

Artículo de Revisión

“¿Qué necesita saber el cardiólogo sobre los riñones en la hipertensión arterial?”

“¿What does a cardiologist needs to know about kidneys in arterial hypertension?”

Pablo M Jiménez, Marcelo Orías

Universidad Católica de Cuyo, Mendoza

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 15 de enero de 2016

Aceptado el 21 de enero de 2016

Online el 22 de mayo de 2016

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Enfermedad renal

Filtrado glomerular

Micro albuminuria

Riesgo cardiovascular

Keywords:

Renal disease

Glomerular filtration rate

Microalbuminuria

RESÚMEN

Enfermedad cardiovascular (EC), hipertensión arterial (HTA) y enfermedad renal crónica (ERC) representan un circuito de lesiones cuya coexistencia es muy frecuente. El riñón controla mecanismos críticos en la regulación de la presión arterial y su alteración está consistentemente asociada al desarrollo de HTA y EC acelerada. Debido a que la función renal depende de un endotelio diferenciado, es esperable que la presencia de hipertensión e inflamación endotelial originen injuria renal. La severidad de esta injuria agrava el riesgo de enfermedad cardiovascular y su diagnóstico en el contexto de hipertensión representa un factor de riesgo independiente para morbilidad. Por esto la determinación del filtrado glomerular (FG), clasificación y seguimiento de la enfermedad renal debe realizarse en forma sistemática en pacientes con hipertensión. Los algoritmos MDRD-4 y CKD-EPI, basados en creatinina plasmática y datos clínicos, representan la manera más aceptada de estimar FG y fundamentar decisiones clínicas y terapéuticas. La detección de microalbuminuria (MA) indica lesión renal precoz, y aumento del riesgo cardiovascular en forma proporcional a la magnitud de la albuminuria. La suma de reducción de FG y la presencia de albuminuria generarían un riesgo sumatorio de padecer enfermedad cardiovascular. Esta revisión aborda sucintamente estos puntos con el objeto de familiarizar al cardiólogo con la evaluación de la función renal, adecuación terapéutica y monitoreo de complicaciones.

“¿What does a cardiologist needs to know about kidneys in arterial hypertension?”

ABSTRACT

Cardiovascular disease, arterial hypertension, and renal insufficiency represent lesions that coexist frequently. The kidney controls critical mechanisms that regulate the arterial pressure and its alteration is consistently associated to the development of hypertension and accelerated cardiovascular disease. Due to the fact that renal function depends on the differentiated endothelium, it is logical to expect that the presence of hypertension and endothelial inflammation can cause renal injury. The severity of this injury increases the risk of cardiovascular disease and its diagnosis, in the context of hypertension, represents an independent risk factor for the morbimortality. This is why glomerular filtration rate determination, classification and monitoring of renal disease must be executed in a systematic way in hypertensive patients. Calculations based on plasmatic creatinine and clinical data, such as MDRD-4 and CKD-EPI represent the most accepted formulas to estimate glomerular filtration rate. The detection of microalbuminuria indicates an early lesion and cardiovascular risk increase. The addition of glomerular filtration rate reduction and the presence of albuminuria, indicates a higher risk of cardiovascular disease. This review succinctly addresses these points in order to familiarize the general cardiologist with renal function evaluation and the early detection of renal disease.

Fisiología renal en el control de la presión arterial

Fisiología de Filtrado Glomerular

La función renal está estrechamente ligada al control de la presión arterial por su rol fundamental en el mantenimiento del balance hidrosalino y también por su intervención en vías metabólicas vinculadas a la fisiopatología vascular¹. Numerosos modelos experimentales animales, formas monogénicas de HTA en humanos y observaciones en trasplante renal, sostienen que el riñón es fundamental en el desarrollo y sobre todo en el mantenimiento de la hipertensión arterial²⁻³.

Los riñones están constituidos por 2 millones de nefronas. Cada nefrona está conformada por un glomérulo (estructura predominantemente vascular) y túbulos adyacentes (predominantemente epiteliales). Los diferentes segmentos de la nefrona se mantienen en estrecho contacto funcional a través de mecanismos vasculares, neurogenos y endocrinos. La afectación de alguna de estas estructuras determina la disfunción de todo el nefrona.

El principio del funcionamiento renal es el filtrado de la sangre a través de la barrera selectiva del capilar glomerular. La intensidad de la filtración se mantiene constante mediante mecanismos vasculares (la diferencia de diámetro entre las arteriolas aferentes y eferentes), la permeabilidad del capilar glomerular y la presión que ejerce el tejido circundante sobre el glomérulo. La reducción del número de nefronas por lesión o injuria conduce a la reducción de FG y a la ocurrencia de insuficiencia renal. La alteración de la barrera de filtración con procesos inflamatorios, degenerativos o de depósito pueden inducir la aparición de albumina en la orina. Ambos procesos pueden ocurrir en forma aislada o concurrente.

