

Palabras clave

Terapéutica de la ERC, objetivos de tratamiento antihipertensivo en ERC, disminución de la proteinuria, nefroprotección, prevención de la progresión de la ERC, bloqueo múltiple del SRAA, asociación de drogas antihipertensivas.

Abreviaturas utilizadas

ARAI: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II
ERC: enfermedad renal crónica
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
IFGe: índice de filtrado glomerular estimado
PA: presión arterial
PAS: presión arterial sistólica
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Síntesis Inicial

La enfermedad renal crónica le confiere al paciente hipertenso la categoría de alto riesgo. Por lo tanto el control adecuado de la presión arterial es importante en estos pacientes.

La cifra que brinda mayor protección renal dependerá del daño vascular, vinculado a la edad del paciente y a las patologías asociadas. Una presión arterial sistólica entre 130 y 139 mmHg de acuerdo con la condición clínica parece razonable.

Lograr este objetivo es muy difícil, y las posibilidades de lograrlo dependen de: la adherencia a la dieta hiposódica, del adecuado bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona junto al uso de múltiples drogas antihipertensivas.

El porcentaje de hipertensos resistentes en la enfermedad renal crónica sigue siendo 3 a 5 veces mayor que en los hipertensos sin daño renal. El beneficio antihipertensivo se diluye si no desciende la proteinuria.

INTRODUCCION

Cuando diagnosticamos en un paciente hipertenso ERC, debemos tener en cuenta que estamos frente a un paciente con alta probabilidad de tener un evento grave en los próximos diez años. Si bien la ERC nos preocupa por la posibilidad de progresar a la pérdida de la función renal que requiera diálisis o trasplante, debemos saber que quienes llegan a esta situación son sobrevivientes de lo que le ocurre a la mayoría, como es la muerte temprana de causa cardiovascular. Por esto, los tratamientos deben priorizar modificar la morbi-mortalidad cardiovascular sin olvidarnos de intentar retardar o detener la progresión de la ERC.

Para obtener mejores resultados es necesario utilizar estrategias integradas sobre los distintos factores de riesgo, los factores de riesgo cardiovascular clásicos y aquellos propios de la ERC. Entonces, el tratamiento antihipertensivo es solo una parte. La tabla 128-1 grafica objetivos y estrategias terapéuticas que debemos utilizar en estos pacientes. Cinco aspectos constituyen esenciales para lograrlas. El aspecto más deficitario de esta situación clínica es la falta de conocimiento o registro, tanto de la ERC como de la HTA, por parte de los pacientes. Esta problemática es compartida con muchas enfermedades crónicas, inclusive en los pacientes en las etapas avanzadas de esta enfermedad.

Tabla 128-1 Tratamiento de la hipertensión arterial en la ERC

1. Reducir presión arterial entre 130-140/80-85 mmHg
 2. Dieta baja en sal (<2 gr ClNa/día)
 3. Bloqueo del SRAA
 - ¿Doble bloqueo, triple?
 - ¿Antialdosterónicos asociados?
 - ¿Bloqueo de la Renina?
 4. Uso asociado múltiple de drogas antihipertensivas
 - IECA o ARA II
 - Diuréticos
 - Calcio antagonistas
 - β -bloqueantes
-
5. Máximo descenso de proteinuria o relación albúmina/creatinina

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

¿Cuál es el objetivo que debemos lograr con el tratamiento antihipertensivo?

Lograr un control persistente de la PA entre los pacientes con ERC constituye un objetivo esencial del tratamiento, necesario no solo por retardar la progresión de la ERC, sino también para evitar las complicaciones, esencialmente del aparato cardiovascular. Durante muchos años se sostuvo la creencia que en la ERC cuanto más bajo se mantenía la PA mejor era para los pacientes. Actualmente, considerando los distintos tipos de enfermedad renal, y la predominancia de enfermedad vascular avanzada asociada, se han logrado reconocer situaciones particulares, haciendo que este criterio inicial se haya modificado parcialmente.

El envejecimiento poblacional y la predominancia de enfermedades renales como la nefropatía diabética y la nefroangiosclerosis hipertensiva con daño vascular, han generado situaciones clínicas estrechamente dependientes de una delicada regulación de flujos tisulares esenciales en el cuida-

do de órganos como los riñones, miocardio y cerebro. La fig. 128-1 representa cómo las variaciones de la PAS nos ayudan a comprender estos conceptos actuales.

