

Manejo de la insuficiencia renal avanzada. Actitudes frente a la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. Consensos en insuficiencia renal

C. Gómez-Alamillo, E. Andrés, J.J. Belvis, J. Calls,
A. Pérez-García, A. Liébana, R. Pascual, A. Purroy,
X. Sarrias, F. Vidaur

1. Consideraciones previas

Las cuestiones que se plantearon y discutieron en la Reunión de Expertos fueron las siguientes: 1. ¿Puede definirse un control óptimo de la hipertensión arterial (HTA)?; 2. ¿En qué casos puede resultar asumible un control subóptimo?; 3. ¿Qué valores definirían a este control subóptimo?; 4. ¿En qué medida el grado de insuficiencia renal crónica (IRC) debe condicionar la elección del fármaco antihipertensivo?; 5. ¿Es aconsejable insistir en el uso precoz de diuréticos?; 6. ¿Ofrece la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el paciente con IRC aspectos peculiares que comporten matices terapéuticos importantes?; 7. ¿Ofrece la cardiopatía isquémica (CI) aspectos peculiares en el paciente con IRC? En caso afirmativo, ¿cuáles serían los aspectos terapéuticos diferenciales más importantes?, y 8. Objetivos terapéuticos en la dislipidemia de la IRC.

1.1 Revisión sistemática y medicina basada en la evidencia

Antes de iniciar la elaboración del consenso, era importante elaborar la metodología de trabajo para su desarrollo, y así previamente se tenía que determinar la sistemática del análisis a seguir, que sería siguiendo las directrices de la revisión sistemática según las normas de la Medicina Basada en la Evidencia (Fig. 2). Según esta sistemática, las normas de actuación en las que se basan las guías clínicas se catalogan según el grado de fuerza de la evidencia en: A) Recomendación sólida con fuerte evidencia, basado en ensayos aleatorizados y controlados, ya aislados o en conjunto (metaanálisis), equivalente a grado de evidencia S; B) Recomendación con moderada evidencia, normalmente basado en estudios de cohortes y casos y controles, equivalente a grado de evidencia C o R, y C) Recomendación considerada con evidencia débil, basado en estudios de cohortes

Correspondencia:
Carlos Gómez Alamillo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla. Avda.
Marqués de Valdecilla, s/n.
E-39008 Santander.
E-mail:alamillo@humv.es

© 2004, SEDYT

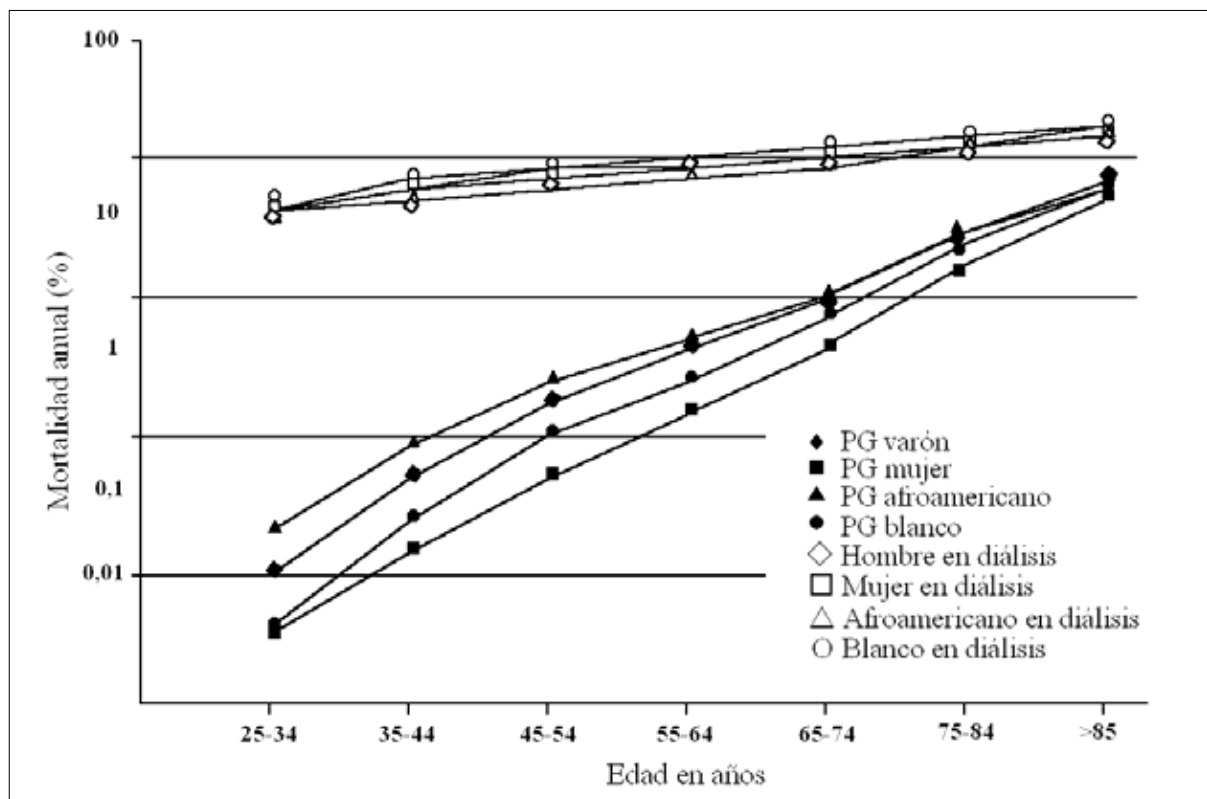


Figura 1. Mortalidad cardiovascular en la población general (PG) comparada con la de pacientes en diálisis (adaptada de [2]).

Tabla I. Grados de opinión y de fuerza de evidencia para las recomendaciones que se siguen es estas normas de actuación.

Grado de evidencia	Nivel de calidad	Grado de fuerza	Recomendaciones
S	Estudio de alta calidad metodológica y metodológica y mejora los objetivos marcados	A	Se recomienda encarecidamente que el nefrólogo siga las normas para los tamaño muestral alto pacientes indicados. Existe evidencia firme de que esta práctica
C R	Compilación de artículos originales Revisión de revisiones o artículos originales	B	Se recomienda encarecidamente que el nefrólogo siga las normas para los pacientes indicados. Existe moderada evidencia de que esta práctica mejora los objetivos marcados
O	Opinión	C	Se recomienda que el nefrólogo considere seguir las normas para los pacientes indicados. Existe evidencia débil o es que esta práctica puede mejorar. los objetivos marcados

y casos y controles de calidad limitada o en opiniones de expertos y equivalente a grado de evidencia O. En estas normas de actuación seguiremos el grado de fuerza (A, B o C) (Tabla I) [6-9].

Consenso 1

En estas normas de actuación vamos a seguir la clasificación de la evidencia basándonos en el grado de fuerza de la evidencia: A) Recomendación sólida con

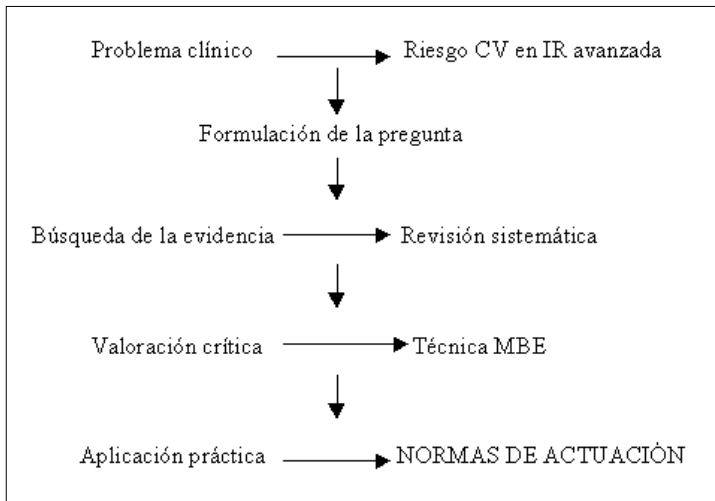


Figura 2. Medicina basada en la evidencia. CV: cardiovascular; IR: insuficiencia renal; MBE: medicina basada en la evidencia.

Tabla II. Estadios de la IRC.

Estadio	Descripción	FG (mL/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	90
2	Daño renal con ligera disminución del FG	60-89
3	Moderada disminución del FG	30-59
4	Disminución grave de FG	15-29
5	Insuficiencia renal terminal	15 o diálisis

IRC: insuficiencia renal crónica; FG: filtrado glomerular (adaptado de [10]).

fuerte evidencia; B) Recomendación con moderada evidencia, y C) Recomendación con evidencia débil.

1.2 Definición y categorización de la insuficiencia renal

El siguiente paso a seguir es la definición de la IRC y su categorización. Según las guías de actuación de la National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NFK/KDOQI) [10], la IRC se define

según dos criterios: 1. Cuando existe daño renal por un período de tiempo igual o superior a tres meses, considerando el daño renal como anomalías estructurales o funcionales, acompañadas o no de descenso del filtrado glomerular (FG) y que vienen manifestadas por anomalías patológicas (por biopsia renal) o por marcadores de daño renal, como son las anomalías en la composición de los tests de función renal en la sangre u orina, o bien anomalías en los tests de imagen (ecografía, urografía o arteriografía), y 2. FG menor de 60 mL/min/1,73 m² por un período igual o superior a tres meses, con o sin daño renal según el criterio 1. La categorización en estadios de IR, siguiendo las normas KDOQI, viene reflejada en la tabla II. (Fuerza de evidencia C). Se ha de valorar la edad del paciente a la hora de considerar este límite de FG, y así, se calcula que el FG disminuye de un valor medio de 140 mL/min a la edad de 30 años hasta 90 mL/min a la edad de 80 años, lo que supone una disminución de 0,8 mL/min/1,73 m²/año [11]. Esto debe tenerse en cuenta para el estadio 2 en el que el límite del FG puede verse influido por la edad; para el resto de los estadios sería vigente la clasificación según las cifras expuestas de FG. Considerando el hecho de que exista HTA o no, puede distinguirse la presencia o no de enfermedad renal, según se refleja en la tabla III.

Hemos hablado del FG y se ha de establecer el método de medida. Para la Atención Primaria y en el despistaje de la IR, se usará la fórmula número 7, que se establece en el estudio MDRD [1,12]

y que es la siguiente, con una fuerza de evidencia A:

$$FG = 170 \times Cr_p^{-0,999} \times edad^{0,176} \times 0,762 \text{ (si el paciente es mujer)} \times 1,180 \text{ (si el paciente es negro)} \times BUN \text{ (concentración sérica de nitrógeno ureico) (BUN = urea} \times 2,14) \times albúmina^{+0,318}$$

Para la consulta de nefrología, el FG se medirá por el aclaramiento de creatinina corregido por superficie corporal, con orina de 24 horas, dirigido además a cuantificar la proteinuria de 24 horas (fuerza de evidencia A). No obstante, para su uso rutinario en las revisiones que se programen, se debe plantear también la fórmula 7 del MDRD (fuerza de evidencia B).

