

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en hipertensión arterial, diabetes y nefropatía

Rafael Marín, Rafael Álvarez-Navascués y Francisco Fernández-Vega

Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II ha demostrado su efectividad en hipertensos con y sin enfermedad cardiovascular previa. También en normotensos con alto riesgo vascular. Como además tienen efecto antiproteinúrico, se estima que estos agentes deben ocupar el primer escalón terapéutico en los pacientes con nefropatía diabética incipiente o establecida. Asimismo son agentes de primera línea en los casos de nefropatía no diabética con proteinuria > 0,5 g/24 h.

Los estudios comparativos entre inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II parecen mostrar una efectividad similar, con mejor tolerabilidad de estos últimos. En pacientes con nefropatía, la combinación de ambos agentes muestra una mayor capacidad antiproteinúrica que la monoterapia, aunque se desconoce si este efecto es independiente de una mayor reducción de la presión arterial.

Palabras clave: *Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II. Nefropatía diabética. Nefropatía no diabética. Renoprotección.*

Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Arterial Hypertension, Diabetes and Nephropathy

Blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists has proved effective in hypertensive individuals with or without cardiovascular disease and also in normotensive individuals at a high cardiovascular risk. Moreover, due to their additional antiproteinuric effects, these drugs could also provide first-line therapy for patients with incipient or established diabetic nephropathy. Similarly, they could be the drugs of first choice in patients with non-diabetic nephropathy and a 24-hour urinary protein excretion >0.5 g. Comparative studies of ACE inhibitors and angiotensin-II type-1 receptor antagonists have shown that they appear to have a similar efficacy though the latter drugs are better tolerated. In patients with nephropathy, combinations of these two classes of drug have been found to have a greater antiproteinuric effect than monotherapy. However, it is not known whether this effect is independent of the greater reduction in blood pressure.

Key words: *Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Angiotensin-II type-1 receptor antagonists. Diabetic nephropathy. Nondiabetic nephropathy. Nephroprotection.*

INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina (SRA) es importante en la regulación de la presión arterial (PA). Tanto los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) como los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II) se han demostrado efectivos en el tratamiento de la hipertensión arte-

rial (HTA)¹. Además, muestran otros beneficios que podrían ser independientes de su efecto antihipertensivo, como se ha verificado en la nefropatía diabética y en la enfermedad renal crónica (ERC) de origen no diabético^{2,3}.

Los IECA fueron incorporados al arsenal terapéutico antihipertensivo al comienzo de la década de los ochenta. El primer agente fue el captopril y lo hizo con una indicación preferente en el tratamiento de la HTA resistente. Posteriormente, se comprobó su utilidad en cualquier estadio de HTA esencial y, junto con otros fármacos de este grupo (enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, etc.), fueron incluidos en el informe de 1988 del Joint National Committee como parte

Correspondencia: Dr. R. Marín.
Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.
Correo electrónico: rmarini@hca.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de receptores tipo I de la angiotensina II.
 ERC: enfermedad renal crónica.
 HTA: hipertensión arterial.
 IC: intervalo de confianza.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
 PA: presión arterial.
 RR: riesgo relativo.
 SRA: sistema renina-angiotensina.

de los escalones terapéuticos de la HTA⁴. Pocos años más tarde, se demostró que captopril era efectivo para diferir la progresión de la enfermedad renal en diabéticos tipo 1 con nefropatía establecida⁵. Desde entonces quedó reconocido el efecto renoprotector de los IECA en este tipo de diabetes.

La adscripción de los ARA-II a la terapéutica antihipertensiva se produjo aproximadamente diez años más tarde. Aunque sus efectos clínicos parecían idénticos a los demostrados con los IECA, su mecanismo de acción no es enteramente igual, pues producen una inhibición más completa de la angiotensina II sin afectar a la convertasa. Esto se tradujo en una menor prevalencia de efectos secundarios, derivados principalmente de la ausencia de tos (un 5-20% con los IECA) y práctica ausencia de angioedema (un 0,1-0,2% con los IECA). Inicialmente, su indicación básica fue la sustitución de un tratamiento con IECA no tolerado a causa de la tos⁶. Sin embargo, en los años siguientes numerosos ensayos clínicos demostraron que los ARA-II tienen una efectividad antihipertensiva similar a la de los IECA⁷ y efectos cardioprotector^{8,9} y renoprotector^{2,10} comparables a los de esos fármacos.

