

Hipertensión Arterial en Enfermedad Renal Crónica



AUTORES:

Lodolo, M. J.^a y Forrester, M.^b

^aResidente del Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires.

^bMédico staff del Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Autores:

Lodolo, M. J.a y Forrester, M.b

Residente del Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires.
Médico staff del Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Lodolo, María Jimena
Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel N° 74.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.(+54) (011) 4309-6400 e-mail: nefrologiabritanico@gmail.com

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es la segunda causa más importante de enfermedad renal crónica (ERC) después de la diabetes mellitus^{1,2,8} y su prevalencia está inversamente relacionada con la tasa de filtrado glomerular (TFG)²⁰. Tal es así, que la presencia de una TGF reducida o de proteinuria son también potentes predictores de desarrollo de enfermedad renal terminal (ERT) a largo plazo. La presencia de ERC se asocia con un elevado riesgo cardiovascular³: la hipertensión empeora la enfermedad renal y ésta última, a su vez, dificulta el control de la presión arterial; por lo tanto, esta interacción podría verse como un complejo círculo vicioso que se ha convertido en un grave problema a tratar de la salud pública, por su creciente prevalencia, elevados costos y alta morbimortalidad. Hoy en día el tratamiento de la hipertensión arterial desempeña un papel central en el tratamiento de ERC, incluso en aquellos pacientes con ERT. El tratamiento no farmacológico de la hipertensión incluye la restricción de sodio en la dieta, el cese del hábito tabáquico, descenso de peso, realización de actividad física y además, para la población de diálisis, el mantenimiento de un peso seco adecuado y el control del metabolismo mineral. A pesar de los mejores esfuerzos efectuados, los métodos no farmacológicos por sí solos resultan insuficientes para controlar la hipertensión en esta población². Por tanto, el manejo de la hipertensión en la ERC es un problema común e importante tanto como para pacientes y profesionales. El objetivo de esta revisión es examinar la farmacología clínica y las indicaciones para el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA), resaltando los beneficios por su efecto sobre la presión arterial y la proteinuria, además de ofrecer sugerencias para controlar sus principales efectos adversos, destacándose entre ellos, la disminución de la función renal y la hipercalemia.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica. Proteinuria. Hipertensión arterial. Hipercalemia.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AHT) is the second most important cause of chronic kidney disease (CKD) after diabetes mellitus^{1,2,8} and its prevalence is inversely related to the glomerular filtration rate (GFR)²⁰. So much so that the presence of a reduced TGF or proteinuria are also powerful predictors of long-term end-stage renal disease (ERT) development. The presence of CKD is associated with a high cardiovascular risk³: hypertension worsens kidney disease and the latter, in turn, makes it difficult to control blood pressure; therefore, this interaction could be seen as a complex vicious circle that has become a serious problem to deal with public health, due to its increasing prevalence, high costs and high morbidity and mortality. Nowadays the treatment of hypertension plays a central role in the treatment of CKD, even in those patients with ERT. The non-pharmacological treatment of hypertension includes the restriction of sodium in the diet, the cessation of smoking, weight loss, physical activity and also, for the dialysis population, the maintenance of an adequate dry weight and the control of mineral metabolism. Despite the best efforts made, non-pharmacological methods alone are insufficient to control hypertension in this population². Therefore, the management of hypertension in CKD is a common and important problem for both, patients

and professionals. The objective of this review is to examine the clinical pharmacology and indications for the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARBs), highlighting the benefits due to their effect on pressure, arterial and proteinuria, in addition to offering suggestions to control its main adverse effects, highlighting among them, decreased renal function and hyperkalemia.

KEYWORDS

Chronic kidney disease. Proteinuria. Arterial hypertension. Hyperkalemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica se asocia con un significativo incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular al margen de la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tradicionales, como lo son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, niveles elevados de lipoproteínas y el hábito tabáquico, hasta el punto de ser considerada un FRCV independiente según la National Kidney Foundation, la American Heart Association y el Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.^{5,14}

La hipertensión arterial es una enfermedad con una alta prevalencia mundial. No sólo se ha visto que sus complicaciones, a destacarse el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y progresión de la enfermedad renal crónica, que en sí misma es un FRCV^{2,12}, son más frecuentes en los países de bajos y medianos ingresos; sino que también el riesgo de progresión de la nefropatía atribuida a la hipertensión pudiera tener relación con antecedentes genéticos, como se ha demostrado en pacientes afroamericanos con variantes de riesgo del gen APOL^{1,6}. Algunos estudios han demostrado que obtener niveles más bajos de presión sanguínea podría ser beneficioso para retrasar la progresión de la enfermedad renal, especialmente si ésta se asocia a proteinuria.^{3,4,17}