La analítica mínima que se realice en un paciente con IRC viene expresada en la tabla IV. La periodicidad no está establecida y dependerá de la situación clínica. Debe ser más frecuente con un FG menor de 60 mL/min/1,73m², una disminución rápida del FG, establecida en una caída del FG ≥ 4 mL/min/1,73m², y presencia de factores de riesgo de progresión o exposición a factores de riesgo para una disminución aguda del FG. En la tabla V se enumeran los factores de riesgo más frecuentes para el deterioro del FG.

Consenso 2

I. Se considera IRC cuando existe daño renal por un período de tiempo igual o superior a tres meses, definido como anomalías estructurales o funcionales, acompañadas o no de descenso del FG menor de 60 mL/min/1,73 m² (C).

Tabla III. Definición y estadios de la IRC, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de HTA.

FG (mL/min/1,73 m ²)	Con enfermedad renal ^a		Sin enfermedad renal	
	Con HTA ^b	Sin HTA	Con HTA	Sin HTA
≥ 90	1	1	HTA	Normal
60-89	2	2	HTA con ↓FG	↓FG
30-59	3	3	3	3
15-29	4	4	4	4
> 15 o diálisis	5	5	5	5

IRC: insuficiencia renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial. ^a Enfermedad renal según la definición que se describe en el texto. ^b HTA definida por ≥ 140/90 mmHg (adaptado de [10]).

Tabla IV. Tests diagnósticos mínimos para los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Creatinina sérica, urea y albúmina para estimar el FG
Cociente proteína _o /Cr _o o albúmina _o /Cr _o en una muestra de orina de la mañana
Sedimento urinario
Ecografía renal
Electrolitos séricos (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , CO ₃ H ⁻)

II. Se debe tener en consideración la edad del paciente a la hora de definir el descenso del FG teniendo en cuenta que el FG disminuye 0,8 mL/min/1,73 m²/año (A).

III. En Atención Primaria, el FG se medirá según la fórmula 7 del MDRD, que servirá para clasificar el grado de IR. Para ello se debe recoger la edad, sexo y raza del paciente, así como determinar la albúmina plasmática (A).

IV. Para la consulta de Nefrología, el FG

Tabla V. Factores de riesgo para el deterioro de la función renal.

Depleción de volumen
Contrastes yodados
Antibióticos nefrotóxicos
AINE (incluidos inhibidores COX2)
IECA y ARA II
Ciclosporina y tacrolimus
Uropatía obstructiva
AINE: antiinflamatorios no esteroides; COX2: ciclooxigenasa 2; IECA: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina II; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Tabla VI. Valores normales ^a de microalbuminuria, según el método de expresión.

Muestra	Unidades	Valores normales
Microalbuminuria en muestra fresca de orina	mg/dL	≤ 10
Microalbuminuria en muestra fresca de orina	mg/L	< 15
Albúmina/creatinina en muestra de orina fresca	mg/g	< 30
Proteína/creatinina en muestra de orina fresca	mg/g	< 200
Microalbuminuria en orina de 24 horas	mg/24 h	< 30
Microalbuminuria en orina de 24 horas	µg/min	≤ 20

^a Se considera que con valores inferiores no existe microalbuminuria.

se medirá por el aclaramiento de creatinina corregido por superficie corporal, con orina de 24 horas, dirigido además a cuantificar la proteinuria de 24 horas (A). No obstante, en las revisiones programadas y sin un cambio en la evolución clínica o analítica previsible, se debe introducir la medida del FG mediante la fórmula 7 del MDRD (A).

1.3 Albuminuria

Otro predictor de daño renal es la albuminuria; en este sentido es el marcador más precoz y sensible de enfermedad renal. Se considera asociado a un mal pronóstico en la diabetes [13] y HTA [14] y un factor de riesgo cardiovascular [15,16] (fuerza de evidencia A). Su prevalencia en la población general se ha analizado en el estudio NHANES III [17], y es de 6,1% en hombres y 9,7% en mujeres, 28,8% en la DM, 16% en la HTA y 5,1% en sujetos sin patología previa.

Sin embargo, existen muchas controversias sobre el método de medida y los valores de referencia normales [18,19], por lo que la NFK/KDOQI ha dispuesto recientemente un nuevo posicionamiento [20]. Nada se ha establecido acerca de la variación de la albuminuria en presencia de obesidad, pues se conoce que ésta aumenta [21], si bien, y habiéndose descrito la nefropatía debido a obesidad [22], su valor por encima del que se define normal debe seguir considerándose patológico y por tanto indicador de enfermedad renal.

En la tabla VI se reflejan los valores normales de microalbuminuria según la expresión que se utilice (fuerza de evidencia B), y en la tabla VII, la definición de microalbuminuria y proteinuria según las KDOQI [10]. Hay que indicar que con relación a un trabajo de Warran et al, en el que se considera el género para determinar los valores normales de microalbuminuria, se consideran niveles normales del cociente albúmina/creatinina para hombres < 17 mg/g y para mujeres < 25 mg/g [23], aunque es un trabajo aislado y por lo tanto con una

fuerza de evidencia C. Aunque la fuerza de evidencia que pone en relación la microalbuminuria con la progresión de la IR y un mayor riesgo cardiovascular es alta, como ya se ha comentado, los valores del límite inferior de la microalbuminuria no son uniformes, por lo que los valores de referencia que se expresan en las tablas VI y VII deben considerarse de evidencia menor (fuerza de evidencia B) [19]. La orina para determinar la microalbuminuria será la que se recoja de la primera micción de la mañana, y debe confirmarse, si es positiva, con otras dos o tres determinaciones en semanas distintas. Hay que considerar situaciones en las cuales la determinación de microalbuminuria pueda verse alterada. En la tabla VIII se resumen estas situaciones.

Consenso 3

- I. La microalbuminuria se considera como FRCV (A).
- II. Los valores de referencia se expresan en las tablas IV y V (B).
- III. Si se tiene en cuenta el género, el cociente albúmina/creatinina normal para hombres es < 17 mg/g y para mujeres < 25 mg/g (C).
- IV. La microalbuminuria se debe determinar en una muestra de orina aislada de primera micción de la mañana. Asimismo, debe confirmarse con dos o mas tests separados por un intervalo de una o dos semanas, y en cada una de las muestras, determinar la creatinina en la orina para calcular el cociente albúmina/creatinina, que es el que más fielmente refleja la microalbuminuria, al obviarse el estado de hidratación (A).

Tabla VII. Definición de proteinuria y albuminuria.

Método de colección de orina	Normal	Microalbuminuria	Albuminuria o proteinuria clínica
Proteínas totales			
Excreción en 24 horas ^a	< 300 mg/día	–	> 300 mg/día
Muestra de orina y tira reactiva	< 30 mg/dL	–	> 30 mg/dL
Muestra de orina Prot _o /Cr _o ^a	< 200 mg/g	–	> 200 mg/g
Albúmina			
Excreción en 24 horas	< 30 mg/día	30-300 mg/día	> 300 mg/día
Muestra de orina y tira reactiva específica	< 3 mg/dL	> 3 mg/dL	—
Muestra de orina	< 17 mg/g (H)	17-250 mg/g (H)	> 250 mg/g (H)
Prot _o /Cr _o ^b	< 25 mg/g (M)	25-355 mg/g (M)	> 355 mg/g (M)

Prot_o/Cr_o: índice albúmina creatinina en orina; H: hombres; M: mujeres.
^aVaría con el método. ^bVaría con el género. Los puntos de corte por género según un solo estudio adaptado de [23].

Tabla VIII. Causas de alteración de los resultados en la determinación de albuminuria.

	Falso positivo	Falso negativo
Volumen	Deshidratación	Sobrehidratación
Hematuria	Aumenta la albuminuria	
Ejercicio	Aumenta la albuminuria	
Otras proteínas	No reaccionan tan fuerte como la albúmina	
Fármacos	Alcalinización de la orina (pH > 8)	

- V. Para considerarse la microalbuminuria patológica, debe descartarse el ejercicio fuerte, la infección urinaria y la fiebre como situaciones en las cuales puede existir una eliminación urinaria aumentada de albúmina, sin valor predictivo (A).
- VI. Para Atención Primaria, una vez considerada la microalbuminuria patológica, debe valorarse en el contexto del paciente y considerar el diagnóstico de IR y actuar en consecuencia, con el inicio del diagnóstico de la causa etiológica o derivando al paciente al especialista de Nefrología (A).

2. Factores de riesgo cardiovascular

Una vez situados en el problema, debemos recalcar que ante un paciente con IRC en el estadio que sea, éste debe considerarse de elevado riesgo de padecer un episodio cardiovascular y que su IR es progresiva, y pasar a controlar los factores de riesgo cardiovascular presentes en ese paciente bajo el prisma de ser portador de una IRC [2].

En 1997, la NKF encargó a un comité de expertos el estudio de la aplicación de las estrategias para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, elaboradas para la población general, a sujetos con IRC, cuyas conclusiones se publicaron en 1998 [4]. De este estudio, se elaboraron unas recomendaciones clínicas, que partían de la premisa de que el paciente con IRC debe considerarse en el grupo de riesgo cardiovascular más alto, a la hora de aplicar las medidas terapéuticas encami-

nadas a controlar los FRCV. Este comité de expertos considera, dentro de la población a estudio, a los pacientes con insuficiencia renal como a aquellos con más de 1,4 mg/dL de creatinina plasmática, además de los pacientes con IRCT en hemodiálisis o diálisis peritoneal y los trasplantados renales.

En la IRC, se dan los FRCV considerados clásicos para la población general (fuerza de evidencia A), pero además existen una serie de alteraciones intrínsecas, que se manifiestan y agravan según la gravedad de la IRC, algunas de las cuales, tras estudios controlados, se deben considerar con fuerza de evidencia A, como es el caso de la anemia y de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) [5] (Tabla IX). Es pues necesario tener en cuenta estos dos procesos, íntimamente ligados, y realizar un plan de prevención adecuado (Fig. 3) [5].

2.1 Preámbulo.

Enfermedad cardíaca e IRC

En una revisión que publicamos recientemente en la revista *SEDYT* [24], revisamos el impacto de los FRCV clásicos y los ligados a la IRC y la diálisis. En esta revisión, concluíamos que hoy día se debe pensar de una manera global a la hora de entender los mecanismos fisiopatológicos de la IRC y su elevada morbimortalidad cardiovascular.

