

Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la progresión de la insuficiencia renal en pacientes no diabéticos (Estudio ESPIRAL)

R. Marín *, L. M. Ruilope **, P. Aljama *, P. Aranda *** y J Díez Martínez *

* Sociedad Española de Nefrología. ** Sociedad Española de Hipertensión Arterial. *** Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

RESUMEN

Este es un estudio randomizado, multicéntrico y prospectivo, de tres años de duración, que analizará la influencia de la terapéutica antihipertensiva sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica de etiología diversa, exceptuada la diabetes mellitus.

El estudio será abierto y comparará la acción de un fármaco inhibidor de la enzima convertidora, el fosinopril, con otro, antagonista del calcio, la nifedipina de liberación gastrointestinal lenta (nifedipina oros).

El número de pacientes a incluir será de 250. Debe constatarse progresión previa de la insuficiencia renal, para lo cual se requerirá que tenga hechas al menos tres determinaciones de la creatinina sérica (SCr) en los últimos dos años y que entre la y primera última haya un aumento de al menos un 25 % y/o un incremento de al menos 0,5 mg/dl.

El objetivo principal del trabajo consistirá en verificar con ambos fármacos la tasa media de progresión de la creatinina sérica (SCr) expresada en mg/dl/mes y de la inversa de la creatinina (1/SCr) con el tiempo. El objetivo secundario, comprobar el porcentaje de pacientes que duplican la ScR con el tiempo, llegan a un programa de diálisis o fallecen.

Los pacientes seleccionados deberán estar clínicamente estables y tener una ScR al inicio entre 1,5 y 4 mg/dl. Tras un período de lavado de 4 semanas, los enfermos con presión arterial $\geq 140/90$ mmHg serán asignados a tomar fosinopril (comenzando con 10 mg/día y llegando a un máximo de 30 mg/día) o nifedipina oros (30-60 mg/día). Si el control de la presión arterial es insatisfactorio, podrá asociarse en cada grupo primero furosemida y posteriormente atenolol y/o doxazosina con el objeto de mantener el nivel de dicha presión por debajo de 140/90 mmHg.

Todos los enfermos recibirán una dieta de 4-5 g de ClNa y con un contenido proteico de 0,8-1 g/kg peso/día.

Al comienzo del estudio, a las 2, 4 y 8 semanas, y posteriormente cada 4 meses, se determinarán, entre otros datos analíticos, la ScR, 1/ScR, Na, K, albúmina plasmática y espectro lipídico en sangre, y en orina de 24 horas el aclaramiento de creatinina y la proteinuria.

Recibido: 2-VI-95.

Aceptado: 2-VI-95.

Correspondencia: Dr. Rafael Marín Iranzo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Covadonga.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo.

Opcionalmente se analizará la relación entre la presión arterial medida mediante monitorización continua ambulatoria y el grado de progresión de la insuficiencia renal.

Palabras clave: **Progresión insuficiencia renal. Hipertensión arterial. Inhibidor de la ECA. Antagonista del calcio.**

EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT ON PROGRESSION OF RENAL INSUFFICIENCY IN NON-DIABETICS PATIENTS. (ESPIRAL TRIAL)

SUMMARY

A three year randomized, multicenter, prospective, open trial, will be developed with the aim of studying the influence of antihypertensive therapy on chronic renal failure progression in non-diabetics patients.

The study will compare the effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, fosinopril, with a slow release calcium antagonist, nifedipine slow release.

Two hundred and fifty patients, with progressively fallug renal function, shom by an increase of serum creatinine (SCr) of at least 25 % in the 2 years preceding entry to the study, and SCr levels between 1.5 and 4.0 mg/dl, will be included.

The primary end point of the trial will be the rate of change of SCr (mg/dl/month) and of the reciprocal of serum creatinine concentration (1/SCr) over time. The secondary end point will be the percentage of patients with a doubling of SCr, progresswith to dialytic therapy, or deah during the study.

Patients with nephrotic syndrome (serum albumin concentration < 3 g %), systemic disease (including diabetes), severe cardiac or hepatic dysfunction, malignant or renovascular hypertension, obstructive nephropathy, initial serum potassium concentration > 5.8 mmol/l and initial serum total cholesterol level \geq 270 mg/dl, will be excluded.

After a «wash out» period of four weeks, patients with arterial blood pressure \geq 140/90 will be assigned either to fosinopril (10-30 mg/day) or nifedipine slow release (30-60 mg/day). In case of insufficient blood pressure control, furosemide (20-100 mg/d) will be added as a first step and then atenolol (25-100 mg/d) and/or doxazosine (1-12 mg/d) in order to maintain arterial blood pressure control under 140/90.

All patients will receive a diet with 4-5 g/day salt content and a protein content of 0.8-1 g/kg body weight.

At the begining of the study, at 2, 4 and 8 weeks, and every 4 months, the following parameters will be measured: supine blood pressure after 5 minutes rest, body weight, SCr, 1/SCr, serum albumin, electrolytes and lipid pattern; urinary protein and urea concentrations and creatinine clearange.

The relation between the progression chronic renal failure and ambulatory blood presure during 24 hours will be studied in some patients.*

Key words: **Progression of renal insufficiency. ACE inhibition. Calcium antagonist. Non-diabetic chronic renal failure. Arterial hypertension.**

1. Introducción

Es un hecho ampliamente aceptado que cuando se establece un daño renal de suficiente magnitud se

produce, inexorablemente, una progresión del mismo, cualquiera que sea la causa inicial que lo ha provocado¹⁻³.

El ritmo de progresión del deterioro renal es variable de unos sujetos a otros y, aparte de condicionamientos genéticos, suele estar determinado desde el punto de vista funcional por mecanismos complejos y habitualmente multifactoriales: hipertensión arterial

* *Authors please check.* «Opcionalmente» is translated in my Spanish dictionary as «as an optional extra» which I have paraphrased as shown. It cannot be translated as «eventually».

(HTA), proteinuria, dislipidemia, hiperfosforemia e ingesta proteica, entre otros^{4, 5}.

Se considera que en el curso del proceso hipertensivo el riñón suele ser a la vez víctima y verdugo⁶: existe plena evidencia de que la HTA maligna puede causar enfermedad renal crónica y progresiva. Pero también estudios recientes parecen indicar que algunos enfermos con HTA esencial leve o moderada pueden desarrollar insuficiencia renal⁷⁻⁹ incluso en los casos en que la hipertensión está bien controlada^{10, 11}. Por otra parte, en las glomerulonefritis crónicas, enfermedad poliquística renal del adulto y en la mayoría de las nefropatías crónicas, la HTA suele formar parte de su cortejo sintomático. Se ha demostrado en estos procesos que existe una asociación directa entre el grado de control de la hipertensión y la tasa de progresión de la insuficiencia renal¹²⁻¹⁷.

