

Hipertensión arterial y dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Antiagregación. Terapéutica por objetivos

A. Cases Amenós*, M. Goicoechea Diezhandiño** y F. de Álvaro Moreno***

*Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona. **Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ***Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- La presión arterial (PA) debe medirse periódicamente en todos los pacientes con ERC (*Fuerza de Recomendación C*).
- El control de la PA y la reducción de la proteinuria retrasan la progresión de la ERC (*Fuerza de Recomendación A*) y reducen el riesgo cardiovascular (*Fuerza de Recomendación C*), por lo que el objetivo del tratamiento debe ser el control de ambos factores.
- El objetivo de PA en los pacientes con ERC debe ser < 130/80 mmHg y 125/75 mmHg si la proteinuria es > 1 g/24 horas (*Fuerza de Recomendación A*).
- Deben adoptarse modificaciones en el estilo de vida: dieta baja en sodio (menos de 100 mEq/día de sodio o 2,4 g/día de sal), reducción ponderal si existe sobrepeso (índice de masa corporal 20-25 kg/m²), ejercicio físico aeróbico regular e ingesta moderada de alcohol, para el control de la PA y prevención del riesgo cardiovascular (*Fuerza de Recomendación A*).
- La elección del fármaco antihipertensivo en los pacientes con IRC depende de la etiología de la misma, del riesgo cardiovascular o presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica (*Fuerza de Recomendación A*).
- Generalmente se precisan 2 o más fármacos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con IRC (*Fuerza de Recomendación B*) que frecuentemente incluirá un diurético, que en estadios 4-5 debe ser un diurético de asa (*Fuerza de Recomendación B*).
- Los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son de primera elección en pacientes con nefropatía diabética, en pacientes con nefropatía no diabética con cociente proteína/creatinina mayor de 200 mg/g y en los pacientes con insuficiencia cardíaca (*Fuerza de Recomendación A*). La combinación de IECA y ARA-2 está indicada para reducir la proteinuria que se mantiene elevada a pesar del tratamiento con un inhibidor de SRAA, siempre que los niveles de potasio no sean superiores a 5,5 mEq/L (*Fuerza de Recomendación B*).
- Al iniciar el tratamiento o modificar la dosis con inhibidores del SRAA en pacientes con ERC avanzada debe monitorizarse la función renal y la kaliemia al menos al cabo de 1-2 semanas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

- En todo paciente con ERC debe realizarse una evaluación completa del perfil lipídico que incluya el colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. La evaluación se reali-

zará al inicio y al menos anualmente (*Fuerza de Recomendación B*).

- En pacientes con ERC estadios 4-5 y LDL-C \geq 100 mg/dL, dado su elevado riesgo CV, debe considerarse el tratamiento para reducir los niveles a < 100 mg/dL. Está indicada su reducción en prevención secundaria y en prevención primaria en pacientes diabéticos. En el resto de pacientes es recomendable el tratamiento hipolipemiente, aunque no existan todavía evidencias que demuestren su efecto beneficioso (*Fuerza de Recomendación C*).
- En pacientes con ERC estadios 4-5 y triglicéridos \geq 500 mg/dL que no se corrigen tratando la causa subyacente puede considerarse el tratamiento con fármacos que disminuyan los triglicéridos para reducir el riesgo de pancreatitis. Sin embargo, el tratamiento con fibratos debe utilizarse con cautela y no asociarlos a estatinas por el riesgo de rabdomiólisis (*Fuerza de Recomendación C*). La experiencia sobre la eficacia y seguridad de los ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con IRC grados 4-5 es escasa, aunque podrían considerarse como una alternativa a los fibratos, posiblemente más segura (*Fuerza de Recomendación C*).

TABAQUISMO

- El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular y de progresión de la enfermedad renal en pacientes con IRC (*Fuerza de Recomendación B*).
- Se recomienda utilizar medidas activas para conseguir el cese del hábito tabáquico en los pacientes con IRC (*Fuerza de Recomendación C*).

HOMOCISTEÍNA

- La hiperhomocisteinemia se ha postulado como un factor de riesgo cardiovascular en la población general y en los pacientes renales, aunque las evidencias existentes no son consistentes.
- No hay evidencias de que el tratamiento vitamínico reduzca el riesgo cardiovascular en los pacientes con IRC, por lo que es dudoso recomendar su determinación rutinaria e instaurar el tratamiento vitamínico para reducir sus niveles en estos pacientes (*Fuerza de Recomendación B*).

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

- La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular también en pacientes con IRC (*Fuerza de Recomendación B*).

- Es aconsejable realizar un ecocardiograma basal y cada 12-24 meses y considerar tratamientos que permitan su regresión (**Fuerza de Recomendación C**).

El abordaje de la HVI debe ser precoz y multifactorial, dado que su reversibilidad es limitada una vez establecida (**Fuerza de Recomendación C**).

- La inhibición del SRAA, IECAs o ARAII, regresa la HVI en los pacientes con IRC (**Fuerza de Recomendación B**).

ANTIAGREGACIÓN

- Dado el elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con ERC, el tratamiento antiagregante, especialmente aspirina a dosis bajas, estaría indicado en pacientes con diabetes tipo 2 como prevención primaria y en todos los pacientes con ERC como prevención secundaria. Sin embargo, se carece de evidencias del beneficio del tratamiento antiagregante en prevención primaria en los pacientes con ERC, especialmente en estadios 4-5; por lo que, dado su mayor riesgo de sangrado debe individualizarse la indicación del tratamiento en esta situación (**Fuerza de Recomendación C**).
- Es importante conseguir previamente un buen control tensional para minimizar el riesgo de AVC hemorrágico (**Fuerza de Recomendación C**).

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Factores de riesgo vascular. Terapéutica por objetivos.

