



ARTÍCULOS ESPECIALES

Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada

R. Marín*, M. A. Goicoechea**, M. Gorostidi***, A. Cases****, J. Díez****, G. Escolar****, F. Fernández-Vega*, R. Palomar*****, E. Rodrigo*****, I. Martínez*****, y J. Segura*****, en representación del Comité de Expertos***** de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) Riñón y Enfermedad Vascular

*Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, **Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ***Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, ****Hospital Clínico, Barcelona, *****Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, *****Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, *****Hospital de Galdakao, Vizcaya y *****Hospital 12 de Octubre, Madrid. *****Los miembros del Comité de Expertos de la Guía SEN Riñón y Enfermedad Vascular figuran en el anexo.

INTRODUCCIÓN

La asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye una realidad fisiopatológica y clínica de reconocimiento creciente. Mientras que la hipertensión arterial (HTA) y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de nefropatía, el deterioro crónico de la función renal genera un estado vasculopático que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular (CV). En términos epidemiológicos, el resultado final de todo ello es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es más elevado en los sujetos con una enfermedad vascular; por otro lado, el riesgo de presentar eventos CV es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica^{1,2}. El presente documento o Guía ofrece un formato abreviado y actualizado del formato extenso publicado previamente en la revista *Nefrología*³.

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL

La *National Kidney Foundation*⁴ ha definido la ERC como el daño renal o la presencia de un filtrado glomerular (FG) disminuido durante un periodo superior

a tres meses. Se reconocen cinco estadios de ERC y se aplica el término de insuficiencia renal cuando el filtrado glomerular es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (tabla I). El daño renal o el nivel de función renal determinan el estadio de la clasificación independientemente de la causa. La ecuación abreviada del estudio MDRD⁵ (*Modification of Diet in Renal Disease*) o la fórmula de Cockcroft-Gault⁶ (corregida para la superficie corporal) son herramientas útiles y prácticas para la estimación del FG (tabla II). Pese a que han sido poco

Tabla I. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation^{1,4}

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
—	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal [†] con FG normal	≥ 90
2	Daño renal [†] con FG ligeramente disminuido	60 - 89
3	FG moderadamente disminuido	30 - 59
4	FG gravemente disminuido	15 - 29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

K/DOQI, *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*; FG, filtrado glomerular.

* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, historia familiar de ERC, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, razas afroamericana y otras minoritarias en EE.UU. y bajo nivel educativo o social.

[†] **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria / albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$ aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en $> 17 \text{ mg/g}$ en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Correspondencia: Dr. Rafael Marín
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo (Asturias)
E-mail: rmarini@hca.es

estudiadas en algunas poblaciones (niños o en mayores de 70 años, obesos, insuficiencia renal avanzada, pacientes con trasplante renal) su valor para definir la función renal es superior al ofrecido por la creatinina sérica o por la determinación del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas. Es probable que, en conjunto, la ecuación del MDRD ofrezca algunas ventajas adicionales. Sólo en algunas situaciones especiales (malnutrición, enfermedades músculo-esqueléticas, paraplejia o tetraplejia, cirróticos y amputados) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas^{1,4,7}. La cistatina C es un nuevo parámetro analítico, probablemente más específico, para evaluar la función renal. Además, existen evidencias crecientes de que es más sensible para detectar el daño renal inicial y de que se correlaciona de forma más directa con la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular⁸. No obstante, son necesarios más estudios que confirmen su utilidad en todos los rangos de función renal por lo que en el momento actual no se recomienda su utilización generalizada en la práctica clínica.

La presencia de microalbuminuria elevada es el marcador más precoz de afectación renal en la diabetes mellitus. En la HTA es un índice de disfunción endotelial difusa y se asocia con una mayor prevalencia de morbi-mortalidad CV. En la mayoría de los casos la microalbuminuria pueden valorarse en una muestra de orina aislada y referir su concentración a la de la creatinina (cociente albúmina/creatinina). Su confirmación precisa de dos valores elevados en tres muestras consecutivas³. La proteinuria, además de investigarse con la tira reactiva, puede determinarse también con el cociente proteínas / creatinina^{4,9} aunque en la práctica los médicos especialistas en nuestro país prefieren referirse a sus valores en la orina de 24 horas.

La presencia de alteraciones en el sedimento de orina como la hematuria, macro o microscópica, o

de alteraciones estructurales en el riñón (ecografía) son, así mismo, indicativas de ERC (tabla I).

LA ENFERMEDAD RENAL COMO NUEVO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Múltiples estudios en pacientes de alto riesgo CV y algunos de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras elevadas de creatinina como por descensos del FG estimado, y la morbi-mortalidad global y de origen cardiovascular¹⁰⁻¹². Este hecho es evidente desde reducciones sólo ligeras de la función renal y se incrementa de forma continua conforme se intensifica dicha reducción. Esta misma relación se ha demostrado con los niveles de excreción urinaria de albúmina, incluso desde cifras consideradas hasta ahora como fisiológicas^{13,14}. La práctica totalidad de los estudios referidos son análisis *post hoc*. En ninguno de ellos se planteó como objetivo primario la relación entre función renal y riesgo CV. No obstante, las evidencias basadas en decenas de publicaciones de esta naturaleza han servido para que el 7º informe del *Joint National Committee*¹⁵ haya incluido a la microalbuminuria y al FG estimado < 60 ml/min como factores de riesgo CV de primer orden. Dicho riesgo incluye procesos como la enfermedad coronaria, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad cerebrovascular¹⁶⁻¹⁸.

El mayor riesgo CV de los pacientes con ERC se explica tanto por la elevada prevalencia de factores de riesgo clásicos asociados como por la superposición con factores específicos de la uremia y, en el estadio 5, con otros relacionados con la diálisis o el trasplante. Es probable que los enfermos con ERC, al igual que ocurre con la diabetes, deban ser incluidos como pacientes de alto riesgo cardiovascular y considerados en cuanto a la terapéutica como objetivo de prevención secundaria.

Tabla II. Ecuaciones para medida de la función renal

MDRD-Abreviada⁵

Filtrado glomerular (ml/min/1,73m²) = 186 x [creatinina plasmática (mg/dl)]^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0,742 si mujer) x (1,212 si raza negra)]

Cockcroft-Gault⁶*

Aclaramiento de creatinina (ml/min) = [(140 - edad) x (peso en kg) x (0,85 si mujer)] / (72 x creatinina plasmática en mg/dl).