Los episodios cardiovasculares evaluables (mortales o no mortales) modificados del Health Care Financing Administration ESRD Death Notification Form [25] son: infarto agudo de miocardio, muerte súbita de causa desconocida,

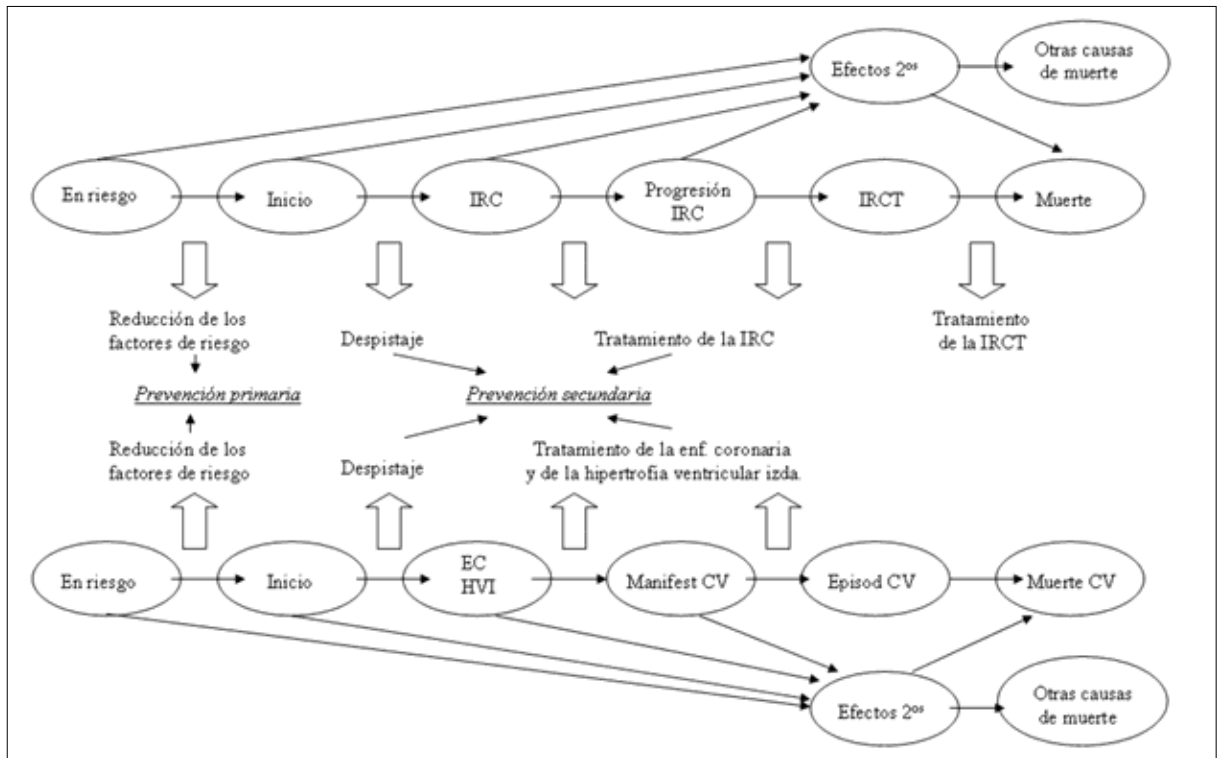


Figura 3. Estadios de progresión de la enfermedad renal y cardiovascular y sus estrategias terapéuticas (adaptado de [5]).

cardiopatía arteriosclerótica, arritmia cardíaca (episódica o permanente), miocardiopatía, edema agudo de pulmón, enfermedad valvular, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico y enfermedad arterial periférica.

Consenso 4

- I. El paciente con IRC debe considerarse en el grupo de riesgo cardiovascular más alto, a la hora de aplicar las medidas terapéuticas encaminadas a controlar los FRCV (A).
- II. En la IRC se dan los FRCV considerados clásicos para la población general, pero además existen una serie de alteraciones intrínsecas, que se manifiestan y agravan según la gra-

Tabla IX. Factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (adaptado de [5]).

Tradicional	Relacionados con la IRC
Edad avanzada	Sobrecarga de volumen
Género masculino	Trastornos electrolíticos
Raza blanca	Hipertrigliceridemia
Hipertensión arterial	Anemia
Elevación de LDL	Hipertrofia ventricular izquierda
Disminución de HDL	Hiperhomocisteinemia
Diabetes	Malnutrición
Tabaco	Factores trombogénicos
Sedentarismo	Infección/Inflamación
Menopausia	Estrés oxidativo
Estrés psicosocial	Toxinas urémicas (medio urémico)
Historia familiar de ECV	

vedad de la IRC, como es el caso de la anemia y de la hipertrofia ventricular izquierda (A).

III. Se deben considerar como episodios cardiovasculares en la IRC el infarto agudo de miocardio, la muerte súbita de causa desconocida, la cardiopatía arteriosclerótica, la arritmia cardíaca, la miocardiopatía, el edema agudo de pulmón, la enfermedad valvular, el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico y la enfermedad arterial periférica (A).

3. HTA. ¿Puede definirse un control óptimo de la HTA? ¿En qué casos puede resultar asumible un control subóptimo y qué valores definirían a este control subóptimo? ¿En qué medida el grado de IRC debe condicionar la elección del fármaco antihipertensivo?

La HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de IRC y en la IRC la presencia de HTA es la causa de un deterioro más rápido de la misma [26,27]. En la IRC, por lo tanto, se debe extremar el cuidado para que el tratamiento de la HTA llegue a todos los pacientes y el control logrado sea el óptimo.

Para elaborar estos consensos, se han revisado las guías K-DOQI sobre IRC [28] y los últimos consensos sobre HTA de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) [29], la Guía para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) [30] y las

guías de la Sociedad Europea de HTA y Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la HTA [31], las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) [32], el 7.º Informe del Joint National Committee americano sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 7) [33] (Tabla IX), y el borrador de las guías K-DOQI sobre el manejo de la HTA en la IRC [34]. En la tabla X se refleja el comparativo entre las guías del JNC7, las guías de la ADA y el borrador de las guías K-DOQI. El JNC 7 recomienda una presión arterial (PA) < 130/80 mmHg en aquellos sujetos con afectación renal o diabetes. En caso de proteinuria ≥ 1 g/24 horas, el objetivo de PA debe ser más bajo, de 125/75 mmHg [28,35]. En este sentido, el estudio HOT demuestra que la más baja incidencia de episodios cardiovasculares se evidenció con una media de PA diastólica de 82,6 mmHg, y el riesgo más bajo de mortalidad cardiovascular ocurrió con una media de PA sistólica de 86,5 mmHg. Reducciones mayores de la PA diastólica se mostraron seguras [36]. No obstante, hay pocos estudios en los que se analice el control de PA y la modificación del riesgo cardiovascular en sujetos con IRC.

Dada la diferencia que existe en cuanto a evolución, riesgo cardiovascular y pronóstico, debe hacerse una distinción entre sujetos con IRC diabéticos y no diabéticos.

En enfermedad renal no diabética, el estudio MDRD analiza dos grupos de pacientes, uno con el objetivo de controlar la PA a < 140/90 mmHg y otro a

Tabla IX. Clasificación y manejo de la HTA en la IRC en adultos (≥ 18 años).

Clasificación	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)	Manejo inicial
Normal	< 120	y	< 80	Control periódico
Prehipertensión	120-139	o	80-89	IECA o ARAII
Estadio 1	140-159	o	90-99	IECA o ARAII + Diurético, betabloqueador, antagonista del calcio, alfabloqueador
Estadio 2	≥ 160	o	≥ 100	IECA o ARAII + Diurético, betabloqueador, antagonista del calcio, alfabloqueador

HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; JNC VII: Joint National Committee VII; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonista de los receptores de la angiotensina (adaptado de [33]).

< 125/75 mmHg; se comprueba que en este último grupo los pacientes con más proteinuria presentan el mayor efecto beneficioso, por lo que se recomienda este nivel de PA para aquellos pacientes con una proteinuria de 1 g/día [37,38]. El estudio del Grupo GISEN sobre el uso de ramipril en pacientes proteinúricos con nefropatía no diabética, demuestra que este fármaco puede reducir la progresión de la IRC [39]. El estudio AIPRI analiza el uso de IECA en pacientes con IRC con un objetivo de PA diastólica < 90 mmHg, y se observa beneficio en aquellos sujetos con IRC de origen glomerular y proteinuria > 1 g/día [40]. El estudio REIN encuentra similares resultados al controlar la PA diastólica < 90 mmHg con ramipril en sujetos con nefropatías cónicas proteinúricas [41]. Nakao et al, en el estudio COOPERATE, analizan el uso de IECA y ARAII en sujetos con IRC no diabética, y demuestran el enlentecimiento de la IRC [42].

En cuanto a la diabetes, el estudio HOT [36] demuestra que los pacientes diabéticos en los que se logra, tras el tratamiento, una PA diastólica < 80 mmHg, presentan menor mortalidad y menos episodios cardiovasculares. El estudio UKPDS ha evidenciado que un mejor control de la PA se asocia con una disminución en el desarrollo de la microalbuminuria [43]. Hace pocos años se publicaron simultáneamente el estudio IDNT y el RENAAL; en ambos estudios, dirigidos a pacientes con diabetes tipo 2, se demuestra que con irbersartán [44] y losartán [45], se obtiene una reducción o enlentecimiento en la progresión de la insuficiencia renal, pero no en la mortalidad cardiovascular, en relación con el placebo y otros antihipertensivos; este efecto es dependiente del fármaco e independiente de la reducción de la PA que se logra. En la tabla XI se resumen las recomendaciones para el manejo de la HTA en las nefropatías diabética y no

Tabla X. Comparación de las guías para tratar la HTA en los pacientes de alto riesgo. JNC-VII 2003 frente a ADA 2003 frente a NFK-K/DOQI 2003.

