

Capítulo 6

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A LAS GLOMERULOPATÍAS

AUTORES

Diego Francisco Márquez Ulivarri

Marcelo Orías

Hernán Trimarchi

Palabras clave

ANGIOTENSINA
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
GLOMERULONEFRITIS
HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PROTEINURIA

Introducción

Diferentes estudios han demostrado la importancia de un adecuado control de la presión arterial para prevenir el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica^{1,2}. Por otro lado, ésta se acompaña de un aumento significativo de riesgo cardiovascular^{3,4}, razón por la cual el tratamiento de la hipertensión arterial en esta población es crucial y su manejo mejora la progresión de eventos renales y cardiovasculares³⁻⁶.

El riñón tiene un importante rol en el desarrollo de las distintas formas de hipertensión arterial⁶. Una alteración en la función renal, determinado por el clearance de creatinina y calculado según el filtrado glomerular (desde estadio 1 hasta el 5 o enfermedad renal terminal) (Tabla 1), está involucrado en la patogenia de la hipertensión arterial^{4,6}. La enfermedad renal crónica puede ser causa o consecuencia de la hipertensión arterial^{4,5}, ya que el daño renal generado en el curso de la hipertensión arterial esencial o primaria comienza a nivel molecular. Se considera que el riñón debe perder más del 50% de su masa funcionante para que éste se traduzca en elevación de creatininemia a nivel clínico⁶. Keller y colaboradores, publicaron un interesante estudio en pacientes menores de 60 años fallecidos por accidente y por una técnica de centrifugado demostraron que los pacientes con hipertensión arterial esencial tenían menor número de glomérulos a pesar de tener función renal normal. Evidenciaron además glomerulomegalia sin esclerosis⁷. Este hallazgo fue confirmado por otros autores⁸. Por otro lado cuando se considera la hipertensión arterial secundaria, la enfermedad renal crónica es la causa más común^{9,10}.

Las enfermedades del parénquima renal cursan con hipertensión arterial, ya sea por glomerulonefritis agudas o crónicas, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística o nefroangioesclerosis hipertensiva. Sin dudas, la hipertensión arterial acelera los procesos de pérdida de la función renal, por lo que su control es crucial para detener o enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica¹¹.

Debido al control deficitario de la presión arterial, sea ésta de origen primaria o secundaria, el aumento de la población diabética, el síndrome metabólico, la deficiente detección temprana de la proteinuria como marcador de enfermedad glomerular, los aún no satisfactorios tratamientos de las glomerulopatías y la enfermedad poliquística renal, la enfermedad renal crónica no ha detenido su tasa anual de crecimiento. Estas enfermedades anteriormente enumeradas, y que contribuyen con más del 90% de las causas de enfermedad renal crónica, cursan con grados variables de hipertensión arterial y constituyen una población de elevado riesgo cardiovascular¹² (Imágenes V1,V2,V3). Cuando consideramos el grupo de

las glomerulopatías, las mismas pueden generar hipertensión arterial tanto en su fase aguda, como crónica. Las glomerulopatías primarias que con mayor frecuencia se asocian con hipertensión arterial en el adulto son la nefropatía por IgA, la nefropatía membranosa, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (en este caso particular tanto la primaria como la secundaria), las glomerulopatías con patrón membranoproliferativo y en menor medida la enfermedad a cambios mínimos^{13,14} (Capítulos 7,8,9,10,11,13,14).

El curso clínico de las glomerulopatías estará determinado por su etiología, presentación y evolución en el tiempo en el caso de haber arribado a un diagnóstico y tratamiento efectivo. En los cuadros de glomerulopatías agudas, las mismas se presentan con un cuadro de síndrome nefrótico/nefritico, cursando el segundo con hipertensión arterial asociada principalmente a retención hidrosalina¹³⁻¹⁵. Cabe destacar que no todas las glomerulopatías pueden cursar con hipertensión arterial asociada y que por otro lado en el paciente adulto y anciano, a diferencia de los niños y adultos jóvenes, su debut con hipertensión arterial muchas veces pasa desapercibido por ser una patología prevalente en este grupo etario. En el caso del paciente anciano se diagnostica hipertensión arterial *de novo* en un 12%. Por otro lado, la presentación con descompensaciones como insuficiencia cardíaca *de novo* (26%) o empeoramiento de la misma suelen ser más frecuentes¹⁵. El cuadro típico de síndrome nefrítico asociada a hipertensión arterial se presenta en las glomerulopatías rápidamente evolutivas y las glomerulopatías postinfecciosa o asociada a infecciones, en donde a diferencia de los pacientes pediátricos, en los adultos-ancianos la tasa de recuperación renal es escasa, permaneciendo el 33% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis y el 44% con enfermedad renal crónica en distintos estadios e hipertensión arterial¹⁵.