* Corregir por 1,73 m² de superficie corporal según la Fórmula de DuBois:

$$SC (m^2) = 0,20247 \times altura (m)^{0,725} \times peso (kg)^{0,425}$$

DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DERIVACIÓN DESDE ATENCIÓN PRIMARIA AL ESPECIALISTA

En estudios poblacionales la prevalencia de ERC oscila alrededor del 11% y la prevalencia de insuficiencia renal definida por un FG estimado < 60 ml/min/1,73 m² alrededor del 4-5%¹⁹⁻²² (tabla III). En nuestro país un estudio preliminar realizado en población mayor de 18 años recoge una prevalencia de insuficiencia renal del 13%²³. En los últimos 20 años estamos asistiendo a un continuo incre-

Tabla III. Prevalencia de enfermedad renal crónica en estudios poblacionales

Estudio Edad	FGe < 60 ml/min Método de estimación	Microalbuminuria
NHANES III ¹⁹ > 20 años	4,6% MDRD	10,6%*
NHANES 1999-2000 ²⁰ > 20 años	3,9% MDRD	11,7%*
PREVEND ²¹ 28 a 75 años	5,8% MDRD	11,8% [†]
AusDiab ²² > 25 años	11,25 Cockcroft-Gault	

FGe, filtrado glomerular estimado; NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*; MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*; PREVEND, *Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*.

* Cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina en varones ≥ 17 mg/g y en mujeres ≥ 25 mg/g. [†]Excreción urinaria de albúmina > 30 mg/24 horas.

mento en la prevalencia de ERC en sus estadios avanzados relacionado con la prolongación en la esperanza de vida que ha permitido que procesos tales como la diabetes y la HTA ocupen los primeros puestos entre las causas de insuficiencia renal crónica terminal. La población en riesgo de ERC puede alcanzar cifras tan altas como el 40% e incluye, fundamentalmente, a los individuos mayores de 60 años, a los pacientes con HTA o diabetes y a los sujetos que tienen historia familiar de afectación renal o masa renal disminuida²⁴. En estos casos es importante realizar una detección precoz de la enfermedad con el fin de establecer medidas farmacológicas y de estilo de vida que sean efectivas para prevenir la ERC. La detección precoz pasa por medidas tan sencillas como la determinación de la concentración plasmática de creatinina, la estimación del FG de forma automática por los laboratorios de bioquímica clínica y la realización en una muestra aislada de orina del análisis sistemático, del sedimento y del cociente albúmina/creatinina.

Los criterios de derivación de la medicina primaria a la especializada no están bien establecidos. Probablemente, todos los casos con creatinina plasmática ≥ 2 mg/dl, FG estimado < 30 ml/min/1,73 m² y proteinuria $\geq 0,5$ g/24 horas (o cociente albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g) deben ser valorados en un servicio de nefrología. Valores entre 1,5-1,9 mg/dl también pueden ser objeto de evaluación pero deben tenerse en cuenta la edad del paciente, si existe progresión de la insuficiencia renal y la etiología de la misma. En muchos pa-

cientes ancianos con cifras de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dl la enfermedad renal (casi siempre una nefroesclerosis) se mantiene relativamente estable salvo que exista patología CV asociada o se prescriban fármacos nefrotóxicos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos^{25,26}. Una relación fluida entre los niveles asistenciales primario y especializado y el establecimiento de protocolos consensuados puede facilitar el seguimiento clínico de los pacientes.

Los pacientes con estadios 4 y 5 de ERC necesitan un seguimiento específico por parte del nefrólogo. La remisión precoz al especialista permite poner en marcha, de forma gradual y programada, el protocolo de actuación previo al tratamiento sustitutivo de la función renal (acceso vascular o catéter peritoneal, tratamiento de la anemia y de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, etc.) y mejorar su supervivencia a medio-largo plazo^{27,28}.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El manejo terapéutico de los pacientes con ERC en estadios 1, 2 y 3 debe tener un doble objetivo. Por un lado, prevenir o diferir la progresión de la insuficiencia renal. Por otro, minimizar la morbimortalidad precoz relacionada con la patología vascular. Este segundo objetivo puede ser incluso más importante cuantitativamente. Los factores de riesgo para la ERC y la ECV son comunes y actúan de modo sinérgico. El tratamiento debe basarse en el control estricto de los mismos. Las medidas terapéuticas reconocidas como cardioprotectoras (utilización de agentes antihipertensivos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes, estatinas y antiagregantes plaquetarios) son también renoprotectoras²⁹. Sin embargo en la práctica clínica es común observar una actitud de cierto nihilismo terapéutico en los pacientes con ERC tanto en lo que se refiere al uso de fármacos como en la indicación de angioplastia coronaria, cirugía revascularizadora coronaria o arterial periférica o de recambio valvular en el corazón³⁰. Esta actitud es particularmente llamativa en los estadios 4 y 5 de la ERC y puede tener relación con la ausencia de estudios diseñados específicamente para esta población. Algunas publicaciones muy recientes han insistido en la necesidad de abordar un cambio con profundidad en estas actitudes obteniendo la colaboración de los distintos estamentos médicos implicados fundamentalmente cardiólogos y cirujanos cardiovasculares³¹.

Tratamiento de la hipertensión arterial en los estadios iniciales. Utilidad de los agentes bloqueantes del sistema renina-angiotensina

La terapéutica antihipertensiva constituye la base del manejo terapéutico de la ERC debido a que el control estricto de la PA es, probablemente, la medida más importante para retrasar la progresión de la ERC y prevenir la morbimortalidad cardiovascular³²⁻³⁵. El tratamiento de la HTA asociada a la ERC se entiende como parte de una intervención multifactorial. Las guías de actuación clínica han establecido la recomendación del manejo integral de los diferentes factores de riesgo CV en los enfermos con ERC^{15, 31, 36-38}. Los parámetros más importantes son conseguir una reducción del nivel de PA a < 130/80 mmHg y de la proteinuria a < 0,5 g/24 horas³⁹ pero también introducir antiagregantes plaquetarios (ver más adelante) y si es necesario agentes hipolipemiantes y antidiabéticos (tabla IV).

Los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) se consideran de primera elección en los pacientes con ERC^{35, 38, 40}, aunque los resultados de un metaanálisis muy reciente establecen algunas dudas sobre este apartado^{40a}. En múltiples ensayos clínicos se ha observado un efecto beneficioso del tratamiento con IECA o ARAII o la asociación de ambos en la progresión de la enfermedad renal probablemente independiente del ocasionado por el descenso de la presión arterial (PA)⁴¹⁻⁴⁵. Este efecto ha sido especialmente favorable en pacientes con nefropatía diabética, independientemente del estadio de la enfermedad, y en casos con nefropatía no diabética con proteinuria significativa. En pacientes con insuficiencia renal puede observarse un incremento de los ni-

veles plasmáticos de creatinina en las 2 primeras semanas de tratamiento que suele estabilizarse en 4-8 semanas sin alcanzar un incremento por encima del 30%⁴⁶. Es aconsejable evaluar la función renal y los niveles de potasio sérico entre 1 y 2 semanas tras el inicio de un tratamiento con IECA o ARAII. Un incremento de la creatinina sérica superior al 30-35% o una hiperpotasemia > 5,6 mEq/l obligan a suspender el tratamiento y a descartar estados de hipoperfusión, estenosis bilateral de arterias renales o uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos⁴⁰.