Manejo de la HTA para el grupo de alto riesgo		JNC-VII 2003	ADA 2003	NFK-K/DOQI 2003
Modificación del estilo de vida	Dieta	Dieta DASH	Dieta DASH	Dieta DASH para IRC estadios 1-2
				Bajo sodio para IRC estadios 3-4
		Reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol	Reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol	Reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol
		Control de la glucemia en diabéticos	Control de la glucemia	Control de la glucemia en diabéticos
	Otros	Control de peso	Control de peso	Control de peso
		Actividad física	Actividad física	Actividad física
		Moderación alcohol	Moderación alcohol	Moderación alcohol
Fármacos antihipertensivos	Inicio	Diabetes, IRC o HTA	HTA o presencia de IRC (microalbuminuria)	Ciertos tipos de IRC o HTA
	Selección	IECA o ARAll para diabetes o IRC	IECA enfermedad renal o HTA; ARAll para algunos casos de DM2	IECA o ARAll como fármaco preferido para la nefropatía diabética y la nefropatía no diabética con Prot/Cr \geq 200mg/g; Sin fármaco preferido para la nefropatía no diabética con Prot/Cr < 200mg/g
	Dosis	Ajuste de dosis basado en el nivel de PA	Ajuste de dosis basado en el nivel de PA	Dosis moderada/alta si es posible
	Fármacos adicionales	Necesarios múltiples agentes incluidos diuréticos	Necesarios múltiples agentes incluidos diuréticos	Necesarios múltiples agentes incluidos diuréticos
Objetivos	PA	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg	130/80 mmHg; Considerar PAS más baja para sujetos con Prot/Cr \geq 1.000mg/g
Proteinuria				Considerar: tan baja como sea posible en la ND; Prot/Cr < 1.000mg/g en la nefropatía no diabética

HTA: hipertensión arterial; JNC-VII: 7° Joint National Committee; ADA: American Diabetes Association; NFK-K/DOQI: National Kidney Foundation Kidney/Dialysis Outcome Initiative; DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; IRC: insuficiencia renal crónica; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAll: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DM2: diabetes mellitus tipo 2; Prot/Cr: índice proteína/creatinina en la orina de la mañana; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica (adaptado de [34]).

Tabla XI. Recomendaciones para el manejo de la HTA y uso de antihipertensivos en la enfermedad renal crónica y su fuerza de evidencia correspondiente.

Tipo de enfermedad renal	PA objetivo (mmHg)		Fármacos preferidos para la IRC, con o in HTA		Otros fármacos para reducir el RCV y alcanzar la PA objetivo	
Nefropatía diabética	< 130/80	<i>B</i>	IECA o ARAII	<i>A</i> (<i>A</i>)	Diurético preferido y luego betabloqueador o ACa	<i>A</i>
Nefropatía no diabética con Prot/Cr ≥ 200 mg/g	< 130/80	<i>A</i>	IECA	<i>A</i> (<i>C</i>)	Diurético preferido y luego betabloqueante o ACa	<i>A</i>
Nefropatía no diabética con Prot/Cr < 200 mg/g	< 130/80	<i>B</i>	Ninguno preferido		Diurético preferido y luego IECA, ARAII betabloqueador o ACa	<i>A</i>

PA: presión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACa: antagonistas del calcio; Prot/Cr: índice proteína-creatinina en una muestra de orina matinal. Adaptado de la ref. 34.

diabética, y en la tabla XII, los niveles de PA adecuados para tratar de enlentecer la progresión de la IRC en nefropatía diabética y no diabética, sin que se haya podido establecer con suficiente evidencia en la nefropatía crónica del injerto.

Hoy día hay que tener en cuenta la reducción de la presión de pulso para disminuir el riesgo cardiovascular, si bien no existe en la literatura una demostración de disminución de daño renal o enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal en relación con la disminución en la PP. El nivel de presión de pulso que se considera óptimo es de < 65 mmHg [46].

Con el uso de IECA y ARA II se debe vigilar la función renal cuando la creatinina plasmática es > 3 mg/dL, pues es frecuente un deterioro inicial del FG en los primeros tres meses de tratamiento. Si el aumento de la creatinina es > 1 mg/dL o más de un 20-30% por encima del valor basal, se debe monitorizar estrechamente el FG y el potasio sérico y considerar suspender el tratamiento; si

Tabla XII. Guía de tratamiento de la HTA en la IRC para enlentecer la progresión de la IRC (de [34]).

	Nefropatía diabética	Nefropatía no diabética	Nefropatía crónica del injerto
Control glucemia	Sí	–	No comprobado
IECA o bloqueador receptores Ang II	Sí	Sí	No comprobado
Control PA estricto	Sí <125/75 mmHg	Sí <130/85 mmHg <125/75 mmHg en pacientes con proteinuria	No comprobado

el deterioro del FG no llega a más de 30%, debe continuarse con el tratamiento [47]. En la tabla XIII se indica el seguimiento analítico y su periodicidad para las circunstancias mencionadas. La tabla XIV muestra la PA recomendada según la población diana y el fármaco más idóneo a utilizar. La figura 4 muestra el diagrama de flujo para el manejo de la HTA y el uso de antihipertensivos en la HTA en presencia de IRC.

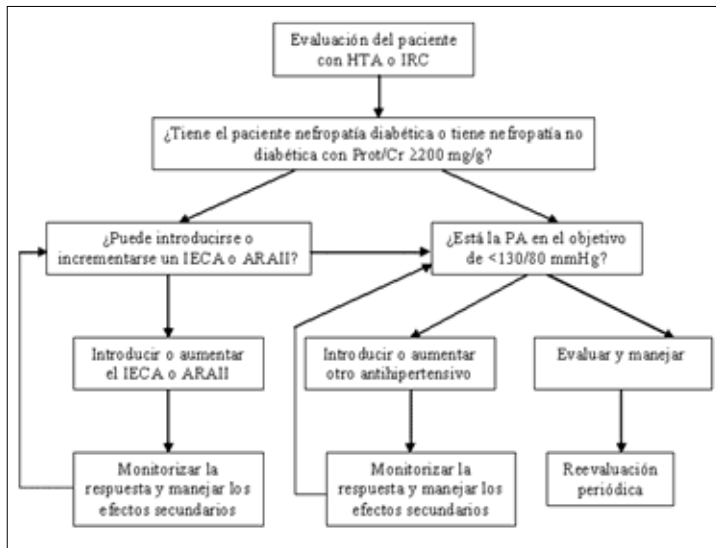


Figura 4. Algoritmo para el manejo de la HTA y uso de antihipertensivos en la IRC (de [34]).

Tabla XIII. Intervalo recomendado para monitorizar la PA, FG y K sérico en pacientes con IRC tratados con IECA, ARAII o diurético.

Valor	PAS (mmHg)	120-129	< 120 o ≥ 130
Basal	FG (ml/min/1,73 m ²)	≥ 60	< 60
	% Disminución de FG	< 15	≥ 15
	K sérico (mEq/L)	≤ 4,5 para IECA/ARAII ≥ 4,0 para diurético	> 4,5 para IECA/ARAII < 4,0 para diurético
	Intervalo	Tras la iniciación o aumento de la dosis	≥ 4 semanas
	Después de que la PA y dosis son estables	≥ 6 meses	< 6 meses

PA: presión arterial; FG: filtrado glomerular; K: potasio; IRC: insuficiencia renal crónica; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; PAS: presión arterial sistólica (de [34]).

Consenso 5

- I. La HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de IRC, y en ella la presencia de HTA es la causa de un deterioro más rápido de la IRC (A). El objetivo general en presencia de IRC es mantener una PA < 130/80 mmHg.

- II. En caso de proteinuria igual o superior a 1 g/24 horas y en la nefropatía diabética, el objetivo de PA debe ser más bajo, de 125/75-80 mmHg (B).
- III. El uso de IECA y ARAII ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular y la progresión de la insuficiencia renal en casos de nefropatía diabética y casos de afectación renal con proteinuria superior a 1 g/24 horas, independientemente de su acción antihipertensiva (A).

4. ¿Es aconsejable insistir en el uso precoz de diuréticos?

Existe muy poca literatura al respecto y ningún estudio aleatorizado que valore el uso de diuréticos, en relación con la disminución de la progresión de la IRC y el riesgo cardiovascular. Así pues, las normas que se indican se derivan de la evidencia no clara e indirecta y por tanto están basadas en la opinión (fuerza de evidencia C).

El uso de diuréticos en el manejo de la IRC presenta pros y contras. Los diuréticos reducen la hipervolemia, y favorecen el control de la HTA y el manejo de la HVI e ICC además de contribuir al mantenimiento de la función renal residual. Por el contrario, su uso conlleva un riesgo de depleción y empeoramiento de la función renal. Es por tanto necesario entender su mecanismo de acción y farmacocinética en presencia de IRC.

En la IRC existe una reducción en el nivel de reabsorción proximal de Na⁺ y un aumento en la reabsorción más distal de Na⁺, que se suma a una menor carga

Tabla XIV. Presión arterial recomendada y fármaco a utilizar según el grupo de población objetivo.

Población	PA (mmHg)	Modificación del estilo de vida	Fármaco recomendado
Población general	< 140/90	Reducción de la sal y ejercicio	Betabloqueante y diurético sin excluir el resto
IRC con proteinuria > 1 g/día, incluida ND	< 120/75	Reducción de la sal	IECA/ARAII (diurético)
IRC sin proteinuria	< 130/85	Reducción de la sal	IECA/ARAII (diurético)

PA: presión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: nefropatía diabética; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonista de los receptores de la angiotensina (de [34]).

filtrada de Na⁺ y agua, lo que supone una menor posibilidad natriurética y de excreción de agua del diurético. La IRC conlleva un exceso de volumen circulante de 10 a 30%, aun en ausencia de edemas [48].

Los diuréticos tiazídicos, usados solos, son inefectivos para aclaramientos de creatinina < 35 mL/min. Se recomienda pues el uso de diuréticos de asa en dosis escalonadas y superando la dosis normal recomendada. El 50% de la dosis de furosemida se metaboliza en el riñón y el resto se elimina como diurético activo. Por el contrario, la torasemida y la bumetanida se metabolizan en el hígado, por lo que la biodisponibilidad y duración de la acción son mayores para estos dos últimos, y en concreto la duración de acción de la torasemida es seis veces la de la furosemida y bumetanida, aunque no se ha podido demostrar que esto signifique una mayor excreción de Na⁺ y agua, ya que la eliminación de furosemida está retardada en la IRC y esto contrarresta la menor biodisponibilidad del diurético activo. El aumento de uratos, aniones orgánicos y la acidosis

Tabla XV. Dosis máxima recomendada (en mg) de diuréticos de ASA en la IRC.

Condición	Furosemida		Bumetanida		Torasemida	
	EV	Oral	EV	Oral	EV	Oral
IRC moderada (CCr 20-50 mL/min)	120	240	3	3	50	50
IRC grave (CCr < 20 mL/min)	200	400	10	10	100	100

IRC: insuficiencia renal crónica; Ev: intravenoso; CCr: aclaramiento de creatinina (adaptada de [48]).

metabólica crean una situación de resistencia al diurético y alteran su secreción tubular, que impide por tanto que alcance la luz tubular para ejercer su acción.