La comunidad científica concentra sus esfuerzos en el estudio e investigación de los factores que pueden prevenir o diferir la progresión de la enfermedad renal crónica. En el caso de la nefropatía diabética diversas estrategias terapéuticas (control glicémico, dieta hipoproteica, etc.) han mostrado su eficacia para prevenir o enlentecer la progresión de este proceso, pero ha sido la terapéutica antihipertensiva, sobre todo con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), la que ha demostrado una mayor eficacia^{18, 19}.

Los ensayos terapéuticos prospectivos sobre control de la HTA en insuficiencia renal crónica de origen no diabético son escasos y, en general con muy corto número de casos^{12, 20-22}. De ellos parece deducirse que el control de las cifras de presión arterial (PA) diastólica hasta 80-85 mmHg puede seguirse de un enlentecimiento en el curso del proceso renal. Para confirmar estos hallazgos son necesarios más estudios, que incluyan a un mayor número de pacientes y que tengan períodos de seguimiento dilatados. Por otro lado, es preciso conocer, si algún grupo de agentes antihipertensivos tiene, como ocurre en la diabetes tipo I, una mayor capacidad para diferir la velocidad de progresión del deterioro renal.

Nos proponemos llevar a cabo un estudio prospectivo, con un tiempo de seguimiento de 3 años, cuyo objetivo principal será verificar si la terapéutica con un IECA de reciente incorporación –*fosinopril*–^{23, 24}, con vía de eliminación mixta, hepática y renal (lo que facilita su dosificación en los casos de insuficiencia renal), es capaz de frenar el ritmo del deterioro de la función renal en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica.

Como no parece razonable, ni ético, utilizar placebo en este tipo de enfermos²⁵, el grupo control lo constituirán pacientes de las mismas características, pero tratados con un antagonista del calcio –*nifedipino* oros–, también de reciente aparición y con un sis-

tema de liberación gastrointestinal lenta que, además de prolongar sus efectos terapéuticos cuando se administra en dosis única, permite una tolerancia teóricamente mejor que las dihidropiridinas clásicas^{26, 27}.

2. Material y métodos

2.1. Objetivos

Verificar la influencia de la terapéutica con un IECA (*fosinopril*) en la progresión de la insuficiencia renal crónica de pacientes no diabéticos.

Los parámetros básicos de evaluación serán:

2.1.1. Principal

Tasa media de progresión de la creatinina sérica (Scr) expresada en mg/dl/mes y/o 1/Scr con el tiempo.

2.1.2. Secundarios

- Porcentaje de enfermos que duplican su Scr durante el estudio.
- Porcentaje de enfermos que llegan a diálisis, trasplante renal o mueren.

2.1.3. Otros

- Evolución de la función renal según etiología de la insuficiencia renal.
- Influencia de otros factores asociados (grado de proteinuria, dislipidemia, etc.).

2.2. Ambito y patrocinio

Multicéntrico: colaborarán un total de 15 Servicios de Nefrología de otros tantos centros hospitalarios distribuidos por todo el país (Apéndice I).

El estudio se hará con el patrocinio conjunto de la Sociedad Española de Nefrología, la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial y la Sociedad Española de Hipertensión.

2.3. Población: tamaño de la muestra

En base a los objetivos propuestos se considerará una prueba unilateral de comparación de dos curvas de supervivencia, con un nivel de confianza del 5 % ($\alpha = 0,05$) y una potencia del 80 %. Para unas diferencias esperadas de al menos un 15 % entre ambos tratamientos se necesitarán 96 pacientes evaluables por brazo de tratamiento y, por tanto, una muestra total de 192. Como se esperan unas pérdidas del 5 %

en el primer año, un 10 % en el segundo año y un 15 % en el tercer año (un total del 30 %), el número de pacientes a incluir en el estudio es de 250.

Los servicios de pacientes procederán de las consultas externas de Nefrología que han aceptado su participación y deberán cumplir con los criterios de entrada en el estudio.

2.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes seleccionados para el estudio deberán estar clínicamente estables y tener una cifra de creatinina sérica (Scr) entre 1,5 y 4 mg/dl. Las condiciones vienen detalladas en la [tabla I](#).

Tabla I. Criterios de inclusión

1. Edad entre 18 y 70 años, ambos inclusive.
2. PA sistólica \geq 140 y/o PA diastólica \geq 90 o estar recibiendo medicación antihipertensiva por diagnóstico previo de hipertensión arterial.
3. Creatinina sérica (Scr) \geq 1,5 mg/dl y \leq 4 mg/dl.
4. Constatar progresión previa de la insuficiencia renal. Deben tener hechas al menos 3 determinaciones de Scr en los últimos 24 meses y comprobarse entre la primera y la última:
 - 4.1. Un aumento de al menos un 25 % (y menor del 100 %) y/o
 - 4.2. Un aumento de al menos 0,5 mg/dl.
5. Etiología de la insuficiencia renal crónica: Se incluirá cualquier causa (glomerulonefritis crónica, nefroangiosclerosis, riñones poliquísticos, nefropatías intersticiales, insuficiencia renal de etiología desconocida, etc.), excepto la diabetes mellitus y las demás que se citan en los criterios de exclusión.
6. Ausencia de terapéutica inmunosupresora en los 6 meses que anteceden al comienzo del estudio.
7. Obtener el consentimiento del paciente.

Deberán excluirse los enfermos con intolerancia o alergia previas a los fármacos IECA o a los antagonistas del calcio. También los que padezcan diabetes tipo I o II o cualquiera de las causas que se detallan en la [tabla II](#).

La indicación de fármacos hipolipemiantes en el tratamiento de las dislipidemias, que a veces se asocian con la insuficiencia renal, no es un hecho plenamente admitido. Por esta razón, y porque el beneficio esperado con la terapéutica antihipertensiva podría confundirse con la hipotética utilidad de dichos fármacos para detener el progreso del deterioro renal, su uso en este ensayo ha quedado excluido. Sin embargo, no podrán incluirse los pacientes que tengan hipercolesterolemia moderada o grave.