Los pacientes con ERC suelen precisar 2 o más fármacos para controlar adecuadamente los niveles de PA. Además, suele ser necesaria la asociación de otro tipo de fármacos para reducir el riesgo CV. En las tablas V y VI se exponen los principios básicos para la nefroprotección y para la prevención CV en estos pacientes. Los efectos adversos de los fármacos y las interacciones medicamentosas pueden ser más frecuentes en casos de insuficiencia renal.

Aspectos de la hipertensión arterial en pacientes con diálisis periódica

La expansión de volumen es el factor patogénico principal en la HTA de diálisis⁴⁷. Bajo el punto de vista pronóstico los componentes de la PA más importantes son: la PA prediálisis, la presión del pulso y la PA nocturna. El método de medida de PA más adecuado en diálisis no está clarificado⁴⁸. La media de 12 tomas prediálisis es la cifra más útil para predecir el daño orgánico. La monitorización ambulatoria de 24 horas es una herramienta más fiable, pero menos disponible, y por lo tanto debería utilizarse únicamente en casos de HTA grave o refractaria y para identificar un posible patrón *no-dipper*. La PA óptima en pacientes en diálisis debe definirse de forma individual según la edad y la comorbilidad asociada. De un modo general puede definirse como la PA más baja que es bien tolerada y que no se acompaña de episodios de hipotensión intradiálisis⁴⁹. La forma más efectiva de controlar la hipertensión en diálisis es restringir la sal en la dieta (5-6 g/día) y conseguir el peso seco óptimo. Este hecho exige un cierto periodo de tiempo al comienzo de la diálisis y puede demorar el control adecuado de la PA^{50, 51}. Si no se alcanza el peso seco óptimo por mala tolerancia y se mantiene la PA alta debe cambiarse el régimen de diálisis modificando el sodio en el líquido de diálisis y aumentando el tiempo o la frecuencia de la diálisis. Si tampoco se consigue el control se deben administrar fármacos (fig. 1). Ningún agente antihipertensivo ha demostrado mayor efectividad (tabla VII). La medicación antihipertensiva podrá

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

Control de la presión arterial a < 130/80 mmHg

- La mayoría de los pacientes necesitarán 2 ó más fármacos antihipertensivos
- El descenso de la presión arterial debe ser paulatino, sobre todo en ancianos, y debe evitarse hipotensión ortostática

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

- O, también, cociente albúmina/creatinina < 300 mg/g o cociente proteínas/creatinina < 500 mg/g
- Este objetivo debe ser independiente del control de la presión arterial

En pacientes con diabetes, HbA1C < 7%

Cese del hábito tabáquico

Control de la dislipemia: LDL- colesterol < 100 mg/dl

Antiagregación plaquetaria

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

Medidas no farmacológicas

- Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (< 6 g/día)
- La dieta rica en potasio (indicada en HTA esencial) debe evitarse en insuficiencia renal
- Control del exceso de peso. Reducción de al menos un 5-10%
- Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal moderada y avanzada
- Ejercicio físico (caminar a paso vivo al menos 30-45 minutos 5 días por semana)

Reducir la presión arterial a < 130/80 mmHg

Primer escalón: IECA o ARAII

- Empezar por dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente hasta dosis medias o incluso altas si son bien toleradas. Monitorizar creatinina y potasio 7-14 días después.

Segundo escalón: Diurético

- Diurético tiazídico a dosis bajas o medias (12,5-25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona) con función renal ligera o moderadamente alterada
- Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada (creatinina > 1,5-2,0 mg/dl o CCr / FG estimado < 30-40 ml/min/1,73 m²). Valorar dosis altas administradas cada 8-12 horas

Tercer escalón: Antagonistas del calcio o βbloqueantes

- Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos podrían ser de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (verapamil y diltiazem tienen, probablemente, mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas)

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

- En tercer y cuarto escalón valorar indicaciones especiales según patología asociada.

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

- Valorar asociación IECA y ARAII. Utilizar dosis máxima tolerada
- Podría intentarse un objetivo de presión arterial < 125/75 mmHg con proteinuria > 1 g/24 horas

Cese del hábito tabáquico

- Valorar tratamiento sustitutivo y atención especializada antitabaco

En pacientes diabéticos, control estricto de la glucemia con HbA1C < 7%

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

Control estricto de la dislipemia Dieta adecuada. Estatinas

Antiagregación plaquetaria

- Dosis bajas de aspirina incluso como prevención cardiovascular primaria. La presión arterial debe estar bien controlada. Considerar el uso de otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina. Considerar el uso de anticoagulantes orales en caso de fibrilación auricular

HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARAII, antagonista de los receptores de la angiotensina II; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

Tabla VI. Fármacos antihipertensivos: rangos e intervalos de dosis

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (horas)
Diuréticos		
<i>Diuréticos tiazídicos</i>		
Clortalidona	12,5-50	24-48
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
<i>Diuréticos de asa</i>		
Furosemida	40-240	8-12
Piretanida	6-12	24
Torsemida	2,5-20	12-24
<i>Diuréticos distales</i>		
Amiloride	2,5-5	24
Espironolactona	25-100	12-24
Triamterene	25-100	12-24
Betabloqueantes		
<i>Betabloqueantes</i>		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-10	24
Carteolol	2,5-10	24
Celiprolol	200-600	24
Metoprolol	50-200	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12
<i>Alfa-Betabloqueantes</i>		
Carvedilol	12,5-50	12
Labetalol	200-1.200	8-12
Antagonistas del calcio		
<i>Dihidropiridínicos</i>		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
<i>No dihidropiridínicos</i>		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24
IECA y ARAII		
<i>IECA</i>		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	12-24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Quinapril	5-80	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24
Zofenopril	15-30	24
<i>ARAII</i>		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1.200	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
Otros		
<i>Alfabloqueantes</i>		
Doxazosina	1-16	12-24
Prazosina	1-15	12
Terazosina	1-20	12-24
Urapidil [†]	60-180	12
<i>Fármacos de acción central</i>		
Alfametilodopa	500-2.000	8-12
Clonidina	0,3-1,2	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
<i>Vasodilatadores arteriales</i>		
Hidralacina	50-300	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

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

* Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.