SUMMARY

TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

- Blood pressure (BP) should be regularly measured in all patients with CKD (Strength of Recommendation C).
- BP control and proteinuria reduction delay progression of CKD (Strength of Recommendation A) and reduce cardiovascular risk (Strength of Recommendation C). Thus, control of both factors should be the treatment objective.
- The BP target in patients with CKD should be < 130/80 mmHg, and 125/75 mmHg if proteinuria is > 1 g/24 hours (Strength of Recommendation A).
- Lifestyle changes should be made: low-sodium diet (less than 100 mEq/day of sodium or 2.4 g/day of salt); weight reduction if patient is overweight (body mass index 20-25 kg/m²); regular aerobic physical exercise and moderate alcohol intake for BP control and prevention of cardiovascular risk (Strength of Recommendation A).
- The choice of the antihypertensive drug in patients with CKD depends on the etiology of CKD, cardiovascular risk, or presence of clinical or subclinical cardiovascular disease (Strength of Recommendation A).
- Two or more antihypertensive drugs are usually required to control blood pressure in patients with CKD (Strength of Recommendation B), and will frequently include a diuretic, which in stages 4-5 should be a loop diuretic (Strength of Recommendation B).
- Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors are first choice drugs in patients with diabetic nephropathy, patients with non-diabetic nephropathy with a protein/creatinine ratio higher than 200 mg/g, and patients with heart failure (Strength of Recommendation A). The combination of ACEIs and ARBs is indicated for reducing proteinuria that remains high despite treatment with a RAAS inhibitor, provided potassium levels do not exceed 5.5 mEq/L (Strength of Recommendation B).

- When RAAS blockers are started or their dose is changed in patients with advanced CKD, kidney function and serum potassium levels should be monitored at least after 1-2 weeks.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

- A complete evaluation of the lipid profile including total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and triglycerides should be performed in any patient with CKD at baseline and at least annually (Strength of Recommendation B).
- In patients with stage 4-5 CKD and LDL-C \geq 100 mg/dL, treatment to decrease levels to < 100 mg/dL should be considered because of their high CV risk. This reduction is recommended in secondary prevention and in primary prevention in diabetic patients. Lipid-lowering treatment is recommended in all other patients, although no evidence showing its benefits is available yet (Strength of Recommendation C).
- In patients with stage 4-5 CKD and triglyceride levels \geq 500 mg/dL which are not corrected by treating the underlying cases, treatment with triglyceride-lowering drugs may be considered to reduce the risk of pancreatitis. However, treatment with fibrates should be used with caution, and these drugs should not be associated to statins due to the risk of rhabdomyolysis (Strength of Recommendation C). There is little experience on the efficacy and safety of omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with grade 4-5 CRF, but they may be considered a possibly safer alternative to fibrates (Strength of Recommendation C).

SMOKING

- Smoking is a cardiovascular risk factor and a risk factor for progression of kidney disease in patients with CRF (Strength of Recommendation B).
- Use of active measures to achieve smoking cessation is recommended in patients with CRF (Strength of Recommendation C).

HOMOCYSTEINE

- Hyperhomocysteinemia has been postulated as a cardiovascular risk factor in the general population and in kidney patients, but the available evidence is not consistent.
- There is no evidence that vitamin therapy decreases cardiovascular risk in patients with CRF, and recommendation of routine vitamin measurement and start of vitamin therapy to reduce cardiovascular risk in these patients is therefore questionable (Strength of Recommendation B).

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

- Left ventricular hypertrophy (LVH) is a cardiovascular risk factor in patients with CRF (Strength of Recommendation B).
- It is advisable to perform an echocardiogram at baseline and every 12-24 months and to consider treatments allowing for LVH regression (Strength of Recommendation C). The approach to LVH should be early and multifactorial because its reversibility is limited once established (Strength of Recommendation C).
- RAAS blockade with ACEIs or ARBs partially reverts LVH in patients with CRF (Strength of Recommendation B).

ANTI-PLATELET AGGREGATION

- Because of the high cardiovascular risk in patients with CKD, anti-platelet aggregant therapy, especially low-dose aspirin, would be indicated in patients with type 2 diabetes as primary prevention, and in all patients with CKD as secondary prevention. There is however no evidence of the benefits of anti-platelet aggregant therapy in primary prevention in patients with

CKD, particularly in stages 4-5; indication for treatment in this situation should therefore be individualised because of its greater risk of bleeding.

- Adequate good blood pressure control should previously be achieved to minimise the risk of haemorrhagic stroke (Strength of Recommendation C).

Key words: Chronic kidney disease. Vascular risk factors. Goal-oriented treatment.

INTRODUCCIÓN

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en la población general o en pacientes de alto riesgo cardiovascular (hipertensos o diabéticos). Asimismo, es también un factor pronóstico negativo muy importante en pacientes con eventos cardíacos de todo tipo; incluyendo el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca, indicación de coronariografía/angioplastia, cirugía mayor o ingreso en unidades de cuidados intensivos¹⁻³. Este riesgo se incrementa a medida que disminuye la función renal, siendo especialmente relevante con descensos del filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 3 en adelante)¹.