En los pacientes con ERC es recomendado el logro de objetivos más estrictos de PA, dado que el beneficio por alcanzarlos es muy alto. La zona del gráfico que está entre puntos representa un rango de objetivo de PAS en pacientes hipertensos con función renal conservada, la zona sombreada representa un rango de objetivo de PA más adecuado a la ERC. Se puede observar que tener cifras de PAS más bajas que las propuestas para otros hipertensos (<140 mmHg) es mejor para estos pacientes, al mismo tiempo vemos que si la PA cae debajo de un nivel, que está dentro del rango normal para otros, estamos fuera de rango y perdemos en la ERC, parte del beneficio potencial. El gráfico también muestra que los pacientes de las líneas a y b, que cumplirían objetivo de PAS en la población hipertensa, cuando tienen ERC caen fuera de rango. Estar fuera del rango, también ocurre con las variaciones temporales de PA, ya sean dentro del mismo día, o entre días o semanas (doble línea c). Como resultado son escasas las situaciones clínicas reales en las cuales los pacientes con ERC permanecen dentro de su rango adecuado de PA. La línea d representa al escaso número de pacientes que permanecen la mayor parte del tiempo con una PAS acorde a esta situación clínica.

Resultados de los principales trabajos clínicos en estos pacientes

Es aun materia de discusión ¿cómo se vincula este postulado teórico con la clínica y con los resultados de estudios que evaluaron el tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC?

Existen consistentes evidencias que un mayor descenso de PA produce una caída más acentuada de la proteinuria lo que es bueno, siempre y cuando ese descenso de PA no comprometa el flujo sanguíneo renal, como referimos previamente. Cuando el flujo es críticamente dependiente del grado de lesión de grandes y pequeños vasos renales, una caída del flujo que haga caer y comprometa la presión de filtra-

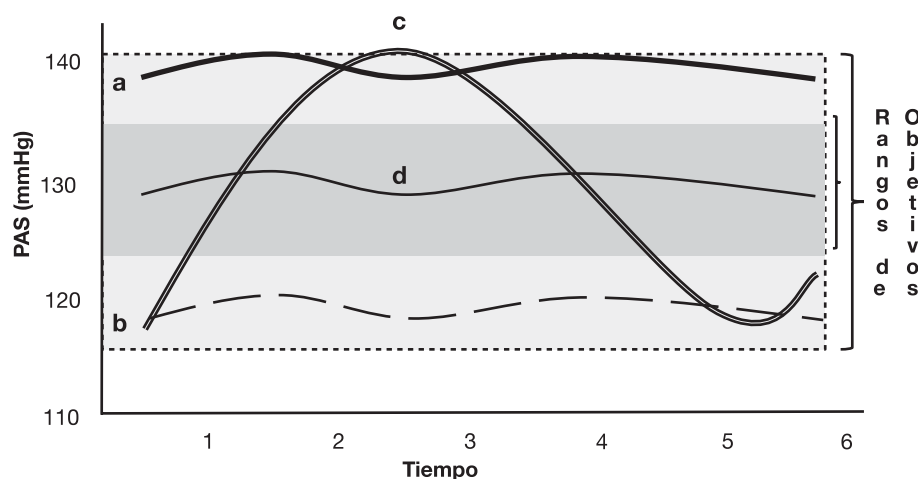


Figura 128-1. Control de la presión arterial en la ERC.

ción y el filtrado glomerular, logra que el esperado beneficio no aparezca, y más aún podría implicar un perjuicio, como puede verse en la experiencia en algunos pacientes y en los resultados de varios trabajos clínicos recientes. Un ejemplo son los resultados de los estudios *ASSK* (*African-American Study of Kidney Disease and Hypertension*) y *ACCORD* (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*),^{1,2} donde el tratamiento intensificado de la HTA en pacientes con diabetes y/o con nefroangiosclerosis, no mostró beneficios en la reducción de eventos renales o cardiovasculares, y sí hubo una mayor incidencia de eventos adversos.

