

La enfermedad renal crónica como una situación de riesgo añadido alto en los pacientes hipertensos

C. Roldán-Suárez, J. Segura, L.M. Ruilope-Urioste

Introducción

Recientemente, el séptimo informe del Joint National Committee (JNC-7) ha reconocido la microalbuminuria y el índice de filtrado glomerular estimado (FGR) por debajo de 60 mL/min/1,73 m² como dos factores de riesgo cardiovasculares mayores [1]. En la misma línea, la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESH-ESC) [2] define el riesgo añadido alto en los pacientes hipertensos por medio del nivel de presión arterial (PA), acompañado o no por un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) asociado, lesión de órgano diana (LOD), diabetes o enfermedad clínica asociada (ECA). Esta guía considera como LOD un ligero aumento de la creatinina plasmática (1,3-1,5 mg/dL en los hombres y 1,2-1,4 mg/dL en mujeres), y como ECA, la microalbuminuria y los valores más altos de creatinina o la presencia de proteinuria [2]. Como puede observarse en la figura 1, se requieren una PA muy elevada, en ausencia de otro FRCV, para considerar

que un paciente posee riesgo cardiovascular añadido alto, mientras que sólo es necesaria la PA normal-alta o inferior en los pacientes con tres o más FRCV asociados, LOD, diabetes o ECA para ser considerados de alto riesgo. Según esto, los pacientes hipertensos con un nivel de riesgo cardiovascular añadido alto pueden encontrarse en cualquiera de las tres fases del continuo cardiovascular y renal. La necesidad de estimar el riesgo cardiovascular global ha sido recientemente acentuada en la guía de la ESH-ESC, a fin de establecer el tratamiento más adecuado [3].

Desde la publicación de las guías, las crecientes evidencias se han confirmado que, mientras la función renal causa trastornos menores, los FRCV comienzan a ascender de manera continua hasta desarrollar la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) [4-7]. En la hipertensión esencial, las pequeñas cantidades de albúmina en la orina (microalbuminuria) son un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares [8], así como la creatinina plasmática, que actúa

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Cecilia Roldán Suárez. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km 5,4. E-28041 Madrid. E-mail: cecildesangel@yahoo.es

© 2005, SEDYT

Other risk factors and disease history	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High Normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 SBP \geq 180 or DBP \geq 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1-2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors or TOD or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
ACC	High added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

ACC, associated clinical conditions; TOD, target organ damage

Figura 1. Estratificación de riesgo y cuantificación del pronóstico. Tomado de la guía de la ESH-ESC.

como un marcador de riesgo [9,10]. En realidad, el poder predictor de la creatinina es independiente de la albuminuria y demostrable ya con valores de creatinina relativamente normales [10,11].

La enfermedad renal crónica en la población general y en los subgrupos de alto riesgo

La presencia de enfermedad renal crónica (ERC) se determina con la creatinina plasmática, el aclaramiento de creatinina y/o la excreción urinaria de albúmina. El estudio Framingham mostró una prevalencia relevante de la insuficiencia renal leve en la población general, basado en los valores de creatinina en suero (8,7% en varones y 8% en mujeres) [12]. La prevalencia de una disminución leve de la función renal en la comunidad puede ser aún más alta según los valores de aclaramiento de creatinina estimada a partir de lo observado en el estudio

NHANES III [13,14]. Por la fórmula del Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD), en este estudio se ha demostrado que el 58% de la población total adulta no diabética de Estado Unidos tiene un índice de FGR por debajo de 80 mL/min/1,73 m², el 13% por debajo de 60 mL/min/1,73 m² y el 0,26% por debajo de 30 mL/min/1,73 m². Por la fórmula de Cockcroft-Gault, las figuras equivalentes tienen el 39, 14 y 0,81%, respectivamente [14]. Entre los pacientes de nuestra Unidad de Hipertensión Arterial, nosotros hemos descrito que el 7,6% tiene una función renal disminuida según los niveles de creatinina plasmática, y que uno de cada cuatro pacientes tiene un aclaramiento de creatinina disminuido [15].