En el presente trabajo se analizan las indicaciones y los posibles efectos adversos de los agentes bloqueadores del SRA en pacientes con HTA esencial, en dia-

béticos hipertensos, con o sin nefropatía establecida secundaria, y en los casos de nefropatía no diabética.

BLOQUEADORES DEL SRA EN LA HTA ESENCIAL

El reciente informe de las sociedades europeas de cardiología e hipertensión ha establecido, al igual que el informe previo del año 2003, que los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo se deben, principalmente, a la reducción de la PA y son en gran parte independientes de los fármacos utilizados¹. Los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II pueden ser útiles para controlar la PA y reducir de forma significativa la morbilidad cardiovascular. Cualquiera de estos fármacos es adecuado para iniciar el tratamiento antihipertensivo. Para obtener un objetivo de control de la PA < 140/90 mmHg, en al menos 2 de cada 3 casos será necesario utilizar combinaciones terapéuticas. La elección de un agente o combinación de agentes deberá tener en cuenta la presencia de lesiones subclínicas de órganos, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o diabetes asociadas, pues para cada uno de estos procesos algunos fármacos pueden tener un perfil de efectos más favorable. Asimismo, se prestará una atención especial a sus posibles efectos secundarios, puesto que son la causa más importante de la falta de adherencia terapéutica. En la tabla 1 se describen las situaciones clínicas que favorecen la prescripción de IECA y ARA-II y en la tabla 2, las contraindicaciones para esos mismos fármacos.

Los IECA son fármacos seguros y ofrecen una prevención cardiovascular primaria similar a la de los fármacos clásicos en HTA esencial y probablemente superior en casos con HTA y diabetes, como luego se verá. Además, han demostrado su efectividad en pacientes hipertensos de edad avanzada y en hipertensos o normotensos de alto riesgo cardiovascular con edad > 55 años¹¹⁻¹⁴. Se han comunicado resultados similares en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cardiopatía isquémica^{15,16}. Esos estudios no

TABLA 1. Situaciones clínicas con indicación preferente para el uso de IECA y ARA-II

IECA	ARA-II
Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca
Disfunción de ventrículo izquierdo	Tras infarto de miocardio
Tras infarto de miocardio	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	Fibrilación auricular
Fibrilación auricular	Nefropatía diabética
Nefropatía diabética	Proteinuria/microalbuminuria
Nefropatía no diabética	Síndrome metabólico
Proteinuria/microalbuminuria	Tos inducida por IECA
Síndrome metabólico	

ARA II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
 Adaptada de Mancia et al¹.

TABLA 2. Contraindicaciones para el uso de IECA o ARA-II

IECA	ARA-II
Embarazo	Embarazo
Edema angioneurótico	Hiperpotasemia (> 5 mEq/l)
Tos con cualquier IECA previo	Estenosis de arteria renal bilateral
Hiperpotasemia (> 5 mEq/l)	
Estenosis de arteria renal bilateral	

ARA II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Adaptada de Mancia et al¹.

fueron comparativos entre dos estrategias antihipertensivas, sino de uso de IECA contra placebo. En los estudios frente a tratamiento activo, la PA fue ligeramente más baja, lo que ha permitido que se mantenga la controversia acerca de si el efecto cardioprotector de los IECA es independiente de su acción antihipertensiva¹⁷. Los IECA forman parte del tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca y tienen una indicación preferente en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, sobre todo en casos de disfunción ventricular¹⁸.

Los ARA-II tienen muchas características comunes con los IECA, con la diferencia de su mejor tolerabilidad^{6,7}. En ensayos recientes han mostrado un papel específico en algunas situaciones. En pacientes con HTA esencial e hipertrofia ventricular, se observó que ofrecían una protección cardiovascular superior al tratamiento con bloqueadores beta, especialmente en casos con diabetes⁶. Este mayor beneficio también se ha observado en pacientes con HTA sistólica aislada y en ancianos^{19,20}. En la insuficiencia cardíaca, los ARA-II ofrecen una eficacia similar a los IECA y la combinación de ambos puede ocasionar un beneficio añadido⁹. En pacientes con disfunción ventricular tras un infarto de miocardio, los ARA-II pueden ser una alternativa de tratamiento²¹.

