

Hipertensión arterial y riñón

Oscar Noboa ^{1,2}, José Boggia ^{1,2,3}, Leonella Luzardo ^{2,3},
María Márquez ^{1,2,3}

ESPECIAL
**HIPERTENSIÓN
ARTERIAL**

Palabras clave: HIPERTENSIÓN
RIÑÓN

El riñón y el control de la presión arterial

Guyton, en la década de 1970, ^(1,2) establecía que el riñón funcionaba como un sistema de infinita ganancia para adaptar la excreción de sodio a modificaciones de la presión arterial en la relación conocida como natriuresis por presión. En estos 30 años se han descrito múltiples mecanismos redundantes y complementarios que permiten al riñón aumentar o disminuir la excreción de sodio frente a modificaciones de la presión de perfusión renal ⁽³⁾ que incluyen la susceptibilidad a angiotensina del túbulo proximal ^(4,5), la secreción de dopamina y óxido nítrico medular, que explican parcialmente la capacidad renal de aumentar la excreción de sodio frente a cambios de presión arterial.

Por otra parte, los experimentos de Dahl ⁽⁶⁾ muestran en un modelo de trasplante renal entre cepas de ratas hipertensas y normotensas que el trasplante de un riñón de una rata hipertensa a una rata normotensa produce hipertensión, y que el trasplante de un riñón de una rata normotensa a una rata hipertensa produce normotensión, estableciendo en este modelo que la hipertensión sigue al riñón.

Incluyen desde aquellas que modifican la reabsorción de sodio en el asa de Henle y el túbulo contorneado distal y que producen natriuresis excesiva y resistencia al desarrollo de hipertensión (síndrome de Bartter y de Gitelman) ^(7,8), hasta aquellas que aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo colector, modificando la probabilidad de apertura del canal de sodio amiloride sensible y producen hipertensión (síndrome de Liddle) ⁽⁹⁾, o aquellas que modifican la actividad de moléculas como las WNK (*with no kinase lisine*) ⁽¹⁰⁾, que aumentan el tiempo de permanencia del cotransportador sodio cloro en el túbulo contorneado distal y producen un aumento de la reabsorción de sodio. Completan esta visión las diferentes mutaciones descritas en los receptores de mineralocorticoïdes, su metabolismo y recientemente la susceptibilidad en la secreción de aldosterona en relación con el influjo de potasio en la zona granulosa suprarrenal ^(10,11).

Estas enfermedades monogénicas poco frecuentes nos permiten generar la hipótesis de que variantes normales de estos genes (polimorfismos) pueden aumentar la susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial, centrando en la reabsorción de sodio uno de los mecanismos relevantes del desarrollo de hipertensión arterial.

Formas monogénicas de hipertensión arterial

Más recientemente el trabajo del grupo de genética de la Universidad de Yale, liderado por R Lifton y sus múltiples colaboradores, encuentra que la mayoría de las enfermedades hereditarias monogénicas que producen hipertensión o resistencia al desarrollo de hipertensión están vinculadas directa o indirectamente a la reabsorción renal de sodio.

Daño renal por hipertensión arterial

Tomados en conjunto, estos hallazgos contribuyen a sostener que cualquiera sea el mecanismo iniciador de hipertensión arterial, las modificaciones de la estructura renal y de los mecanismos de reabsorción de sodio van a contribuir a mantener la hipertensión arterial. Rodríguez Iturbe y Johnson

1. Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas
2. Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas.
3. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas.

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

muestran en el modelo de hipertensión inducida por infusión de angiotensina cómo una infusión limitada de angiotensina II puede producir cambios estructurales renales –engrosamiento de la arteriola aferente que favorecería el desarrollo de hipertensión arterial por un mecanismo de hipoperfusión renal a nivel de la microcirculación, e isquemia medular– que mantienen la susceptibilidad renal a manejar en forma inadecuada el exceso de sodio en la dieta produciendo hipertensión sodio sensible⁽¹²⁾. Dentro de los mecanismos implicados en el desarrollo del daño renal por angiotensina juega un rol relevante el estrés oxidativo y el daño por peroxinitrito a nivel túbulo intersticial vinculado al exceso de angiotensina II⁽¹³⁾. Podemos pensar que este mecanismo no es específico a la hipertensión mediada por angiotensina, sino que puede estar presente siempre que exista hipertensión arterial.