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II)

EFECTO ANTIHIPERTENSIVO

Hoy en día disponemos de numerosas armas terapéuticas basadas, fundamentalmente en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), en donde los IECA y los ARA son los pilares del tratamiento de la hipertensión en la ERC^{2,13}. El SRA se activa cuando existe hipoperfusión arteriolar aferente glomerular, suministro reducido de sodio en el túbulo contorneado distal o el aumento de la actividad simpática, que estimulan el aparato yuxtaglomerular renal para producir renina. La angiotensina II se asocia con la liberación de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa, las citocinas y las quimiocinas, cuyas consecuencias también son inhibidas por los ARA, lo que previene aún más la fibrosis renal y la cicatrización de la inflamación crónica. El bloqueo de SRA además, podría tener efectos renales beneficiosos al aumentar el flujo sanguíneo tubular.

Los inhibidores de la ECA, como su nombre lo indica, inhiben la conversión de angiotensina I en el potente péptido vasoconstrictor angiotensina II por la ECA, mientras que los ARA bloquean competitivamente los receptores de angiotensina II, lo que resulta en la vasodilatación de la arteriola eferente y una caída de la presión arterial.

Efecto sobre la reducción de proteinuria

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA) se utilizan en la práctica médica diaria nefrológica no sólo para el control de tensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica sino que además, han demostrado ser eficaces para reducir los niveles de proteinuria al disminuir la presión intraglomerular, reduciendo así la hiperfiltración. La importancia en la determinación y control de la proteinuria en la ERC es independiente de la causa etiológica; siendo incuestionable su papel como marcador de progresión de enfermedad y su valor pronóstico renal.

Se han publicado un importante número de trabajos^{15,16,17} en los que se ha valorado el efecto antiproteinúrico y renoprotector de ambos fármacos, de modo que su uso es recomendado como tratamiento de primera línea en todas las situaciones en las que existe una patología renal establecida o riesgo de que se desarrolle.

Desde la publicación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), en el que se demuestra la importancia del control de la proteinuria en la evolución de la ERC, aquella se ha establecido como un excelente marcador de la evolución de la función renal y su control se considera un objetivo principal en el tratamiento de estos pacientes. En consecuencia, debemos de tener en cuenta los valores cuantitativos de proteinuria desde el momento inicial de la evaluación de los pacientes, así como en el seguimiento durante el tratamiento antihipertensivo.⁷

Un metanálisis¹⁶ valora el efecto antiproteinúrico de los ARA, comparándolo con IECA y antagonistas del calcio (aCa). El efecto de los ARA es similar al de los IECA y superior al de los aCa, siendo el mismo independiente del descenso de la PA. El problema se nos plantea cuando, a pesar de emplear el bloqueo del SRA con dosis plenas de IECA o ARA, no conseguimos reducir la proteinuria en la proporción que deseamos. Para implementar el bloqueo del SRA podemos usar dosis mayores de fármacos, usar terapias combinadas o asociar antialdosterónicos, si bien estas estrategias exigen una mayor atención dado los posibles efectos adversos, siendo el más frecuente y temido, el de la hipercalemia. El empleo de altas dosis de IECA o ARA está fundamentado en que con las dosis habituales de medicación que se emplean para el tratamiento de la HTA no se consigue sino un bloqueo parcial del efecto deseado, de modo que una dosis mayor podrá conseguir un mayor grado del bloqueo del sistema y, por tanto, lograr un efecto antiproteinúrico sin mayor descenso de la presión arterial, aunque este se ha asociado con tasas más altas de complicaciones, como lo es la hipercalemia.

