



## CAPÍTULO 13

# Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en diálisis periódicas

M. A. Goicoechea

### ¿Qué caracteriza a la HTA en diálisis?

La HTA sistólica aislada, el aumento de la presión del pulso y la hipertensión nocturna están presentes en la mayoría de los pacientes en diálisis como consecuencia de la rigidez arterial (evidencia B).

La expansión de volumen es el factor patogénico principal en el desarrollo de la hipertensión en diálisis (evidencia A). Los componentes de la presión arterial (PA) que se deben evaluar, básicamente, por ser predictores de morbimortalidad cardiovascular son, el nivel medio de PA prediálisis, la presión del pulso y la caída nocturna de la presión arterial (evidencia B).

### ¿Cómo se debe medir la PA en diálisis?

El método más adecuado no está clarificado. La cifra media de 12 mediciones de PA prediálisis es el dato más útil para predecir el daño orgánico. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es una herramienta más fiable, pero menos disponible, y por lo tanto debería utilizarse únicamente en casos de HTA severa y refractaria y cuando queramos identificar un patrón no-dipper (hipertensión nocturna) (evidencia C).

### ¿Cuál es el objetivo de presión arterial?

La PA óptima en pacientes en diálisis debe definirse de forma individual, según el estado funcional miocárdico y neurológico, la edad y otros factores de comorbilidad asociada. En general, debe ser la PA más baja que sea bien tolerada por el paciente, sin episos-

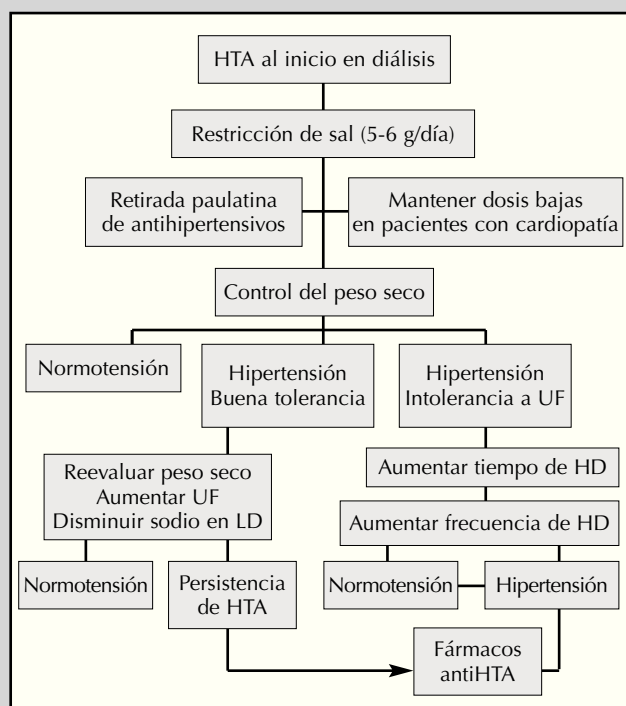


Fig. 32.—Tratamiento de la HTA al inicio del programa de diálisis periódica.  
LD: Líquido de diálisis;  
UF: Ultrafiltración.

dios de hipotensión intradiálisis. Los valores medios prediálisis deben ser < 140/90 mm Hg, y en caso de monitorización ambulatoria, una PA media < 135/85 mm Hg durante el día, < 120/70 mm Hg por la noche y < 125/80 mm Hg en la media de las 24 horas (evidencia C).

La HTA en diálisis es a largo plazo un importante factor de riesgo cardiovascular (evidencia B).

### ¿Cuál es el tratamiento más efectivo? (Figura 32)

Los hechos fundamentales son la restricción de la sal en la dieta (5-6 g/día) y conseguir el peso seco óptimo (evidencia B).

No disponemos de métodos prácticos y fiables que evalúen el peso seco. La evaluación clínica, aunque es el método más práctico, tiene una pobre sensibilidad (evidencia C). El peso seco óptimo es aquel peso postdiálisis que permite que la PA permanezca normal a pesar de las ganancias interdiálisis, sin necesidad de agentes antihipertensivos y sin presencia de hipotensión ortostática sintomática ni sobrecarga de volumen después de la diálisis (evidencia C). Una vez iniciada la diálisis debe dejarse transcurrir un periodo razonable de tiempo para ajustar el peso seco y conseguir el control de la PA (evidencia C).

En los pacientes que no consiguen llegar a un peso seco óptimo por mala tolerancia, y se mantienen hipertensos, se debe cambiar el régimen de diálisis modificando el sodio en el líquido de diálisis y aumentando el tiempo y/o la frecuencia de la diálisis (evidencia B).

**Tabla 92. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en diferentes situaciones clínicas en diálisis**

	<b>Recomendados</b>	<b>No recomendados</b>
IECA	Insuficiencia cardíaca /Disfunción sistólica HVI. Post IAM. Cardiopatía isquémica.	Uso de Dializador AN69 Hiperpotasemia. Resistencia a la EPO
ARA II	Insuficiencia cardíaca/ Disfunción sistólica Cardiopatía isquémica. HVI	Hiperpotasemia
β-bloqueantes	Insuficiencia cardíaca. Post IAM/Cardiopatía isquémica. Cardiomiopatía hipertrófica con disfunción diastólica	EPOC. Vasculopatía periférica grave Uso de CCBNDHP
CCBDHP	HTA sistólica aislada	Insuficiencia venosa EE II
CCBNDHP	Arritmias intradiálisis. HVI. 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: calcio antagonistas dihidropiridínicos; CCBNDHP: calcio antagonistas no dihidropiridínicos; EEII: insuficiencia venosa; EPO:eritropoyetina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; postIAM: post infarto agudo de miocardio*

Si tras una adecuada prescripción de diálisis, restricción de sal en la dieta y normalización del volumen extracelular, persiste la HTA se administrarán fármacos antihipertensivos (evidencia B).