En el presente capítulo describiremos la hipertensión arterial asociada a las glomerulopatías crónicas, ya sean primarios o secundarios, su fisiopatogenia, evolución y tratamiento.

Fisiopatología

Los trastornos agudos que generan las glomerulopatías pueden debutar con síndrome nefrótico o nefritico. En el síndrome nefrótico (edemas, hipoalbuminemia, proteinuria >3.5 g/día, hipercolesterolemia y lipiduria) habitualmente no hay hipertensión arterial. En general hay retención de sal secundaria a la hipovolemia resultante del pasaje de líquido al intersticio por la disminución de la presión oncótica del plasma. Dicha hipovolemia activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona generando mayor retención hidrosalina^{17,18}. Sin embargo, se ha postulado también que en el síndrome nefrótico el volumen vascular puede permanecer in-

variable, junto con la ausencia de efectos sobre la presión arterial y el sistema renina–angiotensina–aldosterona¹⁹, basado en una retención tubular primaria de sal *per se*, que produciría una expansión sistémica de la volemia. Los sitios de retención de sodio se encuentran en el túbulo contorneado proximal, específicamente en el intercambiador Na⁺/H⁺ exchanger-3 (NHE3)^{20,21}. En el nefrón, se pueden afectar además la regulación del cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl (NKCC2) en el asa gruesa de Henle y datos recientes señalan la activación del canal epitelial de sodio (ENaC) como generador de hipertensión arterial en cuadros glomerulares en una vía independiente del sistema renina–angiotensina–aldosterona, en los que la plasmina *per se* es el activador principal de estos canales, que a su vez se genera a nivel local por la activación de los receptores de membrana celular uPAR (receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa) y la catálisis de plasminógeno a plasmina por acción del uPA (activador del plasminógeno tipo urokinasa)^{22,23} (Capítulo 3).

En la enfermedad glomerular, tanto en el síndrome nefrótico como el nefrítico (hematuria glomerular con grados variables de proteinuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal y edemas por disminución del ritmo diurético), se producen en parte trastornos de volumen similares. Sin embargo, los mecanismos tubulares de absorción de agua y sodio, y factores propios del riñón, parecen predominar en las glomerulonefritis agudas con síndrome nefrítico²⁴.

Los niveles de renina reducidos, producto de la expansión de volumen, asociados a niveles bajos de angiotensina, podrían asociarse con una retracción de las bombas NHE3 del ribete en cepillo y reducirse entonces la actividad reducida en el transporte de sodio a nivel proximal²⁵.

Cuando las glomerulopatías progresan a enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial se genera por tres principales mecanismos¹⁴ (Tabla 2). A medida que la tasa de filtrado glomerular decae comienza a producirse retención hidrosalina. La habilidad del riñón normal para manejar la carga diaria de sodio y su excreción está regida por la curva de presión–natriuresis (Figura 1). En condiciones fisiológicas un aumento en la ingesta de sodio se asocia con una elevación de la presión arterial y finalmente un aumento en la tasa de filtrado glomerular. Estos desplazamientos de la curva son dinámicos y llevan entre 48 y 72 horas en llegar a un punto de equilibrio. Cuando la ingesta es elevada y continua, se necesita mayor presión para mantener la tasa de filtrado glomerular y así asegurar una adecuada natriuresis. De esta forma, la curva de presión–natriuresis se desvía a la derecha y el balance de sodio se logra a expensas de un aumento en la presión arterial (Figura 2 y 3)²⁶.

Además se especula que el aumento en la ingesta de sodio genera mayor fibrosis²⁷. El cuadro clínico resultante es el de un paciente con hipertensión arterial sal (o sodio)-sensible, res-

puestas de la curva presión-natriuresis inadecuadas, variación normal alterada en la presión circadiana (ausencia de caídas nocturnas de la presión arterial (*dipping*) y enfermedad vascular sistémica, lo cual produce un dificultoso control de la presión arterial (Figuras 2 y 3).