En estudios realizados en pacientes con ERC estadio 2 y 3 e HTA, tampoco pudo encontrarse beneficios por reducción de la PAS a menos de 140 mmHg, en eventos renales duros, ni en eventos cardiovasculares.^{3,4} Una revisión sistemática reciente confirma el hecho de la falta de evidencia en los beneficios debido a un tratamiento antihipertensivo intensivo (PAS < de 140 mmHg de pacientes con ERC), excepto en el subgrupo de pacientes proteinúricos.⁵

DIETA BAJA EN SAL

La alimentación adecuada, como estrategia terapéutica, es muy efectiva en muchas enfermedades crónicas como la ERC, siendo una de las situaciones clínicas donde la adherencia a dietas, especialmente con bajo contenido de sodio y predominancia de frutas y verduras, ha mostrado mejores resultados. Sin embargo, la adherencia a las mismas es muy baja, por muchos factores cuyo análisis excede el objetivo del capítulo.

La ingesta de cloruro de sodio debe ser de 5-6 g/día para la mayoría de los pacientes, de lo contrario no se logra el objetivo de PA. Abundante información vincula cumplimiento de dieta hiposódica con disminución de proteinu-

ria, mostrando reducciones superiores al 30% para quienes adhieren, lo que parece ir más allá de la simple caída de PA lograda.⁶ La ingesta de sodio, habitualmente alta, no solo aumenta la PA sino que interfiere con drogas antihipertensivas como los bloqueantes del SRAA, y favorece la proteinuria. Sin embargo cuando se analiza esta indicación no está ubicada en la primera línea del tratamiento de la HTA en la ERC. La fig. 128-2 muestra esquemáticamente los beneficios que una menor ingesta de sal tiene en la ERC. Los beneficios dependen no solo del descenso de la PA, sino también de los cambios hemodinámicos renales, disminuyendo la hiperfiltración glomerular.

Simultáneamente, el beneficio que ambos (hemodinamia y PA) tienen sobre la caída de la proteinuria, es en definitiva el otro objetivo esencial del tratamiento.

Como todos los logros vinculados con los cambios de hábitos, requieren una estrategia diferente a la convencionalmente utilizada para que el paciente adquiera los conocimientos y la iniciativa. El trabajo educativo, los talleres con pacientes y familias, son necesarios para ser protagonistas en este proceso de cambio.

Algún alerta debemos tener, si la disminución de la ingesta de sal es intensa y capaz de generar una contracción de volumen, que alcance a producir una caída de la PA y del flujo renal, especialmente cuando a la dieta hiposódica se le suma el uso de diuréticos. Esta situación tiene más posibilidades de ocurrir cuando al mismo tiempo se usan drogas que bloquean el SRAA y se trate de pacientes que tengan lesiones vasculares preexistentes que interfieran con el flujo renal como referíamos previamente. Es entonces posible que a pesar de que la proteinuria caiga con el tratamiento, podemos generar por descenso crítico de la presión de filtración, caída del filtrado glomerular y el consiguiente perjuicio. Este tipo de análisis quizás nos permita ayudar