En las guías de la National Kidney Foundation se ha remarcado la necesidad de estimar el nivel de FGR [16]; está disponible una clasificación de las diferentes fases de la ERC según el nivel del FGR estimado (Tabla I). El FGR estima-

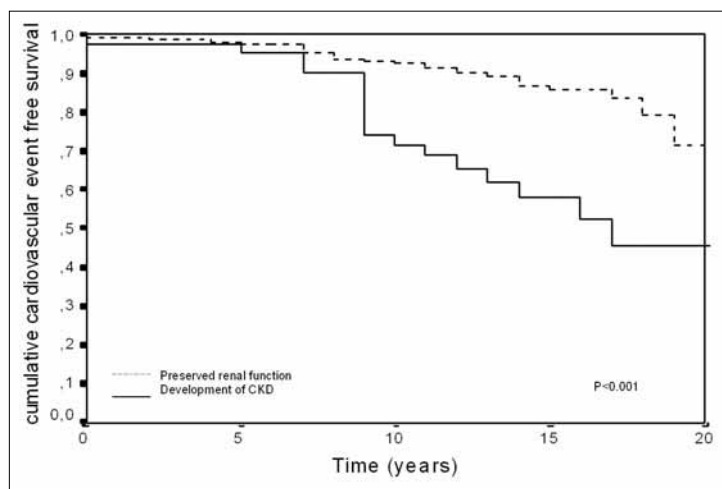


Figura 2. Pronóstico cardiovascular entre los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) y aquellos con función renal preservada.

Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica [30].

Estadio	Descripción	FGR (mL/min/1,73 m ²) ^a
1	Daño renal con FGR normal o incrementado	≥ 90
2	Daño renal con FGR ligeramente disminuido	60 a 89
3	Disminución moderada del FGR	30 a 59
4	Disminución grave del FGR	15 a 29
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis

^a Estimado de las medidas de creatinina en suero; cálculo del fluido glomerular (FGR) estimado con la fórmula de Modifications in Diet of Renal Diseases (MDRD) abreviada para adultos con enfermedad renal crónica.

do por debajo de 60 mL/min/1,73 m² se asocia a un aumento significativo del riesgo cardiovascular en los estudios Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes in the Community (ARIC) [17] y HOORN [18], ambos realizados en población general y en la población hipertensa incluida en el estudio HOT [9].

Recientemente, los datos publicados de cuatro estudios longitudinales, basa-

dos en la comunidad, han mostrado que la ERC es un factor de riesgo independiente para el punto final compuesto de los estudios, que incluyó el infarto de miocardio, la enfermedad coronaria fatal, el ictus y la muerte [19]. Estos resultados han sido recientemente confirmados en población japonesa [20] y en la población con enfermedad cardiovascular preexistente [21]. En los pacientes hipertensos esenciales con función renal normal (definida como un FGR estimado > 90 mL/min/1,73 m²), aquellos que desarrollaron ERC durante los 13 años de seguimiento presentaron una proporción de eventos cardiovasculares 2,5 veces mayor que aquellos con función renal conservada [22]. 41 de los 281 (17,4%) pacientes presentaron un evento cardiovascular: 17 casos (0,6%) de los que desarrollaron ERC y 32 (13,3%) de los pacientes con función renal conservada (*p* < 0,001) (Fig. 2). Después de un análisis multivariado ajustado, la edad, el desarrollo de ERC durante el seguimiento y el género masculino fueron predictores independientes de la aparición de eventos cardiovasculares [22].