La isquemia intrarenal genera activación del sistema renina angiotensina aldosterona y también se produce la activación del sistema nervioso autónomo simpático. Cuando se mide actividad de renina plasmática y aldosterona plasmática en estos pacientes, generalmente encontramos renina inhibida y aldosterona normal por la normovolemia/sobrecarga que presentan y en los casos en que los pacientes recibieran un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina puede encontrarse reninas elevadas. Varios trabajos de investigación han demostrado que existe una intensa activación del sistema renina angiotensina aldosterona intrarenal midiendo los niveles de angiotensinógeno urinario^{28, 29}. Dichos estudios demostraron la presencia de elevados niveles de angiotensinógeno urinario en pacientes con nefropatías crónicas y nefropatía por IgA, comparado con voluntarios sanos^{28, 29} (Capítulo 11). Yamamoto y colaboradores, publicaron en 2007 un estudio en el que estudiaron 80 pacientes con enfermedad renal crónica de distintas etiologías, (mayormente glomerulopatías, sólo 14 con nefropatía diabética y 19 con etiología desconocida) sin tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina para determinar la concentración urinaria de angiotensinógeno y de esta manera la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona intrarenal³⁰. La edad promedio fue 52 años y la tasa de filtrado glomerular 54 mL/min/1.74 m². Objetivaron que los pacientes con menor tasa de filtrado glomerular y mayor proteinuria tenían mayores niveles de angiotensinógeno urinario (>3 nmol AngI Eq/g creatinina) y perdían más función renal (>2.5 mL/año, HR 3.52). Durante el estudio, a 28 pacientes le administraron losartán 25 mg/día durante 14 días, y a pesar de aumentar los niveles de renina y angiotensina II a nivel plasmático, mejoraron los valores de angiotensinógeno urinario (de 7.4 a 3.6 nmol angiotensina I/g creatinina p=0.001) y redujeron más del 50% la proteinuria (1.5 g a 0.7 g p:<0.0001). Los autores concluyeron que en pacientes con enfermedad renal crónica, valores de angiotensinógeno urinario <3 nmol angiotensina I/g creatinina, son un buen predictor de sobrevida renal y que además la intervención con losartán ayuda a reducir la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona intrarenal³⁰.

Finalmente, la isquemia renal estimula no sólo la activación de la angiotensina II, sino que también activa el sistema nervioso autónomo simpático vía adenosina³¹. La inervación simpática renal juega un rol clave en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad renal crónica, ya que regula la secreción de renina, el flujo renal y participa en la reabsorción tubular de sodio. Su inhibición parecería ser una meta importante en el tratamiento de la hiperten-

sión arterial asociado a la enfermedad renal crónica³².

Evolución y pronóstico

En la enfermedad renal crónica secundaria a una glomerulopatía, al igual que en otras nefropatías, existe una alta prevalencia de hipertensión arterial. Dentro de las glomerulopatías asociadas a hipertensión arterial se encuentran la nefropatía por IgA, membranosa, membranoproliferativa, (Capítulos 8,9,11,12,14) glomerulosclerosis focal y segmentaria y glomerulonefritis rápidamente progresivas sobre todo cuando es de causa secundaria¹⁴ (Capítulos 8,9,11,13,14,15,16). Asimismo esta población se asocia a un patrón circadiano de presión non dipper y la presión arterial sistólica >130 mmHg durante el período nocturno se asoció a mayor riesgo de progresión a la enfermedad renal crónica terminal y muerte³³.

Considerando distintas series que analizaron la evolución de glomerulopatías primarias en cuanto a progresión a enfermedad renal crónica terminal u óbito, todas coincidieron en que la presencia de proteinuria, falla renal al diagnóstico e hipertensión arterial durante el seguimiento son determinantes de mal pronóstico³⁴. Por otro lado, si bien existen controversias respecto al pronóstico según el sexo de los pacientes, la mayoría de estudios encontró mejor supervivencia para el sexo femenino, aunque este hallazgo no tiene correlación cuando se considera hipertensión arterial entre dichos grupos³⁵.

En un estudio que incluyó el análisis de 2687 biopsias realizado en Austria, se valoró en forma retrospectiva la progresión de enfermedad renal y mortalidad de los distintos tipos de glomerulopatías primarias con datos clínicos como hipertensión arterial, hematuria, proteinuria y tasa de filtrado glomerular³⁶. Con un seguimiento de 130 meses, 688 pacientes fallecieron (25.6%) y 718 progresaron a enfermedad renal crónica terminal (29.4%). Las glomerulopatías con peor evolución fueron la glomerulopatía extracapilar (RR 2.11 IC 1.27-3.05), la nefropatía por IgA (RR 1.36 IC 1.03-1.8) y la glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria (RR 1.74 IC 1.32-2.28). De las variables clínicas estudiadas la presencia de proteinuria (RR 1.15 IC 1.06-1.25) y de hipertensión arterial (RR 2.08 IC 1.65-2.62) se asociaron con peor evolución tanto para mortalidad como para enfermedad renal crónica terminal³⁶ (Capítulos 9,11,15).

Objetivos del control de la presión arterial en la enfermedad renal crónica

En la actualidad las recomendaciones de las distintas sociedades para el tratamiento de la hipertensión arterial en la población con enfermedad renal, está enfocada en reducir tanto progresión de enfermedad renal crónica y el riesgo cardiovascular. En este sentido el tratamiento de la hipertensión arterial para el grupo enfermedad renal crónica secundaria a glomerulopatías, es común al resto de entidades que la producen y su manejo se realiza acorde a los distintos estudios realizados en población con enfermedad renal crónica no diabética³⁸⁻³⁹.