En condiciones fisiológicas, el volumen del líquido extracelular (LEC) es un determinante mayor de la presión arterial y su volumen es regulado por los riñones. La alteración en la regulación del LEC es uno de los mecanismos más importantes postulados en la génesis de la hipertensión arterial. Una de las principales vías de mantenimiento del LEC y de la presión arterial a largo plazo es la natriuresis por presión. Brevemente, este mecanismo se activa cuando aumentos de volumen del LEC inducen la distensión de la arteria renal, inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Esto se acompaña de una miríada de fenómenos endócrinos (inhibición de sistema renina angiotensina, reducción de tono simpático, reducción de aldosterona) y parácrinos (internalización de canales de sodio) permitiendo una mayor excreción de sodio para cualquier nivel de presión arterial, previniendo así la expansión del LEC y el aumento de presión arterial. Alteraciones en este mecanismo de regulación se postulan como las principales vías de generación y mantenimiento de la hipertensión⁴⁻⁵. La reducción del FG y la proteinuria producen alteraciones en la capacidad de control del LEC, conduciendo al desarrollo de hipertensión⁶.

Estimación de la función renal

La identificación, clasificación y seguimiento de la enfermedad renal se realiza midiendo el FG expresado en ml/min/m², pero éste no puede medirse directamente en for-

ma fácil y precisa. En el escenario clínico cotidiano, la creatinina sérica se utiliza desde hace décadas como estimador de función renal. Esta molécula se produce en forma relativamente estable en el músculo, se filtra por el glomérulo y parte se secreta por los túbulos. La relación entre creatinina plasmática y FG es inversa, cuando la creatinina aumenta, el FG desciende, pero no es una función lineal. Por ende puede haber una importante disminución de FG y la creatinina asciende sólo levemente. Además el clearance de creatinina siempre sobreestima el FG, porque parte de la creatinina que llega a la orina es por secreción tubular y no por FG. Asimismo la recolección de orina es engorrosa y no siempre se hace correctamente.

Es por todas estas razones que se buscaron fórmulas para estimar el FG. La estimación del FG a través de fórmulas basadas en creatinina plasmática y datos clínicos como la edad, sexo y raza, logran una aproximación razonable al FG y son aceptadas mundialmente. Las fórmulas más recomendadas por las Asociaciones son **MDRD-4** (*Modification Diet in Renal Disease*) simplificada y **CKD- EPI** (*Chronic Kidney Disease Collaboration Group*). Al momento de aplicarse la fórmula para obtener FG, debe considerarse que la misma esté validada para la población donde se aplica (diabéticos, obesos, desnutridos)⁷⁻⁹.

En conjunción con la estimación del FG, la presencia de albumina en orina es un marcador para identificar y monitorizar la evolución de la ERC. Existen diversas formas de medir albuminuria, pero la más difundida es la medición en orina de muestra aislada. Se expresa como índice albuminuria/creatininuria. La presencia de albuminuria entre 3 a 30 mg/g se denomina normo albuminuria, de 30 a 300 mg/g se denomina microalbuminuria y más de 300 mg/g macroalbuminuria. Debido a variabilidad en la medición, la presencia de albuminuria significativa debe ser confirmada en al menos 2 de 3 mediciones en un periodo de 3 a 6 meses. Este hallazgo es consistente con enfermedad renal y representa un predictor independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular¹⁰.

Las guías **KDOQI** (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) clasifican la enfermedad renal crónica como la lesión renal de más de tres meses de duración expresada como reducción del FG, proteinuria o albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o lesiones renales evidentes en imágenes. La presencia aislada de FG < 60 mL/min/mts² por más de tres meses se considera insuficiencia renal crónica (*Tabla 1*)¹¹.

La estimación de la función renal no puede hacerse cuando hay insuficiencia renal aguda. Por ende las fórmulas no pueden utilizarse cuando hay variaciones agudas en la creatinina sérica como ocurre en muchos pacientes en la UCO o UTI. Tampoco estima adecuadamente en ancianos, embarazadas, pacientes con masa corporal disminuida o muy aumentada y cirróticos.

Relación entre FG, albuminuria elevada y riesgo CV

La mayoría de los pacientes con EC tienen lesión renal

TABLA 1.

Clasificación de la insuficiencia renal crónica según el valor del filtrado glomerular.

