

Técnicas diagnósticas en diabetes (II)

J. Redón

Utilidad de la monitorización ambulatoria de presión arterial en la evaluación inicial y en el seguimiento del paciente diabético

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Correspondencia:

Josep Redón. Unidad de Hipertensión. Servicio Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia
e-mail: jredon@uv.es

RESUMEN

La prevalencia de hipertensión en la diabetes es muy elevada y diversos estudios de intervención han demostrado el beneficio que comporta el control de la presión arterial ya que el diabético es un paciente altamente vulnerable a las elevaciones de PA, por lo que se precisa de una evaluación adecuada y de la mayor precisión. La monitorización ambulatoria de PA permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del individuo. Este método ha proporcionado una mayor información respecto al riesgo de sufrir daño orgánico por la elevación de la PA y a la importancia clínica de establecer un control adecuado y mantenido de los mismos a lo largo de las 24 horas. En el paciente diabético existe un predominio marcado de la elevación a expensas de la PA sistólica que se acompaña de una gran amplitud en la presión del pulso como consecuencia de una alteración precoz y severa de la elasticidad de los grandes vasos y frecuente alteración de la variabilidad circadiana. Se proponen indicaciones para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial tanto en diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2.

Palabras Clave: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; Diabetes mellitus; Hipertensión arterial; Presión arterial; Nefropatía diabética; Microalbuminuria.

ABSTRACT

The prevalence of arterial hypertension in diabetes is very high. Several interventional studies have demonstrated the benefits of blood pressure (BP) control in diabetes, because diabetic patients are especially vulnerable to elevations of BP. Then, an appropriate and accurate evaluation of BP is mandatory. The ambulatory BP monitoring is a technique which permits frequent determination of BP during normal activities of subjects. This method has shown more information on the risk of end-organ lesion by elevations of BP and the clinical relevance of an appropriate and sustained BP control during 24 h. In the diabetic patient there is a marked systolic BP elevation besides an augmented pressure pulse in relation to an early and severe disruption of large vessels elasticity and the frequent alteration of circadian variability. Indications for the ambulatory blood pressure monitoring both in type 1 and type 2 diabetes are proposed.

Key Words: Ambulatory blood pressure monitoring; Diabetes mellitus; Arterial hypertension; Blood pressure; Diabetic nephropathy; Microalbuminuria.

Recibido: 26 de Enero de 2006 / *Aceptado:* 31 de Enero de 2006

Acrónimos: DM, diabetes mellitus; EUA, excreción urinaria de albúmina; MAPA, monitorización ambulatoria de PA; PA, presión arterial; r, coeficientes de correlación.

INTRODUCCIÓN

La importancia de la presión arterial (PA) en el desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes mellitus (DM) se ha puesto de manifiesto a lo largo de las dos últimas décadas. La prevalencia de hipertensión en la diabetes es muy elevada y diversos estudios de intervención han demostrado el beneficio que comporta el control de la presión arterial en la reducción de accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva y arteriopatía periférica, así como de las dos manifestaciones microvasculares *princeps*, la nefropatía y la retinopatía. En el paciente diabético, en comparación con los pacientes no diabéticos, la reducción de la PA comporta mayores beneficios, considerándose que se trata de un paciente altamente vulnerable a las elevaciones de PA. Es ésta la razón por la cual los valores de PA que requieren intervención y, por tanto, los objetivos terapéuticos, son inferiores a los establecidos para la población general. Valores de PA < 130/80 mmHg se consideran los más adecuados para los pacientes diabéticos, e incluso < 125/75 mmHg en presencia de proteinuria > 1 g/24 horas^{1,2}. Estos objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar, siendo el paciente diabético calificado con frecuencia de resistente al tratamiento.

PRESIÓN ARTERIAL PARÁMETRO VARIABLE

El parámetro básico sobre el que basamos el diagnóstico y el control de la hipertensión, la medida de la PA, está sujeta a un gran número de limitaciones que derivan tanto de la variabilidad del parámetro como del método de medida. Con el fin de obviar en parte estas limitaciones se ha extendido durante la última década la monitorización ambulatoria de PA (MAPA), que permite realizar múltiples medidas durante las actividades normales del individuo³. Este método ha proporcionado una mayor información respecto al riesgo de sufrir daño orgánico por la elevación de la PA y a la importancia clínica de establecer un control adecuado y mantenido de los mismos a lo largo de las 24 horas. En el presente artículo vamos a revisar los fundamentos para el uso de la MAPA, las alteraciones de la PA ambulatoria características del paciente diabético y cuáles son las indicaciones de la MAPA en estos pacientes a la luz de los conocimientos actuales.