Los pacientes con IRC deben ser por tanto considerados como pacientes de riesgo cardiovascular global muy elevado, especialmente si esta es avanzada. Así lo reconocen las guías internacionales más recientes (Guías K/DOQI de la National Kidney Foundation, VII Informe del Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; Guía conjunta de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología, o la Declaración de la American Heart Association) que incluyen la IRC como una situación de riesgo cardiovascular alto^{4,7}. Por lo tanto, la presencia de la IRC conlleva un cambio en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes, que debe traducirse en un abordaje terapéutico multifactorial y más ambicioso en sus objetivos a fin de reducir la elevada morbi-mortalidad cardiovascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es a la vez causa y consecuencia de ERC. Su prevalencia es más alta en los pacientes con ERC y aumenta de forma lineal a medida que disminuye el filtrado glomerular (FG). Según datos del estudio NHANES III aproximadamente el 40% de los pacientes con FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² tenían una presión arterial (PA) $> 140/90$ mmHg y su prevalencia aumentaba paralelamente al descenso del FG, alcanzando el 75% en los pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m². En el estudio MDRD la prevalencia de HTA aumentaba progresivamente del 65 al 95% cuando el filtrado glomerular disminuía de 85 a 15 ml/min/1,73 m². Los factores que parecen contribuir al incremento de la prevalencia y severidad de la hipertensión son: 1) retención hidrosalina, en general muy importante, incluso a pesar de que el grado de expansión de volumen sea insuficiente para inducir edema; 2) aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina (SRAA) y del sistema nervioso simpático; 3) hiper-

paratiroidismo secundario por aumento de la concentración de calcio intracelular; 4) alteración de la síntesis de óxido nítrico y de la vasodilatación endotelio-dependiente; 5) aumento de la presión de pulso por el aumento de la rigidez arterial, y 6) el tratamiento de la anemia con factores estimuladores de la eritropoyesis, entre otros. Además, la prevalencia de un patrón non-dipper en registros ambulatorios de presión arterial de 24 horas aumenta a medida que disminuye el FG, lo que implica un aumento de la carga diaria de presión arterial¹⁰.

La HTA es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC¹¹⁻¹³ y de progresión de la enfermedad renal. Por ello, el objetivo del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ERC es doble: reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y enlentecer la progresión de la enfermedad renal. La mayoría de los estudios realizados en pacientes con ERC analizan el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la evolución de la enfermedad renal. Sin embargo, hay pocas evidencias sobre el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5). De hecho, la evidencia de que la reducción de la presión arterial se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular proviene de estudios en pacientes hipertensos, aunque es probable que en estos estudios se incluyeran pacientes con ERC incipiente; así como en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados en pacientes con nefropatía^{14,15}.

En estudios recientes, la reducción de la proteinuria en pacientes con ERC se asoció con un mejor pronóstico cardiovascular durante el seguimiento^{16,17}, por lo que su reducción debe considerarse como un objetivo a considerar en la elección del tratamiento antihipertensivo de la ERC.

El nivel umbral para iniciar tratamiento antihipertensivo y ajuste subsiguiente del tratamiento debería ser 140/90 mmHg en pacientes con IRC sin proteinuria y 130/80 mmHg en aquellos con una proteinuria > 1 g/día. El objetivo de presión arterial recomendado en las diferentes guías en los pacientes con IRC es $< 130/80$ mmHg y 125/75 mmHg si la proteinuria es > 1 g/24 horas^{4,5,18}. Sin embargo, tales objetivos son difíciles de conseguir en la práctica clínica, ya que según datos del estudio NHANES sólo el 37% de los pacientes con IRC consiguieron estos objetivos de PA¹⁹ y otros estudios internacionales revelan también resultados decepcionantes en el control tensional de estos pacientes²⁰.

El efecto del descenso de la presión arterial sobre la progresión de la enfermedad renal ya ha sido comentado previamente en otro capítulo.

En el tratamiento antihipertensivo del paciente con IRC es muy importante implementar modificaciones en el estilo de vida. El ejercicio físico aeróbico regular, cese del tabaquismo, consumo moderado de alcohol, reducción ponderal si existe sobrepeso u obesidad y, sobre todo, una dieta pobre en sal (< 100 mmol/día de sodio o 2,4 g/día) son fundamentales para conseguir el objetivo de PA en este grupo de pacientes.

Existen evidencias de que la restricción de sodio amplifica el efecto protector de los IECAs o ARA-2 en pacientes con proteinuria^{21,22} y que una ingesta elevada de sodio aumenta la proteinuria, especialmente en pacientes con sobrepeso²³ y amplifica el efecto de la presión arterial sobre la excreción urinaria de albúmina²⁴. En estudios observacionales

la disminución de la función renal en pacientes con IRC se correlaciona con la ingesta de sodio, aunque este último hallazgo puede estar influido por el efecto confusor de la ingesta proteica²⁵. Varios estudios han demostrado el beneficio de la reducción ponderal en pacientes con ERC y sobrepeso sobre la progresión de la enfermedad renal²⁶. El ejercicio físico regular es también un componente importante en la reducción de peso y existen evidencias preliminares de que la natación reduce la proteinuria en pacientes con IRC²⁷. Por todo ello, las medidas no farmacológicas adquieren una importancia muy relevante en el tratamiento de la presión arterial en el paciente con IRC.

Los diuréticos son útiles en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal, ya que la expansión de volumen contribuye a la elevación de la PA en esta situación. La elección del tipo de diurético depende del nivel de función renal y de la necesidad de disminuir el volumen extravascular. Los diuréticos tiazídicos son útiles en pacientes con FG > 30 ml/min, y los diuréticos de asa son recomendables en pacientes con edema o con FG < 30 ml/min. Los diuréticos ahorradores de potasio no deben ser administrados en pacientes con FG < 30 ml/min, más aún si que reciben tratamiento concomitante con IECAs o ARA-2. Los diuréticos en la IRC avanzada deben titularse hasta conseguir normalizar la presión arterial o conseguir un control volémico adecuado («peso seco»).

Los bloqueantes del SRAA (IECAs o ARA-2) son de primera elección entre los pacientes con nefropatía diabética con macroalbuminuria, microalbuminuria y normoalbuminuria, independientemente de la presión arterial. Del mismo modo, son de primera elección en pacientes con nefropatía no diabética y cociente proteinuria/creatinina ≥ 200 mg/g, ya que han demostrado que disminuyen la progresión de la insuficiencia renal; y también están indicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, existen evidencias crecientes que los inhibidores del SRAA podrían reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con IRC leve-moderada^{28,29}.