2.5. Duración del estudio

Será de 3 años, a partir del momento de la randomización.

Tabla II. Criterios de exclusión

1. Alergia o intolerancia previa a Inhibidores de la ECA o antagonistas del Ca.
2. Diabetes mellitus (o glucemia basal repetidamente $>$ de 120 mg/dl).
3. Enfermedades sistémicas (LES, vasculitis, amiloidosis, etc).
4. Nefrouropatía obstructiva.
5. Glomerulonefritis aguda y subaguda.
6. Presencia de síndrome nefrótico definido por una concentración de albúmina plasmática $<$ de 3 g % (no se excluye proteinuria de rango nefrótico).
7. Agudización de la insuficiencia renal crónica por proceso intercurrente en el último año.
8. Hipertensión arterial vasculorrenal.
9. Retinopatía hipertensiva grado III o IV.
10. Riñón único.
11. Historia de angina inestable, infarto de miocardio o ACV en los 12 meses anteriores.
12. Insuficiencia cardíaca previa.
13. Tratamiento concomitante con cualquier medicamento con propiedades antihipertensivas que no pueda ser suspendido en el momento de la inclusión.
14. Enfermedad hepática, con niveles de transaminasas 3 veces por encima de los valores normales.
15. Recuento leucocitario $<$ 3.000 /mm³.
16. Hiperpotasemia $>$ 5,8 mmol/l.
17. Necesidad de tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos de más de un mes de duración.
18. Cifra de colesterol total \geq de 270 mg/dl. Necesidad de terapéutica con fármacos hipolipemiantes.
19. Cáncer.
20. Mujeres en edad fértil y sin protección anticonceptiva eficaz. Embarazo.

El período de reclutamiento de pacientes será de 8 meses.

2.6. Diseño

El estudio será abierto, randomizado, multicéntrico, prospectivo y paralelo (dos grupos de tratamiento).

Será necesario haber demostrado previamente la progresión, con el tiempo, de la insuficiencia renal. De esta forma, además de la comparación entre los dos grupos, cada paciente en su grupo correspondiente puede ser control de sí mismo a partir del momento de la randomización.

Un esquema básico del diseño puede observarse en la [figura 1](#).

2.6.1. Pacientes

Se solicitará la colaboración de 15 centros de Nefrología de todo el país. Cada centro deberá estudiar al menos 17 pacientes, con un máximo aproximado de 20.

La randomización será realizada centralmente. Cada centro dispondrá de sobres correlativos que,

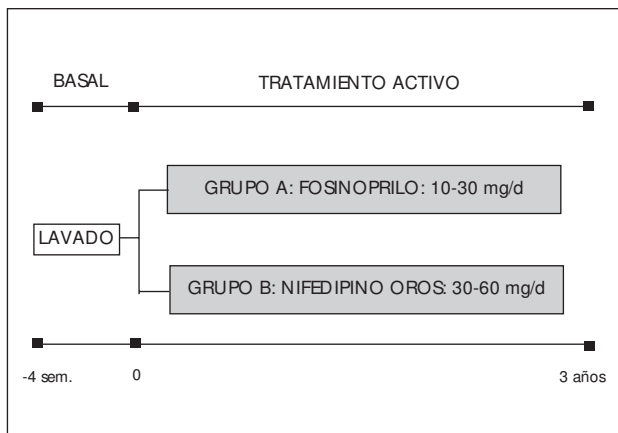


Fig. 1.-Diseño general del estudio.

tras el período de lavado, irán abriendo para asignar a los pacientes a un brazo u otro. Aquellos pacientes que abandonen el ensayo no serán sustituidos por otro paciente.

Deberá obtenerse el consentimiento informado de cada enfermo antes del comienzo del estudio.

2.6.2. Período de lavado

Los enfermos que estén tomando medicación antihipertensiva la suspenderán durante un período de 1 a 4 semanas (según cifras de PA) antes de iniciar el tratamiento.

2.6.3. Pautas terapéuticas

El objetivo terapéutico en ambos grupos será obtener una PA sistólica (PAS) entre 120 y 139 y una PA diastólica (PAD) entre 80 y 89 mmHg.

El tratamiento podrá iniciarse si tras el período de lavado la PA es \geq de 140/90. De lo contrario se diferirá hasta 4 semanas y se comenzará una vez registrada dicha cifra de PA (fig. 2).

2.6.3.1. Grupo fosinopril

- Comenzar con 10 mg y aumentar, si se considera oportuno, la dosis de 10 en 10 mg hasta un máximo de 30 mg/día en una o dos tomas.
- Si el control de la PA es insuficiente, añadir *furosemida*: comenzar con 20 mg/día y llegar, si es necesario, hasta un máximo de 100 mg/día.
- Si fuera necesario añadir un tercer fármaco puede asociarse *atenolol*, de 25 a 100 mg/día. Si no pueden administrarse betabloqueantes o el control de la HTA sigue siendo inadecuado, asociar *doxazosina*, de 1 a 12 mg/día (cuarto fármaco).

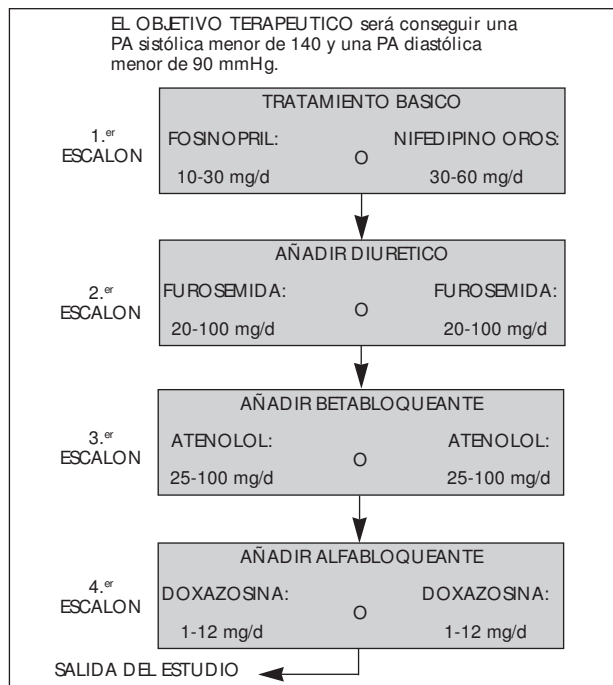


Fig. 2.-Escalones terapéuticos evolutivos.