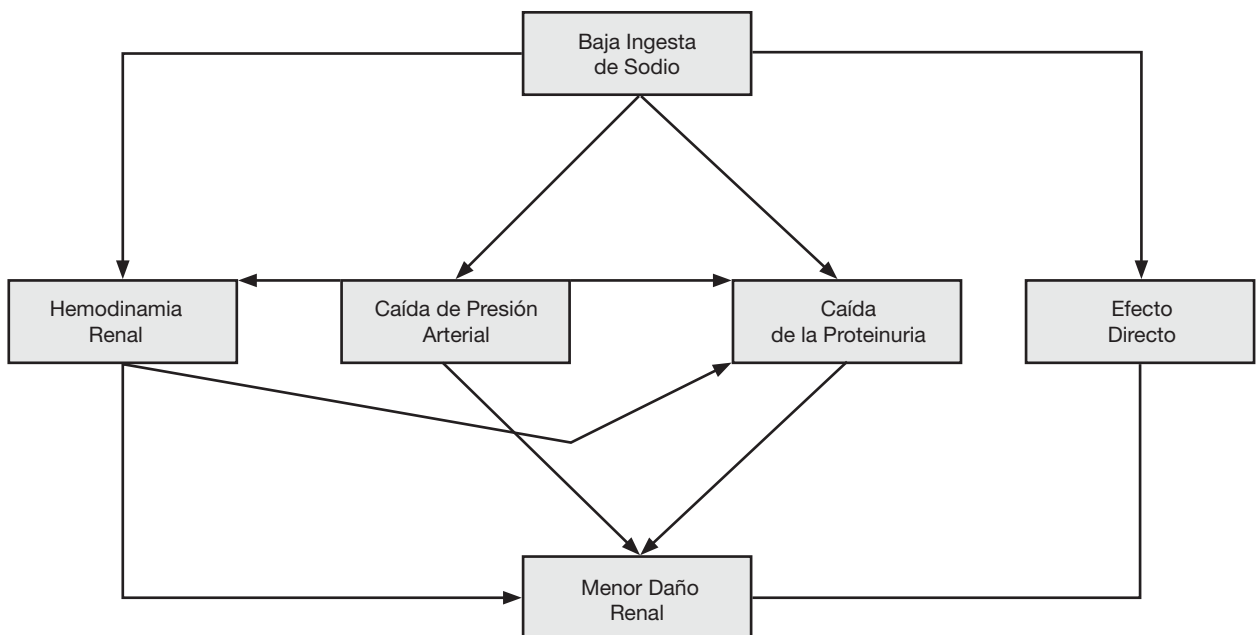


Figura 128-2. Control de la presión arterial en la ERC.

a entender algunos reportes, como lo sucedido con algunos de los pacientes del estudio *ACCOMPLISH* (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*). Los datos renales del estudio, publicados por Bakris y col., muestran que los pacientes que recibieron la asociación entre IECA y diurético tiazídico tuvieron más eventos y peor evolución renal que quienes recibieron una asociación de IECA con amlodipina.⁷ La tabla de efectos adversos de la publicación muestra que el grupo de pacientes de la asociación con diuréticos presentó más hipotensión que los que usaron un calcioantagonista, esto se asoció a caída de la función renal, a pesar que la proteinuria descendió. Debe tomarse en cuenta que fueron pacientes con HTA leve a moderada, de alto riesgo por eventos cardiovasculares previos y que sólo un pequeño porcentaje de ellos tenía microalbuminuria y casi ninguno macroproteinuria. Espero que estos comentarios ayuden a entender los datos conflictivos.

BLOQUEO DEL SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

No caben dudas que el bloqueo del SRAA constituye el núcleo de la estrategia farmacológica en pacientes con ERC. Los agentes que inhiben el SRAA reducen eficazmente la PA, la proteinuria y la progresión de la ERC, así como los eventos cardiovasculares asociados a la ERC.⁸⁻¹⁰ Debemos tener en cuenta que los resultados se limitan a individuos con ERC estadio 3 o superior y con proteinuria > a 300 mg/día, no existiendo estudios controlados en otros estadios de la enfermedad renal. A pesar de las recomendaciones de las guías, incluyendo las recientemente publicadas por la SAHA, para el bloqueo del SRAA, en este subgrupo de pacientes su uso es bajo, no superando el 35 a 40% de los pacientes con indicación precisa, debido fundamentalmente a las preocupaciones sobre el riesgo de aumento de los niveles de creatinina plasmática y la hiperpotasemia.

Diversos estudios muestran que, si bien la hiperpotasemia ocurre más frecuentemente entre estos pacientes, el riesgo sigue siendo muy bajo y no debe limitar su uso. Debemos tener en cuenta que ciertas condiciones basales: niveles de potasio plasmático >4,5 mEq/L, un IFGe <45 ml/min/1.73 m², o una disminución con el tratamiento del IFGe > al 30%, o una caída de la PAS > a 15 mmHg, se asociaron con mayor riesgo de hiperpotasemia. De todas maneras los niveles de potasio plasmático que comienzan a aumentar el riesgo son > de 5,5 mEq/L.

Otra preocupación es el aumento de la creatinina sérica. No debemos interrumpir los bloqueadores del SRAA mientras los aumentos no superen un 30% de la creatininemia basal. Una revisión reciente de ensayos controlados, mostró que un aumento inicial de la creatinina de hasta el 30% con el uso de estas drogas, se asoció con estabilización a largo plazo de la función renal.¹¹ Después del incremento inicial, la creatinina sérica se estabiliza en los primeros 2 a 3 meses de iniciado el tratamiento. Recientemente, se ha confirmado que la caída inicial del IFGe genera mayor protección renal

a largo plazo comparado con aquellos pacientes en quienes esta caída esta atenuada o ausente.¹²

Otra duda es ¿dónde será mejor bloquear el SRAA? Ninguno, de la enorme cantidad de trabajos realizados, fue diseñado para contestar esta pregunta y menos en pacientes con ERC. Con datos provenientes de trabajos no específicos, muchos autores dicen que no existen diferencias entre IECA, ARAII o los novedosos inhibidores de la renina. Con respecto a los antialdosterónicos que actúan sobre una parte de la cascada del SRAA, existe poca experiencia con su uso en este tipo de pacientes, porque casi siempre fueron excluidos de los ensayos.