La microalbuminuria está asociada con una elevada incidencia de eventos cardiovasculares y muerte, así como con la mortalidad por todas las causas. Las evidencias iniciales fueron aportadas por las observaciones en pacientes de alto riesgo [23-25]. Los datos del estudio HOPE [26] confirman el valor predictivo de la microalbuminuria, que demostró una capacidad predictiva similar a la de la enfermedad coronaria previa y fue igual para los pacientes con y

sin diabetes mellitus concomitante. También se ha demostrado la relevancia de la excreción urinaria de albúmina (EUA) como FRCV en pacientes hipertensos no diabéticos [23,27-29] y en la población general [30,31]. Algunos de estos estudios [26,31] han descrito que la relación entre la albúmina urinaria y el riesgo cardiovascular es un continuo que empieza por debajo del punto de corte de 30 mg/día (o 30 mg/g de creatinina) de albúmina, que normalmente permite la clasificación de un paciente como microalbuminúrico. Cabe preguntarse si el valor para definir el umbral normal de este parámetro es adecuado [32]. Una EUA elevada, por debajo del límite de la detección de proteinuria, predice también un deterioro progresivo de la función renal, como ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 y 2 [33-35]. En realidad, la presencia de microalbuminuria predice el desarrollo de proteinuria clínica en pacientes tanto no diabéticos como diabéticos, como se muestra en los datos del estudio HOPE [35]. Así, si se detecta microalbuminuria, puede esperarse un ascenso progresivo en el riesgo cardiovascular y renal [36]. La microalbuminuria puede estar presente en pacientes hipertensos con una FGR preservada, incluidos aquellos que presentan hiperfiltración como un marcador temprano de disfunción renal. La excreción urinaria de albúmina aumenta progresivamente según la gravedad de la hipertensión y del riesgo cardiovascular y renal. En presencia de un deterioro leve-moderado de la función renal, la EUA puede estar presente en el rango de proteinuria [37] (Fig. 3).

Tabla II.

FGR estimado (mL/min/1,73 m ²)	n (%)	Microalbuminuria (%)	Proteinuria (%)
> 90	680 (65)	31,9	3,5
60-90	240 (23)	30,2	5,0
< 60	127 (12)	37,6	10,2
Total	1.047	31,3	4,7

FGR: fluido glomerular.

Claramente, tanto la EUA como el FGR reducido se asocian a un riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, no está bien establecido cuál es el porcentaje de pacientes que presenta ambas alteraciones. Nosotros hemos analizado la prevalencia de la microalbuminuria y la proteinuria, según el FGR, en una cohorte de 1.047 pacientes hipertensos esenciales atendidos en nuestra Unidad de Hipertensión. Como puede verse en la tabla II, las prevalencias de la microalbuminuria y de la proteinuria aumentaron significativamente con los valores de FGR estimado por debajo de 60 mL/min/1,73 m². La microalbuminuria y la proteinuria se asociaron significativamente con bajos valores de FGR estimado, la diabetes mellitus (42,4%), el género masculino (36,4%), la edad por encima de los 60 años (33,2%) y la presencia de LOD o ECA (39,6%). Estos informes contribuyen a explicar el aumento exponencial del riesgo cardiovascular observado con el deterioro progresivo de la función renal [37]. Además, la ERC puede aparecer junto con otra LOD como la hipertrofia