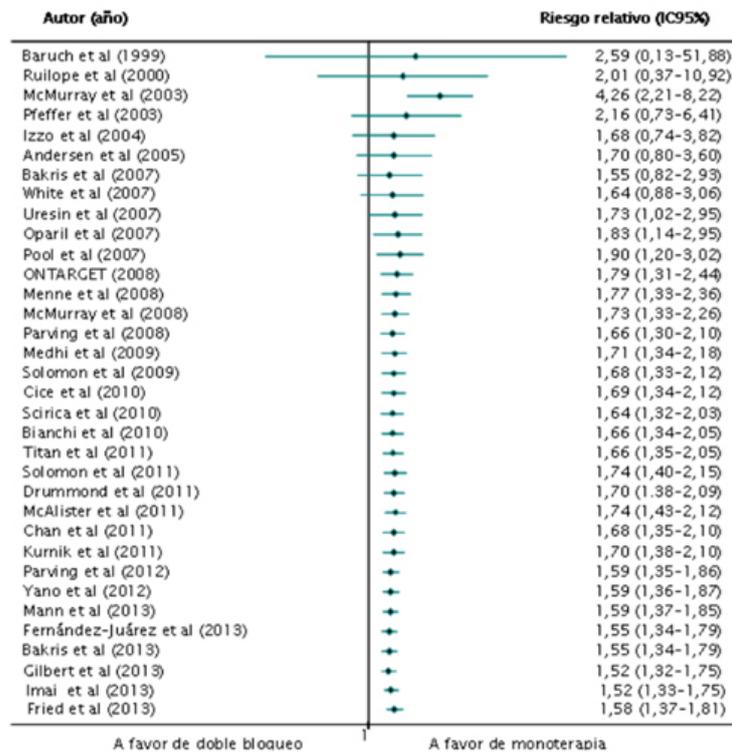
EFECTOS ADVERSOS

Hipercalemia

Efectos adversos conocidos de estos dos inhibidores del SRA, como son la hipotensión, la hipercalemia y un aumento en los valores séricos de creatinina, han llevado a la renuncia de la prescripción en los pacientes, privándoseles de los beneficios que se pudieran conseguir¹⁹.

Debido a que el SRA es directamente responsable de la excreción distal de potasio, todos los bloqueantes del sistema promueven la hipercalemia. Mientras que el doble bloqueo con la combinación de un inhibidor de la ECA y un ARA reducen la presión arterial y la proteinuria en mayor medida que la monoterapia, se ha asociado con tasas más altas de complicaciones, incluida la hipercalemia, motivo por el cual su uso es controversial y diversos metaanálisis y guías^{2,8,9,16} no recomiendan esta asociación. (Ver Tabla 1). En el ensayo The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) se observó que el tratamiento mediante bloqueo dual no parecía ofrecer ningún beneficio adicional en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con elevado riesgo cardiovascular respecto a la monoterapia¹⁰. Del mismo modo, el ensayo Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE) se interrumpió prematuramente debido a que el doble bloqueo tampoco demostró un claro beneficio clínico en las personas diabéticas que recibían un inhibidor directo de la renina (Aliskireno) además del tratamiento con IECA o ARA, mientras que se incrementaron los riesgos de hipercalemia, hipotensión, deterioro de la función renal y la interrupción del tratamiento por efectos adversos.¹¹ Por lo expuesto anteriormente, el uso del doble bloqueo del SRA, parece desaconsejable y en los casos individualmente definidos en los que se decida iniciar el tratamiento, se debería monitorizar y seguir estrechamente la función renal, las concentraciones plasmáticas de potasio y las cifras de presión arterial.

Tabla 1: Metanálisis comparativo entre el bloqueo dual y la monoterapia frente al riesgo de hipercalemia⁹