¿Bloqueo múltiple del SRAA?

La tabla 128-1 muestra que la duda sobre la utilidad del bloqueo múltiple del SRAA incluye, a su vez, varias subpreguntas: ¿bloqueo doble?, ¿bloqueo triple?, ¿uso de anti-aldosterónicos o inhibidores de la renina asociados?, Todas ellas tienen una respuesta que continúa siendo una gran incógnita.

Dos grandes trabajos evaluaron el doble bloqueo del SRAA: a) estudio *ONTARGET* (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), comparo IECA + ARAII;¹³ b) el estudio *ALTITUDE* (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints*), sin resultados publicados, evaluó ARAII + inhibidores de la renina (aliskiren).¹⁴ Ambos estudios, que fueron versus bloqueo simple del SRAA, mostraron sorpresivamente que el riesgo de eventos duros renales en lugar de disminuir, aumentaba. El estudio *ONTARGET* fue realizado en pacientes hipertensos leves o moderados (incluyeron un 30% de normotensos), con eventos vasculares previos y con escasa o nula proteinuria. En el estudio *ALTITUDE* los pacientes tenían nefropatía diabética. Las poblaciones de ambos estudios eran distintas, pero tenían rasgos comunes: pacientes añosos y vasculares con alto y muy alto riesgo. Revisando los conceptos comentados previamente, se comprende la falta de beneficio cuando la caída de PA se acompañó de caída del flujo renal, e inclusive cuando la proteinuria haya descendido. Esto sucedió en ambos trabajos. En el estudio *ONTARGET*, se han referido numerosos episodios de caída aguda del IFGe en los primeros meses, cosa previsible, aún más en pacientes normotensos.

En clínica, no indicamos doble bloqueo inicial a pacientes normotensos o hipertensos leves, añosos y vasculares, porque es previsible el descenso de PA y la caída del flujo y del IFGe. Los detalles del estudio *ALTITUDE* no se conocen aún, pero por los informes preliminares es esperable que sean similares. Quienes participaron del *ONTARGET* comenzaron el tratamiento con una PAS promedio de 141,8 mm Hg; a quienes les toco doble bloqueo, a los 6 meses la PAS media fue de 132 mm Hg, seguramente un porcentaje importante de pacientes tuvieron PAS de 130 mm Hg o menos, y presentaron el doble de incidencia de episodios de hipotensión comparados con el bloqueo simple. La reflexión final es una pregunta ¿los malos resultados fueron por el do-

ble bloqueo o simplemente por el sobretratamiento y la consecuente exagerada caída de la PAS que llevo a un descenso crítico de la función renal?

Los estudios que investigan de manera más fehaciente la utilidad del doble bloqueo en pacientes que tienen primariamente enfermedad renal con proteinuria, están actualmente en curso, y en menos de un año podremos saber sus resultados y ver si el doble bloqueo es útil o no en la progresión de la ERC. En pacientes vasculares, ya hemos aprendido que tiene más riesgo que beneficios. Por eso considero que la posibilidad del uso del doble bloqueo en pacientes hipertensos con ERC sigue existiendo, pero debe quedar en manos de especialistas.