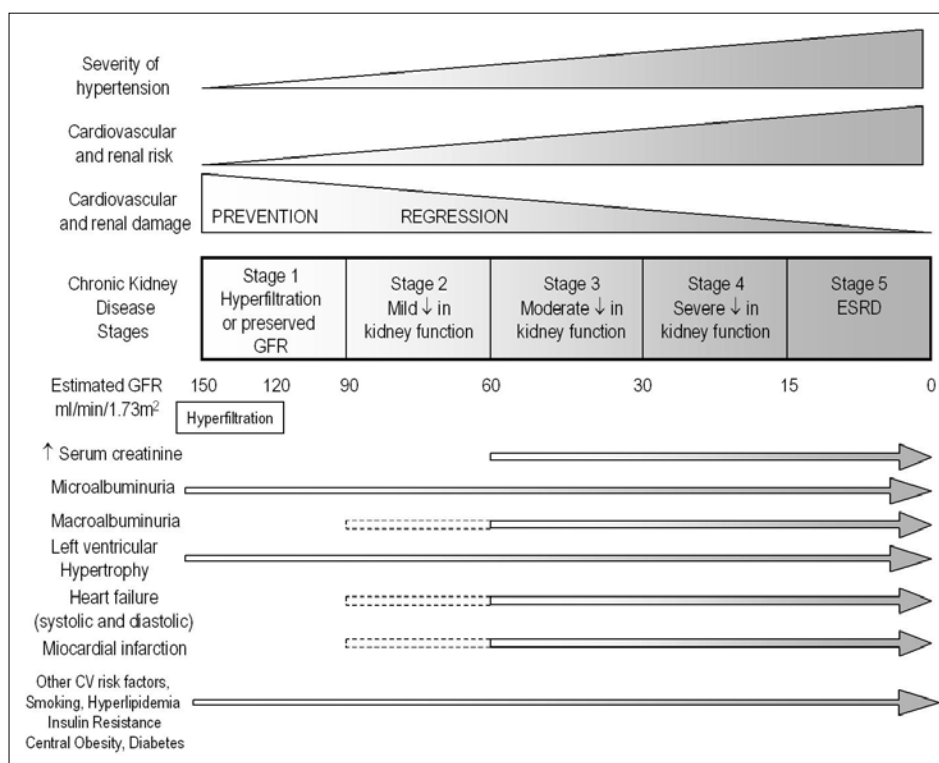


Figura 3.

ventricular izquierda (HVI). En realidad, la caída del FGR en los pacientes hipertensos se acelera particularmente cuando se acompaña de niveles de PA elevados o HVI concéntrica [38]. La HVI concéntrica es un potente marcador de la gravedad de la hipertensión [39], y también puede constituir un indicador de que el daño cardiovascular y renal se encuentran estrechamente relacionados (Fig. 3).

Tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos de alto riesgo

Los resultados de grandes ensayos en pacientes hipertensos reconocen que el

manejo de la PA es la cuestión más importante [3]. Sin embargo, existe acuerdo general en considerar que los pacientes con un riesgo cardiovascular añadido alto requieren que el tratamiento antihipertensivo reduzca la PA, a un objetivo de control por debajo de 130/80 mmHg, en la mayor parte de los casos. Este objetivo de PA debe lograrse en los pacientes con ECA, con cualquier grado del daño renal, y también en los diabéticos [2]. La presencia de otras formas de LOD y/o tres o más FRCV asociados requerirá mantener los niveles de PA por debajo de 140/90 mmHg.

Todos los ensayos sobre hipertensión arterial recientemente publicados han sido críticos con el Trialists Meta-

analysis [40]. Los datos contenidos en este metaanálisis se refieren a la comparación entre tratamiento activo frente a placebo, objetivos de PA bajos frente a los altos y la comparación entre las diferentes clases de antihipertensivos. Todos estos datos se han obtenido comparando todos los estudios donde hubo que esperar un tiempo hasta el desarrollo del evento o muerte, en un número de pacientes requerido según el cálculo inicial. La mayor parte de los eventos y muertes considerados en este metaanálisis tiene lugar en pacientes con riesgo cardiovascular añadido alto, donde está presenta la máxima probabilidad de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. La conclusión principal de este metaanálisis es que lograr el control de la PA es el centro de la cuestión, y no el tipo de la terapia empleada.

Es verdad que los ARAII han mostrado diferencias positivas cuando se los compara con otros tratamientos, en particular con los diuréticos y los betabloqueadores. Sin embargo, los datos del ensayo VALUE [41] no los incluyen. Este hecho es también importante para el análisis de los antagonistas del calcio, y cómo se los incluyó en los estudios INVEST, MOSES, ACTION y CAMELOT [42-45]. Considerando estos nuevos estudios, análisis recientes sugieren que el tratamiento farmacológico antihipertensivo mejora los resultados, principalmente por bajar la PA sistólica [46].