La nefroprotección que se consigue con el tratamiento antihipertensivo, es producto del efecto sistémico de los fármacos sobre la presión arterial, los cuales se traducen hacia la microcirculación renal y el glomérulo afectando la hemodinamia renal, reduciendo la presión intraglomerular y el barotrauma⁴⁰. Datos de un metaanálisis que incluyó 11 estudios randomizados para evaluar el efecto de la presión arterial sistólica en la progresión de enfermedad renal en 1860 pacientes, demostraron que el menor riesgo de progresión fue observado para una presión arterial sistólica de 110 a 129 mmHg, mientras que valores mayores se asociaron con mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal independientemente de la droga utilizada⁴¹.

También se ha establecido que independientemente de la presión arterial obtenida, que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina en el tratamiento de esta población fue más efectivo en reducir la progresión de nefropatía diabética y no diabética^{42,43}. El uso de doble bloqueo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina más bloqueante del receptor de angiotensina no es recomendado por tener mayor riesgo de eventos renales e hiperkalemia, sin haber demostrado beneficio sobre la monoterapia⁴⁴.

El abandono de las antiguas metas <130/80 mmHg para el paciente renal y <125/75 en presencia de proteinuria, se deben al fracaso de tres ensayos clínicos randomizados realizados para determinar el target de presión arterial en esta población. Estos trials son: el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD study)⁴⁵, Blood Pressure Control for Renoprotection in Patients with Nondiabetic Chronic Renal Disease (REIN-2)⁴⁶ y el African American Study of Kidney Disease (AASK)⁴⁷. Un posterior análisis del estudio AASK demostró que el control intensivo en pacientes con proteinuria ≥ 0.22 g/g de creatinina tuvo menos puntos finales compuestos (RR 0.73, $p=0.01$)⁴⁸. La evidencia más reciente disponible fue publicada hace 1 año a través del estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)⁴⁹. Este

estudio randomizó 9361 pacientes no diabéticos con elevado riesgo cardiovascular a dos estrategias terapéuticas: tratamiento intensivo (presión arterial sistólica <120 mmHg) vs standard (presión arterial sistólica <140 mmHg). El estudio fue suspendido a los 3.26 años por menos eventos en el grupo de tratamiento intensivo (RR 0.75 p=0.001), en particular para mortalidad total, muerte cardiovascular e insuficiencia cardíaca⁴⁹.

Como se puede apreciar, en pacientes con enfermedad renal crónica, y considerando al grupo de pacientes con enfermedad renal por glomerulopatías, tres grandes estudios que incluyeron población no diabética no demostraron resultados positivos para un menor objetivo de presión arterial. Sin embargo el estudio SPRINT es la única evidencia que muestra beneficio con un control más estricto de presión arterial. Por el momento no se han actualizado estas metas, por lo que la recomendación de valores <140/90 mmHg continúa vigente, excepto cuando existe albuminuria, en donde recomiendan valores <130/80 mmHg³⁹ (Tabla 3).

Tratamiento antihipertensivo

Conociendo la fisiopatogenia de la hipertensión arterial asociada a glomerulopatías crónicas y las metas de presión arterial, debemos abordar el tratamiento actuando sobre el exceso de volumen, el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona y la hiperactividad simpática.

Los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona como monoterapia (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueante del receptor de angiotensina) son las drogas con el mejor nivel de evidencia para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes renales crónicos con y sin proteinuria^{39,50}. La asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina + bloqueante del receptor de angiotensina ha mostrado mayor riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia, sin un beneficio comparado con monoterapia, por lo que se desaconseja su uso para el tratamiento de la hipertensión arterial en sujetos con insuficiencia cardíaca, bajo gasto cardíaco, y/o diabetes mellitus⁵¹⁻⁵³. Distintos estudios experimentales y clínicos han demostrado una significativa tasa de reducción de proteinuria y aumento de sobrevida renal utilizando ultra altas dosis de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina como monoterapia⁵⁴⁻⁵⁶. El estudio Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD)⁵⁴, analizó en pacientes con proteinuria y enfermedad renal crónica no diabética (50% era por glomerulopatías) el tratamiento con benazepril 10 mg hasta 40 mg por día o losartán 50 mg hasta 200 mg por día. Los autores concluyeron que el tratamiento con dosis elevadas tanto de un inhibidor de

la enzima convertidora de angiotensina, como de un bloqueante del receptor de angiotensina reducen significativamente la proteinuria y la progresión de enfermedad renal crónica terminal comparado con tratamiento convencional⁵⁴.

