

# REPERCUSION DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO SOBRE LA PROGRESION DE LA IRC

*Dr Luis Garcés.*

Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Nefrología.

## INTRODUCCION

Según el VI Informe del JNC, la Hipertensión arterial (HTA) se define como una TA sistólica de 140 mmHg o superior y una TA diastólica de 90 mmHg o superior, teniendo como objetivo el tratamiento antihipertensivo la reducción del riesgo cardiovascular y la consiguiente morbi-mortalidad asociada. Afecta a un 20-25% de la población occidental.

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar en dos apartados:

Factores modificables:

- Hipertensión arterial.
- Hiperlipemia.
- Tabaquismo.
- Diabetes.

Factores no modificables:

- Edad superior a 60 años.
- Sexo: Varones y mujeres postmenopáusicas.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en edad inferior a 60 años.

El riñón puede ser el causante de la HTA (La HTAnefrógena es la causa más frecuente de HTA secundaria: 5%) y ser organo diana que sufre la repercusión de la HTA sistémica (Nefrosclerosis benigna y maligna).

La Nefrosclerosis, es el conjunto de lesiones anatomopatológicas, en los riñones de pacientes con HTA esencial.

- En la Nefrosclerosis benigna, los riñones están reducidos de tamaño, de contorno irregular, con hialinización de la pared de las arterias preglomerulares (aferentes), interlobulares y arcuatas, con proliferación celular y engrosamiento de la pared vascular.

Clínicamente se manifiesta por microalbumina (30-300 mg/24 horas), proteinuria leve-moderada e hiperuricemia.

- En la Nefrosclerosis maligna, al aparece necrosis fibrinoide de la pared del vaso, proliferación severa de las células endoteliales y musculares de la pared vascular, con severo estrechamiento de la luz e incluso trombosis de pequeñas y grandes arterias. Clínicamente se manifiesta por IRC acelerada y anemia hemolítica microangiopática.

Marcadores precoces de Nefrosclerosis en pacientes hipertensos:

- Hiperuricemia.
- Hiperfiltración glomerular.
- Bajo peso al nacer.
- Microalbuminuria (30-300 mg/24 horas).
- Genotipo DD del gen de la ECA.

Una reducción de la cantidad de glomérulos activos, por enfermedad renal o ablación quirúrgica, produce una hipertrofia compensadora de las nefronas restantes, con aumento de la presión capilar intraglomerular, y adaptaciones hemodinámicas que inducen cambios en las

células, como microtrombosis, expansión mesangial y depósitos hialinos subendoteliales (Glomerulosclerosis segmentaria focal o global),

Los numerosos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la HTA, han evidenciado una notable reducción de la morbimortalidad por ACV, insuficiencia cardíaca y emergencias hipertensivas, siendo menor el beneficio en la cardiopatía coronaria. A pesar del avance en el control tensional, la Nefropatía Diabética y las Nefropatías Vasculares, siguen incrementando la prevalencia de IRC terminal (IRCT) en la población occidental.

G.A. Perera realizó un seguimiento de 500 pacientes hipertensos no tratados (Hypertensive vascular disease: description and natural history. J. Chron. Dis. 1955), es el único estudio que pone de manifiesto la evolución de la HTA, en una época en que no se disponía de tratamiento eficaz. El resultado sobre la repercusión renal de la HTA esencial, dejada a su libre evolución, fue el siguiente:

- Evolución a Nefroangiosclerosis maligna: 7%.
- Proteinuria de diversa intensidad: 42%.
- IRC terminal: 18%.

El estudio referido y los resultados obtenidos en los ensayos de intervención con diferentes fármacos, ponen de manifiesto una falta de uniformidad en la repercusión renal de la enfermedad hipertensiva, de lo que se deduce que:

- Se trata de un síndrome de etiología multifactorial y mecanismo patogénico diverso.
- Los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos, no ofrecen la misma protección sobre la función renal y la evolución de la IRC establecida.

## **REPERCUSIÓN DE LA HTA SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA IRC**

La progresión de la insuficiencia renal crónica, habitualmente es debida a factores secundarios, independientes de la nefropatía causal.

La velocidad de la progresión de la IRC a su fase terminal, viene determinada los siguientes factores:

- Etiología de la insuficiencia renal (actividad persistente, reducción nefronal importante).
- Factores hemodinámicos:
  - Hipertensión arterial sistémica.
  - Hiperfiltración glomerular (Reserva renal funcionante).
- Otros factores secundarios:
  - Proteinuria severa.
  - Dieta hiperprotéica.
  - Alteraciones metabólicas: Acidosis, hiperfosfatemia, lípidos plasmáticos.
  - Obstrucción. Depósitos de calcio, urato. Infección.
  - Tabaquismo.
  - Niveles de glucemia en la Diabetes.
  - Embarazo.
  - Fármacos: Corticoides, vasodilatadores, nefrotóxicos, AINEs.
  - Raza. Sexo.