La enfermedad cardiovascular y renal se ha definido como un continuo [47] en donde pueden identificarse tres fases principales de la evolución: el es-

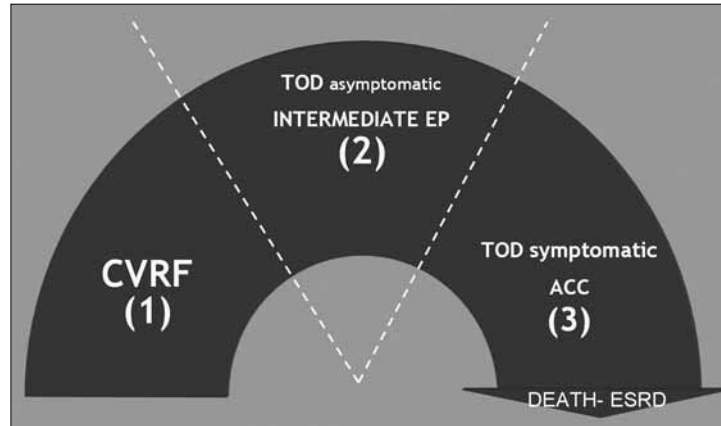


Figura 4. Progresión de la enfermedad cardiovascular y renal.

tadio 1, que se caracteriza por la presencia de FRCV en ausencia perceptible de LOD; el estadio 2, en el que los RFCV se acompaña de LOD asintomática (pero perceptible); y el estadio 3, en el cual la LOD ha progresado bastante hasta causar el desarrollo de los síntomas secundarios a la presencia de ECA (Fig. 4). En los pacientes en la fase 3 del continuo cardiovascular incluidos en el estudio VALUE [41] se muestra que los eventos y la muerte pueden ser manejados por pequeñas diferencias en la PA, motivadas por el sistema de enrolamiento y el protocolo utilizado para dictaminar el tratamiento en los pacientes (entre valsartán o amlodipino). Puede observarse una circunstancia similar en la práctica clínica diaria cuando los pacientes abandonan el tratamiento durante el período de vacaciones [48]. Este hecho, junto con la ausencia de un control adecuado, normalmente como consecuencia del daño cardiovascular avanzado, en un porcentaje importante de pacientes [49] excluye la comparación entre diferentes agentes cuando la ma-

yor parte de los eventos cardiovasculares o la muerte tienen lugar en pacientes que basalmente se encuentran en el estadio 3 del continuo cardiovascular. Ambos, el JNC-7 y la guía de la ESH-ESC reconocen la necesidad de identificar a los pacientes a fases más tempranas del continuo cardiovascular, principalmente los que se encuentran en la fase 2 [1,2].

El estudio de LIFE mostró resultados positivos preferentemente para el ictus [50] cuando el losartán se comparó con el atenolol. Se han obtenido también datos positivos similares en el ensayo ASCOT, en el cual la combinación de perindopril y amlodipino se comparó con la de hidroclorotiacida y atenolol [51]. Estos dos estudios difirieron del VALUE en la fase del continuo cardiovascular, en el que se encontraba la mayor parte de los pacientes en el examen basal. En el LIFE, la presencia de HVI en ausencia de ECA permite clasificar la mayor parte de los pacientes en la fase 2. Los criterios de entrada del estudio ASCOT consistían en la presencia de tres o más FRCV asociados en ausencia de IM previo y EAC, lo que indicaba que, basalmente, la mayor parte de los pacientes estaba en las fases 1 y 2. Este hecho implicó que el LIFE postulara que la regresión de la LOD, representada por la microalbuminuria y la HVI, previene los eventos cardiovasculares futuros y la muerte [52,53]. Una situación similar ha tenido lugar probablemente en el estudio ASCOT, en el que los efectos positivos de un CCA combinado con un IECA facilitaron la regresión o previnieron el desarrollo de LOD

asintomática, evitando así el desarrollo de LOD sintomática.