[†] Urapidil es un antagonista α1, α2 y de receptores de 5-hidroxitriptamina.

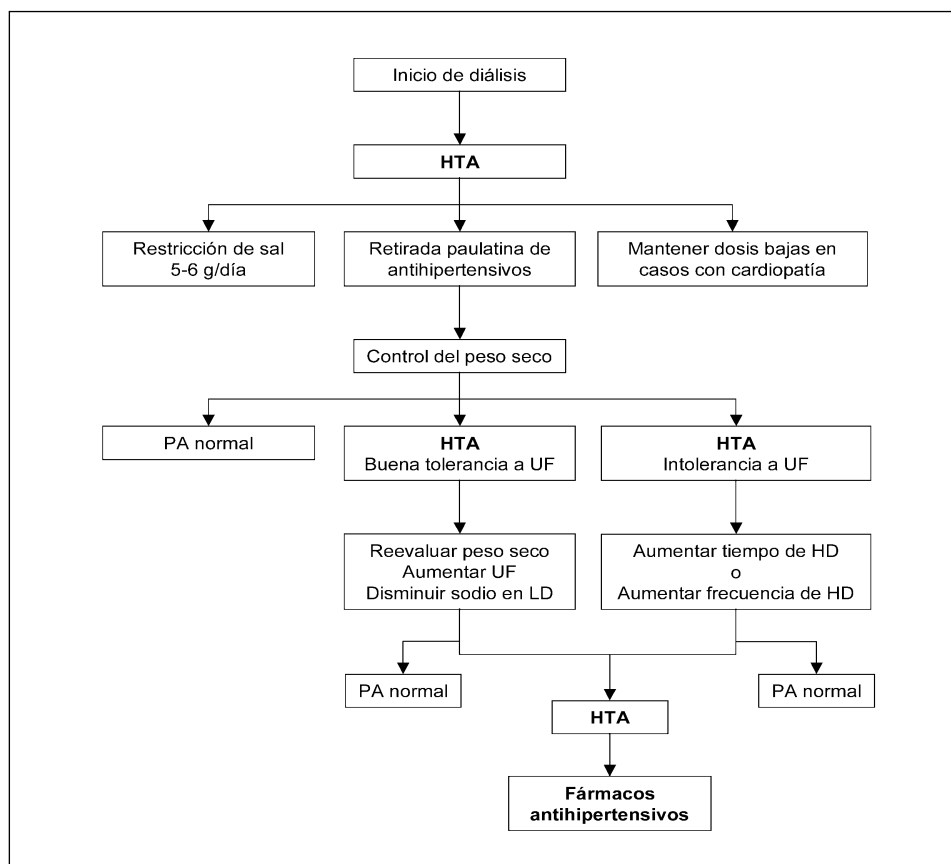


Fig. 1.— Manejo terapéutico de la hipertensión arterial en pacientes que inician diálisis. HTA, hipertensión arterial; PA, presión arterial; UF, ultrafiltración; LD, líquido de diálisis; HD, hemodiálisis.

Tabla VII. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en diálisis

	Recomendados	No recomendados
IECA	Insuficiencia cardíaca/disfunción sistólica HVI/Post IAM Cardiopatía isquémica. EPOC	Uso de Dializador AN69 Hiperpotasemia Resistencia a la eritropoyetina
ARA II	Insuficiencia cardíaca/disfunción sistólica Cardiopatía isquémica. HVI.	Hiperpotasemia
β-bloqueantes	Insuficiencia cardíaca Post IAM /Cardiopatía isquémica Cardiomiopatía hipertrófica con disfunción diastólica	EPOC Arteriopatía periférica grave Uso de CCBNDHP
CCBDHP	Cardiopatía isquémica EPOC.	
CCBNDHP	Arritmias intradiálisis HVI/disfunción diastólica Cardiopatía isquémica	Uso de β-bloqueantes Insuficiencia cardíaca
α-bloqueantes	Hipertrofia benigna de próstata Combinación con otros fármacos	Insuficiencia cardíaca en monoterapia
Vasodilatadores directos	En HTA grave como tratamiento coadyuvante.	Cardiopatía isquémica

CCBDHP: calcioantagonistas dihidropiridínicos, CCBNDHP: no dihidropiridínicos, HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM: infarto agudo de miocardio.

darse principalmente por la noche para evitar la hipertensión nocturna. En pacientes con cardiopatía subyacente se debe administrar la medicación antihipertensiva cardioprotectora a dosis bajas evitando la hipotensión intradiálisis. Si no se tolera habría que modificar el régimen de diálisis^{52,53}.

Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en el trasplante renal

La prevalencia de HTA post-trasplante es muy elevada oscilando según las series entre el 60 y 90%. El mal control de dicha hipertensión (cifras > 130/80 mmHg) favorece la disfunción progresiva del injerto^{31,54}. Habitualmente es necesaria la combinación de varios fármacos antihipertensivos. Deberá contemplarse, así mismo, el tratamiento conjunto del resto de factores de riesgo CV. No hay contraindicaciones específicas para la utilización de cualquiera de los grupos farmacológicos. Lo importante, más que el tipo de fármaco utilizado, es el control de la

PA. No obstante, la elección del fármaco tendrá en cuenta el tipo de patología vascular frecuentemente asociada. En el primer escalón terapéutico deben situarse (salvo contraindicaciones específicas) los IECA y los ARA-II y después diuréticos y calcioantagonistas. Los cambios en la pauta inmunosupresora (disminución o retirada de los anticalcineurínicos o esteroides) deben considerarse en algunas situaciones, ya que pueden ayudar, en casos seleccionados, a mejorar el control de la HTA⁵⁵.

Terapéutica hipolipemiente

La prevalencia de la dislipidemia es muy elevada en la ERC existiendo una relación inversa entre el grado de filtrado glomerular y la presencia de la misma. Es un hecho bien demostrado que la dislipidemia interviene tanto en el desarrollo de la enfermedad vascular como en la progresión de la enfermedad renal⁵⁶. Por esta razón se recomienda tratar y controlar la dislipidemia en todos los pacientes con