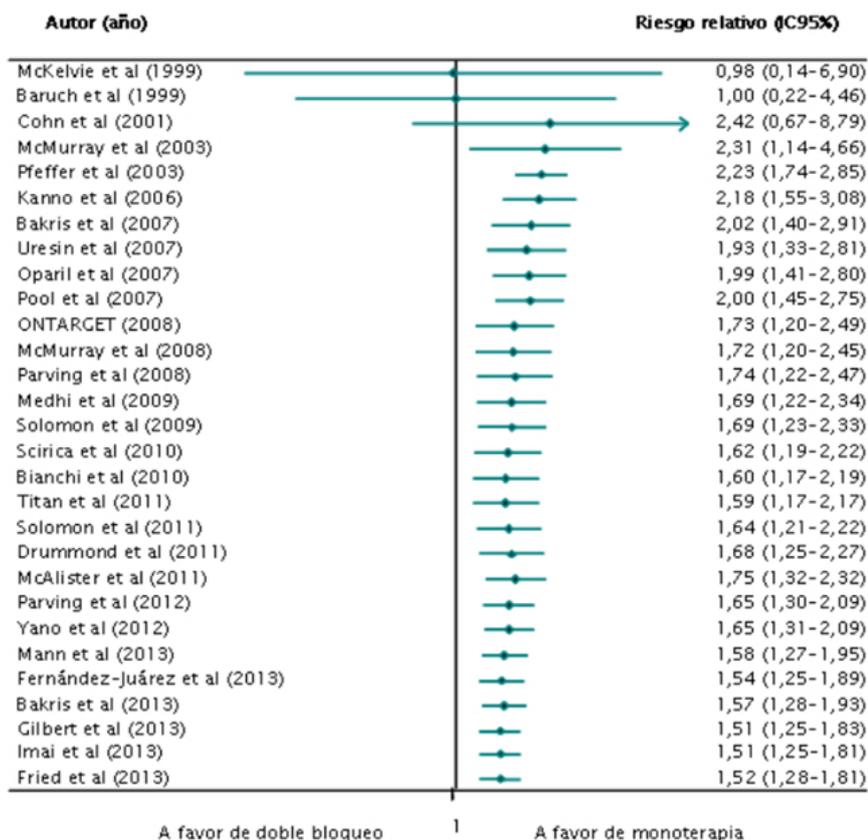


Cabe destacar que el riesgo de aparición de la hipercalemia como efecto adverso se ve incrementado en aquellos pacientes que a su vez presentan antecedentes de insuficiencia renal o cardíaca, diabetes mellitus, edad avanzada, alta carga endógena de potasio como sucede, por ejemplo, ante cuadros de rabdomiólisis, hemólisis o deficiencia de insulina, y/o carga exógena, ya sea por consumo dietético rico en potasio u otros fármacos que la favorecen, como lo son los antagonistas de aldosterona, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, diuréticos ahorradores de potasio, antagonistas beta adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, heparina, ciclosporina, trimetoprima y digoxina.

Caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG)

Otra preocupación sobre el uso de inhibidores de la ECA y ARA, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica, es que el nivel de creatinina sérica tiende a aumentar cuando se comienzan a usar estos medicamentos, particularmente durante el inicio y la titulación, alguna intercurencia infecciosa, en el bloqueo dual (Ver Tabla 2) o durante el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca¹⁹. Varios estudios han demostrado que un aumento agudo de la creatinina al inicio del tratamiento podría demostrar que el medicamento está realmente protegiendo el riñón, describiendo este fenómeno como "éxito prerrenal"^{21,22}, proponiendo que la disminución de la TFG es una respuesta hemodinámica, secundaria a una caída de la presión intraglomerular como resultado de la vasodilatación eferente y, por lo tanto, no debería revertirse.¹⁹ La angiotensina II causa un aumento preferencial en el tono arteriolar eferente, ayudando a mantener la TFG cuando la presión arteriolar aferente es baja, como sucede en la estenosis de la arteria renal y la arteriosclerosis intrarrenal grave. En este contexto, la inhibición de la producción de angiotensina II por un IECA o ARA puede conducir a insuficiencia renal aguda, no siempre resultando la misma reversible.

Tabla 2: Metanálisis comparativo entre el bloqueo dual y la monoterapia frente al riesgo de caída de TFG⁹



En la práctica diaria la alteración de la función renal se detecta con mayor frecuencia por un aumento en los valores de creatinina sérica, aunque éste es un marcador insensible y tardío de insuficiencia renal, siendo de mayor utilidad aquellos marcadores tales como KIM-1, insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), N-GAL, cistatina C, entre otros.

Monitoreo

Por lo expuesto anteriormente, en la práctica médica diaria se sugiere la realización de un monitoreo estrecho a quienes se le prescriben estos medicamentos. Los análisis de sangre deberían realizarse de 7 a 14 días después de comenzar la terapia, luego de cualquier ajuste de la dosis, ante una enfermedad intercurrente y cada 3 meses a partir de entonces. Las pautas generalmente coinciden en que un aumento de la creatinina de hasta un 30% y una caída de la TFG de hasta un 25% es aceptable, con la necesidad de un monitoreo regular, particularmente en grupos de alto riesgo.