FUNDAMENTOS PARA LA UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LA MAPA

La introducción para el uso clínico de una técnica de mayor coste precisa que *a priori* se demuestren sus ventajas

potenciales frente a los métodos establecidos. En el caso de la MAPA, varios han sido los caminos elegidos, por una parte, demostrar que las medidas de presión arterial obtenidas son más reproducibles que las obtenidas con las medidas clínicas y que la MAPA ofrece una información más precisa sobre el daño orgánico y el riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos. En función de la reproducibilidad y de su valor indicativo y pronóstico, se deriva su utilidad clínica.

Reproducibilidad de la MAPA

Diversos estudios han demostrado que la reproducibilidad de los valores de PA obtenidos con la MAPA es muy superior a la lograda con las PA clínicas^{4,5}, tanto cuando se estudian grupos de pacientes, como cuando se estima de manera individual. Ello es debido al número de medidas que se consiguen con una o con la otra forma ya que, mientras que con las mediciones clínicas de PA se requiere habitualmente la media de 3, con una MAPA se obtienen valores medios de entre 60 o 70 medidas, utilizando los protocolos más habituales.

La importancia del número de medidas fue puesta de manifiesto observando que la reproducibilidad de los valores de PA mejoraba progresivamente según se incrementaba el número de medidas hasta alcanzar²⁰. A partir de este número no se lograban mejores índices de reproducibilidad.

Si bien la reproducibilidad de los valores medios de PA obtenidos con la MAPA son superiores a los obtenidos con las PA clínicas, es necesario llamar la atención sobre la reproducibilidad de otras medidas que pueden obtenerse con la MAPA y que están alcanzando gran difusión. Es el caso de la estimación de la variabilidad circadiana o ritmo micta-meral. El descenso de PA que se produce coincidente con el reposo y el sueño puede no estar presente en todos los pacientes, tanto normotensos como hipertensos, y tener un significado clínico y pronóstico de interés^{6,7}. Ello ha llevado a clasificar a los pacientes como *dipper* o *no dipper* en función de que exista o no este descenso fisiológico de PA. La reproducibilidad como grupo de la variabilidad circadiana es aceptable, sin embargo la individual es escasa, sea cual sea el método utilizado para su cálculo, por lo que se aconseja poseer más de una MAPA cuando se quiera valorar el parámetro de variabilidad circadiana^{4,5}.

Presión arterial ambulatoria y presencia de daño orgánico

Los valores de PA en la consulta no siempre reflejan la severidad de repercusiones cardiovasculares y/o renales

en los hipertensos, siendo frecuente encontrar a pacientes con valores de PA superiores a 180/105 mmHg sin repercusiones orgánicas. Los coeficientes de correlación (r) de los valores de PA como marcadores sensibles de daño orgánico, como son el índice de masa ventricular o la microalbuminuria, no sobrepasan valores de 0,20 y no son, generalmente, significativos. Sin embargo, cuando consideramos los valores de PA de 24 horas en un individuo vemos que se relacionan más estrechamente con la presencia de daño orgánico que no los obtenidos en la clínica. Diversos estudios han demostrado que los valores de PA sistólica de 24 horas se correlacionan significativa y positivamente, tanto con el índice de masa ventricular (expresión de la masa del ventrículo izquierdo), como con el grosor relativo de la pared (expresión del remodelado ventricular). Los valores de los coeficientes de correlación oscilan de 0,30 a 0,45 en los diferentes estudios⁸. Del mismo modo, se ha demostrado una correlación significativa de 0,36 entre los valores de PA de 24 horas y la excreción de microalbuminuria, muy superior a los 0,16 observados con las PA clínicas⁹.

La importancia en la producción del daño orgánico de los valores de PA durante las 24 horas viene, además, refrendada por la observación de que los pacientes con menor descenso de PA durante el descanso nocturno muestran mayor grado de repercusiones, tanto en el ventrículo izquierdo como en la excreción urinaria de albúmina. Durante el descanso nocturno se produce un descenso fisiológico de los valores de PA, que suele ser de magnitud superior al 10% de los valores de PA observados durante la actividad. Diversos estudios han demostrado que, para valores similares de PA durante el periodo de actividad, en individuos con descensos menores a este 10%, *no-dippers*, presentan índices de masa ventricular mayores¹⁰, especialmente en las mujeres, y mayor excreción urinaria de albúmina⁹.