Para los pacientes diabéticos tipo 2 con PA elevada, se ha desarrollado un nuevo concepto válido para pacientes hipertensos de alto riesgo, principalmente en la fase 1 del continuo: la posibilidad de lograr la prevención primaria del desarrollo de microalbuminuria. La reciente publicación del estudio BENEDICT muestra que el IECA es capaz de impedir el desarrollo de microalbuminuria de nuevo en estos pacientes [54]. Además, datos recientes sugieren que los enfermos con riesgo elevado para el desarrollo de diabetes tipo 2 pueden ser identificados en la práctica clínica, a fin de impedir o demorar el pasaje del estado de prediabetes a diabetes establecida [55]. El valor real de esta prevención para impedir la progresión en el continuo cardiovascular y renal queda por dilucidarse, pero el mantenimiento de la normoalbuminuria y de la normoglucemia en más pacientes puede ser prometedor.

¿Cómo debería considerarse el manejo integral de los pacientes con enfermedad renal crónica?

Las recientes evidencias parecen indicar que deben incluirse las estatinas en el tratamiento de un alto porcentaje de pacientes hipertensos con riesgo elevado, al menos en diabéticos en cualquiera de las tres fases y en todos aquellos pacientes en fase 3 [56,57].

Una vez controlada la PA, debe contemplarse la terapia antiplaquetaria con

aspirina, al menos en los pacientes en fase 3 [58]. Estos tratamientos añadidos pueden contribuir positivamente al efecto de un determinado tratamiento antihipertensivo (sea monoterapia o una combinación). Las estatinas tienen gran valor en los pacientes con un riesgo cardiovascular global elevado, acompañado o no por niveles de colesterol-LDL elevados [59]. Además, los beneficios clínicos completos observados con el tratamiento con estatinas parecen ser mayores que lo que puede estimarse sólo por los cambios en el perfil lipídico. Ello sugiere que los efectos beneficiosos de las estatinas pueden extenderse más allá de sus efectos sobre los niveles de colesterol plasmáticos. Numerosas evidencias han demostrado los efectos pleiotróficos de las estatinas, las cuales mejoran o restauran la función endotelial, mejoran la estabilidad de las placas ateroscleróticas y disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación vascular [60]. Los recientes datos del Brisighella Heart Study demuestran que el uso de medidas de reducción de los lípidos puede mejorar significativamente el control de la PA en sujetos con hipercolesterolemia e hipertensión, y que la PA se reduce en sujetos tratados con estatinas [61].

Los pacientes con ERC presentan los índices de mortalidad y de eventos cardiovasculares adversos más altos, aun después del ajuste para los FRCV convencionales [62]. Además, la ERC es común en los pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria, los cuales tienen aterosclerosis más avanzada [63,64]. A pesar de la

conciencia establecida sobre el riesgo cardiovascular alto y la evidencia de los mejores resultados si estos pacientes reciben un tratamiento adecuado, existe una falta de una apropiada modificación de los factores de riesgo e intervenciones en los pacientes con ERC [62,63, 65]. La pravastatina reduce los índices de eventos cardiovasculares en las personas con riesgo de enfermedad coronaria y ERC moderada concomitante, muchas de las cuales tienen niveles de creatinina en suero dentro del rango normal [65]. Existen evidencias discutibles sobre los efectos de la reducción de los lípidos en la proporción de pérdida renal en los sujetos con enfermedad coronaria. El estudio GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) muestra que los pacientes dislipémicos no tratados con enfermedad arterial coronaria y función renal normal en el examen basal disminuyen la aclaración de creatinina en un período de tres años. El tratamiento con estatinas previene esta pérdida y mejora significativamente la función renal [66]. Por el contrario, un estudio reciente que incluye 18.569 pacientes con riesgo de enfermedad coronaria, 3.402 de los cuales tenían ERC moderada, mostró que la pravastatina redujo moderadamente la proporción de pérdida de la función renal [67].