Muy recientemente se ha publicado un metaanálisis que recoge los estudios que comparan efectividad y tolerabilidad de IECA frente a ARA-II en pacientes con HTA esencial. Matchar et al⁷ seleccionaron 61 estudios clínicos que incluían al menos a 20 pacientes y tenían un tiempo de seguimiento mínimo de 12 semanas. El efecto antihipertensivo a largo plazo fue similar con ambos grupos farmacológicos. No se observaron diferencias en morbilidad cardiovascular, hipertrofia de ventrículo izquierdo, progresión a diabetes o enfermedad renal. Los efectos secundarios con los IECA fueron más pronunciados por la presencia de tos. La conclusión de los autores es que los IECA y los ARA-II tienen una efectividad antihipertensiva similar y los IECA, una peor tolerabilidad. Debe señalarse que el metaanálisis tiene numerosas limitaciones derivadas de la marcada heterogeneidad de los trabajos incluidos. En la mayoría, el número de pacientes analizados fue pequeño y los seguimientos su-

periores a 1 año, la excepción. Este estudio no responde adecuadamente a las preguntas básicas sobre estos dos grupos farmacológicos: ¿son igualmente efectivos IECA y ARA II? y ¿tienen efectos de protección vascular más allá de la reducción de las cifras de PA?

En relación con la efectividad antihipertensiva de la combinación IECA con ARA-II frente a la monoterapia apenas se han publicado estudios. Aunque parecería que hay un pequeño efecto adicional, la comparación no se ha hecho con dosis altas de los monocomponentes. Además, la duración de los estudios ha sido muy breve (6 semanas) y el número de pacientes incluidos, < 100 en todos los casos²². La reciente publicación del estudio ONTARGET ha confirmado estas previsiones. En pacientes con riesgo vascular elevado, la mayoría de ellos hipertensos, el bloqueo dual con ramipril y telmisartán no ocasionó ningún beneficio añadido respecto a los monocomponentes. Por el contrario, hubo una mayor proporción de efectos adversos²³. Con estos datos, no se puede recomendar la combinación de un IECA con un ARA-II en HTA esencial.

BLOQUEADORES DEL SRA EN PACIENTES CON DIABETES

Haremos referencia fundamentalmente a la diabetes mellitus tipo 2, que es 10-20 veces más frecuente que la de tipo 1 y se asocia con HTA en un 70-80% de los casos y con nefropatía en un 30-35% de los pacientes. La concomitancia de HTA y diabetes incrementa notablemente el riesgo cardiovascular y renal. En presencia de nefropatía diabética, el riesgo vascular es todavía mucho más alto. La reducción de la PA tiene un importante efecto de protección cardiovascular y, también aquí, puede ser independiente del fármaco utilizado²⁴. Aunque los datos disponibles en la literatura son escasos, se admite que el beneficio cardiovascular y renal es superior si la PA se reduce a valores < 130/80 mmHg. También, que el tratamiento debe iniciarse cuando la PA está en valores normales altos (130/85 mmHg)^{1,25,26}. El objetivo de prevención de la nefropatía incluye, asimismo, la reducción de la proteinuria en la nefropatía establecida o de la microalbuminuria en la nefropatía incipiente.

TABLA 3. Bloqueo del sistema renina-angiotensina en pacientes con diabetes mellitus. Estudios con IECA, ARA-II y la combinación de ambos

Autor y año	Fármacos	Pacientes	Resultados
Lewis et al ⁵ , 1993	Captopril	DM1 con nefropatía establecida	Retraso en el ritmo de progresión de la IRC
Ravid et al ²⁷ , 1997	Enalapril	DM2 con nefropatía incipiente	Retraso en el ritmo de progresión de la IRC
Ruggenenti et al ²⁸ , 2004	Trandolapril frente a verapamilo	DM2 con normoalbuminuria	Reducción del progreso a microalbuminuria con trandolapril
Parving et al ³⁰ , 2001	Irbesartán	DM2 con nefropatía incipiente	Retraso en la progresión de la nefropatía
Lewis et al ² , 2001	Irbesartán	DM2 con nefropatía establecida	Reducción del riesgo de alcanzar la IRCT
Brenner et al ¹⁰ , 2001	Losartán	DM2 con nefropatía establecida	Reducción del riesgo de alcanzar la IRCT
Viberti et al ³¹ , 2002	Valsartán	DM2 con nefropatía incipiente	Reducción de la EUA
Barnett et al ²⁹ , 2004	Telmisartán frente a enalapril	DM2 con nefropatía incipiente y establecida	Retraso similar en la progresión de la nefropatía
Mogensen et al ³⁴ , 2000	Candesartán + lisinopril	DM2 con nefropatía incipiente	Reducción adicional de la microalbuminuria
Jacobsen et al ³⁵ , 2003	Benazepril + losartán	DM1 con nefropatía establecida	Reducción adicional de la proteinuria
Rossing et al ³⁶ , 2003	Candesartán + IECA	DM2 con nefropatía establecida	Reducción adicional de la proteinuria
Song et al ³⁷ , 2006	Ramipril + candesartán	DM2 con nefropatía establecida	Reducción adicional de la proteinuria y TGFβ ₁

ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; TGFβ: factor beta de crecimiento transformador.