Predictores clínicos de progresión de la IRC (MDRD study).

- Hipertensión arterial mal controlada.
- Proteinuria severa.
- Niveles séricos bajos de Transferrina.
- Niveles séricos bajos de HDL-Colesterol.
- Raza negra. Enfermedad poliquística.

La evolución de la lesión renal está más relacionada con la presión de perfusión intraglomerular y la hipertrofia glomerular, que con la presión arterial sistémica.

- El incremento de la presión intraglomerular puede deberse a:
  - Mecanismo compensadora la pérdida nefronal.
  - Adaptación a la disminución de la permeabilidad glomerular.
  - Vasodilatación de la arteria aferente.
- La hipertrofia e hiperplasia glomerular se atribuyen a: Lesión endotelial.
  - Depósitos hialinos subepiteliales.
  - Proliferación mesangial con secreción de citoquinas (GF).
- Adicionalmente se produce una afectación túbulo-intersticial secundaria.

## **RENOPROTECCION CON FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS**

El concepto de RENOPROTECCIÓN en pacientes con IRC progresiva incluye los siguientes factores:

- Control de la HTA.
- Control de los FACTORES DE RIESGO asociados (Diabetes, dislipemia, tabaquismo y obesidad).
- Prevenir o revertir el DAÑO CARDIOVASCULAR. Restricción protéica.
- Control metabólico.
- Actuación sobre la PROTEINURIA, HIPERFILTRACIÓN y PROLIFERACIÓN MESANGIAL GLOMERULAR.

Los resultados de una serie de estudios, han puesto de manifiesto un deterioro progresivo de la función renal, en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, tratados y controlados con los fármacos antihipertensivos tradicionales (diuréticos y beta-bloqueantes), lo que lleva a pensar que, el control de la HTA es necesario para reducir el riesgo cardiovascular, pero no es suficiente para detener la progresión de la insuficiencia renal.

- El VI informe del JNC (1997), aconseja como tratamiento farmacológico inicial, en pacientes hipertensos, los diuréticos y beta-bloqueantes, debido a su eficacia demostrada en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular; no obstante, en el capítulo de Situaciones y Poblaciones Especiales, basandose en los estudios MRFIT y MDRD, se aconseja un control más estricto de las cifras tensionales (130/75) o inferior(125/75) en los pacientes con proteinuria superior a 1 gr/24 horas, con los fármacos que sean necesarios, resaltando los buenos resultados conseguidos con los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA) en los pacientes con Diabetes tipo 2 y en los que presentan nefropatías con proteinuria superior a 1 gr/24 horas o Insuficiencia Renal.

En la IRC avanzada, junto con la restricción de Na en la dieta, se aconseja un IECA asociado a un Diurético de Asa, para controlar la HTA causada por la retención de Na causada por la insuficiencia renal, debiendo utilizarse con precaución si hay tendencia a la hiperpotasemia.

En los pacientes con Nefropatía Diabética, la primera indicación son los IECA, así como los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II) en caso de contraindicación o intolerancia de los anteriores.

El reciente informe conjunto de la OMS-Sociedad Internacional de Hipertensión (1999), resalta el papel de la HTA como factor determinante de la progresión de la nefropatía, poniendo de manifiesto que la nefropatía diabética, la nefropatía hipertensiva y la glomerulonefritis primaria, son las tres causas más importantes de IRCT en el mundo, mencionando el posible efecto beneficioso de los IECA sobre la progresión de la IRC en las nefropatías. Se ha demostrado que los IECA enlentecen la progresión de la enfermedad microvascular en la Diabetes tipo I (nefropatía y retinopatía diabéticas).

## **VALORACION DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE LA PROTEINURIA Y PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA RENAL, EN ESTUDIOS**

## EXPERIMENTALES Y CLÍNICOS

- **Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA).**

Reducen la proteinuria en un 35-40%, en nefropatías parenquimatosas y nefropatía diabética, otros antihipertensivos son menos eficaces, con reducción proteica preferencial en la nefropatía diabética (24%) que en otras nefropatías (12%), a igual control tensional.

El efecto está relacionado con la disminución de la presión hidrostática intraglomerular, al dilatar con más intensidad la arteriola eferente que la aferente y efecto antiproliferativo mesangial, junto a un mejor control de la HTA.