Presión arterial ambulatoria y pronóstico en la hipertensión

Si importante es el hecho de que los valores de PA de 24 horas se correlacionan mucho mejor que los valores de PA clínica con el daño vascular, de mayor trascendencia es su valor pronóstico como marcador de riesgo cardiovascular. Hasta la actualidad, pocos son los estudios que han abordado este aspecto, pero los existentes demuestran con claridad que los valores de PA durante las 24 horas superan de forma clara y sin ambigüedades al valor pronóstico de los valores de PA clínica.

El primero de estos estudios fue publicado por Perlof y Sokolow¹¹. En un estudio retrospectivo, los pacientes con valores de PA medios de 24 horas, medidos con un equipo semiautomático, que eran mayores que los valores de PA medidos en la clínica, tenían mayor riesgo cardiovascular que aquellos en que los valores de PA ambulatoria y clínica eran similares o menores. Posteriormente Verdecchia y cols.⁷, observando más de 1.300 pacientes con HTA en la clínica y un grupo de normotensos, comprobaron que el riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares era similar en los normotensos que en los pacientes con hipertensión de "bata blanca", los cuales sólo tenían valores de hipertensión durante la consulta, siendo normales los valores durante el resto del día. El riesgo cardiovascular fue superior en los hipertensos y, entre éstos, en los clasificados como *no-dipper*. De nuevo las diferencias eran más evidentes entre las mujeres que entre los varones.

Un estudio de nuestro grupo¹² ha demostrado la superioridad de los valores de PA de las 24 horas en el pronóstico de pacientes hipertensos refractarios al tratamiento antihipertensivo. En un grupo de 86 pacientes con valores de PA diastólica en clínica superior a 100 mmHg, durante el tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos, aquellos en los que la PA de 24 horas era mayor, presentaron mayor riesgo cardiovascular, demostrando de nuevo la importancia de los valores de PA ambulatoria.

Presión arterial ambulatoria durante el tratamiento antihipertensivo y reducción del daño orgánico

Para establecer la importancia de la elevación mantenida de los valores de PA, quedaba por demostrar que la regresión del daño orgánico obtenida durante el tratamiento antihipertensivo es superior cuando se consigue un adecuado control durante las 24 horas. Mancia y cols.¹³, en el estudio SAMPLE, demostraron que la reducción de la masa del ventrículo izquierdo en hipertensos con hipertrofia ventricular a lo largo de un año de tratamiento se correlacionaba con la reducción en los valores de PA de 24 horas pero no con los obtenidos en las PA clínicas. Además, también se correlacionaba con índices que indican que la reducción de la PA ha sido equilibrada durante las 24 horas.

VALORES DE NORMALIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA

El establecimiento de los valores de "normalidad" de la PA ambulatoria presenta las mismas dificultades que ha tenido la definición de los valores de normalidad con las PA clí-

nicas, los cuales han ido cambiando a lo largo del tiempo a la luz de los nuevos conocimientos adquiridos.

Actualmente se considera que en la MAPA

1. Los valores de PA para definir la presencia de hipertensión deben ser la media de las medidas realizadas durante el periodo de actividad ya que, si se consideran los valores medios de 24 horas la mayor o menor duración del reposo nocturno y sueño, puede introducir variaciones de consideración en los valores medios obtenidos.
2. El valor límite umbral a partir del que se considera un paciente como hipertenso es de 135/85 mmHg en la población general. Aunque no existe un valor claramente establecido en los pacientes con DM se asume que, al menos los valores de actividad, deberían mantenerse por debajo de los 130/80 mmHg.

El descenso fisiológico nocturno de la PA suele ser superior al 10% de los valores de PA que se tienen durante el periodo de actividad.

ALTERACIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN LA DIABETES

El paciente diabético con elevación de los valores de PA debe considerarse como un paciente hipertenso de alto riesgo y, frecuentemente, refractario al tratamiento. En esta hipertensión existe un predominio marcado de la elevación a expensas de la PA sistólica que se acompaña de una gran amplitud en la presión del pulso como consecuencia de una alteración precoz y severa de la elasticidad de los grandes vasos. Debido a esta alteración frecuente de la presión de pulso, se debe tener presente que los valores de PA sistólica ambulatoria pueden infravalorarse, debido al uso de métodos oscilométricos, que son los más utilizados en MAPA.