El término nefroangiosclerosis describe el daño estructural renal asociado a hipertensión arterial. Realizar una biopsia renal por deterioro de función renal atribuido a hipertensión arterial no es habitual en la práctica clínica. Por este motivo son pocos los estudios que caracterizan a la nefropatía por hipertensión arterial. Marcantoni y Fogo⁽¹⁴⁾, en base a un análisis de biopsias renales en 62 pacientes, 19 de ellos afrodescendientes, demuestran una diferencia fenotípica entre los pacientes afrodescendientes y los de origen caucásico. Los pacientes afrodescendientes, además de las lesiones vinculadas al daño vascular, como duplicación de la limitante elástica interna y engrosamiento de la túnica media, mostraban una solidificación extensa del glomérulo con una fibrosis periglomerular y signos de esclerosis segmentaria, no presentes en los individuos de origen caucásico. Este hecho les sugería un mecanismo patogénico diferente.

Este hallazgo cobra mayor importancia en el contexto de estudios de genética que describen un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica (ERC) atribuible a hipertensión y a glomerulosclerosis en los individuos de raza negra con variantes genéticas en ambas copias del gen que codifica para APOL1, una proteína que interviene en la resistencia adquirida a una variante de tripanosoma en los individuos de raza negra. Esto explicaría la dificultad para evitar el daño renal en los individuos hipertensos de raza negra, creando la duda de que sea la hipertensión la única responsable de dicho daño. Esta asociación también explica el mayor riesgo de esclerosis segmentaria y focal, de la presentación de la variante colapsante de la glosmerulosclerosis segmentaria y focal en los individuos

de raza negra con HIV, y la menor duración del trasplante renal en los individuos de raza negra^(14,15). Restan por definir los mecanismos íntimos implicados en esta asociación⁽¹⁶⁾.

Un capítulo especial se debe establecer con respecto al daño renal asociado a la hipertensión en fase acelerada o maligna definida como la presencia de retinopatía hipertensiva severa con exudados blandos, hemorragias retinianas y/o edema de papila, anemia microangiopática con o sin deterioro de la función renal. Dicha entidad ha sido minimizada por la literatura anglosajona, sin embargo, Praga⁽¹⁷⁾ ha mostrado su presentación frecuentes, con casi 200 pacientes identificados en el hospital 12 de Octubre, presentando 63% compromiso renal. La identificación de estos casos y su tratamiento apropiado permite una estabilización y recuperación de la función renal en forma progresiva.

La necrosis fibrinoide y las cebolletas arteriales son frecuentemente identificadas en biopsias renales de órganos evaluados para donación en el contexto de muerte por hemorragia intracraniana, lo que muestra que pueden existir episodios de mal control tensional que lleven a fenómenos auto-limitados de daño renal con necrosis fibrinoide. Este mecanismo debe ser tomado en cuenta como mecanismo iterativo para el deterioro funcional renal, sin desconocer que pueden existir otros mecanismos responsables de estas lesiones como la presencia de microangiopatía trombótica⁽¹⁸⁾.

Frecuencia de hipertensión arterial en ERC

La hipertensión arterial acompaña a la mayoría de las nefropatías crónicas y su frecuencia aumenta a medida que declina el filtrado glomerular.