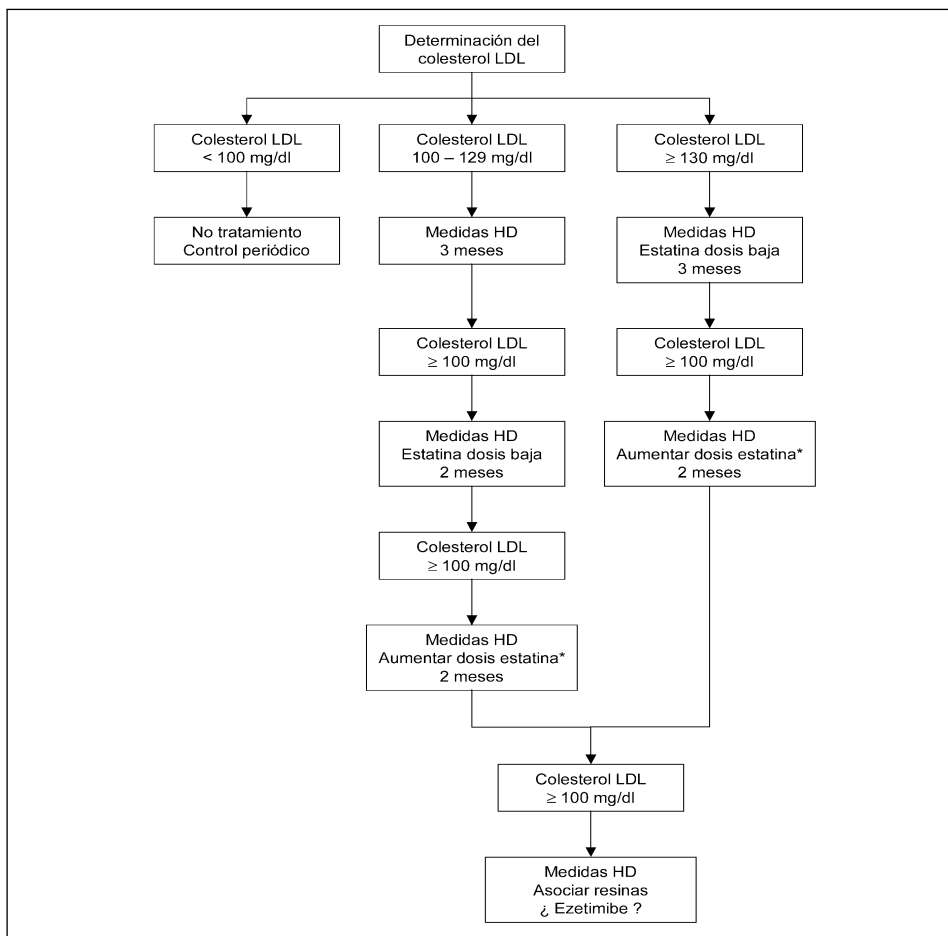


Fig. 2.—Terapéutica de la dislipidemia en la enfermedad renal crónica.

* El aumento de dosis de estatinas en diálisis debería individualizarse para cada molécula basándose en estudios de seguridad realizados en pacientes en esta situación. HD, higiénico-dietéticas.

ERC, incluso como prevención primaria (fig. 2)⁵⁷. Se debe realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con ERC, estadios 1-4. En los enfermos en tratamiento sustitutivo de la función renal debe realizarse al inicio y después, semestralmente⁵⁶⁻⁵⁸. En pacientes diabéticos en hemodiálisis periódica no se ha demostrado prevención de la morbi-mortalidad CV con atorvastatina⁵⁹. En los pacientes con trasplante renal se tendrán en cuenta las interacciones de los fármacos hipolipemiantes con los inmunosupresores así como el efecto lipogénico de alguno de estos. En todos los casos, los objetivos terapéuticos deben ser: colesterol-LDL < 100 mg/dl; colesterol-HDL > 40 mg/dl; colesterol total < 175 mg/dl; triglicéridos < 200 mg/dl; colesterol- no HDL < 130 mg/dl^{31,56,57}.

Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante^{2,60-65}

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Los pacientes con ERC además del elevado riesgo cardiovascular asociado a su condición, presentan con frecuencia hipertensión, dislipemia y/o diabetes asociadas. De un modo general, el ácido acetilsalicílico (AAS) está indicado en la prevención primaria de eventos isquémicos en pacientes con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl o en pacientes diabéticos con micro-macroalbuminuria. En pacientes en hemodiálisis la terapia antiplaquetaria reduce el riesgo de aparición de eventos vasculares graves. No hay datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, aunque deberían ser considerados pacientes de alto riesgo y tributarios de tratamiento antiagregante. La dosis de 100 mg/día de AAS no se asocia con un incremento del riesgo de hemorragias graves, pero sí de un aumento de hemorragias leves. El beneficio del tratamiento antiagregante se ha demostrado en pacientes no renales con buen control de la PA por lo que este debe de ser, siempre, un objetivo a conseguir.

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

La administración de AAS a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis. Los datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o trasplante renal son limitados,

aunque se estima que deben seguir la misma pauta. En pacientes con enfermedad arterial periférica no renales el tratamiento antiagregante reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque no se dispone de información suficiente en pacientes renales es, así mismo, aconsejable dicho tratamiento. Dosis diarias de AAS entre 100 y 300 mg, solas o asociadas a dipiridamol o a tienopiridinas son recomendables en la prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular en pacientes no renales que no tienen una cardiopatía embolígena. Sin embargo, no hay datos concluyentes sobre la eficacia de los antiagregantes en la prevención secundaria de dicha enfermedad en los pacientes con ERC, aunque parece aconsejable el uso de AAS.

El clopidogrel a dosis de 75 mg/día es la alternativa cuando existan contraindicaciones para el AAS. También, en los casos con alto riesgo de recurrencia o con episodios recurrentes a pesar del tratamiento con AAS.

Tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes con ERC avanzada o en diálisis

La heparina es el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento de la TVP/TEP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas. Tanto la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como la no fraccionada (HNF) aumentan el riesgo de hemorragia. La utilización de heparina a dosis terapéuticas en estos pacientes debe ser monitorizada a través de tiempo parcial de tromboplastina activado (HNF) o de la actividad anti-Xa (HBPM). Es preferible la HNF por su vida media más corta, facilidad de monitorización y posibilidad de neutralización con protamina en caso de aparición de complicaciones hemorrágicas graves. Las HBPM se eliminan por el riñón con el potencial riesgo de acumulación. Es otra razón para aconsejar el uso de la HNF hasta que se disponga de evidencia suficiente sobre la seguridad de las HBPM en pacientes renales.

El AAS a dosis de 300 mg/día puede ser una alternativa a las heparinas en la prevención de la TVP y TEP cuando la terapia anticoagulante está contraindicada o esta no puede ser monitorizada.

La anticoagulación oral es de elección para el tratamiento a largo plazo de TVP/TEP con objetivo de INR entre 2.0 y 3.0, y con la misma duración del tratamiento que en los pacientes no renales. Sin embargo, esta actitud terapéutica se asocia con un elevado riesgo de sangrado, lo que obliga a controles más estrictos.