Una complicación potencial del uso de inhibidores del SRAA es el desarrollo de hiperkaliemia y deterioro de la función renal. La primera es más frecuente que ocurra en pacientes con kaliemia elevada o IRC avanzada. Deben pues controlarse los niveles de creatinina y de potasio al menos a las 1-2 semanas de introducir o al titular la dosis de estos fármacos. La prescripción de una dieta baja en potasio, uso de diuréticos de asa y/o resinas de intercambio pueden ayudar a controlar la hiperkaliemia. Deben evitarse otras medicaciones que pueden inducir hiperkaliemia como AINEs, inhibidores de la COX-2, suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

La mayoría de estudios concluyen que se precisa la combinación de al menos 2-3 fármacos para controlar la presión arterial en los pacientes con IRC. El control de la presión arterial en estos pacientes se puede conseguir con una combinación que incluya un bloqueante del SRAA y un diurético. Otros fármacos que pueden asociarse a los anteriores son los calcio-antagonistas, ya que estos parecen ser más efectivos en pacientes con expansión de volumen³⁰, aunque pueden asociarse también los otros grupos farmacológicos (betabloqueantes, alfabloqueantes, vasodilatadores, etc.) hasta conseguir el control adecuado de la presión arterial.

Debemos también tener en cuenta en la elección de un fármaco antihipertensivo, los antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, y otros factores de riesgo cardiovascular (p.e. diabetes) del paciente, para conseguir el otro objetivo del control de la PA: la prevención del riesgo cardiovascular (ver tabla I).

El bloqueo dual del SRAA debería ser utilizado en pacientes con nefropatía diabética y no diabética, con proteinuria que no alcanza los niveles adecuados con un inhibidor del SRAA y niveles de potasio no superiores a 5,5 meq/l³¹. En pacientes con FG < 30 ml/min siempre se debe usar con precaución puesto que la incidencia de hiperpotasemia es mucho mayor. En la tabla II se resumen los fármacos antihipertensivos de elección en pacientes con nefropatías diabéticas y no diabéticas.

DISLIPEMIA

La dislipemia es un hallazgo frecuente en la población con ERC. En los pacientes con ERC la prevalencia de dislipemia es muy elevada. Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de LDL-C y triglicéridos y disminuyen los de HDL-C. En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con IRC tienen dislipemia. Esta dislipemia se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de remanentes de lipoproteínas (remanentes de quilomicrones e IDL), y una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fracción HDL₂), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV³². Los niveles de colesterol total y LDL pueden estar aumentados o no, pero existen cambios cualitativos en los pacientes con IRC, ya que la proporción de LDL-C pequeñas y densas (sdLDL) e IDL, que se consideran altamente aterogénicas, están aumentadas. Análisis más sofisticados demuestran alteraciones marcadas del metabolismo lipídico: disminución del catabolismo de los quilomicrones y partículas de lipoproteínas endógenas, remanentes de quilomicrones y VLDL, entre otras. Asimismo, hay modificaciones post-translacionales de alipoproteínas, especialmente de la apolipoproteína B100, por glicación, oxidación o carbamilación. Estas modificaciones dificultan la captación de la LDL por su receptor clásico, y favorece su captación por el receptor «scavenger» LOX1³³. Además, los niveles de lipoproteína (a) aumentan a medida que disminuye el filtrado glomerular, ello se observa especialmente en pacientes con isoformas mayores de apo(a), pero no con isoformas pequeñas de apo (a)³⁴.

La asociación entre alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia total, frecuentemente asociado a un aumento de LDL-C, y triglicéridos y disminución de HDL-C) y el riesgo cardiovascular está ampliamente reconocido en la población general. Sin embargo, en la IRC avanzada los estudios epidemiológicos no son tan claros, ya que se han descrito resultados positivos, neutros o incluso negativos, aunque en este último caso la relación estaba matizada por la comorbilidad asociada y/o la inflamación^{11,12,35}.

Tabla I. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en pacientes con ERC según riesgo cardiovascular

Fármacos	ERC	ECV	Otros
Diuréticos de asa		Tto insuficiencia cardíaca	Tto hiperpotasemia
Tiazidas		Reduce riesgo EC Tto insuficiencia cardíaca	Tto sobrecarga volumen No usar en FG < 30 ml/min
Antagonistas aldosterona	↓ proteinuria	Post IAM IC con disfunción sistólica	Precaución en FG < 30 ml/min, especialmente si asociados a inhibidores SRAA
Bloqueantes SRAA IECAs	↓ progresión ERC ↓ proteinuria	Tto postIAM Tto ICC Regresión HVI Prevención eventos CV Fibrilación auricular recurrente Aterosclerosis carotídea	
ARA-2	↓ progresión ERC ↓ proteinuria	Tto postIAM Tto ICC Regresión HVI Prevención eventos CV Fibrilación auricular recurrente	
Calcioantagonistas dihidropiridínicos		Tto angina Aterosclerosis carotídea	Tto enf Raynaud Migraña Espasmo esofágico
No dihidropiridínicos	↓ proteinuria	Tto angina Tto taquicardia SV Tto fibrilación auricular permanente Aterosclerosis carotídea	Migraña Espasmo esofágico
Alfabloqueantes periféricos		No de elección Mayor riesgo IC (según estudio ALLHAT)	Hipertrofia prostática
Vasodilatadores			Tto enf. Raynaud
Betabloqueantes Selectivos		Tto ICC (Metoprolol, bisoprolol)	
Alfa-beta bloqueantes		Tto ICC (Carvedilol)	
Todos		Tto angina Tto fibrilación auricular permanente Taquiarritmias Previene eventos CV en pacientes con angina e IAM	Tto migraña Tto hipertiroidismo Tto temblor esencial

Nota: ECV: enfermedad cardiovascular, iEC: enfermedad coronaria, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, CV: cardiovascular, disp: disminución, disfunción, tto: tratamiento, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, SV: supraventricular.