Las evidencias disponibles indican que los IECA, por su efecto antihipertensivo y antiproteinúrico, difieren el deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía establecida⁵. También, que previenen el progreso de nefropatía incipiente a nefropatía establecida en la diabetes mellitus tipo 2²⁷. El estudio BENEDICT (The Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial), realizado en 1.204 diabéticos tipo 2, hipertensos y normoalbuminúricos, demostró que el trandolapril disminuye la incidencia del progreso a microalbuminuria comparado con el verapamilo²⁸. Ese trabajo ha abierto la opción de recomendar los IECA en la prevención primaria de la nefropatía diabética.

En diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía establecida, los estudios se han realizado básicamente con ARA-II y han demostrado que este grupo farmacológico reduce la proteinuria y el ritmo de progresión de la insuficiencia renal, expresado por la duplicación de la cifra de creatinina sérica o la necesidad de diálisis por insuficiencia renal crónica (IRC) terminal^{2,10,29}. Los ARA-II son igualmente efectivos en el tratamiento de la nefropatía incipiente²⁹⁻³¹. Probablemente el efecto sea independiente del grado de control de la PA (tabla 3). El efecto renoprotector de los IECA respecto a los ARA-II ha sido escasamente analizado en pacientes diabéticos³². El estudio Detail (Diabetics Exposed Telmisartan and Enalapril Study Group) comparó la efectividad de telmisartán con la de enalapril en 250 diabéticos tipo 2

con nefropatía incipiente o establecida²⁹. El grado de control de la proteinuria y el retraso en la progresión de la insuficiencia renal fueron similares con ambos fármacos. En otro estudio muy reciente denominado AMADEO (Study compAred telMisartan vs losArtan in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy), telmisartán a la dosis de 80 mg fue más efectivo que losartán (100 mg) para reducir la excreción urinaria de albúmina en 860 pacientes con nefropatía establecida. El seguimiento fue de 1 año y no hubo diferencias significativas en el grado de descenso de la PA³³ (fig. 1). Es verosímil que alguno de los subestudios del ONTARGET²³, de próxima publicación, proporcionarán una importante información adicional, pues el 37% de los pacientes incluidos eran diabéticos.

La combinación de ARA-II con IECA en nefropatía diabética ha sido poco estudiada. En ensayos con escaso número de pacientes y tiempos de seguimiento cortos, se ha comprobado que produce una reducción adicional del grado de proteinuria³⁴⁻³⁷. En la tabla 4 se describen las indicaciones de los bloqueadores del SRA en pacientes con HTA y diabetes^{1,38}.

BLOQUEADORES DEL SRA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA NO DIABÉTICA

Este concepto incluye diferentes tipos de nefropatía. La más frecuente es la nefropatía vascular, que comprende sobre todo a los pacientes con nefrosclerosis y ocasio-