Los IECAs reducen la proteinuria y disminuyen la velocidad de descenso del filtrado glomerular hasta un grado superior al esperado por la simple reducción de las cifras tensionales.

Su efecto anfliproteinúrico se potencia con dieta hiposódica o asociando Diuréticos de Asa.

En contra de los resultados experimentales, en que se demostró que el tratamiento eficaz evitaba e incluso revertía la lesión renal, los estudios clínicos indican que una vez sobrepasado un dintel (CCr 50 ml/mto), el deterioro renal evoluciona a IRCT, el tratamiento sólo retrasa la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.

Recientemente se ha comunicado que, en la Nefropatía Diabética avanzada, se ha logrado detener la progresión de la insuficiencia renal e incluso demostrado mejoría histológica (biopsias secuenciales), tras 8 años de tratamiento eficaz con IECA.

Los ensayos clínicos en que se ha utilizado tratamiento combinado de IECA con Calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem), se ha mostrado más eficaz como nefroprotector (proteinuria y nefrosclerosis con IRC progresiva), que cada uno de ellos por separado.

- **Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II).**

Se ha demostrado que los ARA II ejercen efectos nefroprotectores comparables a los de los IECAs, en varios modelos experimentales de HTA con Insuficiencia renal, aunque su efecto anti proteinúrico es menor.

Actualmente está realizándose el estudio RENAAL para valorar su efecto sobre la insuficiencia renal en la Diabetes tipo II. Los estudios realizados sobre la evolución en la IRC por nefropatías no diabéticas, son favorables, pero no concluyentes.

- **Calcioantagonistas (ACa).**

Los datos experimentales son dispares, siendo atribuido el hecho a la diversidad de subgrupos y su diferente mecanismo de acción sobre la evolución a la glomerulosclerosis.

Dentro del grupo dihidropiridinas, nifedipino, felodipino y nisoldipino, mostraron efecto nefroprotector sobre la progresión de la IRC, preferentemente en pacientes con HTA sal sensible, en comparación con la medicación estándar (diuréticos ...), aunque no hubo efecto reductor sobre la proteinuria, lo cual puede ser negativo sobre la función renal a largo plazo.

El efecto vasodilatador preferencial sobre la arteriola aferente de este subgrupo, hace que aumente la presión hidrostática glomerular, su nefroprotección puede ser explicada por el efecto antiproliferativo sobre las células mesangiales, independiente del control tensional adecuado.

Los otros subgrupos (verapamil y diltiazem), tienen efecto vasodilatador preferencial sobre la arteriola eferente, aunque menos potente que los IECAs, por lo que confieren mayor nefroprotección que las dihidropiridinas.

Estudios experimentales y clínicos, han demostrado efecto aditivo, al combinar verapamil o diltiazem con IECAs, reduciendo la proteinuria e incidiendo beneficiosamente sobre la evolución de la IRC en pacientes con nefropatía diabética y otro tipo de nefropatías.

- **Diuréticos.**

En contraposición a la restricción de sodio, el tratamiento diurético con Tiazidas no ha evidenciado efecto nefroprotector en estudios experimentales, controlando la presión arterial, sin efecto sobre la progresión de la proteinuria y la uremia.

En los escasos estudios clínicos, el tratamiento diurético no es beneficioso en pacientes con nefropatías, pudiendo acelerar la progresión de la IRC y proteinuria, al aumentar la fracción de filtración, por reducción de la resistencia en a. aferente y producir vasoconstricción en la eferente.

- **Beta - bloqueantes.**

La mayoría de los escasos informes indican que la monoterapia con Beta-bloqueante no ha sido eficaz en frenar la evolución de la nefrosclerosis.

La combinación de Diurético y Beta-bloqueante, redujo la proteinuria en un estudio, pero no tuvo repercusión favorable sobre el deterioro de la función renal en pacientes con IRC leve.

- **Miscelánea.**

En el resto de grupos de fármacos antihipertensivos, los estudios sobre nefroprotección son escasos, ya que habitualmente no se utilizan en monoterapia.

Los Bloqueantes alfa-1 postsinápticos tienen efecto neutro sobre el filtrado glomerular, habiéndose comunicado disminución de la proteinuria y efecto beneficioso sobre la hipertrigliceridemia y HDL-Colesterol, lo cual incide sobre la velocidad de progresión de la IRC.

Los Simpaticolíticos centrales (Metildopa, cionidina, guanfacina) tienen escasa acción antiproteinúrica.