Por otro lado hay estudios que demuestran que en glomerulopatías primarias o secundarias no diabéticas y sin insuficiencia cardíaca que no estén cursando cuadros de depleción volumétrica, el doble bloqueo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina más un bloqueante del receptor de angiotensina han logrado disminuir la proteinuria, sin evidencia todavía de prevención de eventos duros⁵⁷.

Dentro de las posibilidades de bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, otra posibilidad que había surgido prometedora es el inhibidor directo de renina aliskiren, el cual demostró mejorar el control de la presión arterial y disminuir proteinuria ya sea como monoterapia o asociado a diurético, calcio antagonista o con otro bloqueador del sistema como los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina^{58, 59}. Esta droga es utilizada en pacientes con proteinuria y glomerulopatías, pero no hay evidencia tampoco de que disminuya puntos finales duros en esta situación.

Otro punto muy importante para el tratamiento es la restricción en la sal de la dieta, ya que potencia tanto la acción de los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona, como de los diuréticos⁶⁰. Vogue y colegas, demostraron en un grupo de pacientes con nefropatía diabética que la dieta hiposódica *per se* reducía un 22% la proteinuria⁶¹. Cuando dicha dieta se asociaba a losartán la proteinuria se redujo al 55% y cuando a este plan se le asoció hidroclorotiazida la reducción de la proteinuria llegó al 70% ($p < 0.05$)⁶¹. Es por esta razón que la educación nutricional debe ser un pilar fundamental del tratamiento en esta población.

Sumado a la dieta hiposódica el plan farmacológico debería incluir un diurético asociado a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina. Si bien se aconseja cambiar las tiazidas por un diurético de asa cuando la tasa de filtrado glomerular es menor a $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ^{38,39}, datos recientes demuestran que las tiazidas a buenas dosis continúan siendo efectivas con bajas tasa de filtrado glomerular y además pueden potenciarse con la adición de un diurético de asa⁶²⁻⁶⁴. En cuanto a la utilización de bloqueantes de los canales de calcio, existe evidencia de su uso en nefropatía por IgA, asociándolos a inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina⁶⁵. En el estudio ACCOMPLISH, hubo una menor tasa de eventos renales para la combinación del benazepril 20 mg + amlodipina 5 mg comparado con benazepril 20 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg (HR 0.52, 0.41–0.65, $p < 0.0001$)⁶⁶.

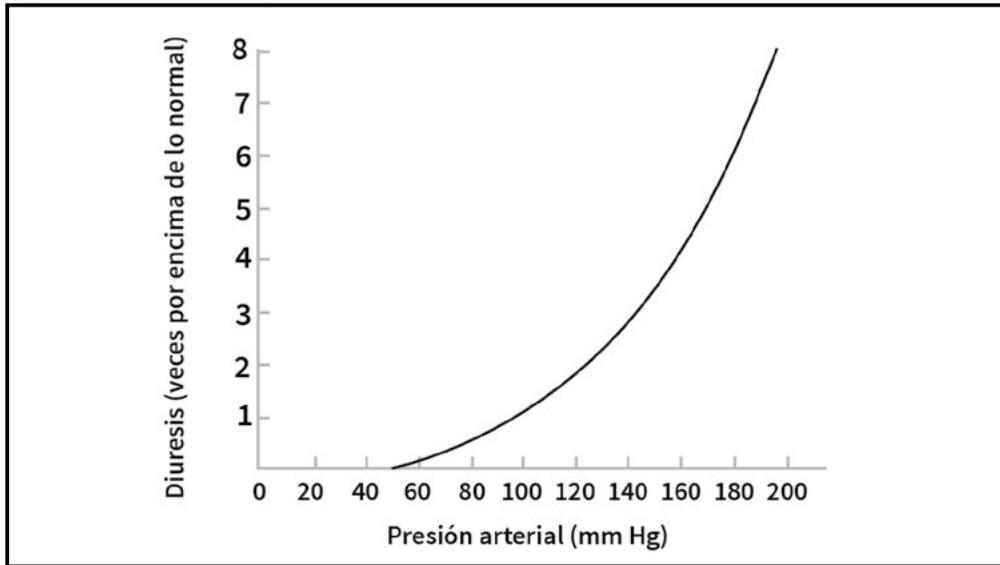
Luego de la publicación del estudio ALTITUDE⁵¹, surgieron recomendaciones para limitar el uso del aliskiren en pacientes diabéticos con nefropatía y alto riesgo cardiovascular, por lo que tomó relevancia a pesar de no contar con un trial a gran escala, el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona mediante la adición del antagonistas del receptor de la aldosterona al tratamiento estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina^{67,68}. Existen trabajos que muestran un efecto beneficioso sobre proteinuria y sobrevida renal tanto con espironolactona como con eplerenona^{67,68}. Las limitantes de usar un antialdosterónico en esta población son el riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia por lo que deben utilizarse bajo estricta vigilancia.

