debido a su envejecimiento vascular acelerado, estos pacientes combinan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (por lo tanto, un mayor potencial beneficio del control tensional intenso) con una peor respuesta a la hipotensión intravascular (y con ello, más riesgo de complicaciones asociadas a dicho control intenso). El principal estudio llevado a cabo en esta población ha sido el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)⁴¹, que comparó un objetivo de PA estricto (menos de 120 mm Hg) frente a uno estándar, menos de 140 mm Hg. El control tensional intenso no dis-

minuyó la tasa de eventos cardiovascular (a excepción del ictus isquémico), y produjo una mayor proporción de eventos adversos (hipotensión, arritmias, alteraciones electrolíticas y también empeoramiento de función renal). No obstante, algunos metaanálisis publicados posteriormente sí muestran un beneficio de un control tensional más intenso⁴². Las guías actuales de HTA, tanto la americana como la europea, no indican un objetivo de PA diferente al de la población general (menos de 130/80 mm Hg). Sin embargo, la Asociación American de Diabetes continúa manteniendo un objetivo general más laxo (menos de 140/90 mm Hg), salvo en pacientes de alto riesgo en los que se pueda conseguir un objetivo inferior a 130/80 mm Hg de forma segura⁴³.

En definitiva, la tendencia actual es intentar conseguir un control tensional más estricto (PA 130-139/70-89 mm Hg), pero siempre individualizando en función del resto de características del paciente: edad, proteinuria, fragilidad, comorbilidad (especialmente diabetes) y riesgo de eventos adversos. Es evidente que un control más estricto exige un seguimiento más frecuente.

Tratamiento antihipertensivo farmacológico

Existen múltiples grupos farmacológicos para el tratamiento de la HTA en la enfermedad renal. En pacientes con proteinuria, se ha demostrado el beneficio de aquellos fármacos que la reducen (especialmente BSRAA) porque retardan la progresión de la ERC. Sin embargo, en pacientes sin proteinuria, no hay datos que avalen la superioridad de un grupo sobre otro, pero en base a los datos de población general, las recomendaciones son similares.

Así, el primer escalón de tratamiento se considera un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina-II (ARA-II). Aunque estos últimos se han estudiado más en pacientes diabéticos, se asume que el efecto de ambos es intercambiable⁴⁴. Reducen la proteinuria en un 30-35 % y producen una pequeña disminución reversible del filtrado glomerular (no más del 30%, salvo que el paciente tenga una vasculopatía renal). Sus principales efectos secundarios incluyen la hipotensión y la hipercalemia, por reducción en la excreción en túbulo distal. Aunque la combinación de ambos produce una mayor reducción de la proteinuria, varios estudios no han conseguido demostrar que esta aproximación suponga una ventaja clínica y real, y conlleva más riesgo de eventos adversos, por lo que actualmente no se recomienda⁴⁵⁻⁴⁷.

El segundo escalón de tratamiento se elige en función de las características del paciente. Habitualmente se escoge un diurético como segundo fármaco, tanto por el efecto volumen dependiente de la HTA, como porque potencian el efecto antiproteinúrico de los BSRAA⁴⁸. Los diuréticos de asa son más potentes, pero es más frecuente usar tiazidas por su disponibilidad comercial en fármacos que asocian varios antihipertensivos. En pacientes con filtrado más bajo (menos de 30 ml/minuto) las tiazidas tienen menos eficacia, pero asociados a diuréticos de asa potencian su efecto⁴⁹.

Si prima una mayor reducción de la proteinuria, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) han demostrado un efecto beneficioso⁵⁰. En caso contrario, los calcioantagonistas dihidropiridínicos parecen tener una mejor tolerabilidad. El régimen más común actualmente incluye un BSRAA, un diurético y un calcioantagonista.