2.6.3.2. Grupo nifedipino oros

- Comenzar con 30 mg/día y luego pasar, si se juzga oportuno, a 60 mg/día siempre en una sola toma. En cualquier caso, si el control es insuficiente se añadirá:
 - *Furosemida*, entre 20 y 100 mg/día.
 - Con control inadecuado asociar además *atenolol*, de 25 a 100 mg/día.
 - Si existe intolerancia a betabloqueantes o el control con los 3 fármacos previos fuese insuficiente, añadir *doxazosin* de 1 a 12 mg/día.

2.6.4. Dieta

En todos los pacientes será pobre en sal (4-5 g/día de ClNa) y tendrá un contenido en proteínas de 0,8-1 g/kg peso/día. La ingesta proteica será estimada por la excreción de urea en orina según la fórmula desarrollada por Maroni y cols.²⁸.

2.7. Controles evolutivos: visitas

Antes de la randomización (período placebo) serán necesarias una o dos visitas preparatorias.

En la visita - 2 o inicial (corresponde a la semana - 4), se confirmará la existencia de progresión previa de la insuficiencia renal. Se actualizará la historia clínica para descartar cualquiera de los epígrafes citados en

Tabla III. Seguimiento clínico

Visita	Basal						TRATAMIENTO ACTIVO											
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Tiempo	Sem. -2	Sem. -1	Sem. 0	Sem. 2	Sem. 4	Sem. 8	Mes 4	Mes 8	Mes 12	Mes 16	Mes 20	Mes 24	Mes 28	Mes 32	Mes 36			
P. arterial.....	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
F. cardíaca	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Peso y talla.....	X		X		X		X		X		X		X		X			
Hematología	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Bioquímica general	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Orina 24 h.	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ECG			X						X			X			X			
Ecografía renal			X						X						X			
MAPA			X						X			X			X			
C _{inulina}			X				X		X			X			X			
C _{PAH}			X				X		X			X			X			
Cumplimiento				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Acontecimientos adversos				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

los criterios de exclusión y se pondrá al día la lista de fármacos que esté recibiendo. Deberán recogerse los hábitos tóxicos y la posible presencia de alergias a medicamentos. El examen físico será completo y comprenderá, entre otros, la determinación de la frecuencia cardíaca, peso, talla y el examen del fondo de ojo. La PA se obtendrá con esfigmomanómetro de Hg, en posición de acostado o sentado, tras 5 minutos de reposo. Se harán tres lecturas (lo más próximas a los 2 mmHg) con intervalos de un minuto, anotándose como válida la media de las mismas. La fase V de los ruidos de Korotkoff corresponderá a la PAD.

Asimismo, en esta visita inicial se conseguirán muestras de sangre y orina y se solicitará un ECG y una ecografía abdominal para evaluar el tamaño y morfología renal (Apéndice II).

Si el paciente cumple los requisitos y se ha obtenido el consentimiento informado, se le suspenderá la medicación antihipertensiva, si la estuviese tomando, y se le citará para dos semanas después.

En la siguiente visita (visita -1 y semana -2) se medirá la PA, y si ya fuera $\geq 140/90$ podrá considerarse ésta como la visita cero. De lo contrario se esperará otras dos semanas sin medicación antihipertensiva.

En la visita cero (semana cero), una vez verificado que la PA es $> 140/90$, se abrirá el sobre de randomización y se iniciará el ensayo terapéutico. Debe repetirse la analítica y se practicarán, en su caso, los estudios opcionales.

En las Visitas 1 y 2 (Semanas 2 y 4 respectivamente), además de la medida de la PA se realizará de nuevo analítica para descartar cambios bruscos en la función renal y/o nivel del potasio sérico. Estas visitas y las siguientes servirán para hacer los ajustes terapéuticos que se juzguen oportunos, según el esquema de la figura 2. Es recomendable que se establezcan pla-

zos de 4 a 12 semanas entre las pautas terapéuticas sucesivas.

La visita 3 (semana 8) sólo servirá para medir la PA.

Las visitas sucesivas (4 a 12) se realizarán con una frecuencia cuatrimestral, hasta la finalización del estudio.

En cada visita se anotarán, además de los datos de la exploración básica (presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y talla), el régimen terapéutico, el grado de observancia, los posibles efectos secundarios y la eventual presencia de enfermedades concomitantes y/o de otros fármacos asociados (tabla III).

2.8. Causas de salida del estudio

Los pacientes deberán suspender el ensayo por cualquiera de las razones que se describen en la tabla IV.

Tabla IV. Causas de salida del estudio

1. Inobservancia terapéutica repetida. Ausentarse en dos visitas consecutivas.
2. Aparición de efectos secundarios de intensidad grave.
3. Complicaciones intercurrentes graves: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, sepsis, cáncer, etc.
4. Necesidad de utilizar inhibidores de la ECA y/o antagonistas del Ca por otros motivos.
5. Presión arterial tras los 4 escalones terapéuticos $\geq 170/110$.
6. Hipotensión arterial reiterada y sintomática.
7. Nivel sérico de K persistentemente mayor de 6 mmo/l. (En el caso del fosinopril, pese a la reducción de su dosis y adición de furosemida).
8. Aumento de la creatinina sérica ≥ 50 % sobre el valor inicial en el primer mes del tratamiento con fosinopril.
9. Presencia de un nivel de colesterol total ≥ 300 mg/dl.
10. Entrada en un programa de diálisis periódica y trasplante. Exitus.

No podrán prescribirse fármacos que puedan interferir con la función renal y/o la presión arterial. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos se permitirá su ingesta ocasional, o en todo caso por períodos inferiores a las 4 semanas. Cualquier medicación concomitante deberá ser registrada con su nombre genérico y la dosis administrada.

2.9. Interrupción de la terapéutica

La terapéutica antihipertensiva podrá suspenderse excepcionalmente, a juicio del clínico y por períodos no mayores de dos semanas, si hubiese alguna de las circunstancias siguientes:

- Proceso agudo intercurrente (por ejemplo, de origen infeccioso).
- Procedimientos quirúrgicos diversos.

Una vez superado el proceso, la medicación antihipertensiva será restaurada gradualmente en un período de 2 a 4 semanas.