Ninguna clase de antihipertensivo ha demostrado mayor beneficio que otro en pacientes en diálisis. El tipo de tratamiento a elegir viene dictado por las enfermedades coexistentes (Tabla 92). En la población no dializada los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) han reducido la morbimortalidad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo (evidencia A); los β-bloqueantes tienen un efecto beneficioso en la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva (evidencia A).

## PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIÁLISIS PERIÓDICAS

La medicación antihipertensiva se debe dar principalmente por la noche para evitar la hipertensión nocturna (evidencia C). En pacientes con cardiopatía subyacente se administrará la medicación antihipertensiva adecuada a dosis bajas evitando las hipotensiones intradiálisis (evidencia C). Si no se toleran habrá que modificar el régimen de diálisis (evidencia C).

### **Bibliografía básica**

1. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-Associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39:227-244, 2002.
2. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 19:1058-1068, 2004.
3. Fishbane SA, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients. *Sem Dial* 15:144-145, 2002.
4. 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.

**EPIDEMIOLOGÍA**

El 50-90% de los pacientes en hemodiálisis y alrededor del 30% en diálisis peritoneal tienen una presión arterial (PA) mayor de 140/90 mm Hg; sólo una minoría tiene un adecuado control<sup>1364-1366</sup>. Al comienzo del programa de diálisis, un porcentaje muy alto de pacientes presentan hipertensión arterial (HTA). Esta cifra posteriormente desciende debido al mejor control de volumen. Los datos del estudio DOPPS reflejan que en España el 77,4% de los pacientes que entran en diálisis tienen HTA<sup>1367</sup>. La principal causa del escaso control es la dificultad de conseguir un peso seco óptimo y la ausencia de cumplimiento en la restricción de sal en la dieta<sup>1368,1369</sup>.

La mayor parte de los pacientes tienen HTA sistólica aislada y aumento de la presión del pulso como consecuencia de la rigidez arterial (Tabla 93) debida a la arterioesclerosis difusa<sup>1370</sup>. Tozawa y cols. estudiaron a 1.243 pacientes durante 9 años<sup>1371</sup>, demostrando que la presión del pulso era un potente predictor de mortalidad, mayor que la PA sistólica o diastólica. Klassen y cols. calcularon que por cada elevación de 10 mm Hg en la presión del pulso postdiálisis existía un aumento del 12% de riesgo de muerte<sup>1131</sup>.

**Tabla 93. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial en diálisis**

1. Predomina la hipertensión sistólica, con aumento de la presión del pulso como resultado de rigidez arterial
2. En la monitorización ambulatoria de 24 horas es frecuente el patrón "no-dipper"
3. La medida aislada de PA prediálisis o postdiálisis no refleja la presión arterial media
4. El valor medio de 12 medidas de PA prediálisis es un predictor de riesgo, igual de útil que la monitorización ambulatoria de 24 horas
5. La monitorización ambulatoria se debe utilizar en casos de mal control de PA interdiálisis o para identificar un patrón "no-dipper"
6. Los componentes de la PA predictores de riesgo cardiovascular son: PA media prediálisis, presión arterial de pulso y caída nocturna de la PA

**Tabla 94. Factores implicados en la patogénesis de la HTA en diálisis**

- Expansión de volumen
- Activación del sistema renina-angiotensina
- Activación del sistema nervioso simpático
- Reducción de la síntesis de óxido nítrico
- Tratamiento con eritropoyetina
- Hiperparatiroidismo. Aumento del calcio intracelular

La PA sistólica en sujetos sanos disminuye en un 15% y la diastólica en un 20% en periodo nocturno. La hipertensión nocturna se observa en 1/3 de los pacientes en diálisis, posiblemente debido a sobrehidratación, síndrome de apnea obstructiva del sueño o neuropatía autonómica. Este patrón de hipertensión, llamado no-dipper, es un factor reconocido independiente de riesgo cardiovascular<sup>1372</sup> (Tabla 93).

**PATOGÉNESIS**

La etiología de la hipertensión en la enfermedad renal en estadio terminal es multifactorial. Los factores implicados en su patogénesis vienen reflejados en la Tabla 94.

La expansión de volumen es el factor principal en el desarrollo de la hipertensión en los pacientes dializados<sup>1373-1375</sup>. Progresivamente, cuando la función renal empeora, la capacidad del riñón para excretar sodio se reduce y la incidencia de hipertensión aumenta. En los pacientes en diálisis peritoneal crónica, la pérdida parcial de la capacidad de ultrafiltrado por parte de la membrana peritoneal<sup>1373</sup>, condiciona un progresivo incremento del volumen extracelular y aumento de la PA. La expansión de volumen conduce a un aumento de la PA al aumentar el gasto cardíaco y de forma inapropiada las resistencias vasculares sistémicas<sup>1376</sup>. Este último hallazgo podría ser resultado de la activación del sistema renina-angiotensina y de la síntesis de inhibidores de la Na-K-ATPasa similares a la ouabaína que aumentarían el calcio intracelular y el sodio. El aumento de calcio celular en las células del músculo liso vascular puede inducir vasoconstricción<sup>1377</sup>. Independientemente del mecanismo, la eliminación del exceso de sodio y el logro de un peso seco, tiene como resultado la normalización de la presión arterial en más del 60% de los pacientes en diálisis.