En relación a la utilidad de los antialdosterónicos en hipertensos con ERC utilizados junto a IECA o ARAII, existen pocos trabajos con escasa población de pacientes. Sin embargo, la prevalencia de HTA resistente es muy alta y los niveles plasmáticos de aldosterona suelen estar elevados. Junto con la hiperactividad simpática y la retención inadecuada de sodio, son los tres factores muy influyentes en el desarrollo y sostenimiento de la resistencia al tratamiento, con cifras cercanas al 40% en este subgrupo. Estos antecedentes dan sustento al uso de antialdosterónicos en estos pacientes, agregados al tratamiento convencional. Los resultados hasta ahora parecen alentadores, logran controlar mejor la PA, descender la proteinuria y sin generar caída del IFGe, por lo menos en seguimiento de un año. La utilización de estas drogas en pacientes con ERC es muy baja (menor al 10%), siendo que el agregado de dosis bajas de espironolactona en pacientes con HTA resistente producen una caída promedio de PAS y diastólica que ronda los 20/10 mmHg respectivamente.¹⁵ Tampoco parece sumamente riesgoso para el desarrollo de hiperpotasemia. El aumento del potasio > a 5,5 mEq/L es excepcional y predecible por las situaciones previamente enunciadas. Por supuesto que se requiere una experiencia más amplia, particularmente con IFGe muy bajos, para poder darle una ubicación más precisa entre las indicaciones de tratamiento.

USO ASOCIADO DE MÚLTIPLES DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS

El mensaje primordial de este capítulo es que lo más importante es lograr, con el tratamiento, los objetivos adecuados de PA en la mayor parte de los pacientes con ERC. Además, tomar conciencia que esto es sumamente difícil, puesto en evidencia por la alta prevalencia de resistencia al tratamiento antihipertensivo en esta población de pacientes. Sin embargo, para intentar lograrlo es necesario, en la gran mayoría de los pacientes, el uso de 2 a 4 drogas. Gran cantidad de estudios clínicos multicéntricos comprueban esta necesidad. Pareciera ser que los diuréticos y los antagonistas del calcio asociados al bloqueo del SRAA, deberían formar parte de la mayoría de las estrategias terapéuticas. El orden de prioridad para asociarlas al bloqueo del SRAA dependerá de las situaciones clínicas de los pacientes.

MÁXIMO DESCENSO DE LA PROTEINURIA O DE LA RELACION ALBÚMINA/CREATININA

Finalmente, el último de los cinco puntos, muy probablemente el principal, es el descenso de la proteinuria, particularmente cuando supera los 300 mg/g creatinina equivalente a 500 mg/día. Junto al control de la HTA, con el tratamiento se debe lograr un significativo descenso de la proteinuria basal. Tan importante es este punto que, independiente de cuál sea la estrategia antihipertensiva que estemos utilizando y aunque logremos un adecuado control de la PA, si no logramos una caída significativa de la proteinuria el beneficio nefroprotector no se evidente. Existe abundante evidencia que el descenso significativo de la proteinuria, con el tratamiento, es esencial para reducir la tasa de progresión de la ERC.¹⁶

La caída de la proteinuria está parcialmente asociada al descenso de la PA, y también a que los cambios de la hemodinamia intrarrenal sean favorables.

Si cae moderadamente la presión de filtración disminuye la hiperfiltración existente en los pacientes con ERC, siendo este uno de los mecanismos que favorecen la pérdida proteica por orina y la progresión de la enfermedad renal. La importancia de este mecanismo puede ponerse en evidencia sólo en aquellas situaciones clínicas en las que no existe un considerable daño de la estructura vascular, que determine que con el descenso intensivo de la PA no caiga en demasía el flujo renal, a tal punto que generemos un descenso exagerado del filtrado glomerular y empeoremos la función renal. Esta situación, donde se relativiza el factor limitante del descenso de la PA, en general es posible en individuos jóvenes, especialmente portadores de glomerulopatías proteinúricas, donde el descenso intensivo de la PA se traduce en una considerable disminución de la pérdida proteica urinaria al mismo tiempo que se reduce la progresión del daño y la incidencia de evento renales.¹⁷ En estos casos parece seguir siendo cierto que cuanto más baja es la PA, mejor es para la evolución de la ERC y de las complicaciones.

Bibliografía sugerida

1. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
2. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY y col. AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-929.
3. Eijkelkamp WBA, Zhang Z, Remuzzi y col. 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 Antagonist Losartan (RENAAL) Trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-1546.
4. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA y col. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011; 32: 1493-1499.

5. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-548.
6. Krikken JA, Laverman GD, Navis G. Benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 531-538.
7. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir M y col. Accomplish trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events ACCOMPLISH: a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-1181.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D y col. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y col. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
10. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
11. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693.
12. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC y col. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282-287.
13. The ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J y col. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
14. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ y col. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-1671.
15. Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076-1080.
16. Lea J, Greene T, Hebert L y col. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-953.
17. The ESCAPE Trial Group. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-1650.