2.10. Acontecimientos adversos

Los pacientes deberán ser interrogados en cada visita por su bienestar general y por la posible aparición de síntomas o signos adversos. Dichos síntomas, la fecha de aparición, su duración y la posible relación con la medicación antihipertensiva se anotarán en los formularios confeccionados para este propósito. Las alteraciones de los datos del laboratorio también serán registradas en este apartado. La intensidad de estos posibles incidentes será calificada como:

- a) *Leve*: Cuando sean fácilmente tolerables.
- b) *Moderados*: Cuando interfieren, pero no impiden la actividad diaria.
- c) *Graves*: Cuando imposibilitan la actividad habitual.

Los efectos graves se comunicarán de inmediato a la Secretaría Científica y supondrán la salida del enfermo del estudio.

Cualquier enfermedad o intervención quirúrgica que ocurra durante el ensayo deberá señalarse también como efecto adverso, aunque su posible relación con los fármacos objeto del estudio fuese muy improbable o remota.

2.11. Estudios opcionales

2.11.1. Para poder referir los estudios a otros parámetros distintos de la PA casual se calculará la presión obtenida mediante monitorización ambulatoria (MAPA) basalmente y a los 12, 24 y 36 meses.

2.11.2. Con el fin de poder calcular la fracción de filtración y otros parámetros de la hemodinámica glomerular se determinará, basalmente y luego a los

4, 12, 24 y 36 meses, el aclaramiento de inulina y de paraaminohipúrico.

2.12. Análisis estadístico

La randomización se realizará por bloques y se introducirá en sobres opacos para una mejor protección.

Semestralmente se dispondrá de los datos demográficos y otras variables de interés general. En ningún caso se realizará una evaluación estadística de las variables hasta finalizado el estudio. No obstante, si se viese una eficacia notoriamente superior o inferior en uno de los grupos, se procedería a un análisis de urgencia.

Los datos generados en el ensayo se incluirán en una base informática por doble vía de entrada. La estrategia estadística incluirá un análisis descriptivo de todos los parámetros basales y una comparación de los mismos en ambos brazos para asegurar una semejanza basal. El análisis de la progresión de la Scr, 1/Scr, de la duplicación de la Scr y del porcentaje de pacientes que llegan a diálisis, trasplante renal o fallecen se realizará mediante un análisis de supervivencia (con curvas actuariales de intervalos cuatrimestrales y prueba de log-rank para la comparación de grupos). La evolución de la función renal según etiología se realizará mediante prueba de análisis de varianza o mediante pruebas no paramétricas (Friedman). La influencia de otros factores asociados se realizará mediante análisis de multivariación.

3. Discusión

El mejor control de la HTA en las últimas dos décadas ha permitido una reducción muy importante de la morbimortalidad por accidente vascular cerebral y también, aunque en menor medida, por cardiopatía isquémica. Sin embargo, el impacto sobre otras patologías no cardiovasculares, como la insuficiencia renal, ha sido aparentemente nulo. Determinadas patologías, como la diabetes mellitus y la nefroesclerosis, en las que la hipertensión arterial y la lesión vascular son factores patogénicos básicos, ocupan ahora las primeras posiciones entre las causas que producen insuficiencia renal terminal. Probablemente, en relación con una mayor esperanza de vida en la población y con la mayor transigencia en la selección de pacientes, estos dos procesos (diabetes y nefroesclerosis hipertensiva) han sido los responsables del espectacular aumento, que en los últimos 5 años se ha producido en la prevalencia de pacientes incluidos en programas de diálisis y trasplante²⁹⁻³¹.

Los estudios de intervención terapéutica destinados a prevenir o diferir la entrada en diálisis de los

Tabla V. Utilidad de la terapéutica antihipertensiva sobre la progresión de la insuficiencia renal en pacientes no diabéticos. Estudios randomizados

	Estudio de Italia (20)	Estudio de Francia (22)	Estudio ESPIRAL
Diseño	Abierto, prospectivo, multicéntrico	Abierto, prospectivo, multicéntrico	Abierto, prospectivo, multicéntrico
n	121	100	250
Edad (años)	18-70	18-70	18-70
Limites de Cr sérica (mg/dl).....	1,8-5	2,2-4,4	1,5-4
Demostración de progresión previa	NO	NO	S
Medida de progresión	1 /Cr y CCr	SCr, 1/Cr y C _{mulina}	SCr, 1 /Cr y CCr
Objetivo terapéutico de la PA	PA diastólica < 95 mmHg	PA diastólica < 90 mmHg	PAS < 140 y PAD < 90 mmHg
Fármacos (1.º escalón).....	Captopril vs nifedipina retard (12,5-100 mg) (20-40 mg/d)	Enalapril vs atenolol (5-10 mg) (100 mg)	Fosinopril vs nifedipino oros (10-30 mg) (30-60 mg)
2.º escalón.....	Furosemida	Furosemida	Furosemida
3.º escalón	Clonidina	Nifedipina o nicaldipina	Atenolol o doxazosina
Tiempo de seguimiento (años)	3	3	3

pacientes con insuficiencia renal crónica tienen una indudable importancia económica y sociosanitaria. Para dotarlos de un diseño adecuado es recomendable que dichos estudios reúnan algunos requisitos básicos: a) deben ser prospectivos y tener una duración mayor de 2 años; b) debe medirse con métodos válidos la tasa efectiva del filtrado glomerular, y c) deben utilizar un grupo control ^{32, 33}.

Los procedimientos empleados para evaluar la evolución del deterioro renal (creatinina sérica, inversa de la creatinina en relación al tiempo, aclaramiento de creatinina, etc.) no siempre aseguran correctamente la verdadera función renal, y de hecho todos ellos han recibido críticas negativas ³⁴⁻³⁶. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, estos métodos son siempre válidos. La variabilidad en la excreción de la creatinina urinaria, que representa su mayor problema, puede ser obviada si se mantiene una ingesta proteica constante ³⁷, tal como se propone en el presente ensayo.

Una de las cuestiones más atractivas en relación con el tratamiento de la HTA en la enfermedad renal es si los efectos protectores de los agentes antihipertensivos son solamente debidos al descenso de la PA sistémica o si además es también importante el hecho de que algunos de ellos disminuyan concomitantemente la presión intraglomerular, que se describe elevada en los casos de daño renal crónico ^{38, 39}.

Los IECA han demostrado tener efectos renoprotectores tanto a nivel experimental como humano. Estos efectos tienen relación con su capacidad para controlar la hipertensión tanto a nivel general como en el seno del capilar glomerular ⁴⁰. A este nivel, la inhibición de la angiotensina tisular renal provoca una vasodilatación preferente de la arteriola eferente o postglomerular, con la consiguiente normalización de la presión intraglomerular.