La hiperactividad simpática es un hallazgo frecuente en la enfermedad renal terminal y está relacionada con el aumento de la resistencia vascular y de la PA sistémica<sup>1378</sup>. No está claro cuál es el mecanismo de este proceso, pero la señal aferente podría surgir dentro del riñón, dado que no se observa activación simpática en pacientes anéfricos<sup>1378-1380</sup>.

En pacientes en diálisis se ha establecido una asociación entre la endotelina y la presión arterial elevada<sup>1381-1383</sup>, pero no se ha demostrado que la inhibición de la actividad controle la PA. Por otra parte, la síntesis de óxido nítrico está disminuida. El plasma urémico contiene niveles elevados de un compuesto endógeno, la dimetilarginina asimétrica, que inhibe la síntesis de óxido nítrico<sup>1384-1385</sup>. Los niveles de dimetilargi-

nina asimétrica son de 6 a 10 veces mayores en pacientes en hemodiálisis. Estos niveles disminuyen hasta en un 65% tras la diálisis<sup>1386</sup>. Los niveles elevados de esta sustancia pueden ser en parte responsables de la disfunción endotelial que se observa en la uremia<sup>1387</sup>. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre los niveles de dimetilarginina asimétrica y la PA en diálisis. En pacientes normotensos, no existe relación entre la PA y la ganancia de peso interdialítica probablemente debido a una adecuada respuesta vasodilatadora, que está disminuida o ausente entre los pacientes hipertensos en diálisis<sup>1388</sup>.

La PA puede aumentar 10 mm Hg o más en aproximadamente una tercera parte de los pacientes con insuficiencia renal que reciben tratamiento con eritropoyetina<sup>1389-1390</sup>. Los mecanismos implicados en la hipertensión inducida por este agente vienen reflejados en la Tabla 95<sup>1391-1394</sup>. El riesgo de hipertensión es mayor en quienes presentan una rápida corrección de la anemia, tienen hipertensión preexistente y parten de unos niveles basales de hematocrito muy bajos<sup>1395</sup>.

**Tabla 95. Mecanismos implicados en la hipertensión inducida por eritropoyetina**

1. Aumento de la viscosidad sanguínea
2. Mayor actividad de los sistemas neurohormonales
3. Disfunción vascular endotelial
4. Elevación del calcio libre citosólico en célula muscular lisa
5. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico

El hiperparatiroidismo secundario puede también inducir hipertensión entre los pacientes en diálisis por facilitar la entrada de calcio dentro de la célula muscular lisa de la pared vascular<sup>1396</sup>. Ifudu y cols. compararon la PA prediálisis, peso y fármacos antihipertensivos antes y después de la paratiroidectomía y no encontraron asociación<sup>1397</sup>. Sin embargo el tratamiento con alfacalcidol, que disminuye la hormona paratiroidea (PTH), se asocia con una reducción de la PA<sup>1398,1399</sup>. Experimentalmente la infusión de dosis fisiológicas de PTH aumenta la PA y el calcio intracelular en adultos sanos<sup>1400</sup>.

## MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Confiar en las mediciones de la PA realizadas inmediatamente antes o después de la diálisis para detectar hipertensión puede conducir a error. La PA sistólica medida antes de la diálisis puede superar en unos 10 mm Hg el valor medio de la PA sistólica entre sesio-

nes de diálisis, mientras que la medición realizada tras la diálisis puede dar valores de 7 mm Hg por debajo de la PA sistólica media<sup>1401</sup>. El uso de monitorización de la PA durante 24 horas es una herramienta más fiable para predecir el daño de órganos que la toma casual de la misma. Con la monitorización podemos distinguir aquellos pacientes que no presentan la caída nocturna fisiológica de la presión arterial (no-dippers), hecho que se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>1402-1404</sup>. Sin embargo, no está muy definida la utilidad de la monitorización ambulatoria en pacientes en diálisis. De hecho, algunos investigadores han cuestionado la opinión mayoritaria de que la monitorización ambulatoria de la presión arterial es superior a la toma casual medida por una enfermera, para predecir el daño de órganos<sup>1405</sup>. En el estudio SILVHIA, en diálisis, la monitorización no mostró ventajas frente a la toma casual, en la predicción de cambios en la masa ventricular izquierda<sup>1406</sup>. Zoccali y cols. han demostrado que la media de 12 tomas de PA prediálisis es un predictor igual de útil que la monitorización en pacientes en diálisis<sup>1335</sup>. Sin embargo, otros autores han sugerido que la PA medida después de la diálisis podría reflejar mejor la PA entre diálisis<sup>1407</sup>.

Los pacientes que supuestamente están bien controlados, con mediciones normales de la presión arterial durante el día, pueden tener riesgo de morbilidad cardiovascular inducido por la hipertensión nocturna<sup>1408,1409</sup>. La velocidad de la onda del pulso y la presión del pulso son muy representativos de la rigidez del árbol arterial, y son factores independientes de mortalidad<sup>1372,347,1410-1412</sup>. En diálisis los componentes de la PA predictores de mortalidad y que deben ser evaluados son: nivel medio de PA prediálisis, presión del pulso, caída nocturna de la PA y velocidad de la onda del pulso.

La monitorización continua de la PA estaría justificada únicamente cuando se sospecha que el control interdialisis es insuficiente. En estos casos, los resultados obtenidos con la monitorización ambulatoria de la presión arterial parecen ser relativamente reproducibles. También es útil la monitorización para identificar un patrón no-dipper o dipper inverso<sup>1413</sup>. En el resto de los casos, la media de PA prediálisis puede ser el método más apropiado y útil para establecer el grado de control (Tabla 93).