Cuando analizamos los datos del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSR)⁽¹⁹⁾, de los 8.877 pacientes registrados en el 2011 (con filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min o con proteinuria, o diabéticos con albuminuria mayor de 30 mg/d en forma persistente), 92,9% de los mismos eran hipertensos al momento de ingresar al programa, lo que demuestra la fuerte asociación entre la enfermedad renal crónica y la hipertensión arterial (¿asociación precoz?). Del total de pacientes incluidos, 85% conocían que tenían antecedentes de hipertensión arterial, recibían antihipertensivos 81% y presentaban cifras de hipertensión arterial definida como cifras en el consultorio mayores o iguales a 140 y/o 90 mmHg al momento de la consulta, 47,5% de los pacientes al momento del registro.

Cuando desagregamos los datos del PSR del mismo año por nefropatía, vemos que presentaban hipertensión arterial al momento del ingreso 90% de los pacientes con poliquistosis renal, 80% de los pacientes con nefropatía litiasica, casi 100% de los que fueron catalogados como nefropatía vascular, 85% de los pacientes con nefropatía diabética tipo I, más de 90% de los diabéticos tipo II, y hasta 80% de los pacientes con glomerulopatías.

Es probable que muchos de estos casos fueran inicialmente portadores de una hipertensión arterial esencial o idiopática, agregando un componente de hipertensión arterial secundaria a nefropatía en la evolución. Schwedt y colaboradores⁽²⁰⁾, analizando los datos del PSR, mostraron que en el ingreso al programa el control de la presión arterial se conseguía solamente en 47% de los casos para la presión arterial sistólica y en 70% de los casos para la presión arterial diastólica. El seguimiento del PSR en forma anual ha revelado un aumento progresivo de ingresos al programa con presión arterial controlada con medicación.

A medida que declina el filtrado glomerular aumenta la probabilidad de presentar hipertensión arterial y se hace progresivamente más difícil su control, agregando un componente dependiente de la expansión progresiva del líquido extracelular con retención de sodio y agua. En el análisis de la encuesta estadounidense National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) la prevalencia de hipertensión arterial en el estadio I de enfermedad renal crónica es de 30% mientras que en el estadio 4 es de 70% de los pacientes⁽²¹⁾.

La presencia de hipertensión arterial asociada a nefropatía exige en todos los casos completar el razonamiento etiológico y plantearse sistemáticamente la posibilidad de que la nefropatía u otras causas asociadas contribuyan a su presencia o mal control. Por ejemplo, analizar la presencia de patología de arteria renal, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o la existencia subyacente de más de un mecanismo de daño renal (enfermedad glomerular subyacente, obstrucción urinaria, etcétera).

Cuando analizamos los datos del Registro Uruguayo de Diálisis observamos que en los pacientes en diálisis en el año 2009, 50% estaba tratado con fármacos antihipertensivos y que 30,5% presentaba una presión sistólica prediálisis mayor o igual a 140, y 5,4% mayor o igual a 90 de diastólica⁽²²⁾, que contrastan con los controles del PSR y que sugieren que el esfuerzo de tratamiento con ultrafiltración y control de la sobrehidratación junto con el tratamiento antihipertensivo permite, en forma paradójica, obtener mejores porcentajes de control

de la presión arterial que en la población con enfermedad renal crónica en tratamiento médico.

Proteinuria e hipertensión arterial

La determinación de proteínas urinarias debe acompañar la evaluación de todo paciente hipertenso. La presencia de albuminuria mayor de 30 mg/g de creatinina urinaria expresa la presencia de daño endotelial y es un factor de riesgo cardiovascular adicional, debiendo ser considerada como daño de órgano blanco subclínico⁽²³⁾. La presencia de un rango mayor de proteinuria, aunque puede estar presente en el paciente con nefroangioesclerosis, debe hacer sospechar la presencia de una glomerulopatía causante de la hipertensión arterial. Particularmente cuando la proteinuria se asocia a microhematuria.

Hipertensión arterial como causa de enfermedad renal crónica

El PSR analiza el diagnóstico de causa de enfermedad renal realizado por el médico de medicina general o por el nefrólogo. Schwedt⁽²⁰⁾ muestra que el diagnóstico de nefropatía vascular, que engloba las diferentes nefropatías relacionadas con hipertensión arterial, se establece en 44,8% (IC 95% 42,4-47,2) por el médico general y en 33,2% (IC 95% 29,2-37,3) de los casos por el nefrólogo. Esta diferencia de diagnóstico es estadísticamente significativa y evidencia la existencia probable de un sobrediagnóstico de nefropatía vascular. Se trata en ambos casos de la primera causa de enfermedad renal crónica en el PSR.