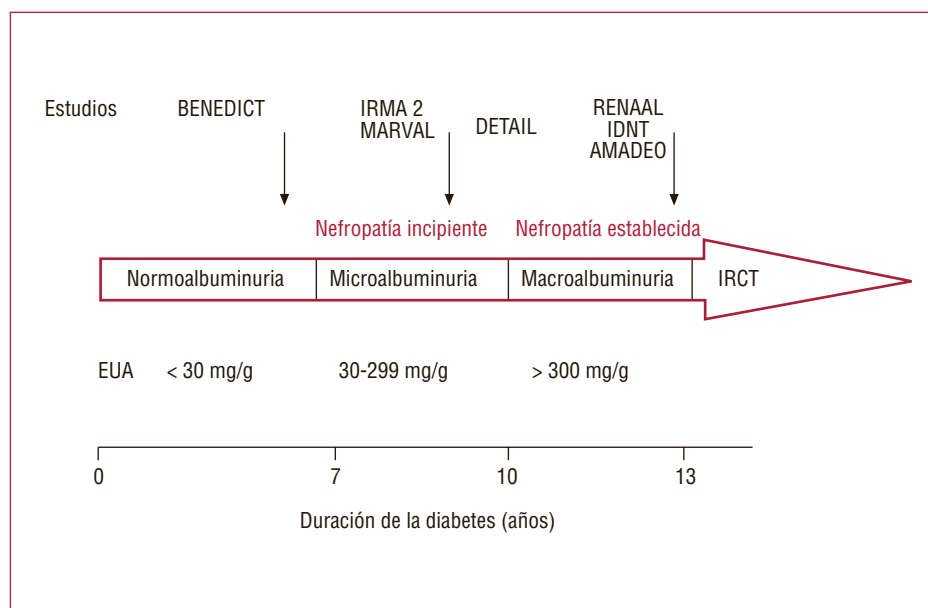


Fig. 1. Diabetes mellitus tipo 2. Estudios más importantes de prevención de la nefropatía en sus diferentes fases evolutivas. IRC: insuficiencia renal crónica terminal. EUA: excreción urinaria de albúmina expresada en mg/g de creatinina en una muestra aislada. BENEDICT²⁸: The Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial; IRMA 2³⁰: The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria; MARVAL³¹: Microalbuminuria Reduction with Valsartan study; DETAIL²⁹: Diabetics Exposed Telmisartan and Enalapril Study Group; RENAAL¹⁰: The Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT²: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; AMADEO³²: Study compared telmisartan (80 mg) vs losartan (100 mg) in hypertensive type-2 Diabetic patients with Overt nephropathy.

TABLA 4. Indicaciones de IECA y ARA-II en pacientes diabéticos con hipertensión o nefropatía

Objetivo: reducción de la PA a menos de 130/80 mmHg y la proteinuria a menos de 0,5 g/24 h. En nefropatía incipiente, hay que disminuir el grado de microalbuminuria o pasar a normoalbuminuria

La terapéutica antihipertensiva podría iniciarse en todos los casos con un IECA o un ARA-II. Los ARA-II serán la alternativa a los IECA (o viceversa) si hay intolerancia a uno de ellos

En la mayoría de los casos serán necesarias las combinaciones terapéuticas. El segundo escalón puede ser un diurético tiazídico o un diurético de asa si el filtrado glomerular estimado es < 50 ml/min/1,73 m². En el tercer escalón terapéutico, la adición de un antagonista del calcio puede ser más efectiva para reducir la PA. La combinación IECA + ARA-II tiene mayor efecto antiproteinúrico

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía establecida, los IECA retrasan la progresión de la insuficiencia renal

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión y normoalbuminuria, los IECA disminuyen la progresión a microalbuminuria

En diabéticos tipo 2 con hipertensión y microalbuminuria (nefropatía incipiente), tanto los IECA como los ARA-II retrasan la progresión a macroalbuminuria

En diabéticos tipo 2 con macroalbuminuria, hipertensión e insuficiencia renal (nefropatía establecida), los ARA-II difieren la progresión a insuficiencia renal terminal

El balance beneficio/riesgo de la combinación IECA + ARA-II ha sido poco estudiado en diabéticos

ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PA: presión arterial.

nalmente a aquellos con nefropatía isquémica. El término nefrosclerosis se aplica a la enfermedad renal que complica la HTA esencial. Hay algunas dudas sobre el efecto del aumento de la PA en la instauración de la lesión renal, pero muy pocas sobre su papel fundamental en la progresión de la insuficiencia renal una vez establecida. Pese a su enorme carga epidemiológica (tras la diabetes, es la principal causa de enfermedad renal terminal), la nefrosclerosis tiene una exigua representación en la literatura médica³⁹. Los otros tipos de nefropatía no diabética, por orden de frecuencia, son las glomerulares (primitivas o secundarias), las túbulo-intersticiales y las enfermedades quísticas hereditarias.

El seguimiento a largo plazo del estudio MDRD (Modification Diet and Renal Disease) puso de manifiesto que la evolución a la enfermedad renal en fase terminal fue menos prevalente en los pacientes con una

PA < 120/80 mmHg que los que tuvieron una PA < 140/90 mmHg. El beneficio para PA más bajas se vio sobre todo en pacientes con proteinuria > 1 g/24 h⁴⁰. Sin embargo, en otros ensayos de pacientes con nefropatía no diabética la asignación aleatoria a esos objetivos no se asoció a una menor progresión de la ERC^{41,42}.