## PRESIÓN ARTERIAL ÓPTIMA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En ausencia de estudios randomizados y controlados, no hay consenso acerca de cuál es el nivel de PA óptima en diálisis<sup>1414</sup>. Algunos investigadores han pos-

tulado que las presiones sistémicas excesivamente bajas dan lugar a un aumento de la mortalidad (la llamada curva en J)<sup>1134</sup>. Estos hallazgos han hecho que existan recomendaciones contradictorias sobre los objetivos de PA. Algunos señalan como objetivo una PA prediálisis < 140/90 mm Hg y para la mayoría de los pacientes con HTA sistólica y presión del pulso aumentada una PA prediálisis entre 150-160/85-90 mm Hg<sup>1415</sup>. Otros sugieren que el objetivo sea similar al de la población general con valores sistólicos por debajo de 140 mm Hg. Pero la mayoría opina que la PA óptima en diálisis debe ser la más baja que sea bien tolerada y sin episodios de hipotensión intradiálisis<sup>1414</sup>. Quizá el objetivo ideal de PA deba definirse de forma individual según el estado funcional cardíaco y neurológico, la edad y otros factores de comorbilidad asociada<sup>1366</sup>. Los datos de estudio CREED sugieren que el riesgo cardiovascular aumenta desde presiones arteriales por encima de 125 mm Hg, después de ajustar para múltiples factores<sup>1135</sup>. Para la mayoría de pacientes, la PA objetivo podría consistir en un valor medio prediálisis < 140/90 mm Hg, sin medicación antihipertensiva. Si consideramos la PA ambulatoria, un objetivo razonable podría ser una PA de 24 horas < 125/80 mm Hg, PA media diurna < 135/85 mm Hg y PA nocturna < 120/70 mm Hg.

Hay múltiples evidencias que demuestran que el riesgo de enfermedad cerebrovascular y coronaria se correlaciona de forma directa con las cifras de PA sistólica y diastólica<sup>204,1416</sup>. Este riesgo aumentado está incluso presente con cifras normales de presión arterial<sup>1417</sup>. La relación entre hipertensión y morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular (ERC) en estadio 5 no está clara, debido a la alta prevalencia de trastornos comórbidos y de patología vascular subyacente que presenta este grupo poblacional. Numerosos estudios no han podido demostrar que la PA elevada se asocia con mayor riesgo cardiovascular entre los pacientes en diálisis<sup>1418</sup>. Sólo algún estudio observacional ha asociado hipertensión con peor supervivencia<sup>1419</sup>. La mayor parte de los estudios demuestran una asociación entre PA baja y mayor mortalidad (curva J o en U)<sup>1420-1422</sup> (ver Tabla 96). Por el contrario, Foley demostró que un aumento de 10 mm Hg en la PA se asocia independientemente con un aumento progresivo de hipertrofia ventricular izquierda, desarrollo *de novo* de insuficiencia cardíaca y de cardiopatía isquémica<sup>1423</sup>. Además, se han encontrado correlaciones entre el grado de atrofia cerebral y los valores de PA prediálisis<sup>1424</sup>. Datos del estudio CREED sugieren que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta desde PA sistólicas de 125 mm Hg después de ajustar para el resto de las variables<sup>1425</sup>. Estos hechos sugieren que la hipertensión a largo

**Tabla 96. Estudios sobre relación entre PA en diálisis y mortalidad**

REFERENCIA	N	CIFRAS DE PA	RIESGO DE MORTALIDAD	SEGUIMIENTO MÁXIMO
Port y cols. <sup>1420</sup>	4.149	PAS < 110	RR 1,86	¿??
Iseki y cols. <sup>1421</sup>	1.243	PAD > 70 PAD 80-89 PAD >90	40%* 25% 13%	4 años
Zager y cols. <sup>1134</sup>	5.433	PAS < 110 PAS > 180 PAD > 90	Aumentado RR 1.96 RR 1.73	5 años
Salem y cols. <sup>1422</sup>	649	PAS < 140 y PAD < 90	RR 1.86	2 años

PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, RR: riesgo relativo.  
\* tasa cruda de mortalidad.

plazo en diálisis no es inofensiva sino que es un importante factor de riesgo cardiovascular.

Varios factores pueden explicar los hallazgos contradictorios entre HTA en diálisis y riesgo cardiovascular. En primer lugar, el periodo corto de seguimiento de la mayor parte de los estudios que muestran una correlación negativa, podría ser la causa de la ausencia de correlación, puesto que la PA elevada debe estar presente durante un periodo suficiente para contribuir a la enfermedad cardiovascular. Sólo en estudios a corto plazo se ha visto que la PA más baja se asocia con mayor mortalidad de causa no cardiovascular. En observaciones a largo plazo (más de 5 años de seguimiento) se ha comprobado que pacientes con PA normal tenían una mortalidad menor que los pacientes hipertensos<sup>1419,1426</sup>. Otros factores adicionales que podrían explicar esta paradoja son la presencia de disfunción miocárdica, y la nutrición deficiente; ambos hechos pueden disminuir la PA y explicar la asociación positiva con la mortalidad<sup>1414,1427</sup>.