Definición de estadios de IRC basados en FG	
	FG \geq 90mL / min $1,73m^2$
1	Proteinuria Hematuria dismórfica Alteración en imagen
2	FG 60-99mL / min $1,73m^2$
3	FG 30-59mL / min $1,73m^2$
4	FG 15-29mL / min $1,73m^2$
5	FG < 15mL / min $1,73m^2$ o tratamiento con diálisis o trasplante

IRC: insuficiencia renal crónica; FG: Filtrado glomerular

y la presencia de ERC confiere mayor riesgo de muerte y morbilidad cardiovascular¹². Esta lesión renal puede manifestarse como reducción de FG, presencia de albuminuria o ambas. Un metanálisis publicado en Lancet en 2012 del grupo **CKD PC** (*Chronic kidney Disease Prognosis Consortium*) evaluó en 1.100.000 pacientes hipertensos y no hipertensos la asociación entre FG estimado por MDRD y microalbuminuria con la ocurrencia de muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores y enfermedad renal terminal. Los autores concluyeron después del análisis que la reducción de FG y la presencia de albuminuria presentan una asociación positiva con mortalidad y mortalidad cardiovascular tanto en individuos hipertensos como en no hipertensos¹³.

En el *Nordic Diltiazem Study*, una cohorte de 10800 pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos, se demostró que la presencia de insuficiencia renal evidenciada por reducción de FG estimada por MDRD correlacionaba con la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular. Cuando se analizó albuminuria, su presencia también correlacionaba con la ocurrencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Este estudio concluyó que la reducción del FG y la presencia de MA son predictores independientes de riesgo cardiovascular⁽¹⁴⁾. Esto coincide con lo reportado por Salles et al. en una cohorte de 500 pacientes con hipertensión resistente y seguimiento por 5 años. En este estudio se evaluó la ocurrencia de mortalidad y mortalidad cardiovascular en relación a la presencia de FG reducido estimado por MDRD y MA. El análisis demostró que aún en una población de alto riesgo como los hipertensos resistentes, la presencia de FG reducido y la MA representan marcadores de mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular¹⁵.

En una subpoblación del estudio **REGARDS** (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*) de 17000 pacientes se analizó la relación entre albuminuria, filtrado glomerular y mortalidad por cualquier causa. El análisis de los datos demostró que la disminución del FG y la presencia de albuminuria representan factores de riesgo independientes para mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular¹⁶⁻¹⁷. Asimismo en un análisis de la población del estudio ARIC sobre 11000 pacientes se hallaron resultados similares sobre la relación entre insuficiencia renal, albuminuria y enfermedad cardiovascular¹⁸.

Estos estudios de grandes poblaciones de pacientes resumen la importancia de la reducción de FG y la presencia de MA como predictores de EC.

Terapéutica en hipertensión arterial: uso de FG y albuminuria elevada

En relación con la terapéutica, la estimación de FG es de gran utilidad para definirla y monitorizar complicaciones por el uso de drogas. Debido a los efectos antihipertensivos y a otros efectos beneficiosos cardiovasculares se recomienda el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII), inhibidores de renina y diuréticos bloqueantes de aldosterona en el tratamiento de hipertensión, aún en pacientes con reducción de FG. Su prescripción debe acompañarse de un juicioso control de volumen, función renal y electrolitos, ya que pueden desencadenar hiperkalemia, hiponatremia y fallo renal agudo sobrepuesto¹⁹.

En FG disminuidos la necesidad de mayor cantidad de drogas antihipertensivas es más frecuente, ya que es mayor la ocurrencia de hipertensión resistente y refractaria. Si bien las tiazidas son los diuréticos de primera elección en el tratamiento de hipertensión, en presencia de insuficiencia renal y FG < 20-30 ml/min, la mayor eficacia de los diuréticos de asa debe ser considerada²⁰⁻²¹.

La regresión de MA es indicada como un objetivo terapéutico por ser marcador surrogado de reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En el estudio **RENAAL** (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), desarrollado para evaluar duplicación de creatinina y progresión de enfermedad renal en pacientes con HVI, se observó que la reducción de la albuminuria podría retrasar la evolución del fallo renal²². Falta un estudio de intervención sobre albuminuria, más allá de todo lo que hacemos habitualmente en terapéutica, para que todos estén de acuerdo con el enunciado anterior.

Hipertensión, diuréticos y resistencia a diuréticos

Los diuréticos tiazidicos son drogas de primera elección para el tratamiento de hipertensión arterial. Desafortunadamente en la ERC, el daño a los túbulos limita su uso debido a la generación de resistencia. Los mecanismos moleculares que median esta resistencia han sido recientemente descriptos. Brevemente, la exposición a diuréticos en los segmentos más proximales de los túbulos genera reestructuración de los túbulos colectores corticales, aumentando la densidad de células capaces de reabsorber Na y estimulando vías de reabsorción de Na. Esto resulta en mayor reabsorción en la nefrona distal de sodio y a pesar de la presencia de diuréticos, la persistencia en la expansión del LEC e hipertensión²³⁻²⁵.