En un futuro quizás dispongamos de drogas con mecanismo de acción similar pero sin riesgo de hiperkalemia como la finrenona⁶⁹ o el bloqueador del canal epitelial de sodio amiloride que demostró reducir la proteinuria disminuyendo la expresión del uPAR con muy buenos resultados en modelos de glomerulosclerosis focal y segmentaria^{22,70} (Capítulos 3,8,9).

Por último y considerando la inhibición del sistema simpático autónomo como estrategia terapéutica en la enfermedad renal crónica, la denervación simpática renal hasta el momento ha mostrado reducción de la presión arterial y disminución de la progresión de enfermedad renal en esta población. Futuros ensayos clínicos randomizados en esta población son necesarios para determinar su utilidad^{32,71}.

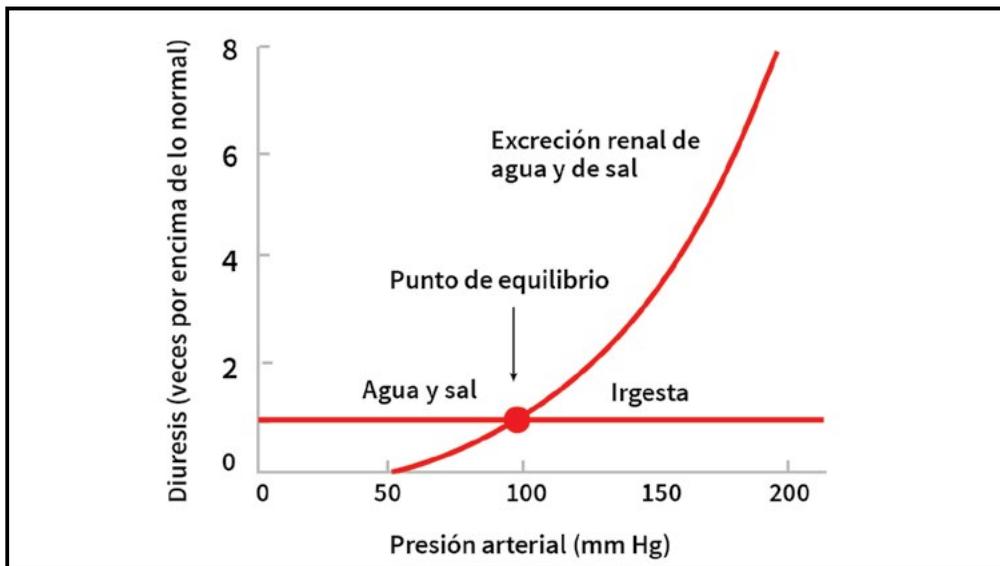
Figuras y tablas

Figura 1. Curva diuresis-presión arterial.