## TRATAMIENTO

El control de la HTA es uno de los criterios clínicos de diálisis adecuada. Una de las formas más efectiva para disminuir la PA en diálisis es restringir la sal en la dieta<sup>1428-1430</sup>. La sobrecarga de sodio incrementa la concentración de calcio y sodio intracelular que aumenta el tono vascular de la célula muscular lisa. Ozkahya y cols. demostraron que la restricción de sal en la dieta disminuye las ganancias de peso interdialisis de  $2,8 \pm 1,4$  Kg a  $1,6 \pm 0,8$  Kg a los 37 meses de seguimiento, mejora la tolerancia a la ultrafiltración y hace innecesaria la medicación antihipertensiva<sup>1431</sup>. En un estudio posterior se evaluaron 67 pacientes en

diálisis a los que se restringió la sal en la dieta a menos de 6 g/día, la media de la PA disminuyó de  $173 \pm 17/102 \pm 9$  mm Hg a  $118 \pm 12/73 \pm 6$  mm Hg después de 36 meses de seguimiento a pesar de haber suspendido la medicación antihipertensiva al inicio del estudio<sup>1431</sup>.

El control del estado de volumen puede normalizar la PA o facilitar su control en la gran mayoría de pacientes<sup>1373</sup>. La primera medida en el control de la PA en pacientes en diálisis es conseguir el peso seco óptimo<sup>1432</sup>. Para conseguir este objetivo los pacientes deben seguir una dieta con restricción de sal (5 g/día) que ayudará a reducir la sed y a evitar grandes aumentos de peso entre las sesiones de diálisis. Sin embargo, con frecuencia, el cumplimiento de la restricción dietética es subóptimo y las ganancias de peso interdiálisis son excesivas.

Para evaluar el peso seco disponemos de algunos métodos como pletismografía con bioimpedancia, medición del diámetro de la cava inferior, concentraciones de péptido atrial natriurético, volumen de sangre y otros parámetros<sup>1433,1434</sup>. No obstante, todavía no se ha realizado un estudio prospectivo con un número suficiente de pacientes que compare estos métodos con la valoración clínica; además, la mayoría de estos métodos no es práctico y no está disponible en las unidades de diálisis<sup>1435</sup>. El único estudio prospectivo que utilizó bioimpedancia y midió el diámetro de la vena cava inferior, ha demostrado que la información clínica tiene una pobre sensibilidad<sup>1436</sup>. La expansión del volumen puede persistir incluso en pacientes que supuestamente han llegado a su peso seco, pues la ausencia de edema no excluye la hipervolemia. Katzarski y cols. evaluaron el volumen de sangre, el diámetro de la cava y el peso seco posterior a la diálisis en 35 pacientes (17 con HTA y 18 normotensos). A pesar de haberse conseguido supuestamente el peso seco, el volumen de sangre de los pacientes hipertensos fue significativamente mayor que el de los normotensos<sup>1434</sup>. En los pacientes en diálisis los niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético y de péptido cerebral natriurético están elevados<sup>1437,1438</sup>. Ambos péptidos están relacionados con el volumen. Fishbane y cols. mostraron que los valores prediálisis eran mucho mayores en pacientes hipertensos que en normotensos y que se normalizaban tras diálisis en pacientes con hipertensión volumen dependiente<sup>1439</sup>. Sin embargo, existen varios factores que pueden modificar estos marcadores, como el tipo de membrana, la disfunción cardíaca, el nivel de PA y la masa ventricular izquierda. Por tanto, más que marcadores útiles para estimar el volumen extracelular, estos péptidos cardíacos son reconocidos como marcadores pronósticos de mortalidad global y cardiovascular entre los pacientes en diálisis<sup>1440</sup>.

Cuando los pacientes han iniciado la diálisis debe pasar un cierto tiempo hasta que se consigue el peso seco y el control adecuado de la PA, una propiedad denominada "fenómeno de retraso"<sup>1441</sup>. Este fenómeno puede estar relacionado con el remodelado cardíaco y vascular que tarda muchos meses en ocurrir<sup>1442</sup> y generalmente refleja el tiempo necesario para pasar el paciente de un estado catabólico a anabólico, un periodo durante el cual se estabiliza lentamente el líquido del espacio extracelular. Se ha observado un fenómeno similar con el uso de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión del paciente sin insuficiencia renal<sup>1443</sup>. Recientemente, se ha postulado que este fenómeno podría estar causado por la retención de factores circulantes como inhibidores de la Na-K-ATPasa o la dimetilarginina asimétrica<sup>1442</sup>.

El peso seco es un concepto dinámico y en estas circunstancias es necesaria una evaluación diaria para ajuste del mismo. Hay que tener en cuenta el anabolismo que ocurre después de empezar la diálisis o después de un evento intercurrente como cirugía o sepsis<sup>1444</sup>. Estas variables pueden interferir con la medida del peso seco. En estas situaciones la recuperación del peso magro puede conducir a un incremento rápido del peso seco. Uno de los inconvenientes de la reducción del peso seco es la reducción de la función renal residual, este podría ser el precio que hay que pagar por un adecuado control de volumen.

Cuando el paciente gana mucho peso entre diálisis y es sometido a altas tasas de ultrafiltración, las hipotensiones intradiálisis son más frecuentes. El tiempo corto de diálisis con tasa de ultrafiltración alta disminuye la posibilidad del relleno vascular para compensar la disminución del volumen plasmático, conduciendo a frecuentes hipotensiones intradiálisis<sup>1445</sup>. La infusión de salino y el aumento del contenido de sodio del líquido de diálisis para mejorar la tolerancia empeora el control del volumen y la hipertensión<sup>1431</sup>. El uso de medicación antihipertensiva también favorece los episodios de hipotensión intradiálisis, aumentando la morbilidad intradiálisis y haciendo difícil conseguir el peso seco óptimo. Todas estas circunstancias nos introducen en un círculo vicioso donde cada vez es más difícil el control del peso seco y de la PA<sup>1446</sup> (Figura 33).