El uso de diuréticos en la IRC se encamina a disminuir el edema, controlar la HTA y corregir la acidosis metabólica e hipercaliemia. La presencia de ICC es otra clara indicación del uso de diurético en la IRC. En la tabla XV se presentan las dosis tope de los tres diuréticos de ASA disponibles; se entiende como dosis tope aquella con la que se logra un máximo en la excreción fraccionada de Na⁺ [49,50]. En el caso de la

Tabla XVI. Mecanismos que limitan la respuesta a los diuréticos de ASA y sus posibles soluciones en pacientes con IRC.

Limitación de la respuesta	Mecanismo potencial	Solución potencial
	Disminución del FSR	Optimizar la PA. Hidratación
Disminución de la llegada del diurético	La disminución de albúmina interfiere con la biodisponibilidad del diurético	Disminuir la albuminuria con IECA, ARAlI o restricción proteica
Disminución de la reabsorción	Limita los efectos de diuréticos menos activos	Seleccionar un fraccional basal de Na+ diurético de asa, en vez e uno tiazídico
Secreción disminuida del diurético en el túbulo proximal	Interacción con uratos y aniones orgánicos	Corregir la uremia e hiperuricemia
	Secreción alterada por la acidosis	Corregir las acidosis
	Competencia con otros fármacos	Evitar: probenecid, AINE, Atb betalactámicos sulfonamidas, ácido valproico, metrotexato cimetidina y antivirales
Mantenimiento metabólico pero aclaramiento disminuido (furosemida)	Metabolismo hepático de la bumetanida y torasemida preservado	Considerar bumetanida y torasemida para evitar acumulación y ototoxicidad
Reabsorción aumentada de ClNa en segmentos distales	Aumentar la llegada distal de agua y ClNa	Uso de tiazida con diurético de ASA en pacientes resistentes

IRC: insuficiencia renal crónica; FSR: flujo sanguíneo renal; PA: presión arterial; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; ARAlI: bloqueador de los receptores AT1 de la angiotensina II; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Atb: antibiótico (de [48]).

furosemida, el superar la dosis tope conlleva mayor riesgo de ototoxicidad, sin mayores beneficios. Es de destacar que no se ha demostrado que el uso de dopamina asociado a furosemida logre un mayor efecto diurético, al menos en la ICC [51]. En la tabla XVI se reflejan algunos mecanismos que pueden reducir la eficacia de los diuréticos y cómo prevenirlos.

Por último, el uso de diuréticos ahorradores de K⁺ debe limitarse, dado el riesgo de hiperpotasemia. La dosis de espironolactona debe ajustarse en el tiempo, a una dosis cada 24 horas para FG entre 10 y 50 mL/min y sin combinar con otros tratamientos que potencien el

riesgo de hiperpotasemia, sobre todo IECA y ARAlI. Su uso está contraindicado con FG < 10 mL/min. La dosis de amiloride, con un FG de 10-50 mL/min, debe reducirse al 50%; está contraindicado con FG < 10 mL/min. En cuanto al triamterene, que rara vez se usa, debe evitarse con FG < 10 mL/min.

Consenso 6

- I. Las indicaciones de los diuréticos en la IRC son: a) control de la HTA; b) manejo de la HVI e ICC, y c) mantenimiento de la función renal residual (C).
- II. Debe tenerse en cuenta siempre el riesgo de depleción de volumen in-

travasascular y el empeoramiento de la función renal (C).

III. Los diuréticos indicados en la IRC son los diuréticos de ASA. Los diuréticos tiacídicos no son útiles como monoterapia con $FG < 35$ mL/min, por lo que siempre su uso debe ir asociado de un diurético de ASA (C).

IV. En la tabla XV se recomiendan las dosis tope de los diuréticos de ASA; se entiende como dosis tope aquella con la que se logra un máximo en la excreción fraccionada de Na^+ . La superación de la dosis tope de la furosemida no aporta más efecto diurético y conlleva riesgo de ototoxicidad (C).

V. Debe limitarse el uso de los diuréticos ahorradores de potasio y no asociarlos a IECA o ARAII. Su uso está contraindicado con $FG < 10$ mL/min (C).

5. ¿Ofrece la ICC en el paciente con IRC aspectos peculiares que comporten matices terapéuticos importantes?

La enfermedad cardíaca presenta una alta prevalencia en la IRC. Entre el 40 y el 75% de sujetos con IRC que inician diálisis presentan enfermedad cardiovascular [2]. Parfrey y Foley estudian un grupo de pacientes con IRC que inician diálisis y encuentran HVI en un 65%, en un 4% dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en un 16% [52]. Datos del Framingham Heart Study muestran para sujetos con moderada IR (Crp de 1,5 a 3 mg/dL) una incidencia de episodios cardiovasculares de un 17,9%

en mujeres y 20,4% en hombres [53]. El registro de enfermos renales americano (USRDS) de 1997 contabiliza un 49% de pacientes con insuficiencia cardíaca al comienzo de la diálisis [54]. En el estudio HDFP, el 58% de las muertes en sujetos con creatinina $\geq 1,7$ mg/dL fue de causa cardiovascular [55].

En la figura 5 se esquematiza la fisiopatología de la cardiomiopatía que conduce a la ICC, bien por vía del fallo sistólico o diastólico [56].

La HTA [57], anemia [58] y la sobrecarga de volumen [59] contribuyen a la alta prevalencia y gravedad de la ICC en la IRC. Existen, no obstante, pocos datos sobre la prevalencia de ICC en estadios precoces de la IRC. Un estudio de Harnett [60] cifra el porcentaje de ICC presente al inicio de diálisis en un 31%.

La ICC debe tratarse con los criterios similares a un paciente sin IRC, según las normas de la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) [61], con las siguientes salvedades: a) muestra más morbimortalidad; b) conlleva por sí misma una situación de deterioro de la función renal; c) los fármacos que se han utilizado (IECA, ARAII, diuréticos) ponen más en peligro la función renal, y d) deben tenerse en cuenta los factores coadyuvantes a la ICC en la IRC: HVI, anemia, alteración del metabolismo fosfocálcico y la sobrecarga hemodinámica que supone la creación de la fístula arteriovenosa (FAVI).

Consenso 7

I. Entre el 40 y el 75% de sujetos con IRC que inician diálisis presentan

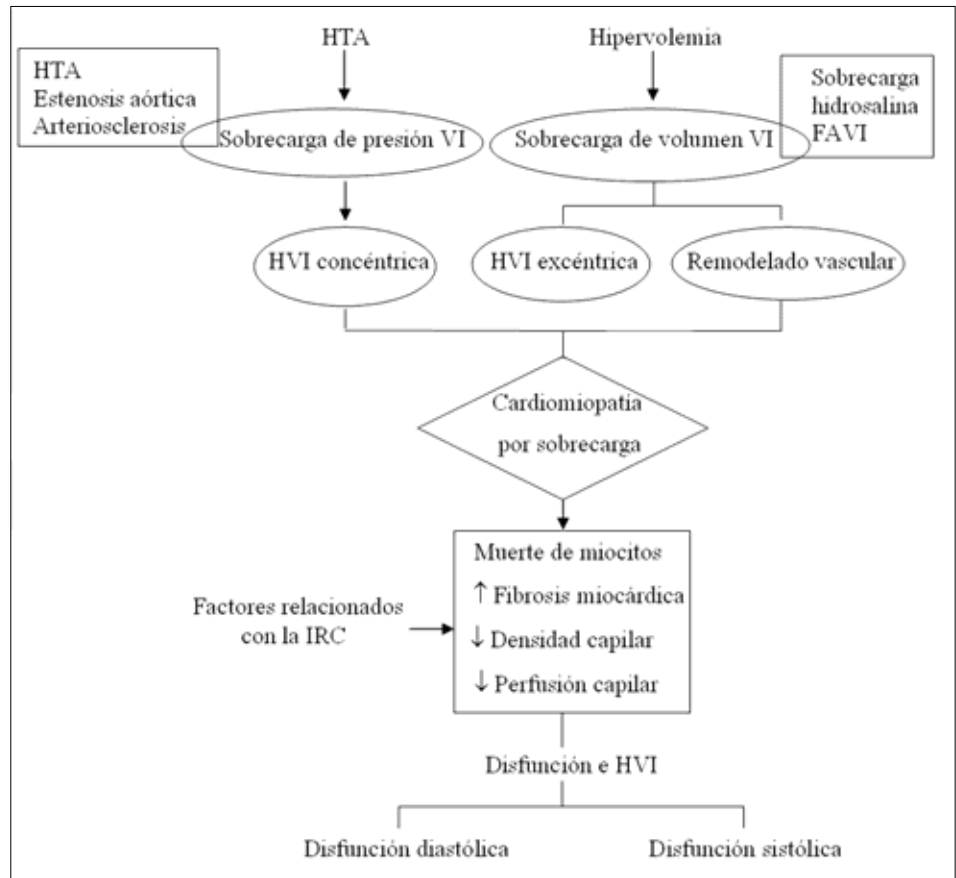


Figura 5. Desarrollo de la cardiopatía en la IRC. HTA: hipertensión arterial; VI: ventrículo izquierdo; FAVI: fístula arteriovenosa interna; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IRC: insuficiencia renal crónica (de [56]).

enfermedad cardiovascular (A), por lo que debe actuar desde estadios precoces de la IRC (C).

- II. La ICC debe tratarse con los criterios similares a un paciente sin IRC, según las normas del ACC y la AHA (B), con la advertencia de que IECA, ARAII y diuréticos ponen más en peligro la función renal (B).
- III. La HTA, anemia y la sobrecarga de volumen contribuyen a la alta prevalencia y gravedad de la ICC (B), sin olvidar la alteración del metabolismo fosfocálcico (B) y la creación de una FAVI (C).

6. ¿Ofrece la CI aspectos peculiares en el paciente con IRC? En caso afirmativo, ¿cuáles serían los aspectos terapéuticos diferenciales más importantes?