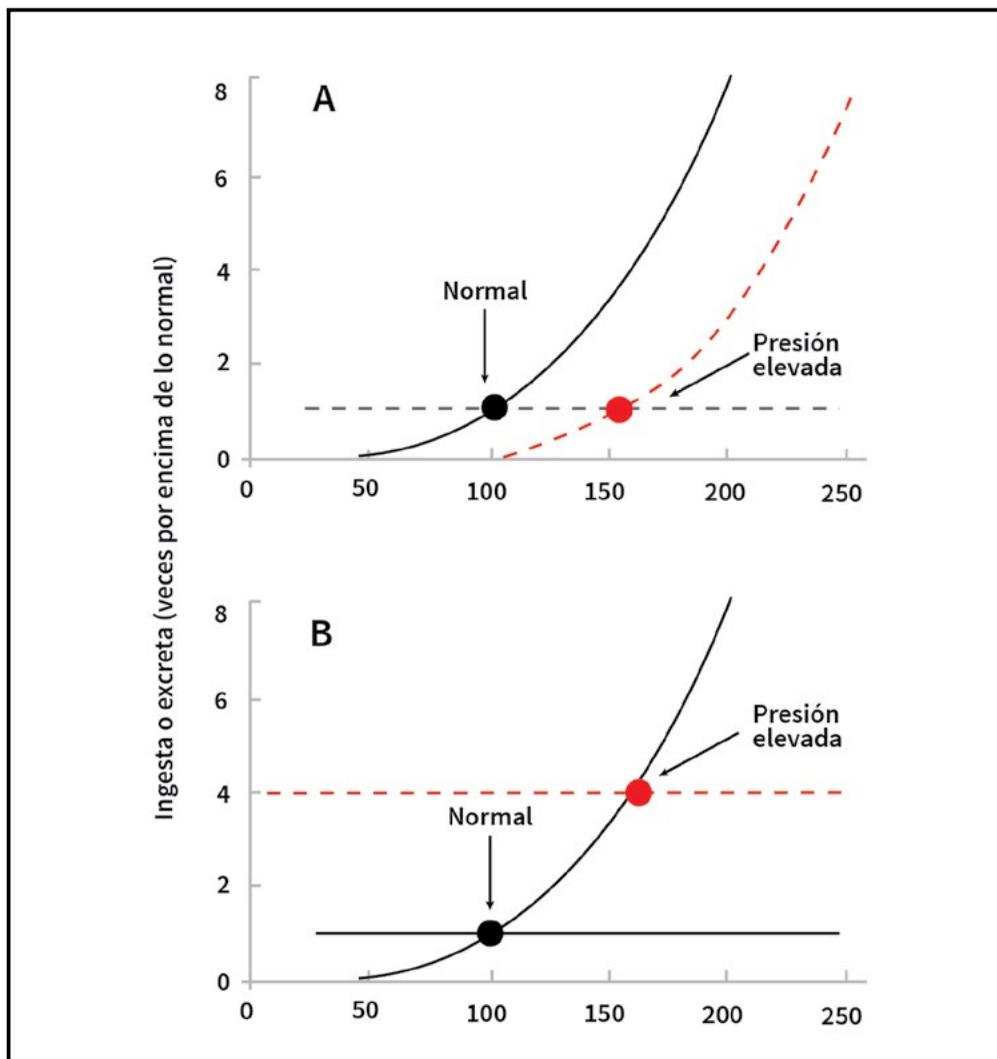
Al aumentar la presión arterial se incrementa la diuresis y viceversa.

Figura 2. Curva de presión-natriuresis.



Para una presión arterial de 150 mmHg, la excreción de sal y agua será tres veces mayor, con la consiguiente disminución del volumen sanguíneo hasta que la presión arterial llegue al punto de equilibrio. En forma contraria, cuando la presión arterial disminuye, también se reduce la excreción de sodio y líquido, reteniendo ambos hasta que la presión arterial regresa al punto de equilibrio. Este sistema es tan sensible que aún aumentos de 1 mmHg producirán mayor excreción de agua y sal hasta que la presión arterial regrese al punto de equilibrio.

Figura 3.



La figura 3-A demuestra que si disminuye la función renal y se desplaza la curva de diuresis, se encuentra un nuevo punto de equilibrio. En cambio, si incrementa la ingesta de sodio hasta 4 veces de lo normal, como demuestra la figura 3-B, el nuevo punto de equilibrio también se desplaza hasta el mismo punto de equilibrio de la figura anterior.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad crónica según la tasa de filtrado glomerular.

Estadio de ERC	Descripción	Tasa de FG (mL/min/1,73 m2)	Condiciones y terminología asociada
En riesgo	En riesgo	≥90 (con factores de riesgo para ERC)	
1	Presencia de marcadores de daño renal, acompañado de una TFG normal o aumentada	≥90	Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	Presencia de marcadores de daño renal con disminución leve de TFG	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	Disminución moderada de TFG	30-59	ERC, insuficiencia renal temprana, prediálisis
4	Disminución severa de TFG	15-29	ERC, insuficiencia renal tardía, prediálisis
5	Fallo renal	< 15 o en terapia sustitutiva	Fallo renal, uremia, IRC terminal

Abreviaturas: TFG: tasa de filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 2. Fisiopatogenia de la hipertensión arterial en las glomerulopatías crónicas.

- 1) **Retención hidrosalina.**
Aumento de sal sensibilidad a medida que avanza la glomerulosclerosis y atrofia tubular.

- 2) **Activación excesiva del sistema renina angiotensina.**
La isquemia renal estimula la activación del sistema.

- 3) **Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.**

Tabla 3. Objetivo de presión arterial en la enfermedad renal crónica no diabética según KDI-GO³⁹.