En estas condiciones puede ser beneficioso reducir el tratamiento farmacológico y aumentar el tiempo de diálisis<sup>1444,1445</sup>. Sin embargo, los efectos beneficiosos de los IECA en pacientes con enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o disfunción sistólica y/o de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con cardiopatía isquémica deben ser balanceados con la posibilidad de peor control del volumen<sup>1431</sup>.

Otra opción terapéutica para conseguir el control de la PA es la variación en el régimen de diálisis. La con-

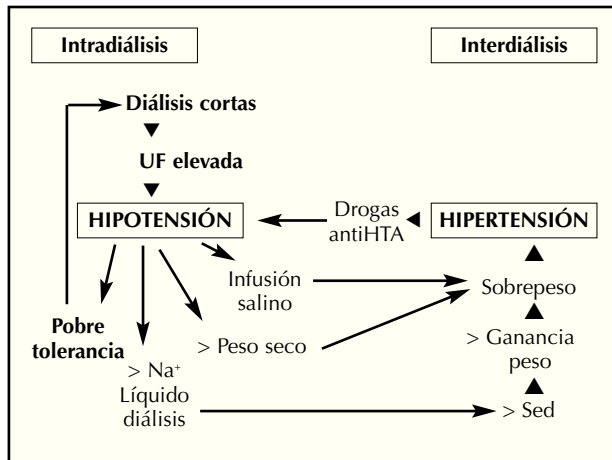


Fig. 33.—Consecuencias de la diálisis corta. Círculo vicioso: hipotensión intradiálisis-hipertensión interdiálisis.

centración de sodio en el líquido de diálisis influye en la sed postdiálisis, ganancia de peso interdiálisis, nivel de PA y morbilidad intradiálisis<sup>1447,1448</sup>. Algunos trabajos han demostrado que es posible disminuir el número de fármacos antihipertensivos al reducir progresivamente la concentración de sodio en el líquido de diálisis hasta 135 mEq/l<sup>1448,1449</sup>. Flanigan y cols. en un estudio aleatorizado, comprobaron que la reducción programada en la concentración de sodio de 155 a 135 mEq/l disminuyó el uso de fármacos antihipertensivos y mejoró la tolerancia a la ultrafiltración<sup>1449</sup>.

Varios autores han demostrado que la hemodiálisis prolongada, diaria o la combinación de ambas mejora de forma significativa el control de la PA<sup>1419,1450,1451</sup>. Los pacientes de un gran centro de diálisis en Tassin (Francia) se dializaron de forma lenta y prolongada en un régimen estándar de 8 horas tres veces por semana<sup>1419,1450</sup>. Este régimen mantuvo la normotensión en más del 90%, sin necesidad de medicación antihipertensiva<sup>1450</sup>. Aunque estos resultados se han atribuido en gran medida a un control de volumen óptimo, otros factores también podrían estar implicados. Al controlar mejor la uremia se podría reducir la actividad del sistema nervioso simpático y la de sustancias como la dimetilarginina asimétrica implicadas en la disfunción endotelial<sup>1452</sup>. Estos hechos podrían explicar por qué en este mismo estudio un subgrupo de pacientes mantuvieron la normotensión a pesar de presentar aumento del volumen de fluido extracelular<sup>1453</sup>. Este régimen de diálisis prolongada también se asocia a una mayor supervivencia<sup>1419</sup>.

La hemodiálisis nocturna, seis o siete noches a la semana mientras el paciente duerme un periodo entre 6 y 12 horas, también está asociada a un control excelente de la PA<sup>1454-1456</sup>. Dos estudios preliminares sugiere-

ron que los tratamientos de hemodiálisis más frecuentes podrían estar asociados a cifras de PA normales sin medicación y a regresión de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>1457,1458</sup>. Buoncristiani y cols. compararon la hemodiálisis estándar durante seis meses (4 horas/3 veces por semana) frente a hemodiálisis 2 horas 6 veces por semana<sup>1457</sup>. Esta última se asoció con una reducción significativa de la PA, retirada de medicación antihipertensiva y disminución de la masa ventricular izquierda y del diámetro telediastólico. Un reciente estudio prospectivo ha confirmado que la hemodiálisis diaria permite un control óptimo de la PA, la reducción de la masa ventricular izquierda y la retirada de la medicación antihipertensiva<sup>333</sup>. En el trabajo de Luik y cols. se verificó que el 73% de pacientes en hemodiálisis cortas usaban medicación antihipertensiva frente a ninguno de los pacientes que estaban en un régimen de hemodiálisis largas<sup>1459</sup>.

Al inicio de un programa de diálisis periódica, se deben suspender progresivamente los fármacos antihipertensivos (excepto los propios de una cardiopatía subyacente, si la hubiera) según se va consiguiendo el peso seco. Después podrían restablecerse si la PA continúa elevada (Figura 32). Estos fármacos, sobre todo en tratamientos con monoterapia, deberían administrarse por la noche para reducir la hipertensión nocturna. Aunque no tenemos estudios de intervención, podría asumirse que el control de la hipertensión nocturna reduce el riesgo cardiovascular<sup>1408,1409,1413,1460</sup>.