Se ha sugerido que estos agentes podrían ser más efectivos para prevenir la progresión del daño renal que otros antihipertensivos que no tengan los mismos efectos hemodinámicos renales ⁴¹.

Los estudios clínicos realizados en pacientes con nefropatía diabética han demostrado que los IECA son superiores a otros agentes antihipertensivos en la misión de preservar la función renal ^{19, 42}. Sin embargo, en enfermos sin diabetes, los ensayos terapéuticos con IECA se han hecho en general sobre muestras de pequeño tamaño y/o con análisis retrospectivos ⁴³⁻⁵². Los resultados sugieren que podrían tener efectos renoprotectores similares a los descritos en nefropatía diabética.

El papel de los antagonistas del calcio en el tratamiento de pacientes con HTA e insuficiencia renal es objeto de controversia. Sus efectos hemodinámicos sobre riñón son bien distintos a los IECA: producen vasodilatación preferentemente sobre la arteriola aferente o preglomerular, con lo cual no reducen la presión en el capilar glomerular y podrían no tener efectos renoprotectores ⁵³⁻⁵⁵. Sin embargo, en algunos estudios clínicos y experimentales se ha verificado que los calcioantagonistas no tienen efectos adversos sobre la función renal y que incluso pueden ser eficaces en la prevención del deterioro renal. Su efecto beneficioso tendría lugar por mecanismos no hemodinámicos ^{20, 38, 56, 57}.

Sólo hay publicados dos estudios prospectivos sobre la influencia de la terapia antihipertensiva en la insuficiencia renal crónica de diversas etiologías, excluida la diabetes ^{20, 22}.

En el estudio de Zuchelli y cols. ²² sobre 121 enfermos pudo demostrarse que tanto el captopril como la nifedipina de liberación retardada tenían efectos renoprotectores, no encontrándose diferencias globales entre ambos en la intensidad de la reducción del ritmo de deterioro del filtrado glomerular. Sólo en el úl-

timo de los 3 años que duró el ensayo pudo verificarse un efecto más pronunciado con el captopril.

En el trabajo de Hannedouche y cols.²⁰ con 100 pacientes sí se comprobó que el enalapril enlentecía la velocidad de progresión de la insuficiencia renal de forma significativa cuando se comparaba con fármacos betabloqueantes.

Ninguno de los dos ensayos propuso como requisito previo la demostración anterior de progresión de la insuficiencia renal. Quizá sus resultados hubieran sido diferentes si hubiesen incluido un mayor número de pacientes²². Por esta misma razón no pudieron obtenerse conclusiones sobre la evolución de la función renal según la etiología subyacente o sobre la posible influencia de la dislipidemia y/o proteinuria asociadas^{58, 59}.

En la **tabla V** se resumen comparativamente los datos más importantes del diseño, criterios de entrada, tratamiento, etc., de dichos trabajos y del estudio ESPIRAL.

Bibliografía

1. Klahr SA, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Eng JMed* 318:1657-1666, 1988.
2. Hakim RM y Lazarus JM. Progression of chronic renal failure. *Am JKidney Dis* 14:396-401, 1989.
3. Maschio G, Oldrizzi L y Rugini C: Is there a «point of no return» in progressive renal disease? *JAm Soc Nephrol* 2:832-839, 1991.
4. D'Amico G: Assesment of endpoints in the study of progressive renal disease: summary and concluding remarks. *Kidney Int* 45 (Suppl 45):S132-S133, 1994.
5. Becker GJ, Whitworth JA, Ihle BU, Shanhinfar S y Kincaid-Smith PS: Prevention of progression in non-diabetic chronic renal failure. *Kidney Int* 45 (Suppl 45):S167-S170, 1994.
6. Klahr S: The kidney in hypertension - villain or victim? *N Eng J Med* 320:731-733, 1989.
7. Walker G, Neaton J, Cuttler J, Neuwirth R y Cohen J: Renal function change in hypertensive members of the multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 268:3085-3091, 1992.
8. Shulman NB, Ford CH E, Hall D y cols.: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 13 (Suppl 1):I80-I93, 1989.
9. Marín R, Ruilope LM, por el Grupo Cooperativo de la SEN y la LELHA sobre Hipertensión arterial e Insuficiencia renal: Estudio epidemiológico sobre hipertensión arterial y función renal (Estudio Laennec 93). *Nefrología* 14:9, 1994.
10. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA y Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Eng JMed* 320:684-688, 1989.
11. Weisstuch JM y Dworkin LD: Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 41 (Suppl 36):S33-S37, 1992.
12. Walker WG: Hypertension related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am JKidney Dis* 22:164-173, 1993.
13. Pettinger WA, Lee HC, Reisch Jy Mitchell HC: Long-term improvement in renal function after short-term «strict» blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 89:766-772, 1989.
14. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P, Lacour B y Jingers P: Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am JKidney Dis* 22:98-104, 1993.
15. Brazy PC y Fitzwilliam JF: Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 37:1113-1119, 1990.
16. Alvestrand A, Gutiérrez A, Bucht H y Bergström J: Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* 3:624-631, 1988.
17. Perneger TV y Whelton PK: The epidemiology of hypertension related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:395-403, 1993.
18. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE y Ludvigsson J: Declining incidence of nephropathy in insulin-diabetes mellitus. *N Eng JMed* 330:15-18, 1994.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Brain LP, Rhode RD y cols.: A clinical trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor in the nephropathy of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329:1456-1463, 1993.
20. Zuchelli P, Zuccala A, Borghi M y cols.: Long term comparison between Captopril and Nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42:452-458, 1992.
21. Wight J, Brown CB y B-Nahas AM: Effect of control of hypertension on progresive renal failure. *Cin Nephrol* 39:305-311, 1993.
22. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B y cols.: Randomised controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 309:833-837, 1994.
23. Keilani T, Schuseter A, Levin ML y Battle DC: Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Ann Inter Med* 118:246-254, 1993.
24. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D, Kramer PK y Yanagawa N: Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 49:457-467, 1991.
25. Rothman KJy Michels KB: The continuing unethical use of placebo controls. *N Eng JMed* 331:394-398, 1994.
26. Van Zwiten PA y Pfaffendorf M: Similarities and differences between calcium antagonists: pharmacological aspects. *J Hypertens* 11 (Suppl 1):S3-S11, 1993.
27. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML y Friedman CP: Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension: results of a multicenter trial. The Modern Approach to the Treatment of Hypertension (MATH) study group. *Am J Hypertens* 3 (Suppl):318S-325S, 1990.
28. Maroni BJ, Steiman TI y Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27:58-65, 1985.
29. Excerpts from United States Renal Data System 1994 Annual Data Report. IV. Incidence and causes of treated ESRD. *Am J Kidney Dis* 24:(Suppl 2):S48-S56, 1994.
30. National high blood pressure education program working group report on hypertension and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 151:1280-1287, 1991.
31. Levinsky NG: The organization of medical care. Lessons from the Medicare end stage renal disease program. *N Eng JMed* 329:1395-1399, 1993.
32. Modification of diet in renal disease study group: Design and statistical issues of the modification of diet in renal disease trial. *Control Clin Trial* 12:566-586, 1991.
33. Levey AS, Perrone AD y Madias NE: Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med* 39:465-490, 1988.
34. Oldrizzi L, Rugini C, De Biase V y Maschio G: Renal endpoints in non-diabetic patients. *Kidney Int* 45 (Suppl 45):S118-S120, 1994.
35. Santa Cruz Valverde PL y Cruz Abascal R: Valoración de la función renal en las nefropatías progresivas. Un reto para la