Fibrilación auricular y otros trastornos embolígenos de origen cardíaco o valvular

Para reducir las complicaciones tromboembólicas en pacientes no renales está indicada la anticoagulación con dicumarínicos (INR 2.0-3.0) en pacientes de alto riesgo (edad > 65 años, historia de HTA, diabetes, historia de ictus o accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o enfermedad valvular). Aunque no existen datos en pacientes con ERC leve-moderada o trasplantados renales sobre eficacia y seguridad parece razonable aplicar las indicaciones de la población general. Con ERC avanzada o en diálisis (estadios 4-5) se ha desaconsejado el tratamiento anticoagulante por el elevado riesgo de sangrado. Sin embargo, el elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas y de mortalidad en los pacientes en diálisis con fibrilación auricular, aconseja evaluar individualmente la relación riesgo-beneficio.

El AAS a dosis de 300 mg/d puede ser una alternativa al tratamiento anticoagulante en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, especialmente con edad < 65 años sin otros riesgos asociados, con contraindicación al tratamiento anticoagulante, o en pacientes con ERC avanzada con alto riesgo de sangrado.

Enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis periódica

Hipertrofia de ventrículo izquierdo

Muestra una prevalencia muy alta y su corrección mejora la supervivencia. Las medidas para frenar la progresión de la hipertrofia son el control del volumen, la HTA, la anemia, el hiperparatiroidismo y la malnutrición. No existen evidencias sobre el tipo de fármaco antihipertensivo que puede ser más efectivo en la regresión de la misma.

Cardiopatía isquémica

La enfermedad coronaria es frecuente y condiciona una elevada mortalidad. La reducción de la mortalidad comporta la práctica de pruebas precoces de detección en pacientes candidatos a trasplante renal y en otros considerados de alto riesgo (tabla VIII). Debe realizarse un ecocardiograma a todos los pacientes al inicio de la diálisis y después una vez que han alcanzado su peso seco. La ecografía-dobutamina es la prueba no invasiva con más alta sensibilidad y especificidad para el despistaje de la enfer-

Tabla VIII. Pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica

- 1) Historia previa de de coronariopatía o enfermedad arterial periférica
- 2) Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sin respuesta a la corrección del peso seco
- 3) Función ventricular deprimida (fracción de eyección < 40%)
- 4) Pacientes con diabetes mellitus
- 5) Pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados
- 6) Cambios en la tolerancia a la diálisis: hipotensión recurrente

medad coronaria. Las indicaciones de coronariografía y el seguimiento clínico vienen reflejados en la figura 3⁶⁶⁻⁶⁸.

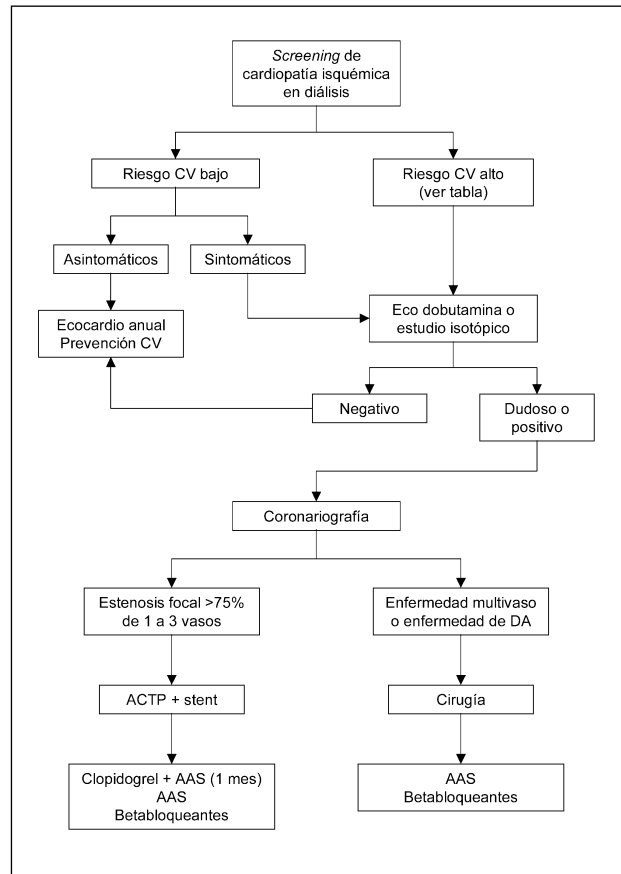


Fig. 3.—Screening de cardiopatía isquémica en diálisis. CV, cardiovascular; DA, descendente anterior; ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; AAS, aspirina.

La revascularización aporta mejores resultados a largo plazo que el tratamiento médico. En general los pacientes que no necesiten revascularización de la descendente anterior y no tengan enfermedad multivaso son candidatos a angioplastia combinada con stent. La angioplastia aislada no debería utilizarse por la alta tasa de reestenosis. La cirugía coronaria ofrece mejor supervivencia a largo plazo que la revascularización mecánica. Los pacientes con obstrucción de la arteria coronaria descendente anterior o enfermedad de múltiples vasos tratables tienen una indicación preferente para la cirugía⁶⁹.

El tratamiento médico de la cardiopatía isquémica debe ser igual que en la población general, controlando, además, la anemia y la sobrecarga de volumen. El tratamiento con aspirina, betabloqueantes e IECA mejora el pronóstico de los pacientes en diálisis que han tenido un infarto de miocardio. Si existe mala tolerancia a la diálisis no se debe suspender la medicación cardioprotectora; es preferible intentar otras alternativas como cambiar la frecuencia o el tiempo de diálisis. La utilidad de los IECA, estatinas, glitazonas y antioxidantes en la prevención secundaria no está bien demostrada^{31,67}.

Calcificaciones vasculares

Las calcificaciones vasculares son marcadores predictivos de mortalidad en diálisis. La ultrasonografía carotídea y el TAC espiral son las pruebas más adecuadas para su diagnóstico y seguimiento. El factor más importante relacionado con su presencia es la alteración del metabolismo calcio-fósforo. Se puede disminuir o frenar su progresión controlando la hiperfosforemia, el producto calcio-fósforo, reduciendo el tratamiento con análogos de vitamina D y la ingesta de sales cálcicas según las recomendaciones de las guías KDOQI. El tratamiento con sevelamer, un quelante del fósforo que no contiene calcio, disminuye su progresión⁷⁰.

Valvulopatía mitral y aórtica degenerativas

Las valvulopatías degenerativas en diálisis se asocian fundamentalmente a alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. La presencia de calcificaciones valvulares es un marcador predictivo de mortalidad. El protocolo de seguimiento clínico debe ser similar al de la población general (figs. 4 y 5). Las contraindicaciones para la cirugía son raramente cardíacas y están relacionadas con la gran comorbilidad que pueden presentar algunos pacientes. Pueden ser utilizadas tanto las prótesis biológicas como las mecánicas^{31,71}.