En total, el 25-30% de los pacientes necesitarán fármacos antihipertensivos (Tabla 97). Todos los agentes que agravan la hipertensión deberían ser evitados, en la medida de lo posible: antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, estrógenos. Igualmente, es preciso utilizar racionalmente la rHuEPO por vía intravenosa, evitando bruscos y rápidos incrementos de hemoglobina; ocasionalmente será necesario, además, descartar otras causas de HTA secundaria como la estenosis de arteria renal, etc.<sup>1461</sup>

Tabla 97. Recomendaciones para el uso de fármacos antihipertensivos en diálisis

1. Al comienzo del programa de diálisis periódica la administración de fármacos antihipertensivos debe esperar hasta conseguir la normalización del volumen extracelular
2. Ninguna clase de antihipertensivo ha demostrado una efectividad superior, pero su elección debe hacerse teniendo en cuenta la patología vascular asociada
3. Se deben usar fármacos de larga duración
4. Se deben administrar preferentemente por la noche para evitar la hipertensión nocturna
5. En pacientes con cardiopatía subyacente se prescribirá la medicación cardioprotectora a dosis bajas, evitando las hipotensiones intradiálisis. Si no se tolera habrá que modificar el régimen de diálisis.



El tipo de tratamiento antihipertensivo es en parte dictado por las enfermedades coexistentes (Tabla 92). Ninguna clase de fármacos ha demostrado mayor beneficio que otra en pacientes en diálisis y no existen estudios de intervención en esta población<sup>1462,1463</sup>. Por lo tanto debemos extrapolar los datos conocidos en la población general de alto riesgo o con enfermedad renal crónica en estadios iniciales. En un estudio realizado en 2.877 pacientes en diálisis, los antagonistas de calcio fueron la medicación más usada, seguida de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA),  $\alpha$ -bloqueantes y  $\beta$ -bloqueantes<sup>1464</sup>. Este estudio no permitió extraer ninguna conclusión a favor de alguna clase concreta de agente antihipertensivo. Sí se comprobó gran heterogeneidad en el tipo de tratamiento y una baja tasa de pacientes con cardiopatía subyacente que recibían tratamiento con IECA (31,5%) o con  $\beta$ -bloqueantes (27%).

Los bloqueantes de los canales del calcio son efectivos y bien tolerados por los pacientes en diálisis, incluso los que tienen expansión de volumen. Los efectos secundarios más frecuentes son taquicardia, sofocos, dolor de cabeza y edema, sobre todo utilizando calcioantagonistas dihidropiridínicos (CADHP) de acción corta. Se recomienda el empleo de CADHP de acción prolongada para evitar estos efectos adversos y prevenir bruscas variaciones de la PA. No se debe de emplear la vía de administración sublingual de los CADHP de acción corta, ya que puede producir bruscos descensos tensionales. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem) son útiles para prevenir arritmias intradiálisis en pacientes con disfunción diastólica y en enfermos con hipertrofia ventricular izquierda. No requieren dosis suplementarias después de la diálisis. Un estudio prospectivo observó que los pacientes tratados con un bloqueante de los canales del calcio tenían una significativa reducción del 26% de la mortalidad cardiovascular<sup>1465</sup>.

Los IECA son bien tolerados y especialmente efectivos en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica. Son los antihipertensivos con mayor capacidad para reducir la hipertrofia ventricular izquierda<sup>339-344</sup>. El estudio HOPE que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular demostró un efecto beneficioso del ramipril sobre el riesgo cardiovascular<sup>1466</sup>. Otro efecto beneficioso de los IECA es que pueden inhibir la sed, ya que disminuyen los niveles de angiotensina II, que es un potente estimulador de la sed<sup>1467</sup>. Aparte de los efectos secundarios descritos en la población general como edema angio-neurótico y tos, tienen dos efectos secundarios importantes en pacientes en diálisis: pueden desencadenar una reacción anafiláctica (mediada por bradiquininas) en pacientes dializados con un dializador AN69

y pueden afectar la eritropoyesis y empeorar la anemia, efecto descrito sobre todo en pacientes trasplantados<sup>1468</sup>.

Los ARA II también han demostrado ser efectivos y seguros en pacientes en diálisis<sup>1469,1470</sup>. Una posible ventaja sobre los IECA es su mejor tolerabilidad; además no inhiben la degradación de las quininas y por tanto no hay riesgo de reacciones anafilácticas. Varios estudios han demostrado su efecto beneficioso en pacientes diabéticos con estadios menos avanzados de ERC y en la prevención de morbimortalidad cardiovascular en hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo<sup>289,634-635</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueantes han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y/o cardiopatía isquémica. Un estudio epidemiológico recientemente publicado concluyó que el uso de  $\beta$ -bloqueantes en diálisis se asocia con mayor supervivencia y puede ser protector cardiovascular<sup>1471</sup>. En el único estudio prospectivo realizado en pacientes en diálisis, el tratamiento con carvedilol en 114 pacientes con miocardiopatía dilatada mejoró de forma significativa la fracción de eyección ventricular, con una importante mejoría en la clase funcional<sup>1215</sup>. Algunos efectos secundarios de estos fármacos son la depresión, bradicardia, interferencia con la vasodilatación periférica arterial y respuesta reducida a la hipoglucemia. Estos efectos se han reducido con el uso de  $\beta$ -bloqueantes selectivos. Deben usarse con precaución en la población en diálisis dada la elevada prevalencia de pacientes con edad avanzada, diabetes, arteriopatía periférica, alteraciones en la conducción y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los antagonistas del sistema nervioso central como metildopa y clonidina son menos usados debido a sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Otros antihipertensivos como vasodilatadores e inhibidores simpáticos de acción central pueden ser útiles en combinación con otros fármacos.