- medicina contemporánea y disyuntiva para el tercer mundo. *Med Clin (Barc)* 102:213-215, 1994.
36. Walser M: Assessment of renal function and progression of disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:564-567, 1994.
 37. Hunsicker LG: Studies of therapy of progressive renal failure in humans. *Semin Nephrol* 9:380-394, 1989.
 38. Tolins JP y Raij L: Antihypertensive therapy and the progression of chronic renal disease. Are renoprotective drugs? *Semin Nephrol* 11:538-548, 1991.
 39. Toto RD, Mitchell HC y Pettinger WA. Treatment of hypertension in nondiabetic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:279-285, 1994.
 40. Keane WF, Anderson F, Aurell M y cols.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med* 111:503-516, 1989.
 41. Raij L, Chiou X, Owens R y cols.: Therapeutic implications of hypertension induced glomerular injury. Comparison of enalapril and a combination of hydralazine, reserpine and hydrochlorothiazide in a experimental model. *Am J Med* 79 (Suppl 3C):37-41, 1985.
 42. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M y Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118:129-138, 1993.
 43. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM y cols.: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 13:120-126, 1989.
 44. Mann JFE, Reisch C y Ritz E: Use of angiotensin converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function. A retrospective study. *Nephron* 55:38-42, 1990.
 45. Feriozzi S, Pierucci A, Roscia A y cols.: Angiotensin converting enzyme inhibition delays the progression of chronic renal failure in hypertensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hypertens* 7 (Suppl 7):S63-S64, 1989.
 46. Kamper A, Sarandgarrd S y Leyssac P: Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure: a randomised controlled trial. *Am J Hypertens* 5:423-430, 1992.
 47. Rodicio JL, Alcázar JM y Ruilope LM: Influence of converting enzyme inhibition on glomerular filtration and proteinuria. *Kidney Int* 38:590-594, 1990.
 48. Praga M, Hernández E y Rodicio JL: Efecto antiproteinúrico de los IECA. Influencia sobre la progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología* 12 (Supl 5):77-86, 1992.
 49. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G y Campese VM: Long term effects of enalapril and nicardipine on urinary albumin excretion in patients with chronic renal insufficiency: a 1-year follow-up. *Am J Nephrol* 11:131-137, 1991.
 50. Rekola S, Bergstran A y Butch H: Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and beta-blocking agents. *Nephron* 59:57-60, 1991.
 51. Cattran DC, Greenwood C y Ritchie S: Long-term benefits of angiotensin converting inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: a comparisons to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patient receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 23:247-254, 1994.
 52. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM y Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240-248, 1992.
 53. Stefanski A, Amman K y Ritz E: To prevent progression: ACE inhibitors, calcium antagonists or both? *Nephrol Dial Transplant* 10:151-153, 1995.
 54. Minram A y Ribstein J: Angiotensin-Converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the progression of renal disease. *Am J Hypertens* 7:73S-81S, 1994.
 55. Dworkin LD, Levin RI, Berstein JA y cols.: Effects of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rats with desoxycorticosterona-salt hypertension. *Am J Physiol* 259:F598-F604, 1990.
 56. Bauer JH y Reams GP: Hypertension with co-existing renal disease. *J Hum Hypertens* 4 (Suppl 5):27-34, 1990.
 57. Dworkin LD, Berstein JA, Parker M, Tolbert E y Feiner HD: Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 43:808-814, 1993.
 58. Keane WF: Lipids and the kidney. *Kidney Intern* 46:910-920, 1994.
 59. Wheeler DC: Lipids: What's the evidence for their role in progressive renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 10:14-16, 1995.

APENDICE I

Comité Principal

Pedro Aljama, Pedro Aranda, Javier Díez, Rafael Marín y Luis Miguel Ruilope.

Comité de Trabajo

Rafael Marín y Luis Miguel Ruilope.

Secretaría Científica

Francisco López García-Sanz

Lista de centros participantes

1. Hospital Central. Servicio de Nefrología. Oviedo. R. Marín, F. Fernández Vega, J. Guederiaga, J. Alvarez Grande.
2. Hospital 12 de Octubre. Servicio de Nefrología. Madrid. L. M. Ruilope, C. del Alamo, C. Mon, J. L. Rodicio.
3. Hospital Regional. Servicio de Nefrología. Málaga. P. Aranda, F. J. Aranda, M. A. Frutos, E. López de Novales.
4. Hospital Reina Sofía. Servicio de Nefrología. Córdoba. E. Moreno, A. Rodríguez, P. Aljama.
5. Hospital Puerta de Hierro. Servicio de Nefrología. Madrid. D. Sanz Guajardo, J. Botella.
6. Hospital Príncipes de España. Servicio de Nefrología. Hospitalet de Llobregat (Barcelona). A. Martínez Castela, A. Martínez Amenós, X. Sarrías, R. Poveda, L. Carreras.
7. Hospital Gregorio Marañón. Servicio de Nefrología. Madrid. A. Tejedor, F. Gómez-Campderá, S. García Vinuesa, F. Valderrábano.
8. Hospital General. Servicio de Nefrología. Valencia. L. Garcés, M. Jiménez, J. M. Escobedo, A. Pérez García.
9. Hospital de Cruces. Servicio de Nefrología. Baracaldo (Bilbao). R. Muñoz, I. Lampreabe, J. M. Martínez.
10. Hospital General de Alicante, Hospital de Elda, Hospital de Villajoyosa, Hospital de Alcoy y Hospital de Denia. Servicios de Nefrología. Alicante. J. Olivares, F. Rivera, V. Valverde, C. García Aparicio, L. Sánchez, A. Llopis, G. Caseiro.
11. Hospital Marqués de Valdecilla. Servicio de Nefrología. Santander. S. Sanz de Castro, M. Arias.
12. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño. Servicio de Nefrología. C. Gómez Alamillo, E. Huarte, M. Sierra, A. Sánchez Casajús.
13. Hospital Juan Canalejo. Servicio de Nefrología. La Coruña. F. Valdés.
14. Fundación Puigvert. Servicio de Nefrología Unidad de Hipertensión. Barcelona. J. Ocón, J. Mora.
15. Complejo Hospitalario. Servicio de Nefrología. Albacete: A. Serrano, E. López, M. Orts, L. Sánchez Tárrega.