Algunos estudios observacionales han descrito que diversos tipos de dislipemia se asocian con un descenso de la función renal en la población general y pacientes con IRC (revisado en³⁶). Sin embargo, no es posible dilucidar si la dislipemia es la causa de la reducción de la función renal, consecuencia de la insuficiencia renal o si otras condiciones acompañantes, como la proteinuria, son las responsables de la reducción de la función renal y la dislipemia.

Aunque no existen estudios que demuestren la eficacia y seguridad de una dieta baja en grasas y colesterol en pacientes con IRC, la evidencia existente en estudios en la población general indican que este tipo de dietas puede reducir los nive-

les de LDL-C. La dieta debería cumplir que menos de un 7% de calorías provengan de grasas saturadas, hasta un 10% de calorías como grasas insaturadas y hasta un 20% de grasas monoinsaturadas, con un máximo total entre un 25-35% del total de calorías. La dieta debería incluir también carbohidratos complejos (50-60% del total de calorías) y fibra (20-30 g/día). El colesterol obtenido a partir de la dieta debe ser inferior a 200 mg/día. En pacientes con LDL-C entre 100-129 mg/dL se puede conseguir el objetivo de LDL-C < 100 mg/dL sólo con dieta y, por lo tanto, es razonable intentar cambios dietéticos durante 2-3 meses antes de iniciar tratamiento farmacológico. Sin embargo, los pacientes con IRC presentan otros condicio-

Tabla II. Elección de fármaco antihipertensivo en función de la etiología de la ERC

	Objetivo PA	Fármaco elección	Otros fármacos*
Nefropatía diabética			
PA \geq 130/80 mmHg	< 130/80	IECA/ARA2	1) Diuréticos 2) Beta-bloqueantes o calcioantagonistas
PA < 130/80 mmHg	< 130/80	IECA/ARA2	—
Nefropatía no diabética			
PA \geq 130/80 mmHg Cociente prot/cre \geq 200 mg/g	< 130/80	IECA/ARA2	1) Diuréticos 2) Beta-bloqueantes o calcioantagonistas
PA < 130/80 mmHg Cociente prot/cre \geq 200 mg/g		IECA/ARA2	1) Diuréticos 2) Betabloqueantes o calcioantagonistas
PA \geq 130/80 mmHg Cociente prot/cre < 200 mg/g	< 130/80	Ninguno de elección	1) Diuréticos 2) Betabloqueantes o calcioantognistas
PA < 130/80 mmHg Cociente prot/cre < 200 mg/g	—	—	—

Nota: cociente prot/cre: muestra de orina cociente proteinuria/creatinina, *: la elección del segundo fármaco tendrá también en cuenta el riesgo cardiovascular del paciente (ver tabla 2).

nantes nutricionales, por lo que sería aconsejable disponer de un dietetista experto en dietas para pacientes renales.

La reducción de LDL-C con medidas no farmacológicas es generalmente limitada y, por ello, generalmente es insuficiente para reducir los niveles de LDL-C < 100 mg/dl. En estos pacientes está indicado el tratamiento con una estatina, asociado a la dieta. La dosis de estatina necesaria para conseguir el objetivo muestra variabilidad interpacientes y existen diferencias entre las distintas formulaciones, por lo que es aconsejable iniciar la estatina a dosis bajas y aumentar la misma progresivamente hasta alcanzar el objetivo con la menor dosis a fin de minimizar la frecuencia y severidad de efectos adversos. El tratamiento con estatinas reducen de forma efectiva los niveles de colesterol total y LDL-C también en pacientes con IRC. Además, en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados el tratamiento con estatinas ha demostrado reducir el número de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con IRC³⁷⁻⁴⁰. Sin embargo, en estos estudios se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o de alto riesgo cardiovascular, por lo que no se puede concluir que estos resultados sean generalizables a toda la población de pacientes con IRC. Tampoco existen evidencias de su efecto beneficioso en pacientes con estadios 4-5. En un reciente meta-análisis, el tratamiento con estatinas parece reducir de forma modesta la proteinuria y reduce discretamente la tasa de progresión de la insuficiencia renal, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular⁴¹. A falta de las evidencias que aporten los estudios en marcha en

pacientes con ERC avanzada, como el estudio SHARP⁴², se recomienda tratar de acuerdo con las guías existentes a aquellos pacientes con IRC como prevención secundaria; los pacientes con IRC sin evidencia de enfermedad cardiovascular deberían tratarse en función del riesgo estimado. Los pacientes diabéticos deben ser tratados según los criterios aceptados para estos pacientes, independientemente del grado de ERC. La falta de evidencias específicas sobre prevención primaria para los pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5) en general, impiden un consejo firme, pero dado su elevado riesgo cardiovascular (riesgo estimado > 20% en 10 años) induce a aconsejar un tratamiento siguiendo las guías aconsejadas por la ATP III para los pacientes con riesgo vascular equivalente a los pacientes con cardiopatía isquémica (tabla III).

En casos de dislipemia severa en los que existen dificultades para conseguir la reducción deseada del colesterol LDL-C con estatinas, puede ser de ayuda la asociación de ezetimiba o de resinas secuestradoras de colesterol biliar.