La alteración más característica de la PA ambulatoria en el paciente diabético es la frecuencia elevada de anomalías en la variabilidad circadiana de PA, con un frecuente patrón *no-dipper*. La frecuencia de patrón *no-dipper* en los pacientes con DM tipo 1 sigue paralela al grado de afectación renal¹⁴, incrementándose al mismo tiempo que aumenta la excreción urinaria de albúmina y se deteriora la función renal. La presencia de neuropatía autonómica contribuye a la aparición de estas alteraciones. Lo importante en este caso es el hecho de que la presencia de un patrón *no-dipper* en pacientes con excreción urinaria de albúmina en rango normal indica un elevado riesgo de desarrollar nefropatía incipiente y, por tanto, debería ser tributario de intervención terapéutica¹⁵. En los pacientes con DM tipo

2, el patrón *no-dipper* aumenta en aquellos con reducción del filtrado glomerular, en los que presentan arteriosclerosis severa por disminución de la sensibilidad de los barorreceptores, o cuando existe neuropatía severa. Por lo tanto, cuando la alteración de la variabilidad circadiana se encuentra presente indica la presencia de daño orgánico subyacente más o menos marcado.

La consecuencia de mantener valores de PA más elevados durante el periodo de reposo nocturno es la aceleración del deterioro de los órganos diana de la diabetes, especialmente el riñón. La elevación de la PA nocturna puede conducir a un incremento de la lesión renal por el hecho de que durante la noche se produce la mejor transmisión de la PA sistémica al glomérulo y a las estructuras tubulointersticiales debido a la menor actividad del sistema adrenérgico y del sistema renina-angiotensina¹⁶. Por todo ello, la PA nocturna, además de ser un marcador de daño orgánico subyacente, debe ser una diana terapéutica en el control de los pacientes con diabetes, aunque es cierto que no existe un valor de PA nocturna definido como objetivo terapéutico. En general, en pacientes jóvenes con neuropatía incipiente éste tiene que ser el más bajo posible, mientras que en pacientes de edad avanzada con un elevado grado de afectación vascular se debe tener mayor precaución en el descenso de los valores de PA para evitar fenómenos isquémicos, especialmente en la retina, con la consecuente amaurosis.

USOS DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES

La utilización de la MAPA a la luz de los conocimientos actuales la podemos agrupar delimitando su uso para fines clínicos, ensayos con nuevos fármacos antihipertensivos y en investigación clínica. Lo que resulta de mayor interés y vamos a describir con mayor detalle es su utilización durante el proceso diagnóstico y el control del tratamiento, diferenciando las indicaciones en los dos tipos de diabetes.

Pacientes con DM tipo 1

Basados en la experiencia pronóstica de la PA ambulatoria acumulada, se recomienda la MAPA bien para la detección de sujetos en riesgo en estadios iniciales, o bien para optimizar el control en situaciones más avanzadas que ya requieren un tratamiento de intervención sobre las PA sistólicas¹⁷:

1. *Normoalbuminúricos*
 - Primera monitorización a los 5 años del "debut".

- Repetir cada dos años hasta los 11 años desde el “debut”.
- Caso de ser normales, no se aconseja seguir con la vigilancia mediante MAPA a no ser que cumplan alguno de los criterios posteriores.

Serán criterios de normalidad PA “de actividad” inferiores a 130/80 mmHg y que presenten patrón *dipper* (cociente día/noche para PAS y PAD > 1,10).

2. *Microalbuminúricos persistentes*

- Pacientes en que, tras introducir tratamiento para reducir la excreción urinaria de albúmina (EUA), no se consigan llevar al rango de normoalbuminuria.

3. *Proteinúricos*

- HTA refractaria definida por PA clínicas > 140/90 mmHg durante tratamiento antihipertensivo con al menos 3 fármacos bien combinados a dosis máximas y, uno de ellos, diurético.

Pacientes con diabetes tipo 2

La experiencia pronóstica de la PA ambulatoria acumulada en este grupo es escasa por lo que se recomienda seguir las mismas indicaciones que en pacientes con hipertensión arterial esencial:

- Diagnóstico de HTA de “bata blanca”, siendo los valores de normalidad para la PA ambulatoria de 130/80 mmHg durante el periodo de actividad.