La figura 6 muestra los mecanismos fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica en la IRC [56]. Así, la isquemia miocárdica en la IRC puede causar una enfermedad de pequeños vasos coronarios, calcificaciones vasculares y la HVI [2,62]. La mortalidad por infarto agudo de miocardio en pacientes con IRC terminal en diálisis es más de tres

veces la de la población general, y el hecho de que no toda la población con IRC llega a la fase de IRC terminal, hace pensar que la mortalidad cardiovascular es alta en las fases más tempranas de la IRC [2]. La regla general es que la población con IRC y cardiopatía isquémica debe tratarse según las normas establecidas para la población general [63-73]. En relación con el uso de aspirina para la prevención o tratamiento de la cardiopatía isquémica en la IRC, existe un mayor potencial riesgo, por lo que no está indicada como prevención primaria, salvo en los pacientes con IRC y diabetes; la dosis recomendada en este caso es de 75 a 162 mg/día. Se debe usar siempre aspirina con cubierta entérica y se debe limitar su uso en la presentación aguda de la cardiopatía isquémica (325 mg/día), y tras angioplastia/stent (ATPS) (325 mg/día) [74]. Respecto a la angiografía coronaria, estaría indicada en la enfermedad isquémica sintomática que no responde a tratamiento médico, ante un test de esfuerzo o ecografía con dobutamina positivos o la presencia de isquemia silente en Holter [75]. No se debe olvidar el riesgo de nefropatía por contraste yodado [76], teniendo la precaución de una buena hidratación y el uso de acetilcisteína [77]. El tratamiento con ATPS o *by-pass* aortocoronario (BAC) es controvertido en cuanto a la elección de técnica, con disparidad en los resultados. No obstante, y aunque no existen datos suficientes en la población con IRC, ante un paciente con IRC y un síndrome coronario agudo se debe plantear la angiografía y la revascularización coronaria, bien con

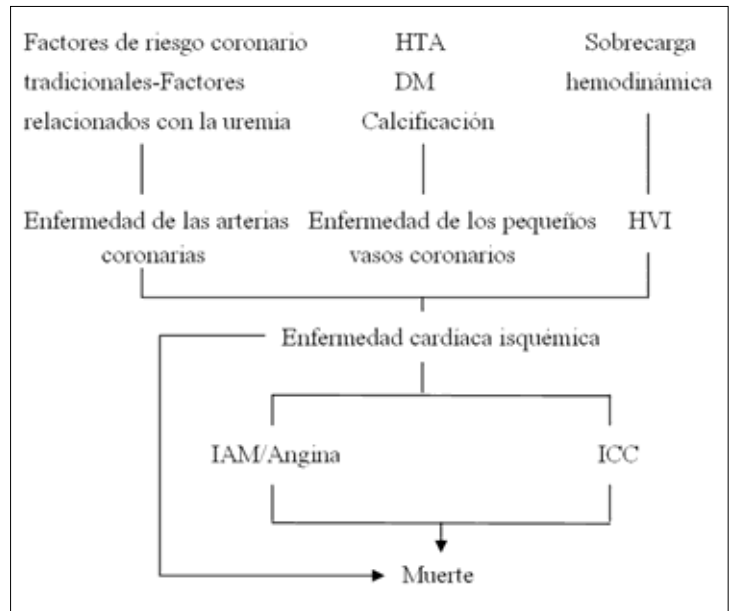


Figura 6. Mecanismos fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica. HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva (de [56]).

BAC o con ATPS. La mortalidad del BAC es más elevada en la IRC, estimada alrededor del 12%, frente al 1-3% de la población general. No obstante, el éxito de la técnica y la mejoría de los síntomas es similar a la de la población general. Respecto a la supervivencia a largo plazo tras el BAC, es peor que en la población general, si bien no distinta de la supervivencia general de los pacientes con IRC [78,79]. En cuanto a los resultados de la ATPS respecto a la mortalidad, son escasos y variables, entre un 0 y un 14%. El éxito inicial es similar al de la población general con respecto a la dilatación de la lesión, cifrado en un 76-96%, pero con una tasa de reestenosis mayor que en la población general. Estos datos se refieren a los pacientes en diálisis, sin que exista información respecto a su uso en la IRC. No obstante, parece una alternativa razonable en

Tabla XVII. Fármacos antihipertensivos en relación con el proceso cardiovascular presente, para lograr una reducción de riesgo cardiovascular.

Tipo de ECV	Diuréticos	IECA/ARAI	Betabloqueadores	ACa
ICC		X	X	X
Post-IAM con disfunción sist.	X			
Post-IAM	X			
Angor crónico estable	X	X		
Taquicardia supraventricular			X	X ^a

ECV: enfermedad cardiovascular; IECA: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina; ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACa: antagonistas del calcio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo de miocardio; Sist: sistólica. ^a ACa no dihidropiridínico (de [34]).

casos de enfermedad de un vaso o de múltiples vasos con una lesión predominante [74]. Existen claras diferencias en la IRC con y sin diabetes, y en este sentido, parece que el BAC con prótesis arterial es claramente superior en relación con el ATPS en el caso del paciente diabético [80,81].

En la tabla XVII se indican los fármacos antihipertensivos a usar en las distintas situaciones cardiológicas.

Consenso 8

- I. La población con IRC y cardiopatía isquémica debe tratarse según las normas que se establezcan para la población general. Consensos de la Sociedad Española de Cardiología y del ACC y la AHA (A).
- II. La aspirina sólo está indicada como prevención primaria en los pacientes con IRC y diabetes (75-162 mg/día).

Como tratamiento, se debe limitar su uso en la presentación aguda de la cardiopatía isquémica (325 mg/día), tras angioplastia/sent (ATPS) (325 mg/día). Se debe usar siempre aspirina con cubierta entérica (C).

- III. La angiografía coronaria estaría indicada en la enfermedad isquémica sintomática que no responde a tratamiento médico, ante un test de esfuerzo o ecografía con dobutamina positivos o la presencia de isquemia silente en el Holter (B).
- IV. No se debe olvidar el riesgo de nefropatía por contraste yodado teniendo la precaución de una buena hidratación y el uso de acetilcisteína (A).
- V. La angioplastia con *stent* parece una alternativa razonable en casos de enfermedad de un vaso o de múltiples vasos con una lesión predominante (C).
- VI. En la IRC con diabetes, el *by-pass* aortocoronario con prótesis arterial es claramente superior a la angioplastia (A).

7. Objetivos terapéuticos en la dislipemia de la IRC

Las alteraciones del metabolismo lipídico son frecuentes en la IRC y presentan unas características especiales, como son un aumento del LDL –colesterol, triglicéridos, disminución de HDL– colesterol y aumento de Lp(a); destaca su alta prevalencia también en la IRC con síndrome nefrótico, nefropatía diabética e IRC del trasplante [82,83]. El aumento de LDL –colesterol y HDL– colesterol está asociado a un mayor riesgo cardio-

vascular [84]. Parece ser que existe una correlación entre la gravedad de la IRC y la prevalencia de hipertrigliceridemia, VLDL –colesterol elevado, aumento de Lp(a) y disminución de los niveles de HDL– colesterol [85]. Asimismo, existen estudios que sugieren que la hiperlipidemia puede contribuir a la progresión de la IRC en la enfermedad renal, tanto diabética como no diabética [86]. El tratamiento de las alteraciones lipídicas parece reducir el riesgo cardiovascular de los sujetos con IRC, si bien no logra reducir los episodios isquémicos con la misma eficacia que en los pacientes sin IRC [87], aunque aún no tenemos los resultados finales de estudios de intervención como el 4D [88] y el estudio CHORUS [89] para aclarar este hecho. Respecto a la cuestión de si el tratamiento de la hiperlipidemia puede disminuir la progresión de la IRC, existen datos experimentales de que las estatinas, con su efecto pleiotrópico, pueden disminuir la respuesta inflamatoria que media la progresión de la IRC; se ha visto una disminución de la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico [90] o glomerulonefritis membranosa [91], y aunque un metaanálisis de pequeños estudios controlados de Fried et al parece demostrar que se puede preservar el FG y disminuir la proteinuria [92], se requieren futuros estudios prospectivos [93]. En una excelente revisión, Kasiske analiza la respuesta al tratamiento de la hiperlipidemia en la IRC [94], y lo valora eficazmente para disminuir los niveles de colesterol, LDL –colesterol y triglicéridos y neutro en cambiar los niveles de HDL– colesterol (Fig. 7).

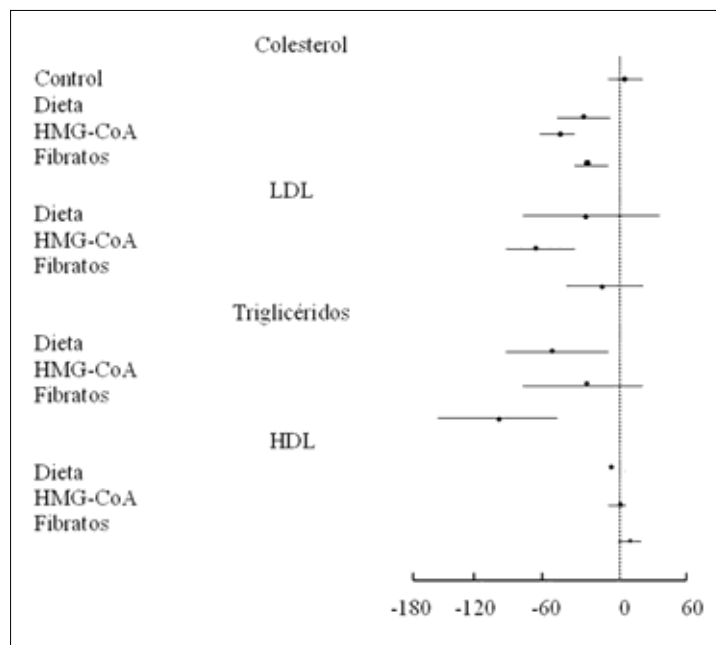


Figura 7. Efecto de los diferentes tratamientos hipolipemiantes en los pacientes con IRC (media y 95% de intervalo de confianza). Adaptado de [94].

Así pues, existe suficiente evidencia respecto a las alteraciones del metabolismo lipídico en la IRC, pero la influencia de estas alteraciones sobre la morbimortalidad cardiovascular, la progresión de la IRC y el efecto del tratamiento sobre estos parámetros no pasa de una fuerza de evidencia B o C. No obstante, el hecho de considerar a los pacientes con IRC en el grupo de sujetos con alto riesgo y teniendo en cuenta las indicaciones del manejo de la hiperlipidemia en la población general, parece indicado diagnosticar y tratar este proceso en la población con IRC.

Recientemente el panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) ha plasmado las últimas guías para el tratamiento de la hipercolesterolemia, el Adult Panel III [95], y la

Tabla XVIII. Diferencias entre las normas NKF-K/DOQI y las del NCEP Adult Treatment Panel III.