A pesar de las ventajas cardioprotectoras de los IECA y  $\beta$ -bloqueantes, estas medicaciones son poco utilizadas. Existen varias razones para este hecho. Durante la ultrafiltración, la respuesta fisiológica se traduce en un aumento del tono del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. El bloqueo de uno o de ambos sistemas facilita la aparición de hipotensiones<sup>1472</sup>. Las hipotensiones intradiálisis además de con su morbilidad aguda se asocian con un aumento de 3 veces del riesgo de muerte cardíaca<sup>1473</sup>. Sin embargo, por otro lado, en respuesta a la ultrafiltración aparece taquicardia, que es indeseable puesto que acorta la diástole, reduce el llenado ventricular y la perfusión coronaria; estos hechos pueden frenarse con la medicación  $\beta$ -bloqueante. En los pacientes no renales con

insuficiencia cardíaca, se aconseja iniciar el tratamiento con dosis muy bajas para minimizar sus efectos inotrópicos negativos. En pacientes en diálisis también se debe comenzar con dosis muy pequeñas (tanto de  $\beta$ -bloqueantes como de IECA) y realizar frecuentes monitorizaciones para evitar la hipotensión<sup>1472</sup>. Si aparece mala tolerancia dialítica debe aumentarse el tiempo o la frecuencia de la diálisis.

Aunque hace unos años se creía que la diálisis peritoneal conseguía un mayor control de la PA<sup>1474</sup>, actualmente este hecho no está plenamente admitido. La diálisis peritoneal consigue eliminar volumen más paulatinamente y mantener de forma más consistente el peso seco, sobre todo cuando se mantiene cierta función renal residual. Sin embargo, a medida que la diuresis residual se pierde, es más difícil conseguir un estricto control de volumen, y la PA tiende a aumentar<sup>1475-1476</sup>.

La nefrectomía bilateral que anteriormente fue considerada como método terapéutico alternativo en casos de hipertensión refractaria de alto riesgo, no puede considerarse una opción terapéutica en la actualidad,

pues en la gran mayoría de los casos la causa de la hipertensión refractaria es el mal control del volumen. La hipertensión refractaria requiere una estricta reducción de la sal y cambiar el esquema de diálisis (diálisis más larga o más frecuente) para facilitar la extracción de volumen intradiálisis. En algunos casos puede ser eficaz la realización de sesiones adicionales de ultrafiltración aislada añadidas a la pauta habitual de diálisis.

Algunos pacientes desarrollan hipertensión paradójica en las fases tardías de la diálisis, un momento en el que ya se ha eliminado la mayor parte del exceso de fluido. Este problema es intermitente en cada paciente y tiene una frecuencia muy variable. Algunos autores han atribuido este aumento de PA a una inapropiada estimulación de la renina plasmática mediada por una disminución del volumen circulante; sin embargo, el tratamiento con IECA y ARA II no parece corregir este aumento paradójico de la PA, e incluso, recientemente, algunos autores han conseguido el control de este tipo de hipertensión mediante intensificación de la ultrafiltración<sup>1477,1478</sup>.

PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIÁLISIS PERIÓDICAS

APÉNDICE 1. Fármacos antihipertensivos en diálisis. Vía de eliminación, dosis y necesidad de suplementos

	Vía de eliminación	Dosis	Suplemento en diálisis
<b>IECA</b>			
Benazepril	R (H)	50%	No
Captopril	R (95%)	25-50%	Sí
Cilazapril	R (90%) (H)	25%	Sí
Enalapril	R (61%) (H)	50%	Sí
Fosinopril	R y H (50%)	No cambia	No
Lisinopril	R	25%	Sí
Perindopril	R (90%) (H)	25-50%	Sí
Quinapril	R(97%) (H)	25-50%	No
Ramipril	R (90%) (H)	25-50%	Sí
Trandolapril	R (H)	25-50%	Sí
<b>ARA II</b>			
Candesartán	R (H)	No cambia	No
Eprosartán	H	No cambia	No
Irbesartán	H	No cambia	No
Losartán	R (H) (35%)	No cambia	No
Olmesartán	R (H)	No cambia	No
Telmisartán	H	No cambia	No
Valsartán	H (R)	No cambia	No
<b>ANTAGON CALCIO</b>			
Amlodipino	H	No cambia	No
Nifedipino	H	No cambia	No
Felodipino	H	No cambia	No
Isradipino	H	No cambia	No
Lacidipino	H (80%)	No cambia	No
Nicardipino	H	No cambia	No
Nisoldipino	R (90%)	No cambia	No
Nitrendipino	H (45%)	No cambia	No
Verapamil	H	50-75% acumulación de metabolitos activos	No
Diltiazem	H (35%)	No cambia	No
<b>VASODILATADORES</b>			
Diazóxido	R (98%)	No cambia	Sí
Hidralazina	H	Intervalo dosis prolongado	No
Minoxidil	H	No cambia	Sí
Nitroprusiato	NR	Según PA	Sí
<b>β-BLOQUEANTES</b>			
Atenolol	R (80%)	25-50%	Sí
Bisoprolol	H (15%)	25%	Sí
Carvedilol	H (2%)	No cambia	No
Labetalol	H (80%)	No cambia	No
Metoprolol	H (5%)	No cambia	No
Propranolol	H (R)	No cambia	No
Sotalol	R (100%)	30%	Sí
<b>ACCION CENTRAL</b>			
Metildopa	R (95%)	Ajuste de intervalo	Sí
Clonidina	R (65%) (H) (50%)	50%	No
Moxonidina	?	?	?
<b>α- BLOQUEANTES</b>			
Doxazosina	H (2%)	No cambia	No
Prazosina	H (10%)	No cambia	No
Urapidilo	R (60%)	Ajustar	No

Dosis: Hace referencia a la necesidad de reducir dosis. R: vía de eliminación renal. H: vía de eliminación hepática. RH: vía de eliminación renal y hepática