Los estudios de intervención terapéutica sobre las propiedades nefroprotectoras de los agentes antihipertensivos han sido muy numerosos. La mayoría se han llevado a cabo con IECA y algunos con ARA-II^{41,43-51} (tabla 5). Ambos han demostrado su capacidad para reducir la proteinuria y diferir el ritmo de progresión de la IRC. Distintos metaanálisis han confirmado la superioridad de los IECA frente a placebo u otros fármacos no bloqueadores del SRA. En el estudio de Jafar et al³ se analizó el efecto del tratamiento con IECA en 1.860 pacientes con nefropatía no diabética. Tras un segui-

TABLA 5. Principales estudios con IECA, ARA-II y su combinación en pacientes con nefropatía no diabética

Autor y año	Fármacos	Resultados
Hannedouche et al ⁴³ , 1994	Enalapril frente a bloqueadores beta	Mejor supervivencia renal con enalapril
Maschio et al ⁴⁴ , 1996. Estudio AIPRI	Benazepril frente a placebo	Retraso en el ritmo de progresión de la IRC
GISEN Group ⁴⁵ , 1997. Estudio REIN	Ramipril frente a placebo	Retraso en la progresión de la IRC
Agodoa et al ⁴¹ , 2001. Estudio AASK	Ramipril frente a amlodipino frente a metoprolol	Retraso en la progresión a IRC con ramipril en pacientes con proteinuria > 0,3 g/24 h
Marín et al ⁴⁶ , 2001. Estudio ESPIRAL	Fosinopril frente a amlodipino	Mejor supervivencia renal con fosinopril
Hou et al ⁴⁷ , 2006	Benazepril frente a placebo	Reducción del riesgo de alcanzar la IRC terminal
Praga et al ⁴⁸ , 2003. Estudio GLOMERULAAR	Losartán frente a amlodipino	Reducción de la proteinuria
Schmieder et al ⁴⁹ , 2005	Candesartán en dosis muy altas frente a las habituales	Reducción adicional de la proteinuria con dosis altas
Aranda et al ⁶⁰ , 2005	Telmisartán, dosis muy altas frente a las habituales	Reducción adicional de la proteinuria con dosis altas
Ruilope et al ⁴⁹ , 2000	Valsartán + benazepril	Reducción adicional de la proteinuria con la combinación
Luño et al ⁵⁰ , 2002	Lisinopril + candesartán	Reducción adicional de la proteinuria con la combinación
Nakao et al ⁵¹ , 2003. Estudio COOPERATE	Losartán + trandolapril	Retraso en la progresión de la IRC con la combinación

ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

miento de 2,2 años, los IECA disminuyeron en un 31% el riesgo relativo de desarrollar una IRC terminal. Sin embargo, al final del seguimiento hubo una mayor reducción de la PA (4,5/2,3 mmHg) en el grupo adscrito a IECA. Posteriores exámenes de ese mismo estudio han revelado que el nivel óptimo de nefroprotección se obtiene con valores de PA sistólica entre 110 y 130 mmHg y que la renoprotección con los IECA no es significativa cuando la proteinuria es < 0,5 g/24 h^{52,53}.

Los estudios combinando un ARA-II y un IECA han demostrado descensos de la proteinuria de magnitud superior a la monoterapia y, además, en el estudio COOPERATE, un enlentecimiento en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal⁴⁸⁻⁵¹. Excepto en ese estudio⁵¹, la reducción de la PA obtenida con la monoterapia fue sensiblemente inferior, lo que pone en tela de juicio que la efectividad antiproteinúrica del bloqueo dual sea independiente del mejor control de la PA. Además, en dos metaanálisis recientes se verificó que en los pacientes tratados con la combinación se produjo una tasa de interrupción del tratamiento más alta que con la monoterapia^{54,55}. Las causas más importantes fueron la hiperpotasemia y el deterioro agudo de la función renal. Aunque este efecto negativo no ha sido descrito en otros trabajos, se llama la atención sobre la necesidad de realizar nuevos estudios con diseño específico para delimitar riesgos y beneficios de la combinación terapéutica⁵⁶. En este sentido, los recientes resultados del estudio ON-TARGET han demostrado que el bloqueo dual (ramipril y telmisartán) produjo una proporción de alteraciones renales más alta que el ramipril (riesgo relativo [RR] = 1,33; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,22-1,44; $p < 0,001$), sobre todo a expensas del mayor número de casos con hiperpotasemia²³.