NKF-K/DOQI	NCEP Adult Treatment Panel III
Los pacientes con IRC se consideran en la categoría de alto riesgo	Los pacientes con IRC se manejan igual que los demás
La evaluación se hará a la presentación y después de cualquier cambio de estadio	La evaluación se hará cada cinco años y anualmente
El tratamiento farmacológico se usará para LDL-colesterol de 100 a 129 mg/dL tras tres meses de cambios en el estilo de vida	El tratamiento farmacológico se considera opcional para LDL-colesterol de 100 a 129 mg/dL
El tratamiento farmacológico inicial para el LDL-colesterol elevado será una estatina	El tratamiento farmacológico inicial para LDL-colesterol elevado será una estatina, secuestrador biliar o ácido nicotínico
Las recomendaciones son válidas para pacientes menores de 20 años	No se hacen recomendaciones para pacientes menores de 20 años
Los fibratos se pueden usar en el estadio 5 de IRC	Los fibratos están contraindicados en el estadio 5 de IRC: 1. Para pacientes con triglicéridos ≥ 500 mg/dL, y 2. Para pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dL con colesterol no HDL ≥ 130 mg/dL que no toleren las estatinas
El genfibrocilo puede ser el fibrato de elección para el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con IRC	No existen preferencias para el uso de los fibratos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia

NKF-K/DOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NCEP: National Cholesterol Education Program; IRC: insuficiencia renal crónica (de [96]).

NKF/K-DOQI ha editado las Guías de Práctica Clínica para el Manejo de las Dislipidemias en la IRC [96], si bien estas últimas guías hacen referencia sobre todo a la IRC de estadio 5 y las primeras lo hacen para la población general, y hacen una escueta mención a la hiperlipidemia secundaria a la IRC y al síndrome nefrótico. Basándonos en estas guías y teniendo en cuenta sus diferencias de matices (Tabla XVIII), seguiremos las indicaciones sobre el tratamiento de la hiperlipidemia en la IRC.

Lo primero a considerar es que los pacientes con IRC, independientemente de su estadio, deben catalogarse para la clasificación y tratamiento de la hiperlipidemia como aquellos con una enfer-

medad coronaria o riesgo equivalente. En la tabla XIX se refleja este hecho y otras consideraciones a tener en cuenta en relación con la hiperlipidemia en la IRC. Además, debe considerarse el hecho de otras patologías asociadas que puedan cursar o agravar la hiperlipidemia. La tabla XX muestra las formas más frecuentes de hiperlipidemia secundaria que pueden darse en la IRC; la tabla XXI, los niveles escalonados para la catalogación del colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y HDL-colesterol. Dado que el VLDL-colesterol y la apolipoproteína B (apoB) se consideran muy aterogénicas y que se han correlacionado estrechamente con la gravedad de la aterosclerosis coronaria [97], y que

Tabla XIX. Consideraciones especiales en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con IRC.

1. Clasificar la IRC como un equivalente de riesgo alto de enfermedad coronaria.
2. Considerar el riesgo del tratamiento hipolipemiante en sujetos con función renal reducida.
3. Considerar otras indicaciones distintas a la de prevención de la enfermedad aterosclerótica.
4. Considerar el tratamiento de la proteinuria como eficaz para el control de la dislipidemia.
Adaptado de [96].

Tabla XX. Hiperlipidemias secundarias más frecuentes en la IRC.

1. Síndrome nefrótico
2. Hipotiroidismo
3. Diabetes mellitus 1 y 2
4. Ingesta excesiva de alcohol
5. Hepatopatía crónica
6. Fármacos:
i. Betabloqueadores
ii. Diuréticos
iii. Corticoides
iv. Terapia antiretroviral
v. Anticonceptivos
vi. Ácido 13-cis-retinoico
vii. Anticonvulsiantes
viii. Ciclosporina
ix. Sirolimus
Adaptado de [96].

Tabla XXI. Dislipidemias según la definición de las Guías del NCEP. Adult Panel III.

Dislipidemia	Nivel (mg/dL)
Colesterol total	
Óptimo	< 200
Límite alto	200-239
Alto	≥ 240
LDL colesterol	
Óptimo	< 100
Casi óptimo	100-129
Límite	130-159
Alto	160-189
Muy alto	≥ 190
Triglicéridos	
Óptimo	< 150
Límite alto	150-199
Alto	200-499
Muy alto	≥ 500
HDL-colesterol	
Bajo	< 40
Adaptado de [95].	

el colesterol no HDL, calculado como el colesterol total –HDL-colesterol–, se correlaciona con las VLDL y la apoB y con la mortalidad coronaria [98], debe calcularse este parámetro en sujetos con triglicéridos entre 200 a 499 mg/dL. Ante unos triglicéridos altos (de 200 a 499

mg/dL) se ha de establecer el colesterol no HDL como un segundo objetivo a la hora de planificar el tratamiento; se esti-

Tabla XXII. Cambios en el estilo de vida para sujetos con IRC.

Dieta
Disminuir las grasas saturadas
Grasas saturadas < 7% de las calorías totales
Grasas poliinsaturadas > 10% de las calorías totales
Grasas monoinsaturadas > 20% de las calorías totales
Grasas totales 25-30% del total de calorías
Colesterol < 200 mg/día
Carbohidratos: 50-60% del total de calorías
Utilizar componentes que reducen la dislipemia
Fibra: 20-30 g/día
Mejorar el control de glucemia
Ajustar las calorías totales para mantener los estándares de peso ideales
IMC de 24,5 kg/m ² en hombres y 23,5 kg/m ² en mujeres
Índice cintura-cadera < 1 en hombres y < 0,8 en mujeres
Actividad física
Actividades físicas rutinarias en la vida diaria
Tratar de andar 10.000 pasos al día
Regularizar la actividad y la distancia
Actividades físicas programadas
20-30 minutos de actividad 3-4 veces a la semana
Incluir 5 minutos de precalentamiento y después otros 5 minutos de relajación
Hábitos
Moderado consumo de alcohol (de uno a dos vasos de vino al día)
Dejar el tabaco
Adaptado de [96].

man unos niveles razonables los de 30 mg/dL más altos que el LDL-colesterol, es decir <130 mg/dL.

Tanto para la prevención primaria como en el tratamiento de la hiperlipidemia, el cambio del estilo de vida desempeña un papel decisivo, y se debe insistir en su aplicación. La tabla XXII resume las recomendaciones dietéticas, de ejercicio y hábitos recomendados para todo sujeto con IRC, que se pueden resumir en reducción de grasas saturadas y colesterol, aumento de actividad física y control de peso.

En la tabla XXIII se reflejan los niveles de triglicéridos, LDL-colesterol y no HDL-colesterol a lograr en la IRC y la pauta terapéutica para conseguirlos. El algoritmo de tratamiento de la hiperlipidemia se muestra en la figura 8.

Respecto al tratamiento de la hipertrigliceridemia, para valores en el límite alto (150 a 199 mg/dL) es fundamental el cambio del estilo de vida y es objetivo primario el logro del objetivo del LDL-colesterol óptimo. En el caso de niveles altos (de 200 a 499 mg/dL), el objetivo primario sigue siendo lograr los niveles óptimos de LDL-colesterol, y se introduce el objetivo secundario el de los niveles de colesterol no HDL que ya se han comentado. Sólo en el caso de niveles muy altos se indica como objetivo primario el disminuir estos niveles con una dieta muy pobre en grasas, aceite de pescado y el tratamiento farmacológico que se indica en la tabla XXIII y en la figura 8.

La tabla XXIV indica la dosis recomendada de estatinas y la tabla XXV la de los fibratos en presencia de diferentes estadios de IRC. El ácido nicotínico se debe reducir al 50% con aclaramiento de creatinina de menos de 15 mL/min. Los secuestradores de ácidos biliares no pre-

Tabla XXIII. Manejo de la hiperlipidemia en la IRC, considerada como categoría alta (enfermedad cardiovascular o equivalentes de riesgo CV; riesgo a 10 años > 20%).

Dislipemia	Objetivo	Iniciar	Aumentar	Alternativa
TG ≥ 500 mg/dL	TG < 500 mg/dL	CEV	TLC + fibrato o niacina	Fibrato o niacina
LDL 100-129 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	CEV	TLC + estatina en dosis baja	Secuestrador biliar o niacina
LDL ≥ 130 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	TLC + estatina	TLC + máxima	Secuestrador biliar o niacina
TG ≥ 200 mg/dL y sin HDL colesterol ≥ 130 mg/dL	Sin HDL colesterol < 130 mg/dL	TLC + estatina en dosis baja	TLC + máxima dosis de estatina	Fibrato o niacina

IRC: insuficiencia renal crónica; CV: cardiovascular; TG: triglicéridos; CEV: cambio de estilo de vida. Adaptado de [96].

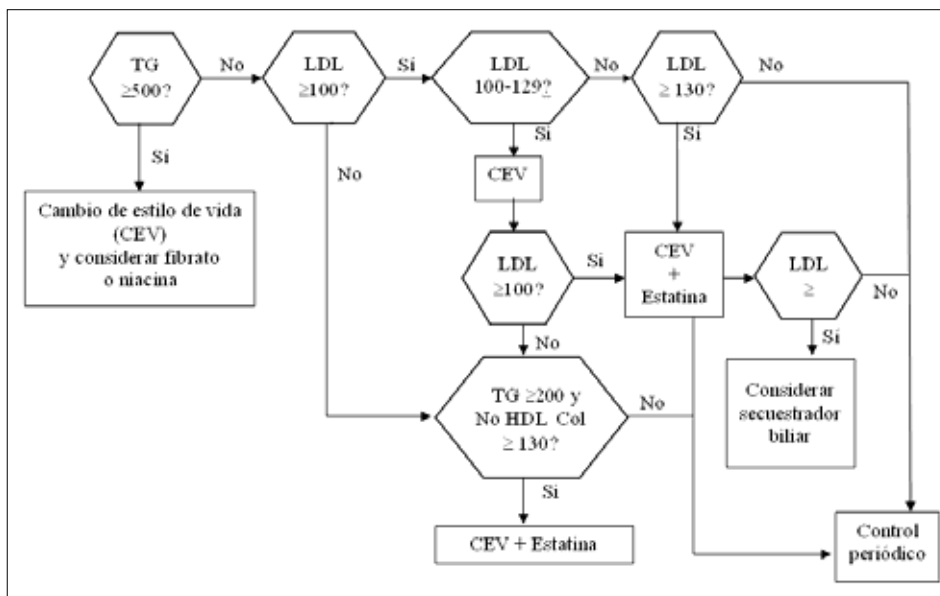


Figura 8. Algoritmo de tratamiento de la hiperlipidemia en adultos con insuficiencia renal crónica. TG: triglicéridos; CEV: cambio de estilo de vida. Modificado de [96].

cisan ajuste de dosis. El uso de ciclosporina eleva el área bajo la curva de tiempo-concentración de las diferentes estatinas, desde dos veces la fluvastatina y lovastatina hasta ocho veces la simvastatina o atorvastatina. En relación con el uso concomitante de otras medicaciones, siempre se ha de tener en cuenta su interacción con las estatinas, teniendo en mente que los fibratos y el ácido nicotínico, los

macrólidos y antifúngicos, los antagonistas del calcio del tipo de las fenilquilaminas y benzotiazepinas, los inhibidores de la recaptación de serotonina y la warfarina incrementan sus niveles.