La nefropatía vascular es la primera causa de ingreso a diálisis en Uruguay⁽²²⁾, con una incidencia de 48,1 por millón de población (IC 43-53,6) en los años 2007-2008 para toda la población. Cuando analizamos el grupo de pacientes mayores de 65 años, sigue siendo la primera causa, pero tiene una incidencia de 255,3 pmp, lo que jerarquiza el peso que tiene este diagnóstico entre las causas de enfermedad renal crónica en nuestro país. Esta realidad es diferente a la situación de Estados Unidos donde la primera causa de ingreso a diálisis es actualmente la nefropatía diabética.

Otro elemento de gran importancia es que tanto la nefropatía diabética como la vascular son las únicas dos causas que muestran aumento sostenido en los últimos años en el Registro Uruguayo de Diálisis como causa de ingreso a diálisis, a pesar de los esfuerzos terapéuticos que se realizan.

Siempre se debe tener presente que el diagnóstico de nefropatía vascular es un diagnóstico de exclusión, que incluye la patología vinculada a la ar-

teria renal así como la lesión vascular renal asociada a hipertensión, por lo que probablemente exista un componente de sobrediagnóstico frente a otras patologías como glomerulopatías, nefritis túbulo intersticial crónica, etcétera.

El diagnóstico y la evaluación de la patología de arteria renal queda fuera de los objetivos de esta revisión.

Objetivo terapéutico en el control de la presión arterial en el paciente con ERC

Las guías NICE (24) del Reino Unido recomiendan actualmente como método óptimo, tanto para el diagnóstico en mayores de 50 años como para el control periódico de la presión arterial en la población general, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, ya que refieren que es para el Reino Unido el procedimiento con mejor relación costo efectividad, y que permite poner en evidencia hipertensión enmascarada o mal controlada. No existen recomendaciones específicas sobre el mejor método de control de la presión arterial en los pacientes con ERC. En los pacientes que reciben como tratamiento sustitutivo hemodiálisis la mayoría de los datos relacionados a pronóstico se realizaron con registros promedio durante la diálisis (25) y establecen la importancia de mantener niveles de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg en los pacientes en diálisis.

Con respecto al control de la presión arterial de los pacientes con enfermedad renal crónica múltiples estudios tanto experimentales como clínicos demostraron desde la década de 1980 la importancia del control de la presión arterial para prevenir el riesgo de enfermedad renal crónica extrema. Quizá el estudio con el mayor impacto por el número de individuos involucrados fue el MRFIT (26), que demostró el peso de la hipertensión sistodiastólica sobre el riesgo de enfermedad renal extrema, siendo mayor el peso de la presión sistólica que la diastólica.

Las guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la enfermedad renal crónica 2012 y las guías NICE 2008 sobre ERC establecen como objetivos terapéuticos una presión arterial de consultorio menor de 130/80 mmHg en las nefropatías proteinúricas y menor a 140/90 mmHg en las nefropatías no proteinúricas.

Las guías NICE proponen niveles objetivos menores a 130/80 mmHg para pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (27).

Si bien las diferentes pautas de enfermedad renal crónica han establecido un objetivo de presión arterial de consultorio menor a 130/80 mmHg para

prevenir la progresión de la enfermedad renal, esta cifra no está libre de controversia y otros factores deben ser tomados en cuenta, como la edad, la presencia de comorbilidades, la presencia de hipertensión ortostática y el riesgo de stroke, para definir la presión arterial objetivo en un paciente.