La hipertrigliceridemia es más prevalente en los pacientes con IRC avanzada que la hipercolesterolemia. Un análisis del estudio VA-HIT demostró que el tratamiento con gemfibrozilo (1.200 mg/día) reducía la incidencia de muerte de origen coronaria o infarto de miocardio no fatal en pacientes con enfermedad coronaria e IRC leve-moderada⁴³, aunque ello no implica que estos resultados puedan extrapolarse a enfermos con ERC estadios 4-5. En pacientes con hipertrigliceridemia el tratamiento no farmacológico debe incluir la dieta, la reducción ponderal, el aumento de la actividad física, la abstinencia alcohólica y el tratamiento de la hiperglicemia si está presente. En pacientes con triglicéridos \geq 1.000 mg/dL, las recomendaciones dietéticas de la ATP III incluyen una dieta muy pobre en grasas (< 15% del total de calorías), triglicéridos de cadena media y aceites de pescado en sustitución de los triglicéridos de cadena larga. Si las medidas no farmacológicas no son suficientes para reducir los triglicéridos por debajo de 500 mg/dl puede considerarse el

Tabla III. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la dislipemia en el paciente con IRC

Colesterol total < 175 mg/dl
Colesterol LDL < 100 mg/dl
Colesterol no HDL < 130 mg/dl
Colesterol HDL > 40 mg/dl
Triglicéridos < 200 mg/dl

tratamiento con fibratos o ácido nicotínico. Las guías K/DOQI aconsejan tratamiento para reducir la hipertriglicéridemia en pacientes con niveles > 500 mg/dl principalmente para reducir el riesgo de pancreatitis. En la población general los estudios sugieren que los fibratos y el ácido nicotínico reducen los niveles de triglicéridos entre un 20-50%. Generalmente, los fibratos son mejor tolerados, aunque debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal para limitar el riesgo de toxicidad muscular y evaluar el riesgo beneficio del tratamiento farmacológico (especialmente el riesgo de miopatía o rabdomiólisis) que están incrementados en estos pacientes (tabla III). Los niveles plasmáticos de gemfibrozilo no parecen alterarse con la pérdida de la función renal, a diferencia de otros fibratos, por lo que no requiere modificar su dosificación y por ello sería el fibrato de elección en los pacientes con IRC. Debido a la probabilidad de toxicidad, la asociación de estatinas con fibratos en pacientes con ERC avanzada (estadios 3b-5) no es aconsejable. En caso de ser necesaria la asociación de estatinas y fibratos, la pravastatina y la fluvastatina serían los agentes de elección, pues al no inhibir la CYP3A4 presentan menor riesgo de toxicidad muscular. Un estudio reciente ha demostrado que la administración de ácidos grasos omega-3 reduce los niveles de triglicéridos un 21% en pacientes con IRC y podrían ser una alternativa más segura al tratamiento con fibratos en estos pacientes⁴⁴, aunque faltan más evidencias de su eficacia y seguridad en pacientes con IRC avanzada. Además los ácidos grasos omega-3 se han utilizado con éxito en combinación con estatinas en pacientes con dislipemia mixta⁴⁵ (tabla IV).

TABAQUISMO

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en la población general y un predictor de aterosclerosis. La prevalencia del uso del tabaco en pacientes con enfermedad renal en sus diferentes estadios es similar a la de la población general. Sin embargo, el acúmulo de nicotina es mayor en pacientes con insuficiencia renal⁴⁶.

En pacientes con insuficiencia renal el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular o una mayor incidencia de enfermedad coronaria^{11,12}. También se ha demostrado que el tabaquismo acelera la progresión de las nefropatías, especialmente de la nefropatía diabética^{47,48}, y hay evidencias de que el cese del tabaquismo reduce la tasa de progresión de la insuficiencia renal en nefropatías progresivas⁴⁹. Los mecanismos potenciales por los que el tabaquismo favorecería la progresión de la nefropatía serían: la activación

simpática, la lesión vascular inducida por el tabaquismo, el aumento de citoquinas como TGF- β o endotelina-1, o el aumento del estrés oxidativo.

El hábito tabáquico es pues un factor de riesgo cardiovascular y renal modificable en los pacientes con IRC. Debe interrogarse activamente al paciente si es fumador, y aquellos que lo sean, deben recibir consejo para abandonar definitivamente cualquier forma de tabaquismo. Es muy importante conseguir que el paciente fije una fecha próxima y concreta para el abandono del tabaco antes de abandonar la consulta y se debe ofrecer apoyo psicológico y tratamiento específico, remitiéndole a unidades especializadas siempre que se considere necesario. La terapia de sustitución con nicotina o el tratamiento farmacológico con medicación para reducir el hábito debería de uso habitual en todos los médicos que tratan pacientes con ERC (tabla V)⁵⁰.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

La hiperhomocisteinemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC⁵¹, especialmente en estadios 4-5, y se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular en la población general⁵², aunque los resultados no son consistentes⁵³. Los niveles de homocisteína se relacionan con el FG, la albuminuria, el estado nutricional y factores de riesgo tradicionales. Por ello, dadas estas correlaciones y la inconsistencia en la literatura es difícil elucidar si la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente o un marcador de la severidad de la disfunción renal en pacientes con IRC, como sugieren estudios recientes⁵⁸. En este sentido en un reciente análisis del estudio MDRD se observó que la homocisteína no parecía ser un factor de riesgo de mortalidad total o cardiovascular independiente en esta población⁵⁴. Además, en un análisis *post hoc* del estudio HOPE-2 en pacientes con IRC estadios 3-4 el tratamiento vitamínico (ácido fólico 2,5 mg/día, vitamina B₆ 50 mg/d y vitamina B₁₂ 1 mg/d) consiguió reducir los niveles de homocisteína cerca de un 20%, pero no se observó una reducción de los eventos cardiovasculares en estos pacientes⁵⁵. Asimismo, en el estudio Atherosclerosis Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) el tratamiento con dosis altas de ácido fólico (15 mg/día) en pacientes con IRC avanzada, a pesar de reducir los niveles de homocisteína un 19% tampoco observaron una disminución de eventos cardiovasculares, progresión del grosor de la íntima media carotídea ni mejoría de marcadores de rigidez arterial⁵⁶. Resultados similares se han descrito en el estudio HOST en pacientes con IRC avanzada o en diálisis en los que el tratamiento vitamínico, a pesar de reducir un 25,8% los niveles de homocisteína, no redujo la mortalidad ni la incidencia de eventos cardiovasculares⁵⁷. Así pues, no existen evidencias que justifiquen la recomendación de determinar los niveles de homocisteína y tratar con suplementos vitamínicos la hiperhomocisteinemia en pacientes con IRC.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), así como su progresión en el tiempo, es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en la población general⁵⁹. La HVI se desarrolla pre-