Antes de comenzar con el tratamiento o modificar la dosis de estos fármacos se debiera revisar exhaustivamente la medicación habitual del paciente, los valores basales de potasio, bicarbonato y creatinina y evaluar la adecuada repleción del volumen. Si incluso así, cualquiera de sus efectos no deseados aparecieran, en primera instancia se abordarán los factores contribuyentes. Si el potasio sérico es persistentemente mayor a 5.0 mEq/L se deben brindar consejos dietéticos, revisar los medicamentos nuevamente, considerar adherir un diurético tiazídico o de asa o tratamiento con bicarbonato sódico si el

nivel de bicarbonato sérico es menor de 22 mEq/L. Se deberán repetir valores séricos de potasio después de 10–14 días, si es menor a 5.0 mEq/L se continuará con el tratamiento. En cambio, si los valores son entre 5.0–5.5 mEq/L, se aconseja reducir la dosis y volver a controlar. Si por el contrario es mayor a 5.5 mEq/L, se debe considerar la suspensión del tratamiento. Idealmente se debiera brindar asesoramiento dietético a todos los pacientes con enfermedad renal crónica que estén siendo considerados para un inhibidor del SRA o para un aumento de la dosis con un nivel de potasio superior a 4,5 mmol/L. Una dieta baja en potasio debe apuntar a una ingesta de potasio de menos de 50-75 mmol/día y una ingesta de sodio de menos de 60 mmol/día para pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica.

Cuando con el tratamiento la función renal disminuye, es decir, si la creatinina aumenta más de un 30% o más o un nivel de potasio superior a 6.0 mEq/L continuaron con el tratamiento.

Están surgiendo estudios para apoyar el uso de agentes reductores de potasio para controlar la hipercalemia. Nuevos compuestos como el patirómero y el ciclosilicato de circonio se unen al potasio en el tracto gastrointestinal, por lo que se excretan por la materia fecal, pudiendo llegar a reducir los niveles séricos de potasio hasta en 0,70 mEq/L.^{24,25}

Tabla 3: Sugerencias en el manejo de prescripción y control de inhibidores de la ECA o ARA¹⁹

<p>Antes de comenzar o cambiar la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Revisar la medicación habitual del paciente. → Verificar los valores plasmáticos basales de potasio, bicarbonato y creatinina. Evaluar presencia de proteinuria. → Asegurarse de que el paciente esté normohidratado. → No comenzar ni aumentar la dosis de un inhibidor del SRA si el potasio sérico está elevado. → Usar un IECA o un ARA con precaución; comenzar con una dosis baja y titular lentamente cada 2 semanas.
<p>Repita los análisis de sangre 10–14 días después de comenzar o cambiar la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Verificar la función renal y valores de potasio después de cada aumento de dosis.
<p>Si el potasio sérico es persistentemente >5.0 mEq/L:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Dar consejos dietéticos. → Revisar los medicamentos nuevamente. → Considerar agregar un diurético tiazídico o de asa o bicarbonato de sodio si el nivel de bicarbonato sérico es <22 mEq/L. <p>Vuelva a medir el potasio después de 10–14 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Si < 5.0 mEq/L, continuar. ● Si 5.0-5.5 mEq/L, reducir la dosis y monitorizar estrechamente. ● Si > 5.5 mEq/L, considerar suspender.
<p>Si la función renal disminuye, es decir, si la creatinina aumenta > 30% desde el inicio o la TFG cae > 25% después de indicar un IECA o un ARA:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Investigar cualquier otra causa subyacente, como por ejemplo, estenosis bilateral de la arteria renal. → Evitar los medicamentos que pueden afectar la función renal. → Repetir los análisis de sangre después de 10 a 14 días: <ul style="list-style-type: none"> ● Si no mejora, reducir la dosis en un 50%. ● Si aún no mejora, reducir aún más la dosis o suspender el medicamento.
<p>Monitoreo continuo: Es adecuado un monitoreo cada 3 a 6 meses y ante cualquier enfermedad intercurrente.</p>

Sin embargo, este lineamiento no se ve reflejado en la realidad. Un estudio del 2017¹⁸ sobre el cumplimiento de las pautas para monitorizar la creatinina sérica y el potasio después de comenzar un inhibidor de la ECA o un ARA y la interrupción posterior encontró que menos del 10% de los pacientes tuvieron un seguimiento dentro de las recomendadas dos semanas después de comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes con un aumento de creatinina del 30% o más o un nivel de potasio superior a 6.0 mEq/L continuaron con el tratamiento.