No existen objetivos terapéuticos específicos con respecto a la presión arterial ambulatoria o al monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Particularmente en los pacientes con glomerulopatías, el análisis realizado por el Prof. Mazzuchi de los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías en el año 2005, permitió establecer que el riesgo de progresión a la insuficiencia renal extrema aumenta progresivamente cuando aumenta la presión arterial sistólica promedio. El incremento de riesgo se produce desde los 120 mmHg, pero es estadísticamente significativo desde que la presión arterial sistólica es superior a 140 mmHg (RR 3 IC 1,78 a 5,17). Con respecto a la presión arterial diastólica el aumento de riesgo es continuo desde los 80 mmHg (RR 1,6 IC 1,29-2,82) (28). En el tratamiento de las glomerulopatías debe ser tomado en cuenta el objetivo terapéutico del descenso de la proteinuria.

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con ERC

El tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con ERC debe jerarquizar el tratamiento dietético y el tratamiento medicamentoso.

En cuanto al tratamiento dietético debe existir un seguimiento cuidadoso del cumplimiento de la dieta hiposódica. El método de elección para realizar este control es la determinación de natriuria de 24 horas, que debe ser menor de 100 mEq/d (que equivale al consumo de 6 g de NaCl). Esta recolección es engorrosa y tiene múltiples fuentes de error, pero es imprescindible para establecer el cumplimiento dietético.

Una alternativa prometedora surge de la propuesta de Luzardo y colaboradores (29), que en un grupo de estudiantes de Medicina demostró que una natriuria mayor de 75 meq/l en la primera orina de la mañana era diagnóstico de una natriuria diaria mayor de 100 meq/día con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 63%. Esto lo hace un método de tamizaje apropiado para detectar el consumo elevado de sodio.

La determinación de natriuria se debe realizar inclusive en los pacientes en tratamiento diurético crónico, ya que una eliminación de sodio elevada no pierde valor como marcador de alteraciones en la dieta.

Como 80% de la sal que consumimos está vinculada a alimentos procesados y solo 20% se asocia a la sal añadida, es imprescindible entonces registrar la eliminación de sodio para poder establecer el cumplimiento dietético o pesquisar la ingesta de sal oculta en alimentos.

La restricción de sodio mejora la respuesta al tratamiento antihipertensivo. Vogt⁽³⁰⁾ demuestra en un estudio randomizado de 34 pacientes con nefropatía proteinúrica que la restricción de sodio mejora la respuesta antihipertensiva y antiproteinúrica al losartán.

Agarwal, en un reciente editorial sobre hipertensión resistente, titula que el antihipertensivo olvidado en estos casos es la restricción de sodio⁽³¹⁾.

El objetivo fundamental del tratamiento medicamentoso es reducir la presión arterial a los niveles objetivo minimizando el riesgo de efectos adversos asociados a dicho tratamiento.

El grupo farmacológico inicial a utilizar es motivo de controversia, pero debemos tener presente que este grupo de pacientes con enfermedad renal requerirá probablemente más de tres fármacos para conseguir la presión arterial objetivo.

Algunas de las premisas básicas es que el segundo fármaco a agregar es un diurético y si el filtrado desciende por debajo de 45 a 30 ml/min deberemos indicar un diurético de asa.

Otra de las premisas es que no podemos utilizar bloqueantes de los canales de calcio como único fármaco antihipertensivo en diabéticos o pacientes con nefropatía proteinúrica ya que la vasodilatación aferente aumentará la presión intraglomerular y por ende la proteinuria y el daño túbulointersticial⁽²⁷⁾. Este efecto ha sido descrito en diabéticos y en el estudio AASK donde demuestran una reducción de riesgo de pérdida de función renal en el grupo tratado con ramipril frente al grupo tratado con amlodipina⁽³²⁾.