Síndrome cardiometabólico

La hipertensión arterial puede estar asociada a alteraciones metabólicas como hiperinsulinemia / insulinoresistencia, obesidad central, dislipidemia, incremento de

la inflamación, aumento del estrés oxidativo y MA. Estos factores combinados conducen al desarrollo del síndrome cardiometabólico. Esta condición refleja una alteración vascular generalizada donde la MA expresa el impacto de la disfunción endotelial en el riñón. La reducción del FG y el aumento de la morbimortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes representan la vía final común del daño vascular (Figura 1)²⁶⁻²⁷.

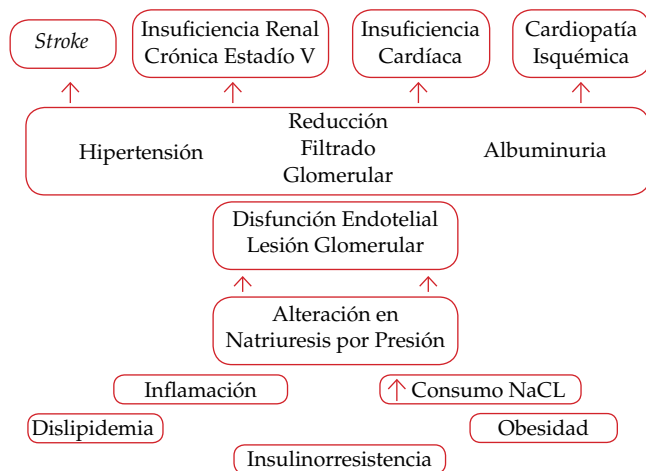


FIGURA 1.
Relación de síndrome cardiometabólico y enfermedad renal.

CONCLUSIONES

La reducción de filtrado glomerular y la presencia aumentada de albuminuria representan los indicadores clínicos de elección para monitorear la presencia de daño renal asociado a hipertensión. Además de su valor pronóstico, permiten orientar la elección terapéutica y monitorizar la efectividad del tratamiento. El cardiólogo debe estar familiarizado con la estimación de FG y albuminuria como marcadores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Crowley SD, Coffman TM. The inextricable role of the kidney in hypertension. *J Clin Invest* **2014**; 124: 2341-7.
- Crowley SD, Coffman TM. In hypertension, the kidney rules. *Curr Hypert Rep* **2007**; 9: 148-53.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* **2001**; 104: 545-56.
- Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol* **2014**; 592: 3955-67.
- Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, et al. Abnormal pressure natriuresis: A cause or a consequence of hypertension? *Hypertension* **1990**; 15: 547-59.
- Gorrís Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol* **2011**; 64: 1182-92.
- Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2010**; 19: 298-307.
- Rule AD, Bailey KR, Lieske JC. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* **2013**; 83: 1169-76.
- Levey AS, Inker LA, Coresh. GFR estimation: From physiology to public health. *Am J Kidney Dis* **2014**; 63: 820-34.
- Abdelhafiz AH, Ahmed S, El Nahas M. Microalbuminuria: Marker or maker of cardiovascular disease. *Nephron Exp Nephrol* **2011**; 119: e6-e10.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* **2002**; 39: S1-S266.
- Waldum-Grevbo B. What physicians need to know about renal function in outpatients with heart failure. *Cardiology* **2015**; 131: 130-8.
- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* **2012**; 380: 1649-61.
- Färbom P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: The Nordic Diltiazem Study. *Hypertension* **2008**; 52: 115-22.
- Salles GF, Cardoso CRL, Pereira VS, et al. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *Journal of Hypertension* **2011**; 29: 2014-23.
- Warnock DG, Muntner P, McCullough PA. Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* **2010**; 56: 861-71.
- Romero CA, Peixoto AJ, Orias M. Estimated GFR or albuminuria: Which one is really associated with resistant hypertension? *Semin Nephrol* **2014**; 34: 492-7.
- Nadine A, Matsushita K, Sang Y, et al. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Nephrol* **2015**; 41: 409-17.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* **2002**; 347: 1256-61.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* **2014**; 63: 451-8.
- Judd EK, Oparil S. Novel strategies for treatment of resistant hypertension. *Kidney International Supplements* **2013**; 3: 357-63.
- Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* **2007**; 18: 1540-6.
- Knepper MA. Systems biology of diuretic resistance. *J Clin Invest* **2015**; 125: 1793-5.
- Grimm PR, Lazo Fernandez Y, Delpire E, et al. Integrated compensatory network is activated in the absence of NCC phosphorylation. *J Clin Invest* **2015**; 125: 2136-50.
- Kumar D, Calhoun T, Dudenbostel N. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control* **2013**; 6: 139-51.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* **2003**; 41 [part 2]: 625-33.
- Manrique C, Lastra G, Whaley-Connell A, et al. Hypertension and the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens* **2005**; 7: 471-6.