Diagnóstico de la HTA

Durante el proceso del diagnóstico y evaluación de la HTA las dos situaciones en que la MAPA puede ser de mayor utilidad son:

1. Evaluación de pacientes con sospecha de una reacción de alarma exagerada, el llamado fenómeno de “bata blanca”, que puede llevar a considerar a un paciente como hipertenso cuando no lo es, o a considerar que su hipertensión es de mayor severidad. Este fenómeno debe sospecharse en paciente con:
 - Valores de PA elevados, que se refieren desde varios años antes, en ausencia de daño en los órganos diana.
 - Discrepancias marcadas entre las PA de la clínica y las aportadas por el paciente y obtenidas en ambientes fuera del ámbito sanitario.
 - Pacientes con efectos secundarios a todo tipo de fármacos.
2. Evaluación de pacientes con hipertensión en crisis, con el fin de poder comprobar algunos de los picos.

Evaluación del tratamiento antihipertensivo

Durante el tratamiento antihipertensivo, en un porcentaje elevado de pacientes, persiste el fenómeno de “bata blanca”, lo que dificulta la correcta evaluación de los fármacos administrados, llevando en ocasiones a incrementar innecesariamente la dosis o el número de fármacos. En otras ocasiones, el descenso de PA puede ser insuficiente o excesivo condicionando síntomas. Durante el tratamiento estará indicada la MAPA en:

- Estudio de refractariedad al tratamiento farmacológico definida por PA clínicas > 140/90 mmHg durante tratamiento antihipertensivo con al menos 3 fármacos bien combinados a con dosis máximas y uno de ellos, diurético.
- Pacientes con síntomas de hipotensión durante el tratamiento.
- Pacientes con angor nocturno
- Progresión de la excreción urinaria de albúmina con PA clínicas aparentemente controladas.

Otros usos en la DM

Ensayos de nuevos fármacos antihipertensivos

La utilidad de la MAPA en los ensayos clínicos se ha venido demostrando a lo largo de los últimos años. Aunque en la actualidad no son obligatorios estudios con MAPA para el registro de nuevos fármacos antihipertensivos, ofrece una serie de ventajas como son: ausencia de efecto placebo, permite reducir el número de pacientes necesarios en el estudio, y observar el perfil temporal de la actividad antihipertensiva del fármaco.

Investigación clínica

En investigación clínica, cuando uno de los parámetros a controlar sea la presión arterial, la MAPA ofrece la posibilidad de valores más precisos.

CONCLUSIONES

Aunque la medida clínica de la PA sigue siendo el elemento central en el proceso diagnóstico y en la evaluación del tratamiento antihipertensivo de los pacientes con DM, sin duda alguna la MAPA va alcanzando un papel preponderante en la evaluación y seguimiento terapéutico de estos pacientes de alto riesgo. Con el mejor conocimiento de las ventajas y de sus limitaciones podremos obtener el rendimiento más óptimo de esta técnica de medida de la PA.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- Los valores de PA obtenidos con la MAPA son muy superiores a los obtenidos con las PA clínicas. Además, nos proporciona información sobre los pacientes *dipper* o *no dipper*, es decir, aquellos que tienen o no variabilidad circadiana.
- Criterios de normalidad de PA: < 130/80 mmHg y que haya un patrón *dipper* (cociente día/noche para PAS y PAD > 1,10). Si existe anormalidad, el daño orgánico subyacente es más marcado.
- Los valores de PA sistólica de 24 h se correlacionan significativamente con el índice de masa ventricular, el grosor relativo de la pared y con la excreción de microalbuminuria, reflejando mejor la severidad de las complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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: 2560-2572.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
3. Weber MA. Whole-day blood pressure. *Hypertension* 1988; 11: 288-298.
4. Lurbe E, Aguilar F, Gómez A, Tacons J, Álvarez V, Redón J. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Hypertension* 1993; 11(Suppl 5): S288-S289.
5. Staessen J, Bulpitt ChJ, O'Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992; 5: 386-392.
6. Lurbe E, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 1993; 21: 227-235.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
8. Devereux RB, Pickering Th G. Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens*.1990; 8(Suppl 6): S125-S134.
9. Redón J, Miralles A, Liao Y, Lozano JV, Pascual JM, Cooper RS. Circadian variability and microalbuminuria in essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 947-954
10. Verdecchia P, Gotteschi C, Benemio G, Baldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
11. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analysis. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl 3): S3-S10.
12. Redón J, Campos C, Narciso M, Pascual JM, Rodicio JL, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 712-718
13. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470.
14. Lurbe E, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension* 1993; 21: 227-235.
15. Lurbe E, Redón J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in Type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 797-805.
16. Redón J, Lurbe E. Ambulatory blood pressure: Implications for renal dysfunction. En: *Calcium Channel Blockers in Clinical Medicine*. Ed: M Epstein. Handley & Belfus. Philadelphia. 2003. p. 665-681.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.