En el caso de las nefropatías proteinúricas, la proteinuria es un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad renal, y es, por lo tanto, un objetivo independiente. Los principales agentes antiproteinúricos son los IECA y los ARA II y su dosificación debe estar dirigida al efecto antiproteinúrico y no solamente al control de la presión arterial. Su uso en el paciente con enfermedad renal crónica debe ser controlado a las 72 horas de su introducción con valoración de función renal y de potasio plasmático. Es esperable un aumento de los niveles de creatininemia de hasta 30% sobre el nivel basal, evidenciando la disminución de la presión intraglomerular y, por lo tanto, de la filtración glomerular asociada a la vasodilatación de la arteriola eferente. El paciente debe ser advertido sobre

los riesgos del uso asociado de AINE y que los episodios digestivos (diarrea y vómitos) pueden agregar riesgo de lesión renal aguda sobre la enfermedad renal crónica⁽³³⁾.

Es en este grupo de pacientes proteinúricos, donde si no se logra un efecto antiproteinúrico óptimo con dosis máximas de IECA, puede indicarse el uso combinado de IECA y ARA II con control a las 72 horas de su introducción de los niveles de potasio sérico y de creatininemia⁽³⁴⁾. Debe establecerse claramente que el grupo de pacientes con nefropatía proteinúrica no estaba incluido en el estudio ONTARGET⁽³⁵⁾, donde se indicó tratamiento dual a dosis plenas en pacientes con alto riesgo vascular y sin proteinuria. Se hace aquí referencia a un grupo diferente de pacientes específico con nefropatía proteinúrica y respuesta parcial al uso de IECA en forma exclusiva. Diversas descripciones de series de casos muestran el beneficio del doble bloqueo en pacientes con nefropatía proteinúrica⁽³⁶⁾ con las precauciones pertinentes para monitorizar un riesgo aumentado de hiperpotasemia. El grupo de pacientes con nefropatía diabética debe ser valorado en forma particular, ya que este grupo es especialmente susceptible a la aparición de hiperpotasemia. Un estudio reciente en diabéticos no mostró un beneficio adicional del uso del doble bloqueo con dosis equivalentes a un IECA o un ARA II con respecto a la disminución de la proteinuria. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos⁽³⁷⁾.

No hay suficiente evidencia de que el uso de IECA o ARA II agreguen un beneficio suplementario al descenso de la presión arterial en las nefropatías no proteinúricas.

En nuestro medio, en el análisis del programa de prevención y tratamiento de las glomerulopatías, el uso de IECA o ARA II disminuía el riesgo de progresión a la insuficiencia renal extrema con una RR 0,26 IC 0,19 y 0,35 p <0,0001⁽²⁸⁾.

Cuando se analizan los datos del PSR también el uso de IECA o ARA II tiene un efecto protector sobre la progresión de la ERC aun en los estadios III y IV de la ERC.

Bibliografía

1. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control: its infinite gain! Hypertension 1990; 16: 725-30.
2. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain!. Hypertension 1990;16:725-30.
3. Herrera M, Coffman TM. The kidney and hypertension: novel insights from transgenic models. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21: 171-8.