La triple terapia (Diurético- Hidralazina-Reserpina), no previno la lesión renal en humanos (estudio de la Veterans Administration), a pesar de haber sido efectiva en modelos experimentales. La combinación Diurético-Minoxidil retrasó el deterioro de la función renal en pacientes con IRC.

## **CONCLUSIONES**

- El control adecuado de la HTA sistémica en cifras inferiores a las consideradas normales, independientemente del fármaco utilizado, ejerce acción nefroprotectora.

- Algunos fármacos antihipertensivos, especialmente los IECA, Calcioantagonistas no dihidropiridínicos y ARA II, tienen superior efecto nefroprotector, independientemente del control tensional, por su acción sobre la hemodinámica glomerular y proliferación mesangial.

El tratamiento con estos fármacos, en monoterapia o asociados, estará especialmente indicado en cualquier estadio de la IRC, pudiéndose añadir un Diurético de Asa si la sobrecarga de volumen lo requiere.

- Otros fármacos antihipertensivos, aunque en menor grado, también tienen efecto nefroprotector, debido a sus efectos antiproliferativos, sobre el metabolismo lipídico o inhibiendo la secreción de Renina al suprimir el estímulo del SNV Simpático.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med. 1997; 157:2413-2446.
2. 1999, World Health Organization - International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens. 1999; 17:151-183.

3. F C Luft, E Mervaala, D N Müller and al. Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Hypertension*. 1999; 33:212-218.
4. M Praga, E Morales, J C Herrero et al. Disminución de la masa renal funcionante y proteinuria. *Nefrología* 1998J8: S 17-S22.
5. C. Guijarro y ZA Massy. La hiperlipemia como factor patogénico en la insuficiencia renal progresiva. *Nefrología* 1998; 18: S23-S29.
6. M Ruiz Ortega, D Gómez Garre et al. El sistema renina angiotensina en la enfermedad renal progresiva. *Nefrología* 1998; 18: S30-S36.
7. H G Rennke, S Anderson and B M Brenner. The progression of Renal disease: Structural and Functional Correlations. *Renal pathology*, C Craig and B M Brenner ed.; Lippincott, Philadelph.. 1994:116139.
8. S Klahr, A S Levey, G J Beck and et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994;330: 877.
9. L G Hunsicker, S Adier, A caggiula et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997; 51:1908-1919.
10. A Bataineh and L Rajj. Salt sensitivity and cardiovascular risk. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 1999; 8:199-203.
11. H Yoshida, T Mitarai, T Kawamura and al. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest*. 1995; 96:2162-2169.
12. G G van Essen, P I Rensma, D de Zeeuw and al. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet*. 1996;347(8994):94-95.
13. J L Rodicio, C Campo and L M Ruilope. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int*. 1998;54:S 51 -S 54.
14. P C Brazy and J F Fitzwilliam. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int*. 1999Q37(4):1113-1119.
15. P Zucchelli and A Zuccalá. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int*. 1998;54: S 55-S 59.
16. R T Gansevoort, W J Sluiter and al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol dial Transplant*. 1995J0 (11):1963-1974.
17. O González-Albarrán, R García Robles and L M Ruilope. Therapeutic implications and new perspectives for essential hypertension and renal damage. *Kidney Int*. 1998;54:S 46-S 50.
18. L D Dworkin, J A Berstein, M Parker and al. Calcium antagonist and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanism. *Kidney Int*. 1993;43(4):808-814.
19. M E Rosenberg and T H Hostetter. Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: angiotensin-converting enzyme inhibitor versus alpha 1 -antagonist. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18(4):472-482.
20. The GISEN Group. 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*. 1. 1997;349(9069):1857-1863.
21. A J Apperloo, D de Zeeuw, H E Sluiter and P E de Jong. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ*. 1991;303(6806):821-824.
22. I Giatras, J Lau and A S Levey. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting Enzyme inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997J27(5):337-345.

23. R Toto, P Schultz, L Raij and al. Eficacia y tolerabilidad del losartan en pacientes hipertensos con insuficiencia renal. *Hypertension* 1998;31:684-691.
24. M Martínez Maldonado. Hypertension in end-stage renal disease. *Kiney Int.* 1998;54:S 67-S72.
25. P Ruggementi, A Perma and al. Renal function and requeriment for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *GISEN . Lancet.* 1998; 352(9136):1252-1256.
26. P Zuccheli, A Zuccalá and R Gaggi. Comparison of the effects of ACE inhibitors and calcium channel blockers on the progression of renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: S 46-S 51.
27. C Zoja, R Donadelli, D Coma et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II: Evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Am J Kidney Dis.* 1997;29: 254.