La necesidad de añadir un cuarto fármaco es definitiva de hipertensión resistente. La prevalencia de hipertensión resistente es el doble en pacientes con ERC, alcanzando hasta el 30-40% de esta población⁵¹. A falta de estudios específicos en ERC, el ensayo *Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based therapy 2 (PATHWAY-2)* incluyó pacientes con filtrado glomerular 30-60 ml/minuto. Los resultados mostraron que los antialdosterónicos, en concreto la espironolactona, redujo más la PA que otros antihipertensivos como cuarta línea de tratamiento⁵². Como ventajas, la espironolactona también consigue reducir la proteinuria pero, al igual que los otros BSRAA, aumenta el riesgo de efectos adversos en cuanto a reducción del filtrado e hiperpotasemia. Por ello, se recomienda utilizar en dosis mínimas, titulando y con un seguimiento estrecho⁵³.

Si se requieren más fármacos (o algunos de los anteriores), otras herramientas terapéuticas incluyen bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, alfa-agonistas centrales y vasodilatadores. Cabe recordar que en la HTA refractaria está indicado confirmar la adherencia a la dieta hiposódica y al tratamiento y, en caso afirmativo, descartar causas de HTA secundaria. Finalmente, en cuanto al momento de la dosificación de los fármacos, varios estudios apuntan a las ventajas de administrar algunos fármacos antes de acostarse para corregir el patrón no *dipper*, pero los datos al respecto son controvertidos^{54,55}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

- Kotchen TA. Vasculopatía hipertensiva. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. China: Mc Graw Hill; 2012. p. 2042-59.
- Bargman JM, Skorecki K. Nefropatía crónica. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. China: Mc Graw Hill; 2012. p. 2308-21.
- Elliot WJ, Peixoto AJ, Bakris JL. Primary and secondary hypertension. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 10ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1522-66.
- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
- Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):88-95.
- Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atherosclerosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol*. 2014;15:168.
- Hamrahan SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-25.
- Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3239-44.
- Boyle SM, Berns JS. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol*. 2014;34(5):540-9.
- Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R, Woodhead JS, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993;43(3):700-5.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-324.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2018;27(6):314-40.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45(1):142-61.
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *New Eng J Med*. 2018;378(16):1509-20.
- Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension*. 2009;53(1):20-7.
- Thomas G, Drawz PE. BP measurement techniques: what they mean for patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1124-31.
- Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):830-7.
- Kovesdy CP. Hypertension in chronic kidney disease after the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: targets, treatment and current uncertainties. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32Suppl2:ii219-ii23.
- Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Heung M, Hummel SL, Derebail-VK, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):399-407.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen 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.
- Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012;82(3):330-7.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

25. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11(6):749-61.
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
27. ● Chang AR, Löser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood pressure goals in patients with chronic kidney disease: A review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):161-9.
28. ● Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
29. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggitola AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-84.
30. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-46.
31. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31.
32. ● SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
33. Obi Y, Kalantar-Zadeh K, Shintani A, Kovesdy CP, Hamano T. Estimated glomerular filtration rate and the risk-benefit profile of intensive blood pressure control amongst nondiabetic patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Intern Med*. 2018;283(3):314-27.
34. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, Sarnak M, Tighiouart H, Grimes B, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;87(5):1055-60.
35. Ku E, Gassman J, Appel LJ, Smogorzewski M, Sarnak MJ, Glidden DV, et al. BP control and long-term risk of ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):671-7.
36. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, Killeen AA, Haley WE, Cheung AK, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: A longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):21-30.
37. Panizo N, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Arroyo D, Yuste C, Rincón A, et al. Chronic kidney disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia*. 2012;32(2):197-205.
38. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255-66.
39. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
40. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):3027-37.
41. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
42. ● Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-15.
43. ● American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42Suppl1:S103-23.
44. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. 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(1):30-48.
45. ON TARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
46. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.
47. Fernández Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):211-8.
48. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1682-5.
49. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):171-82.
50. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. 2004;65(6):1991-2002.
51. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51.
52. ● Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
53. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015;386(10003):1588-98.
54. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313-21.
55. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, Apostolopoulou M, Chapman N, Cross M, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2018;72(4):870-3.