4. Robey RB, Ruiz OS, Espiritu DJ, Ibañez VC, Kear FT, Noboa OA, et al. Angiotensin II stimulation of renal epithelial cell Na/HCO₃ cotransport activity: a central role for Src family kinase/classic MAPK pathway coupling. *2002;187:135-45.*
5. Bernardo AA, Bernardo CM, Espiritu DJ, Arruda JA. The sodium bicarbonate cotransporter: structure, function, and regulation. *Semin Nephrol 2006;26:352-60.*
6. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res 1975; 36: 692-6.*
7. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 8545-51.*
8. Simon DB, Lifton RP. Ion transporter mutations in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens 1998; 7: 43-7.*
9. Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, Gautschi I, Lifton RP, Rossier BC. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the Xenopus laevis oocyte expression system. *Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 5699-703.*
10. Kahle KT, Ring AM, Lifton RP. Molecular physiology of the WNK kinases. *Annu Rev Physiol 2008; 70: 329-55.*
11. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo BA, Schifter S, Bayer M, Chang SS, et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet 1998; 19: 279-81.*
12. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med 2002; 346: 913-23.*
13. Batthyany C, Boggia J, Romero N. Oxidative Renal and Vascular Damage in Angiotensin II-Induced Hypertension in Rats. *Free Radic Biol Med 2012 36;9 (S1): 9-125. .*
14. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int 2002; 62: 172-80.*
15. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol 2011; 22: 2098-105.*
16. Wasser WG, Tzur S, Wolday D, Adu D, Baumanstein D, Rosset S, et al. Population genetics of chronic kidney disease: The evolving story of APOL1. *J Nephrol 2012;25:603-18.*
17. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3266-72.*
18. Dierkes F, Andriopoulos N, Sucker C, Kuhr K, Hollenbeck M, Hetzel GR, et al. Indicators of acute and persistent renal damage in adult thrombotic microangiopathy. *PLoS One 2012;7:e30886.*
19. Comisión Honoraria de Salud Renal, Fondo Nacional de Recursos, Sociedad Uruguaya de Nefrología, Cátedra de Nefrología. Programa de salud renal del Uruguay. informe 2009 [monografía en Internnet]. Montevideo: CHSR,FNR, SUN; UDELAR;2009 [Citado 3 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.nefroprevencion.org.uy> .
20. Schwedt E, Sola L, Rios PG, Mazzuchi N. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract 2010; 114: c47-c59.*
21. United States Renal Data System. Atlas of chronic kidney disease in Uruguay [monografía en Internet]. Minneapolis:USRDS;2012 [citado 10 Feb 2012]. disponible en: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
22. González C, Ferreiro A, Schwedt E, Pinatto M; SUN. Registro uruguayo de diálisis. Informe anual [monografía en Internet]. Montevideo:SUN,FNR,UDELAR;2009 [citado 3 Oct 2012]. disponible en: <http://www.nefrouruguay.com/content/informeRUD2009.pdf> .
23. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens 2007; 25: 1751-62.*
24. National Clinical Guideline Centre. Update of clinical guidelines 18 and 34. Hypertension The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guidelines, methods, evidence, and recommendations [monografía en Internet]. London:NCGC;2011 [citado 20 Nov 2012]. disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf.
25. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int 2000; 58: 2147-2154.*
26. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neato JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med 1996; 334: 13-8.*
27. Royal College of Physicians (UK). Chronic Kidney Disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [monografía en Internet]. London: Royal College of Physicians;2008 [citado 3 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51773/>.
28. Sociedad Uruguaya de Nefrología. Registro Uruguayo de glomerulopatías análisis del período

- 1980-2004 [monografía en Internet]. Montevideo:SUN;2004 [citado 3 Oct 2012]. disponible en: <http://www.nefroprevencion.org.uy/rud/glomerulopatias.htm>.
29. **Luzardo L, Sottolano M, Lujambio I, Boggia J, Barindelli A, Noboa O.** Aproximación Clinica al Consumo de Sodio. Rev Méd Uruguay 2011; 27: 59-63.
 30. **Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de ZD, Navis G.** Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 999-1007.
 31. **Agarwal R.** Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. Nephrol Dial Transplant 2012;
 32. **Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al.** Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719-28.
 33. **Schwedt E, Solá L, Ríos P, Mazzuchi N.** Guía clínica para identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención. Programa de salud renal [monografía en Internet]. Montevideo: MSP,FNR, UDELAR, SUN;2006 [citado 20 Nov 2012]. Disponible en: www.nefroprevencion.org.uy/Guia.pdf
 34. **Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al.** Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. Am J Kidney Dis 2008;52:475-85.
 35. **Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dial L, Schumacher H, Poqu J, et al.** Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547-53.
 36. **Moriyama T, Amamiya N, Ochi A, Tsuruta Y, Shimizu A, Kojima C, et al.** Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy for patients with advanced immunoglobulin A nephropathy and impaired renal function. Clin Exp Nephrol 2011;15: 700-7.
 37. **Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, de Vinaues SG, Praga M, Goicoechea M, et al.** Effect of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System on the Progression of Type 2 Diabetic Nephropathy: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. En prensa 2012.°