Consenso 9

- I. Para pacientes con IRC, el objetivo terapéutico se coloca en el más alto riesgo, es decir, el de sujetos con en-

Tabla XXIV. Dosis diaria recomendada de estatinas en presencia de IRC.

Agente	Nivel de FG (mL/min/1,73m ²)		Uso de ciclosporina
	≥ 30	< 30	
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-40 mg
Fluvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Lovastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Pravastatina	20-40 mg	20-40 mg	20-40 mg
Simvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg

Adaptado de [96].

fermedad coronaria o riesgo equivalente (A).

- II. Todo sujeto con IRC debe tener una evaluación de su metabolismo lipídico, tras el ayuno desde la noche anterior, y debe incluir los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y HDL-colesterol; se calcula el LDL-colesterol según la fórmula de Friedewald. La determinación se repetirá siempre que cambie la situación clínica o el tratamiento (B).
- III. Una valoración indirecta de las VLDL + LDL-colesterol la da el colesterol no HDL, resultado de la resta del colesterol total menos el HDL-colesterol. Su cálculo es útil en presencia de niveles de triglicéridos > 200 mg/dL. El objetivo terapéutico sería el de < 130 mg/dL. Es conveniente, donde sea posible, obtener los niveles de apolipoproteína B, dado que es la más aterogénica (C).
- IV. Todos los tratamientos deben empezar con un cambio en el estilo de vida y luego plantearse el tratamiento farmacológico.

V. Para la hipertrigliceridemia de 150 a 199 mg/dL se debe considerar como objetivo primario los niveles de LDL-colesterol óptimo. En el caso de valores de 200 a 499 mg/dL, el objetivo primario son los niveles óptimos de LDL-colesterol; como objetivo secundario se introducen los niveles de colesterol no HDL de < 130 mg/dL, usando estatina y asociando si es preciso fibrato o niacina (B). En el caso de niveles > 500 mg/dL, se indica como objetivo primario el disminuir estos niveles con dieta muy pobre en grasas, aceite de pescado y si es preciso fibrato o niacina.

VI. Para el LDL-colesterol, el objetivo es de <100 mg/dL; para ello se usan estatinas y si es preciso se asocia un secuestrador biliar o niacina.

VII. Deben tenerse en cuenta las causas secundarias de hiperlipidemia en la IRC y corregirlas si es posible. Asimismo, deben ajustarse las dosis de los distintos hipolipemiantes al grado de IRC y tener en cuenta las interacciones medicamentosas. Respecto a los fibratos, su uso en la IRC de estadio 5 es controvertido (C).

Consideraciones finales

El grupo de nefrólogos, coordinados por el Dr. J.M. Mauri y bajo el auspicio de la SEDYT y la FED, pretendemos que estos consensos sean útiles a la hora de tomar decisiones ante el paciente con el complejo síndrome de insuficiencia renal, que mal llamamos preterminal, y que debemos valorar bajo el nuevo prisma de

Tabla XXV. Dosis máxima de fibratos en presencia de IRC.

Fibrato	Nivel de FG (mL/min/1,73m ²)			
	> 90	60-90	15-59	< 15
Bezafibrato	200 mg/8 h	200 mg/12 h	200 mg/24h	No dar
Clofibrato	1.000 mg/12 h	1.000 mg/24 h	500 mg/24 h	No dar
Fenofibrato	200 mg/24 h	120 mg/24 h	60 mg/24 h	No dar
Gemfibrozilo	600 mg/12 h	600 mg/12 h	600 mg/12 h	600 mg/12 h

Adaptado de [96].

IRC precoz; el sentir general es que no se tratan todos los factores de riesgo cardiovascular y los que se tratan no logran, en un gran porcentaje, los objetivos que se consideran adecuados o idóneos.

Esperamos que estos consensos sirvan de estímulo para el tratamiento exhaustivo de la HTA, cardiopatía e hiperlipidemia en la IRC precoz, tal como se sugiere aquí.

La complejidad de la revisión y la falta de estudios que deriven a elevados niveles de evidencia en muchos de los temas que se han tratado, por un lado, obligan a la revisión y actualización sistemática de estos consensos, y por otro lado, estimulan para llevar a cabo estudios multicéntricos aleatorizados y controlados, que arrojen luz a las cuestiones que quedan sin clara respuesta.

Bibliografía

- Coresh J, Wei GL, MC Quillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-16.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112-9.
- US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 2): S1-260.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske RL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-905.
- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 1): S117-31.
- Sackett DL, Strauss SE, Scott W, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE* (2 ed). Madrid: Harcourt; 2001.
- Centro web MBE. Grupo Vita. www.grupovita.es/mbe/index.html.
- Gestión Clínica y Medicina de Familia. *Medicina y Atención Sanitaria Basada en la Evidencia*. www.gestionclinica.tuportal.com/mbe.htm
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 1. Executive Summary. 2002; 39 (Suppl 1): S17-31.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease 2002; 39 (Suppl 1): S46-64.

11. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 34: 965.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers S, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study group. *Annals Intern Med* 1999; 130: 461-70.
13. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-95.
15. Brown WW, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1): S8-13.
16. Romunstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: a 4,4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108: 2783-9.
17. Jones C, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.
18. Harwell TS, Nelson RG, Little RR, McDowall JM, Helgeson SD, Gohdes D. Testing for microalbuminuria in 2002: barriers to implementing current guidelines. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 245-8.
19. Keane W, Eknoyan G, for the NFK PARADE Committee. Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, Elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-10.
20. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the national Kidney Foundation (NFK) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617-22.
21. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-8.
22. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Campos AP, Valero MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790-8.
23. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 930-7.
24. Gomez-Alamillo C. Riesgo cardiovascular en la insuficiencia renal crónica. Su papel en la supervivencia de la población en diálisis. *Revista SEDYT* 1999; XX: 40-60.
25. Health Care Financing Administration. ESRD Death Notification Form. 2747 revised.
26. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
28. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 7. Stratification of risk for progression of kidney disease and development of cardiovascular disease. 2002; 39 (Suppl 1): S170-212.
29. Guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España. SEH-LELHA. *Hipertensión* 2002; 19 (Suppl 3): 1-74.
30. González-Juanatey JR, Mazón-Ramos P, Soria-Arcos F, Barrios-Alonso V, Rodríguez-Padial L, Bertomeu-Martínez V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Hipertensión Arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 487-97.
31. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
32. ADA 2003 Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): 533-50.
33. Chovanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treat-

- ment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-75.
34. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on blood pressure management and use of anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. Executive Summary. Draft as of October 2003.
 35. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S120-41.
 36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmsfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomized trial. The HOT study Group. *Lancet* 1998; 351: 175-1762.
 37. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
 38. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM Jr, Milas NC, Paranandi L, Peterson JC, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study. *Hypertension* 1997; 29: 641-50.
 39. The GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Group. Randomised placebo-controlled trial on effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
 40. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection in the AIPRI trial. The ACE inhibition in progressive renal insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (Suppl 1): S16-20.
 41. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254-61.
 42. 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: 117-24.
 43. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 44. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clark WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 45. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch VE, Parving H-H, et al. The RENAAL Study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 46. Safar ME, Levy BI, Struijker-Bourdiër H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
 47. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-93.
 48. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798-805.
 49. Swan SK, Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics and their use in chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 1993; 6: 118-23.
 50. Ellison D, Wilcox CS. Diuretic resistance. In Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 665-74.
 51. Vargo DL, Brater DC, Rudy DW, Swan SK. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1032-7.
 52. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.
 53. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
 54. United States Renal Data system. *USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2*. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (Suppl 1): S67-85.
 55. Shulman NB, Ford CE, Hall WE, Blafox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension, Detection and

- Follow-up Program. The Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13: 180-93.
56. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15 (Suppl 5): 58-68.
 57. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
 58. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
 59. London GM, Fabiani F, Marchais FJ, De Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate LVH. *Kidney Int* 1987; 31: 973-80.
 60. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
 61. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
 62. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. 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. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
 63. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
 64. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-2002: Summary Article. *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
 65. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines) –Executive Summary. *Circulation* 2001; 103: 3019-41.
 66. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article. *Circulation* 2002; 106: 1883-92.
 67. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina-Summary Article. *Circulation* 2003; 107: 149-58.
 68. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 1999; 99: 2345-57.
 69. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 1999; 100: 1464-80.
 70. Bartels C, Matthias-Bechtel JF, Hossmann V. Cardiac risk stratification for high-risk vascular surgery. *Circulation* 1997; 95: 2473-5.
 71. Evangelista-Masip A, Alonso-Gómez AM, Martín-Durán R, Moreno-Yagiela M, Oliver-Ruiz JM, Rodríguez-Padial L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 663-83.
 72. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso J, Cabadés A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-56.
 73. López-Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno-Zamora H, Coma-Canella I, Lidón-Corbi RM, Cequier-Fillat A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-50.
 74. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S184-99.
 75. Rabelink TJ, Triun G, De Jaegere P. Treatment of coronary artery disease in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 117-21.

76. Vlieststra RE, Nunn CM, Narvarte J, Brown KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996; 132: 1049-50.
77. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.
78. Christiansen S, Klaus M, Philip T, Reide-meister C. Cardiac surgery in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 1997; 48: 246-52.
79. Rostand S, Kirk K, Rutski E, Pacifico A. Results of coronary artery bypass grafting in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 266-70.
80. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) *Circulation* 1997; 96: 1761-9.
81. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; 56: 324-32.
82. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S142-56.
83. Wanner C. Importance of hyperlipidemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): S92-6.
84. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-602.
85. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinaemia. Relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401-10.
86. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increase rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-15.
87. Fathi R, Isbel N, Short L, Haluska B, Jonhson D, Marwick TH. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 45-52.
88. Wanner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T. Lipids changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl 4): S76-80.
89. Keane WF, Brenner BM, Mazzu A, Agro A. The CHORUS (Cerivastatin in Heart Outcomes in Renal Disease: Understanding Survival) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 2): S48-53.
90. Matoba K, Mune M, Yamada Y, OTAN H, Ankara K, Yukawa S, et al. Lowering effect of probucol on proteinuria in hyperlipidemic patients with chronic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 31: 1131-5.
91. Haas M, Kerjaschki D, Mayer G. Lipid-lowering therapy in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 71): S110-2.
92. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
93. Yukawa S, Mune M, Yamada Y, Otani H, Kishino M, Tone Y. Ongoing clinical trails of lipid reduction therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 71): S141-3.
94. Kasiske BL. Management of lipid abnormalities in patients with renal disease. In Mitch WE, Klahr, eds. *Handbook of nutrition and the kidney*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 123-43.
95. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2003; 106: 3143-421.