Están surgiendo estudios para apoyar el uso de agentes reductores de potasio para controlar la hipercalemia. Nuevos compuestos como el patirómero y el ciclosilicato de circonio se unen al potasio en el tracto gastrointestinal, por lo que se excretan por la materia fecal, pudiendo llegar a reducir los niveles séricos de potasio hasta en 0,70 mEq/L.^{24,25}

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo y la Argentina no es la excepción²⁶; presentando un estrecho vínculo con la enfermedad renal crónica con sus consecuencias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

En ausencia de indicaciones específicas se recomienda la prescripción de un IECA o un ARA como terapia de primera línea para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con ERC en estadio 3 o uno superior; más aún cuando estén presentes otros factores de riesgo cardiovascular.^{12,17}

Deberían valorarse estrategias para aumentar la determinación de proteinuria en la práctica médica diaria así como también, priorizar y optimizar el control de la presión arterial, realizando las correspondientes estimaciones del riesgo absoluto del tratamiento, sin dejar de prescribir ninguno de estos dos potentes inhibidores del SRA sólo por temor a sus efectos adversos, sino trabajando con ahínco sobre la multiplicidad de factores que interfieren con ello.

Esta revisión busca atender la calidad de atención de la población hipertensa con enfermedad renal crónica mediante acciones dirigidas a mejorar el tratamiento con protocolos estandarizados y sustentados en evidencia científica, para así lograr un impacto positivo en la reducción de la morbimortalidad y costos de la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ramos, María Victoria. (2019). Hipertensión arterial: novedades de las guías 2018. Revista Uruguaya de Cardiología; 34: 53-60 doi: 10.29277/cardio.34.1.10
2. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. Agabiti Rosei, et al. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Andrew L Clark, Paul R Kalra, Mark C Petrie, Patrick B Mark, Laurie A Tomlinson y Charles RV Tomson. (2019). Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. Clark AL, et al. Heart 2019;105:904–910.doi:10.1136/heartjnl-2018-314158
4. A. Liébana, J. Nieto y N.R. Robles. (2011). Hipertensión y proteinuria: Estrategias actuales de tratamiento. Revista Nefrología; 2(5):57-66.doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11074
5. Alfred K. Cheung, Tara I. Chang, William C. Cushman, Susan L. Furth, et al. (2019) Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2019) 95, 1027–1036
6. Freedman BI and Murea M. (2012). Target organ damage in African American hypertension: role of APOL1. Curr Hypertens Rep. 2012 Feb;14(1):21-8. doi: 10.1007/s11906-011-0237-4.
7. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al.; for the MRFIT Research Group. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 1444-52.
8. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. (2019). Secretaría de Gobierno de la Salud.
9. Ferrán Catalá-López, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Gloria Martín-Serrano. (2014). Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina frente a la monoterapia: revisión sistemática y metaanálisis acumulativo de ensayos clínicos y estudios observacionales. Revista Española de Salud Pública. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272014000100004>
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2204-13.

12. Diego Rigo and Marcelo Orias. (2019). Hypertension and kidney disease progression. *Clinical Nephrology*, DOI 10.5414/CNP92S118
13. Arjun D. Sinha and Rajiv Agarwal. (2019). Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: ccc–ccc, 2019. doi:<https://doi.org/10.2215/CJN.04330418>
14. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13: 73-81.
15. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hyperten* 2006; 20: 239-53.
16. 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
17. Redon J, Ruilope LM. (2004). Microalbuminuria as an intermediate endpoint in hypertension. Evidence is coming. *J Hypertens*. 2004; 22: 1689-91.
18. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin–angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ Open* 2017; 7(1):e012818. doi:10.1136/bmjopen-2016-012818
19. Tasnim Momoniat, Duha Ilyas y Sunil Bhandari. (2019). ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*;vol.86;number9.doi:10.3949/ccjm.86a.18024
20. Wendy McCallum, Elaine Ku and Mark J. Sarnak. (2019). More Evidence to Suggest a Relation of Blood Pressure to Long-term Progression of Kidney Disease: Is It Causal?. *AJKD. American Journal of Kidney Diseases*.
21. Bakris G, Weir M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor–associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med* 2000; 160(5):685–693. pmid:10724055
22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J of Medicine*; 345(12):861–869. doi:10.1056/NEJMoa011161
23. Hirsch S. (2012). Pre-renal success. *Kidney Int* 2012; 81(6):596.doi:10.1038/ki.2011.418
24. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. (2017) Systematic review and metaanalysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 2017; 37(4):401–411. doi:10.1002/phar.1906

25. Josep-Vicent Torregrosa. (2019). Abordaje de la hiperpotasemia persistente en pacientes con enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología. Monogr. Nefrol. 2019;1(1):42-49.
26. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national agesex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov; 392(10159):1736–88.