No todos los estudios van en la misma dirección. Los resultados de un metaanálisis reciente ofrecen algún margen de duda sobre si la efectividad del bloqueo del SRA es independiente del grado de control de la PA⁵⁷. En el trabajo se incluyeron estudios muy heterogéneos tanto en la etiología de la enfermedad renal como en el grado de insuficiencia renal (creatinina sérica entre 0,76 y 4,4 mg/dl) y de albuminuria (de 7,2 a 3.100 mg/24 h). También en el tamaño muestral o en el tiempo de seguimiento. Es probable que el análisis conjunto de grados de enfermedad renal tan diferentes pueda ocasionar sesgos de alguna importancia, como se hizo patente en el acalorado debate que siguió a su publicación⁵⁸.

En los últimos años, algunos estudios con corto número de pacientes han demostrado que dosis de ARA-II más altas de las utilizadas para el control de la HTA consiguen reducciones adicionales de la proteinuria con una buena tolerabilidad^{59,60}. Para mejorar el nivel de evidencia en este campo, será necesario incrementar el número y la calidad de las investigaciones.

Las recomendaciones sobre la prescripción de bloqueadores del SRA en nefropatía no diabética son similares a las descritas en nefropatía diabética (tabla 4).

BENEFICIOS Y RIESGOS ASOCIADOS AL BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA ERC

El efecto antiproteinúrico, adicional al efecto antihipertensivo, convierte a los bloqueadores del SRA en fármacos de prescripción obligada en pacientes con ERC. Ningún otro agente antihipertensivo tiene un efecto antiproteinúrico bien demostrado. Aunque sea

TABLA 6. Beneficios y riesgos de la prescripción de IECA y ARA-II en pacientes con nefropatía diabética y no diabética

En pacientes con nefropatía diabética, en el primer escalón de la terapéutica debería incluirse un IECA o un ARA-II
En pacientes con nefropatía no diabética, en el primer escalón de la terapéutica debería incluirse un IECA o un ARA-II siempre que la proteinuria sea 0,5 g/24 h
Tras el inicio del tratamiento, en los pacientes con creatinina sérica > 1,2 mg/dl en mujeres o > 1,4 mg/dl en varones (o filtrado glomerular estimado < 45-60 ml/min/1,73 m ²), debe solicitarse, transcurridas 1-2 semanas, determinaciones de creatinina y potasio séricos. También se debe solicitarlas con cada incremento de dosis
Suspender la medicación si el potasio sérico es > 5,6 mEq/l. En pacientes con insuficiencia renal crónica y seguimiento muy estricto, puede incrementarse la dosis de diurético de asa y establecer el umbral en 6 mEq/l ⁶³
Se debe suspender la medicación si aumenta la cifra de creatinina un 30-35% sobre el valor basal
Se debe suspender la medicación en situaciones de depleción de volumen (vómitos, diarrea, sepsis grave, etc.)
Los efectos adversos de los IECA y los ARA-II (o de su combinación) son menos frecuentes en pacientes jóvenes con nefropatía glomerular o diabética y función renal normal. Son más frecuentes con la combinación terapéutica y, sobre todo, en caso de insuficiencia renal, diabetes o edad avanzada y en pacientes con aterosclerosis generalizada que pueden tener estenosis de arteria renal bilateral concomitante
El uso concomitante de suplementos de potasio y diuréticos retenedores de potasio incrementa el riesgo de hiperpotasemia. La prescripción simultánea con antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la COX-2 aumenta el riesgo de deterioro de la función renal y de hiperpotasemia

ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; COX: ciclooxigenasa.

una variable intermedia, la proteinuria es, tras el control de la PA, el marcador de riesgo más importante en la progresión de la enfermedad renal. Otros dos hechos justifican su lugar preeminente en este tipo de pacientes. Primero, que la microalbuminuria y la proteinuria son también marcadores independientes de riesgo cardiovascular^{2,10,19}, y segundo, que los IECA y los ARA-II han mostrado un beneficio añadido en pacientes con alto riesgo cardiovascular^{14,21}. En las guías publicadas en los últimos años se reconoce que, en pacientes con nefropatía diabética y no diabética, el tratamiento con un agente bloqueador del SRA debe ocupar el primer escalón terapéutico^{1,38,61,62}. Algunas revisiones recientes han puesto un gran énfasis en la necesidad de que todos los pacientes con ERC incluyan en su terapéutica este tipo de fármacos⁶³. En nuestro país la prescripción de IECA y ARA-II en pacientes con enfermedad renal diabética o no diabética alcanza el 76% de los casos⁶⁴.