Tabla IV. Medidas para detección y control del tabaquismo en los pacientes renales

1. Averiguar de forma sistemática qué pacientes son fumadores.
2. Analizar el grado de adicción del paciente y su disposición para dejar de fumar.
3. Aconsejar con firmeza a todos los fumadores a abandonarlo.
4. Ayudar a establecer una estrategia para dejar de fumar, incluyendo el consejo conductual, la terapia de sustitución con nicotina o el tratamiento farmacológico.
5. Acordar un calendario de visitas de control y seguimiento.

cozmente en el curso de la enfermedad renal y su prevalencia aumenta a medida que disminuye el FG^{60,61}.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de esta complicación en la uremia son la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. La sobrecarga de presión puede ser inducida por la hipertensión arterial, la rigidez de las grandes arterias (arteriosclerosis) o la estenosis aórtica, lo que conlleva el desarrollo de HVI concéntrica. La sobrecarga de volumen es favorecida por la hipervolemia crónica, o la anemia, que se asocian con un aumento del gasto cardíaco, lo que favorece el desarrollo de una HVI excéntrica⁶². Aunque la hipertensión arterial es un factor de riesgo de HVI en estos pacientes (como en la población general), para un mismo nivel de presión arterial, los pacientes renales presentan un índice de masa del VI superior al de pacientes no renales, indicando que otros factores contribuyen a su desarrollo⁶³. Otros factores que se han implicado en su desarrollo en la IRC son el hiperparatiroidismo secundario (la PTH es un factor facilitador del crecimiento de los miocardiocitos), o la activación del sistema renina-angiotensina y de la endotelina-1 locales. Estudios recientes sugieren que también la hiperactividad simpática, la apnea del sueño, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de dimetilarginina asimétrica (ADMA), o las calcificaciones valvulares o vasculares entre otros, podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de la HVI en los enfermos renales. De entre los factores mencionados en el desarrollo y mantenimiento de la HVI en los pacientes renales, la hipertensión arterial y la anemia parecen ser los principales actores, aunque la rigidez de la aorta y de las grandes arterias también está emergiendo como factor importante.

En un estudio prospectivo en pacientes mayores de 65 años e IRC, la presencia de HVI se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular durante el seguimiento¹².

La reducción de la HVI en el tiempo se asocia con un mejor pronóstico en el tiempo, al menos en pacientes con IRCT en diálisis⁶⁴ y en pacientes hipertensos⁶⁵. Por ello, en presencia de HVI en pacientes con IRC debería considerarse un tratamiento multifactorial (tratamiento precoz de la anemia, control óptimo de la presión arterial y de la volemia, mejora de la compliance arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina)⁶⁶. Sin embargo, no se ha demostrado que la corrección total de la anemia *versus* corrección parcial en pacientes con IRC se asocie con una mayor regresión de la HVI⁶⁷.

Es pues recomendable disponer de un ecocardiograma basal y realizar ecocardiogramas seriados cada 12-24 meses en los pacientes con IRC. Para conseguir la regresión de la HVI es aconsejable un enfoque multifactorial entre los que se incluyen el control de la presión arterial, volemia, anemia, sobrepeso, o la compliance arterial. Para controlar la volemia debe aconsejarse restricción salina y diuréticos. La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante IECAs o ARAII, induce una regresión de la masa ventricular izquierda, que es superior a la esperada por la reducción de las cifras tensionales en la población general, y también en pacientes con IRC⁶⁸. Por otro lado, en los estudios de seguimiento la progresión o no regresión de la HVI se asociaba con una mayor presión de pulso, una mayor rigidez arterial o una no mejora de la misma^{61,64,66}. Por ello, la mejora de la rigidez arterial y el control del metabolismo calcio-fósforo, para evitar el desarrollo y la progresión de las calcificaciones cardiovasculares, podrían contribuir a la regresión

de la HVI en los pacientes renales. En este sentido, los IECAs, ARAII y los calcioantagonistas han demostrado mejorar la compliance arterial en pacientes en diálisis.

ANTIAGREGACIÓN EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Las evidencias sugieren que los pacientes con ERC en estadio 3 o superiores tienen un riesgo esperado de enfermedad cardiovascular > 20% en 10 años, lo que justificaría un tratamiento agresivo y multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados a la ERC. El tratamiento antiagregante plaquetario, especialmente aspirina a dosis bajas, ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la población general. Sin embargo, carecemos de estudios específicamente diseñados para pacientes con ERC estadio 3b (FGe < 45 ml/min/1,73 m²) y superiores, por lo que la evidencia del efecto beneficioso del tratamiento con aspirina en pacientes renales es limitada. El grupo «The Antithrombotic Trialists Collaboration» realizó un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados del tratamiento antiagregante, incluyendo estudios en pacientes en hemodiálisis, y demostró que el tratamiento antiagregante produjo una reducción de eventos cardiovasculares similar al observado en otros subgrupos⁶⁹. Un análisis *post hoc* del estudio HOT mostró también que la aspirina reducía el riesgo de infarto de miocardio pero no redujo el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal⁷⁰. A la escasa evidencia sobre el beneficio del tratamiento antiagregante en este subgrupo de pacientes, ya que estos pacientes han sido sistemáticamente excluidos de los grandes estudios controlados de intervención con tratamiento antiagregante, debe añadirse el potencial mayor riesgo de sangrado grave con estos tratamientos en la IRC avanzada. Debe recordarse que estos pacientes presentan alteraciones de la hemostasia, que pueden comportar un incremento en el riesgo de sangrado. Sin embargo, en el primer UK-Heart and Renal Protection Study el tratamiento con aspirina 100 mg/día no se asoció con un mayor riesgo de sangrados mayores, pero sí con un incremento de 3 veces del riesgo de sangrados menores⁷¹. Por todo lo mencionado anteriormente, y a pesar del elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con IRC, éstos tienen menos probabilidades de recibir tratamiento antiagregante del esperado en función de su riesgo cardiovascular⁷². Sin embargo, varios estudios han demostrado que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de mortalidad en pacientes con IRC que han sufrido un infarto de miocardio^{73,74}. Previamente al inicio del tratamiento antiagregante debe conseguirse un buen control de la presión arterial, para minimizar el riesgo de AVC hemorrágico⁷⁵.