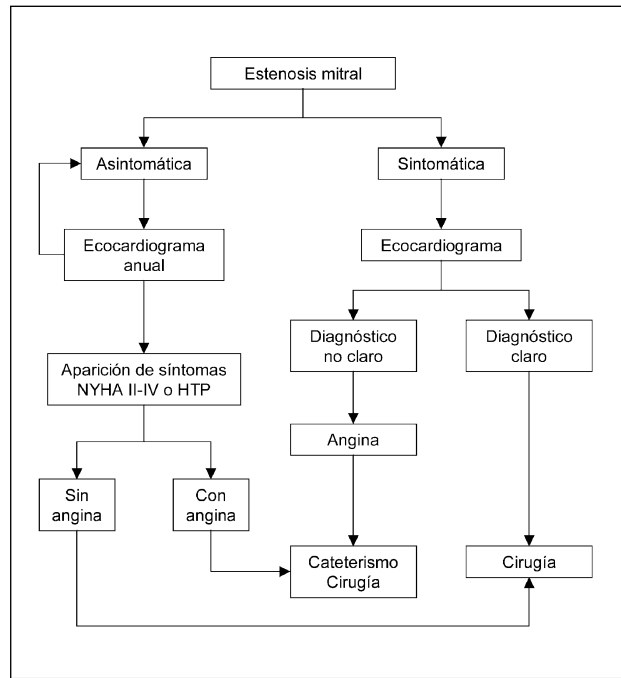


Fig. 4.—Manejo de la valvulopatía degenerativa mitral en el paciente en diálisis. NYHA, New York Heart Association; HTP, hipertensión pulmonar.

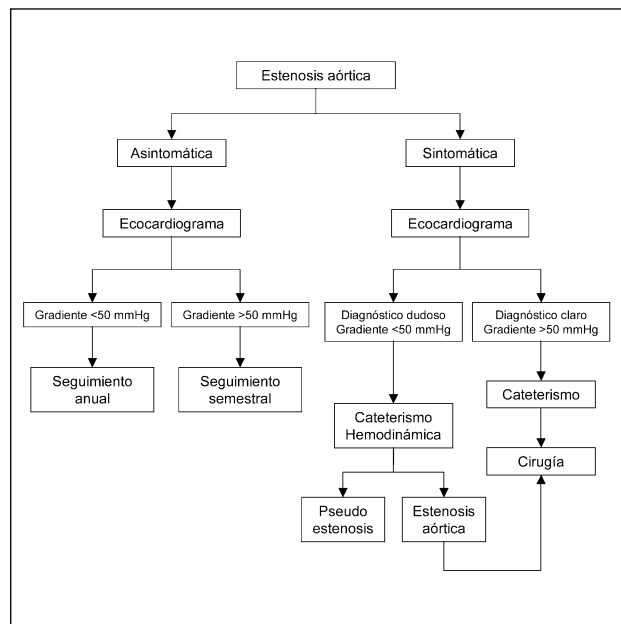


Fig. 5.—Manejo de la valvulopatía degenerativa aórtica en el paciente en diálisis.

Arteriopatía periférica

La arteriopatía periférica es la principal causa de amputación de extremidades inferiores y supone un alto riesgo de morbi-mortalidad. El índice tobillo-brazo es un test útil para su diagnóstico. Sólo en los pacientes candidatos a revascularización mecánica o quirúrgica se debe realizar una arteriografía. Las indicaciones de angioplastia en diálisis están muy limitadas por la alta incidencia de lesiones distales difusas y de calcificaciones vasculares. Las indicaciones de revascularización tendrán en cuenta la comorbilidad y la calidad de vida del paciente^{31,72}.

Enfermedad vascular cerebral

Son característicos en diálisis periódica la elevada tasa de infartos cerebrales silentes y de hemorragia cerebral. Los pacientes en diálisis con historia previa de ictus, accidente isquémico transitorio, amaurosis fugaz o síncope no explicable deberían ser sometidos a detección de estenosis carotídea oculta con un eco-doppler de troncos supraórticos. La mejor estrategia terapéutica es la preventiva: control de la PA, dislipemia y tabaquismo, control de la anemia, anticoagulación en la fibrilación auricular y endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis carotídea sintomática mayor del 70%^{31,73,74}.

Enfermedad cardiovascular y trasplante renal

En los pacientes trasplantados existe una elevada prevalencia de factores de riesgo CV. Además de los factores clásicos, con prevalencia similar a la población general (edad, sexo, obesidad, tabaco y vida sedentaria), hay otros con una prevalencia aumentada en relación con la inmunosupresión y el trasplante (HTA, diabetes, dislipemia, insuficiencia renal, proteinuria, hipertrofia de VI e infección por citomegalovirus)^{75,76} (tabla IX). La enfermedad CV es más frecuente en los pacientes trasplantados renales que en la población general y constituye la primera causa de muerte. La forma más frecuente de presentación es la cardiopatía isquémica (6-15%) seguida de la arteriopatía periférica (3-6%) y con menor frecuencia la enfermedad cerebrovascular (1,5-2,5%). La presencia de enfermedad CV pre-trasplante constituye el principal factor de riesgo para su aparición posterior^{77,78}.

El estudio de *screening* para enfermedad coronaria asintomática debería ser una práctica prioritaria en todo paciente candidato a recibir un trasplante renal. No existe un procedimiento de

Tabla IX. Efecto de los inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular

	HTA	Dislipemia	Diabetes
Ciclosporina A	+++	++	+
Tacrolimus	++	+	+++
Azatioprina	-	-	-
Micofenolato mofetil	-	-	-
Esteroides	++	+++	+++
Sirolimus	-	+++	+
Everolimus	-	+++	+

elección único para el estudio de la enfermedad coronaria en el enfermo renal, puesto que algunos pueden tener limitaciones. La elección del procedimiento diagnóstico (electrocardiograma, prueba de esfuerzo, ecocardiograma de estrés, pruebas de imagen con isótopos y coronariografía) debería de buscar el equilibrio entre la rentabilidad y agresividad de cada prueba adaptándose a la capacidad de cada centro^{79,80} (fig. 3). En la elección del tratamiento inmunosupresor se deben considerar los factores de riesgo de cada paciente así como los efectos secundarios derivados de estos fármacos. No están bien definidas las indicaciones de las técnicas revascularizadoras ya que su éxito depende en gran medida de la comorbilidad asociada y de la extensión de las lesiones. Además, existe mayor riesgo de complicaciones como son el sangrado, infarto agudo de miocardio, ictus o incluso la muerte⁸¹. Tampoco hay consenso sobre el tipo de revascularización: angioplastia con colocación de stent o by-pass, ya que hay pocos estudios que comparen la eficacia de las dos técnicas en el trasplante renal. La decisión final puede depender del propio centro trasplantador y de la experiencia de los cardiólogos y cirujanos cardiovasculares.