APENDICE II

Exploraciones complementarias

1. Hematología

Hemoglobina.
Hematócrito.
Recuento de leucocitos y plaquetas.

2. Bioquímica en sangre

Urea y creatinina.
1/creatinina.
Aclaramiento de creatinina.
Sodio y potasio.
Glucosa.
Acido úrico.
Calcio y fósforo.
Proteínas totales y albúmina.
LDL, HDL y colesterol total.
Triglicéridos.

3. Orina de 24 horas

Urea y creatinina.
Proteínas.
Sodio y potasio.

4. Otros

ECG.
Test de embarazo (al inicio, en mujeres fértiles).
Ecografía renal.

5. Estudios opcionales

5.1. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).
5.2. Aclaramiento de inulina.
Aclaramiento de PAH.

APENDICE III

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPAO)

1. Introducción

La medida «casual» de la presión arterial (PA) sigue siendo el método más válido y mejor aceptado para el diagnóstico de la hipertensión arterial (HTA).

Sin embargo, la gran variabilidad de la PA y la extensa información que se obtiene con lecturas múltiples ha impulsado el desarrollo de los sistemas de registro continuo o monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

En la actualidad es posible determinar la PA durante las 24 horas del día con técnicas no invasivas y con dispositivos portátiles, que cada vez son de dimensiones y peso más reducidos. Además de ofrecer valores de PA más seguros, dichos dispositivos permiten medir las variaciones de la misma durante los períodos de vigilia y sueño.

En HTA esencial, los valores de PA obtenidos con la MAPA ofrecen una mejor correlación con el daño visceral que los ofrecidos por la toma de presión casual. Asimismo, el grupo de pacientes en los que la caída fisiológica nocturna de la PA está anulada o disminuida tiene un peor pronóstico cardiovascular y una mayor prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

No existen estudios en la literatura sobre la posible relación entre la PA medida por MAPA y la progresión de la enfermedad renal, aunque sí se ha verificado que la presencia de microalbuminuria en pacientes con HTA esencial se asocia con mayores niveles de PA diastólica diurna y con menores descensos de la PA diastólica durante el período nocturno. No obstante, la microalbuminuria todavía no ha podido demostrarse que sea un marcador precoz de daño renal.

2. Medida de la presión arterial

2.1. Tipo de aparatos

Serán preferibles los que determinen la PA por método oscilométrico. Deberán tener autonomía de al menos 24 horas y poder realizar hasta 80 medidas en ese período. Para pacientes obesos, con perímetro de su brazo > de 33 cm, deberá disponerse de manguitos con dimensiones de la bolsa inflable de al menos 30 × 12 cm.

2.2. Intervalos entre los registros

Tras la colocación del equipo de MAPA se efectuarán dos o tres lecturas con un esfigmomanómetro de Hg en ambos brazos. Si hubiese una diferencia entre ellos mayor de 10 mmHg, se elegirá el que ofrezca una lectura más alta. Estas cifras se compararán, con las obtenidas simultáneamente con el aparato automático. Se aceptarán como fiables diferencias entre los datos del monitor y los de la PA casual no mayores de 5 mmHg.

Se programará para hacer lecturas cada 20' entre las 7 y las 23 horas y cada 30' entre las 23 y las 7 horas. En total se harán 64 lecturas de PA y el registro se considerará válido si al menos el 80 % de ellas son correctas.

De una forma arbitraria, se establece como *período diurno* el comprendido entre las 8 y las 22 horas, abarcando el *período nocturno* el espacio entre las 24 y las 6 horas, dejándose dos pequeños períodos de transición, que no serán objeto de análisis.

2.3. Registro de datos

Se calculará la media aritmética y la desviación estándar de la PA sistólica, diastólica y de la frecuencia cardíaca tanto en el período global de 24 horas como en los períodos diurno y nocturno. Se considerarán como lecturas falsas las que superen en dos desviaciones estándar los valores medios de PA sistólica y diastólica y también los valores de PA cuyo intervalo entre la sistólica y la diastólica sea menor de 10 mmHg.

Aunque es un tema todavía objeto de debate, definiremos como hipertensión arterial una cifra de PA mayor o igual a 135/85.

2.4. Instrucciones a los pacientes

El aparato se deberá colocar preferiblemente entre las 9 y las 12 horas. Se les recomendará que realicen durante el día su actividad habitual, a excepción de aquellos cuyo trabajo u ocio comporte una actividad física que interfiera con la lectura adecuada de la PA. En el momento de la toma deberán mantener estático el brazo. Anotarán la hora de la toma de los fármacos antihipertensivos y también la del momento en que se produjo el sueño y el despertar matutino.

3. Objetivos del estudio

3.1. Principal

Relacionar el grado de control de la presión arterial en los distintos períodos (diurno, nocturno y de 24 horas) con el grado de progresión de la insuficiencia renal.

3.2. Secundario

Analizar las posibles diferencias entre la PA medida por MAPA y la PA casual.

4. Bibliografía

1. Consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *JHypertens* 8 (Suppl 6):S135-S140, 1990.
2. Perloff D, Sokolow M y Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analysis. *J Hypertens* 7 (Suppl 3):S3-S10, 1989.
3. Clement DL, De Buyzère M y Duprez D: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. *JHypertension* 12:857-864, 1994.
4. Redón P, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM y Cooper RS: Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *JHypertension* 12:947-953, 1994.