Por todo lo anteriormente señalado, se considera que debe prescribirse el tratamiento antiagregante, en los pacientes con IRC como prevención secundaria, así como en pacientes diabéticos y en pacientes con riesgo vascular superior al 20% en los próximos 10 años. Si bien la evidencia del efecto beneficioso de este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal es escasa, y debe considerarse el posible mayor riesgo de sangrado que pueden presentar estos pacientes, por lo que debe individualizarse la indicación del tratamiento.

En los pacientes con alergia a la aspirina, sangrado gastrointestinal reciente o enfermedad hepática activa que no son candidatos al tratamiento con aspirina, el uso de otros tratamientos antiagregantes (ticlopidina, clopidogrel) podría ser una alternativa razonable, aunque existen escasas evidencias sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal, ya que sólo se disponen de estudios a farmacocinéticos y farmacodinámicos a corto plazo⁷⁶. De hecho, un estudio aleatorizado que comparaba la asociación de aspirina y clopidogrel vs aspirina en la prevención de trombosis del acceso vascular hubo de terminar prematuramente por el mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en el grupo de combinación⁷⁷.

En conclusión, el paciente con insuficiencia renal avanzada debe ser considerado como de alto riesgo cardiovascular y por tanto, por extrapolación de lo que se recomienda en pacientes no renales, susceptibles de un manejo multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular y con objetivos de control ambiciosos hasta que no se dispongan de evidencias definitivas de cómo manejar adecuadamente estos pacientes. Sin embargo, las evidencias que apoyen este enfoque son escasas, e incluso en algunos casos decepcionantes⁷⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
- Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M y cols. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-47.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Supl. 1): S1-290.
- Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Mancia G, De Bacher G, Dominiczak A y cols. ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hipertensión. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton 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* 2003; 108: 2154-69.
- Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1270-7.
- Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
- Portalluppi F, Montanari L, Massani M, Di Chiara V, Cappana M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4 (1 Pt 1): 20-6.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538.
- 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* 2005; 293: 1737-1745.
- Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 960-6.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, y cols. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
- Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA y cols. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WI, Shahinfar S y cols. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE y cols. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R y cols. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM y cols. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the US. *Hypertension* 2005; 45: 1119-24.
- De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C y cols. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-45.
- Heeg JE, de Jong PE, Van der Hem GK, De Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36: 272-9.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999-1007.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Janssen WM y cols. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004; 256: 324-30.
- Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 176-88.
- Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A y cols. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 296-301.
- Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-27.
- Pechter U, Maarros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 624-5.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
- Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, José P, Domanski M, Sabatine M y cols. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114: 26-31.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Safar ME, Fabiani F y cols. Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation* 1990; 82: 105-13.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
- Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246-1261.
- Ritz E, Wanner C. Lipide abnormalities and cardiovascular risk in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1065-1070.

34. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, Lhotta K, Mann JF, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Reigler P, Schwenger V, Von Eckardstein A. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 105-115.
35. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 304-11.
36. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2005; 68 (Supl. 99): S87-S93.
37. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J y cols. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-1563.
38. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M y cols. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
39. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
40. Holdaas H, Wanner C, Abletshauer C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *Int J Cardiol* 2007; 12; 117: 64-74.
41. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
42. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S207-10.
43. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123-1130.
44. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 77-83.
45. Nordøy A. Statins and omega-3 fatty acids in the treatment of dyslipidemia and coronary heart disease. *Minerva Med* 2002; 93: 357-36.
46. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-72.
47. Chauhirun T, Weeson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 376-82.
48. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
49. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002; 15: 270-4.
50. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P y cols. Adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Nefrología* 2004; 24: 312-328.
51. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.
52. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1202.
53. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH, Briggs JP. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66: 303-312.
54. Menon V, Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Pereira AA, Beck GJ y cols. Relationship between homocysteine and mortality in chronic kidney disease. *Circulation* 2006; 8; 113: 1572-7.
55. Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JM, Fodor G y cols. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease—results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 645-53.
56. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R y cols. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1108-16.
57. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD y cols. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1163-70.
58. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom JW, Arnolda LF. Homocysteine or Renal Impairment. Which is the Real Cardiovascular Risk Factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 (en prensa).
59. Culleton BF, Wilson PW. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends, and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S5-S15.
60. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D y cols. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
61. McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1640-47.
62. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
63. Brahim M, Dahan M, Dabire H, Levy BI. Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uremia. *J Hypertens* 2000; 18: 1645-50.
64. London GM, Pannier B, Guerin P, Blacher J, Marchais SJ, Darne B. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
65. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U y cols. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
66. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1096-100.
67. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, for the CREATE Investigators. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
68. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebeb IA y cols. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 947-51.
69. 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* 2002; 324: 71-86.
70. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L y cols. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
71. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P 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* 2005; 45: 473-84.
72. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM y cols. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 44: 1587-92.
73. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC y cols. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-70.
74. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and betablockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002; 144: 226-232.
75. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-7.
76. Deray G. Clopidogrel activities in patients with renal function impairment. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 319-328.
77. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH y cols. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2313-2321.
78. Rahhit DJ, Marwick TH, Armstrong KA, Johnson DW, Leano R, Isbel NM. Effect of aggressive risk factor modification on cardiac events and myocardial ischemia in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2006; 92: 1402-1408.