El bloqueo del SRA en pacientes con función renal normal no suele acompañarse de cambios en los valores plasmáticos de creatinina. En enfermos con insuficiencia renal puede observarse un aumento en dichos valores en las primeras 2 semanas del tratamiento. Tal elevación suele estabilizarse a las 4-8 semanas^{63,65}. Si la creatinina plasmática se incrementa un valor > 30-35% sobre los basales, es necesario suspender el tratamiento y descartar situaciones de hipovolemia, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos (tabla 6).

La incidencia de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre el 0,1 y el 6%, pero en los casos con ERC avanzada puede oscilar entre el 5 y el 50%. Las situaciones de depleción de volumen y el uso de diuréticos ahorradores de potasio y de antiinflamatorios no esteroideos incrementan el

riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los ancianos. La combinación de IECA y ARA-II incrementa el riesgo de hiperpotasemia^{23,54,55}, aunque no todos los estudios llegan a esa conclusión⁵⁶. El seguimiento de algunas recomendaciones sencillas puede evitar la mayoría de los efectos adversos (tabla 6).

CONCLUSIONES

El bloqueo del SRA con IECA y/o ARA-II permite añadir a su efecto reductor de la PA una capacidad antiproteinúrica que no poseen los demás fármacos antihipertensivos. Además, el bloqueo del SRA disminuye la morbimortalidad cardiovascular en enfermos en alto riesgo, entre los que se incluyen los pacientes con ERC⁶⁶. Los IECA y los ARA-II deben ocupar el primer escalón en el manejo terapéutico de los casos de nefropatía diabética y no diabética. Son necesarios más estudios para verificar si el efecto renoprotector de la combinación de IECA y ARA-II es más importante que la monoterapia a dosis adecuadas, y también si es independiente del grado de control de la PA. Asimismo necesitamos delimitar la tolerabilidad de esta combinación, pues al menos en pacientes con alto riesgo cardiovascular no parece recomendable²³. En relación con el estudio ONTARGET²³, la próxima publicación de los datos del 13% de pacientes con microalbuminuria basal permitirá ampliar la información sobre este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
 3. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;35:73-87.
 4. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1988;148:1023-38.
 5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
 6. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637-45.
 7. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16-29.
 8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
 9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
 10. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
 11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasen A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
 12. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
 13. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
 14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 15. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
 16. Fox KM. Efficacy on perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
 17. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction — may they rest in PEACE? *N Engl J Med*. 2004;351:2115-7.
 18. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
 19. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288:1491-8.
 20. Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
 21. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
 22. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systemic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005;45:880-6.
 23. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
 24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-9.
 25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
 26. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086-97.
 27. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996;156:286-9.
 28. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
 29. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
 30. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
 31. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8.
 32. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systemic review. *BMJ*. 2004;329:828-38.
 33. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;74:364-9.
 34. Mogensen CE, Neldman S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of

- renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes mellitus: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440-4.
35. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:992-9.
36. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care*. 2003;26:2268-74.
37. Song JH, Cha SH, Lee HJ, Lee SW, Park GH, Lee SW, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF- β in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:683-9.
38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S1-54.
39. Marín R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, Alvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int*. 2005;68 Suppl 99:S52-6.
40. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2426-39.
41. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719-28.
42. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:939-46.
43. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, El Esper N, Fournier A, Godin M, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*. 1994;309:833-7.
44. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:939-45.
45. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857-63.
46. Marín R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Díez J, on behalf of the investigators of the ESPIRAL study. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001;19:1871-6.
47. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354:131-40.
48. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J, et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1806-13.
49. Ruilope LM, Aldigier J, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertens*. 2000;18:89-95.
50. Luño J, Barrio V, Goicoechea MA, González C, García de Vinuesa S, Gómez F, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int*. 2002;62 Suppl 82:S47-52.
51. 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.
52. 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: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52.
53. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, De Jong PE, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1959-65.
54. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30-48.
55. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1930-6.
56. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:8-20.
57. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
58. Rossing P, Parving HH, De Zeeuw D. Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy —fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2354-7.
59. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3038-45.
60. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, López V, et al. Long term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1074-9.
61. K/DOQI clinical practice. Guidelines on hypertension and antihypertensives agents in chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. 2004;43 Suppl 1:S1-290.
62. Marín R, Gorostidi M, Goicoechea MA. Riñón y enfermedad cardiovascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:S1-235.
63. Hirsh S. Preventing end-stage renal disease: flexible strategies to overcome obstacles. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:473-80.
64. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006;24:395-402.
65. Segura J. Riñón y enfermedad cardiovascular. Bloqueo del sistema renina angiotensina. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:S101-12.
66. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.