ANEXO

Comité de Expertos por orden alfabético

J. Ma^a. Alcázar, P. Aranda, M. Arias, B. Bayés, C. Campo, C. Caramelo, A. Coca, M. de la Figuera, A. de la Sierra, E. Gómez Huertas, E. González Parra, J. L. Górriz, J. Ma^a. Lobos, J. Luño, A. L. Martín de Francisco, A. Martínez Castelao, J. F. Navarro, L. Orte, A. Otero, M. Praga, D. Rodríguez Puyol, L. M. Ruilope, J. C. Ruiz San Millán, S. Tranche y F. Vilchez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW y cols.: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003.
3. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, eds: Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 24 (Supl. 6): S1-S235, 2004.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S1-S266, 2002.
5. Levey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth A: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
6. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
7. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rosser J, y cols.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100, 2005.
8. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB y cols.: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 352: 2049-2060, 2005.
9. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL y cols.: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307-1315, 2004.
11. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL y cols.: Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44: 198-206, 2004.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
13. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B y cols for the HOPE study investigators: albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-426, 2001.
14. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols.: Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42: 1206-52, 2003.
16. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C y cols.: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293: 1737-1745, 2005.
17. Hailpern SM, Cohen HW, Alderman MH: Renal dysfunction and ischemic heart disease mortality in a hypertensive population. *J Hypertens* 23: 1809-1816, 2005.
18. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM: Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 514-519, 2005.
19. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 4: 1-12, 2003.
20. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA y cols.: Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 16: 180-188, 2005.
21. de Zeeuw D, Hillege HL, De Jong PE: The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int* 68 (Supl. 98): S25-S29, 2005.
22. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ y cols.: Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 14: S131-S138, 2003.
23. Otero A, Abelleira A, Gayoso P: Enfermedad renal crónica oculta y factores de riesgo vascular asociados. Estudio epidemiológico. *Nefrología* 25: 275-286, 2005.
24. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G y cols.: Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity. The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int*: 68 (Supl. 98): S1-S6, 2005.
25. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J y cols.: Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 38: 1398-1407, 2001.
26. Gorostidi M, Marín R: Nefropatía vascular. Concepto y significado. Epidemiología. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. Nefroesclerosis. *Nefrología* 24 (Supl. 6): S73-S83, 2004.
27. Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM, Amoedo ML, Barril G, Salgueira M y cols.: Longer pre-dialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1354-1355, 2002.
28. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJG, Kausz AT: Late Nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1808-1814, 2004.
29. Hostetter TH: Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351: 1344-1347, 2004.
30. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL y cols.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-1295, 2004.
31. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 (Supl. 3): S1-S153, 2005.
32. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ y cols.: The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 142: 342-351, 2005.
33. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R y cols for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.

34. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, De Zeeuw D y cols for the AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 139: 244-252, 2003.
35. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (Supl. 1): S1-S290, 2004.
36. Brenner BM: Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 64: 370-378, 2003.
37. Zandi-Nejad K, Brenner BM: Primary and secondary prevention of chronic kidney disease. *J Hypertens* 23: 1771-1778, 2005.
38. Gorostidi M, Marín R: Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 91-100, 2004.
39. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA: Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 14: 3217-3232, 2003.
40. Segura J: Bloqueo del sistema renina-angiotensina. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 101-112, 2004.
- 40a. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026-33, 2005.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
42. The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB y cols for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
44. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols for the RENAAL Study Investigators: effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
45. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
46. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160: 685-693, 2000.
47. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 29: 227-244, 2002.
48. Fishbane SA, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients. *Semin Dial* 15: 144-145, 2002.
49. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M: Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1058-1068, 2004.
50. Luik AJ, Van der Sande FM, Weideman P, Cheriex E, Kooman JP, Leunissen KM: The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry weight on blood pressure control in haemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 21: 471-478, 2001.
51. Griffith TB, Chua BSY, Allen AS, Klassen PS, Donal NR, Szczech LA: Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 42: 1260-1269, 2003.
52. Kiss I, Farsang G, Rodicio JL: Treatment of hypertension in dialysed patients. *J Hypertens* 23: 222-226, 2005.
53. Santos SFF, Peixoto AJ: Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 111-118, 2005.
54. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI: Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 283: 633-638, 2000.
55. Kasiske BL, Chakkeri HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-1917, 2000.
56. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 3): S1-S77, 2003.
57. Farbaksh K, Kasiske BL: Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 89: 689-699, 2005.
58. Brotons C, Royo Bordonoba MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R y cols.: Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Nefrología* 24: 312-328, 2004.
59. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G y cols.: German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005.
60. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
61. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B y cols.: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25: 166-181, 2004.
62. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A y cols.: First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45: 473-484, 2005.
63. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA y cols.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119: 132S-175S, 2001.
64. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL y cols.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 38: 1231-1266, 2001.
65. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM: Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: a practical guide to clinical management. *Thromb Res* 2005 (en prensa).
66. Rostand SG: Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 11: 1948-1956, 2000.
67. Sarnak MK: Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 5): S11-S17, 2003.
68. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL y cols.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.

R. MARÍN y cols.

69. Stevinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003 14: 1927-1939, 2003.
70. Hujairi NMA, Afzali B, Goldsmith DJA: Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 43: 234-243, 2004.
71. Umana E, Ahmed W, Alpert MA: Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 325: 237-242, 2003.
72. O'Hare A, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 2838-2847, 2001.
73. Furie K: Stroke prevention. *N Engl J Med* 346: 213-214, 2001.
74. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Furusyo N, Shigematsu M y cols.: Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese haemodialysis patients. *Atherosclerosis* 169: 183-192, 2003.
75. Miller LW: Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2: 807-818, 2002.
76. Campistol JM: Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 22 (Supl. 4): 7-11, 2002.
77. Ritz E, Schwenger V, Wiesel M, Zeier M: Atherosclerotic complications after renal transplantation. *Transpl Int* 13 (Supl. 1): S14-S19, 2000.
78. Matas AJ, Humar A, Gilligham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R y cols.: Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int* 62: 704-714, 2002.
79. Goldsmith DJA, Covic A: Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 60: 2059-2078, 2001.
80. Gill JS, Ma I, Landsberg D, Johnson N, Levin A: Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16: 808-816, 2005.
81. Logar CM, Herzog CA, Beddhu S: Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 325: 214-227, 2003.