Igualmente, existe evidencia reciente sobre la eficacia y seguridad de la aspirina en baja dosis en pacientes con ERC [68], aun cuando este tratamiento resulta infrutilizado en el caso de ERC asociada con infarto agudo de miocardio [69,70].

En la ERC existe buena evidencia sobre los beneficios relacionados con el control de presión arterial, la corrección de la anemia, el tratamiento de la dislipemia, el cese del uso de tabaco y a la terapia antiplaquetaria [71]. La relevancia de la ERC en los pacientes de alto riesgo potencia la necesidad acercamientos terapéuticos integrales para proteger de globalmente los sistemas cardiovascular y renal de forma simultánea [72,73].

Conclusiones

La enfermedad renal crónica es una situación de riesgo cardiovascular añadido alto en los pacientes hipertensos. Debe exigirse el control estricto de la PA en la mayor parte de los casos con tratamiento combinado, y debería utilizarse un IECA o ARAII. Este tratamiento debe estar acompañado de estatinas y aspirina (una vez conseguido el control de la PA).

Bibliografía

1. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, Jackson R, Kostis JB, Laragh JH, et al. Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1068-74.
4. Ruilope LM, Van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher T. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-7.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schollwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, an epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
6. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 2003; 82 (Suppl): S192-6.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-15.
8. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-54.
9. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
10. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-EUR trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22.
11. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886-91.
12. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
14. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-49.

15. Segura J, Campo C, Ruilope LM. How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 332-6.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-266.
17. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney functions as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.
18. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-7.
19. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-15.
20. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-36.
21. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 198-206.
22. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-22.
23. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five year follow-up of the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
24. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.
25. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
26. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
27. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strangaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
28. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
29. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80: 164-9.
30. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, De Jong PD, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 3057-61.
31. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
32. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353-5.
33. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
34. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, Hillege HL, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1882-8.
35. Mann JFE, Gerstein HC, Qi LY, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 641-7.
36. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for

- cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635-9.
37. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66 (Suppl): S45-9.
 38. Fesler P, Du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular remodeling and renal function in never-treated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 881-7.
 39. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
 40. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
 41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
 42. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
 43. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al, MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.
 44. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. A coronary disease trial investigating outcome with nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
 45. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
 46. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907-13.
 47. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244-63.
 48. Ruilope LM, Segura J. Hope in life and value of blood pressure control. *J Hypertens* 2004; 22: 2265-6.
 49. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens* 2002; 15: 917-23.
 50. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 51. ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Blood Pressure Lowering Arm). Preliminary main results. Orlando, FL: American College of Cardiology; 2005.
 52. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22: 1805-11.
 53. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-6.
 54. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
 55. Segura J, Campo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Do we need to target 'prediabetic' hypertensive patients? *J Hypertens* 2005; 23: 2119-25.
 56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 57. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H,

- Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
58. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
60. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy \pm 3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
61. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A, Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148: 285-92.
62. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004; 92 (Suppl): S11-5.
63. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
64. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
65. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63.
66. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728-34.
67. Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; [Epub ahead of print].
68. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
69. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002; 144: 226-32.
70. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 201-8.
71. Curtis BM, Levin A, Parfrey PS. Multiple risk factor intervention in chronic kidney disease: management of cardiac disease in chronic kidney disease patients. *Med Clin North Am* 2005; 89: 511-23.
72. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Chronic kidney disease and global cardiovascular risk in essential hypertension. *Minerva Med* 2004; 95: 375-83.
73. Fioretto P, Solini A. Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl 1): S18-21.