<p>1) Pacientes con proteinuria <30 mg/24 hs PA ≤140/90 mmHg</p> <hr/>
<p>2) Pacientes con proteinuria 30-300 o >300 mg/24 hs PA ≤130/80 mmHg</p>

Bibliografía

1. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, et al. Physicians CGCotACo. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159: 835–847.
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339–352.
3. Ruilope LM, Segura J, Fujita T, et al. Renal and cardiovascular events: Do they deserve the same consideration in clinical trials? *J Hypertens* 2009; 27: 1743–1745.
4. Levin NM, Kotanko P, Eckardt KU, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes Controversies Conference. *Kidney Int* 2010; 77: 273–284.
5. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang S-R, et al. Prevalence of hypertension in 1795 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: 811–821.
6. Peixoto AJ, Orias M, Desir GV. Does kidney disease cause hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 89–94.
7. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108.
8. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 258–265.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: 510–526.
10. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
11. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2974–2984.
12. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 11–21.
13. Orofino L, Quereda C, Lamas S, et al. Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients. *Nephron* 1987; 45: 22–26.
14. Ihm C-G. Hypertension in chronic glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press* 2015; 13: 41–45.
15. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 187–195.
16. Haider DG, Masghati S, Goliash G, et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 578–586.
17. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1983–1990.
18. Epstein AA. Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis: method for its alleviation. *Am J Med* 1952; 13: 556–561.

19. Lourdel S, Loffing J, Favre G, et al. Hyperaldosteronemia and activation of the epithelial sodium channel are not required for sodium retention in puromycin-induced nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3642–3650.
20. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, et al. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2199–2206.
21. Gadau J, Peters H, Kastner C, et al. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis. *KidneyInt* 2009; 75: 699–710.
22. Kim SW, de Seigneux S, Sassen MC, et al. Increased apical targeting of renal ENaC subunits and decreased expression of 11-beta HSD2 in HgCl₂-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F674–F687.
23. Trimarchi H. Primary focal and segmental glomerulosclerosis and soluble factor urokinase-type plasminogen activator receptor. *World J Nephrol* 2013; 2: 103–110.
24. Gadau J, Peters H, Kastner C, et al. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis. *KidneyInt* 2009; 75: 699–710.
25. Leong PK, Devillez A, Sandberg MB, et al. Effects of ACE inhibition on proximal tubule sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F854–F863.
26. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J of Med* 2002; 346: 913–923.
27. Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S, et al. Sodium intake and renal outcomes: A systematic review. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1277–1284.
28. Kim YG, Song SB, Lee SH, et al. Urinary angiotensinogen as a predictive marker in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15: 720-726.
29. Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N, et al. Urinary angiotensinogen reflects activity of intrarenal renin angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 170-177.
30. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, et al. Urinary Angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am SocNephrol* 2007; 18: 1558–1565.
31. Ewen S, Ukena C, Linz D, et al. The sympathetic nervous system in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2013;15: 370–376.
32. Schlaich MP, Hering D, Sobotka PA, et al. Renal denervation in human hypertension: mechanisms, current findings, and future prospects. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 247–253.
33. Redon J, Plancha E, Swift PA, et al. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens* 2010; 28: 602–607.
34. Lee H, Kim DK, Oh KH, et al. Mortality and renal outcome of primary glomerulonephritis in Korea: Observation in 1943 biopsied cases. *Am J Nephrol* 2013; 37: 74–83.
35. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2247–2253.
36. Haider DG, Masghati S, Goliash G, et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 578-586.
37. James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee

- (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–520.
38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
 39. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern Med* 2013; 158: 825–830.
 40. Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165–180.
 41. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252.
 42. Damman K, Lambers-Heerspink HJ: Are renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors lifesaving in chronic kidney disease? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 659–660.
 43. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027–3037.
 44. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, et al. An update of the blockade of the renin angiotensin aldosterone system in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2283–2292.
 45. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884.
 46. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–946.
 47. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
 48. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–929.
 49. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
 50. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, et al: ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265–269.
 51. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.
 52. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
 53. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892–1903.
 54. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*

- 2007;18: 1889–1898.
55. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190–1198.
 56. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, et al. Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
 57. Cheng J, Zhang X, Tian J, et al. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 917–923.
 58. Trimarchi H, Orias M. Aliskiren and the kidney: beyond hypertension. *Nephrol Rev* 2009; 1:e1.
 59. Trimarchi H. Role of aliskiren in blood pressure control and renoprotection. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011; 4: 41–48.
 60. D’Elia L, Rossi G, Schiano di Cola M, et al. Meta-Analysis of the Effect of Dietary Sodium Restriction with or without Concomitant Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Inhibiting Treatment on Albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1542–1552.
 61. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the anti-proteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999–1007.
 62. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, et al. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2014; 63: 692–697.
 63. Agarwal R, SinhaAD, Pappas MK, et al. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014; 39: 171–182.
 64. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 32–37.
 65. Bannister KM, Weaver A, Clarkson AR, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme and calcium channel inhibition on progression of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995; 111: 184–192.
 66. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181.
 67. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2641–2650.
 68. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am SocNephrol* 2006; 1: 940–951.
 69. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 884–894.
 70. Zhang B, Xie S, Shi W, et al. Amiloride off-target effect inhibits podocyte urokinase receptor expression and reduces proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1746–1755.
 71. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J Hypertens* 2015; 33: 1261–1266.