



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Valencia

Programa de Doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

**FENOTIPO VASCULAR Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON EXCESO DE PESO**

ANA DE BLAS ZAPATA

LICENCIADA EN MEDICINA

FEBRERO 2025



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departamento de Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Valencia

Programa de Doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

FENOTIPO VASCULAR Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON EXCESO DE PESO

ANA DE BLAS ZAPATA

LICENCIADA EN MEDICINA

DIRECTORES

EMPAR LURBE FERRER

JULIO ÁLVAREZ PITTI

TUTOR

JULIO ÁLVAREZ PITTI

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: EMPAR LURBE FERRER N.I.F. 19870478L, Departamento/Instituto: PEDIATRIA, OBSTETRICIA I GINECOLOGIA Centro: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

2.- Apellidos y nombre: JULIO ÁLVAREZ PITTI N.I.F. 43806352T, Departamento/Instituto: PEDIATRIA, OBSTETRICIA I GINECOLOGIA Centro: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre. JULIO ÁLVAREZ PITTI.N.I.F. 43806352T, Departamento/Instituto: PEDIATRIA, OBSTETRICIA I GINECOLOGIA Centro: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "FENOTIPO VASCULAR Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON EXCESO DE PESO"

de D/Dña. ANA DE BLAS ZAPATA,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 12/02/2025

Fdo.: EMPAR LURBE FERRER

**Empar
Lurbe**

Firmado digitalmente por Empar Lurbe
Fecha: 2025.02.13
09:58:46 +01'00'

Director/a

Fdo.: JULIO ALVAREZ PITTI

Firmado digitalmente por JULIO CARLOS ALVAREZ PITTI
Nombre de reconocimiento (DN): cn=JULIO CARLOS ALVAREZ PITTI, serialNumber=43806352T, givenName=JULIO CARLOS, sn=ALVAREZ PITTI, ou=CERTIFICADO ELECTRONICO DE EMPLEADO PUBLICO, o=CONSELLERIA DE SANIDAD, c=ES

Director/a

Fdo.: JULIO ALVAREZ PITTI

Firmado digitalmente por JULIO CARLOS ALVAREZ PITTI
Nombre de reconocimiento (DN): cn=JULIO CARLOS ALVAREZ PITTI, serialNumber=43806352T, givenName=JULIO CARLOS, sn=ALVAREZ PITTI, ou=CERTIFICADO ELECTRONICO DE EMPLEADO PUBLICO, o=CONSELLERIA DE SANIDAD, c=ES

Tutor/a

**ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

Facultat de Medicina i Odontologia, Av.Blasco.Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra Amparo Lurbe**, por su enseñanza y constante búsqueda de la excelencia, así como por ser un ejemplo de compromiso e inspiración con su extraordinaria trayectoria investigadora.

Al **Dr. Julio Álvarez**, compañero y amigo, por su inquebrantable apoyo, su motivación constante y su positivismo: Ha sido mi guía en cada paso de este proceso, enseñándome a investigar con rigor y entusiasmo.

Al **equipo de RCV** del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, por su colaboración y entrega constante, haciendo posible que los proyectos salgan adelante.

A mis compañeros del **Servicio de Pediatría** del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, por su valioso respaldo y por contribuir a mi crecimiento profesional con su generosidad y compañerismo.

A **Carmen y María**, mi familia elegida, cuya bondad innata y única me ha enseñado a ejercer la pediatría con empatía y comprensión.

A mis **padres**, por haberme dado todo, por su amor incondicional y su ejemplo de esfuerzo y generosidad.

A **mis hermanas**, por estar siempre a mi lado, acompañándome, apoyándome y llenando cada momento de cariño y fortaleza.

A **mis hijos**, mi motor, mi alegría y el recordatorio constante de que todo esfuerzo vale la pena, dándole sentido a cada día.

A mi marido, el **Dr Alfredo Montoro**, por su paciencia y apoyo incondicional, por creer en mí y empujarme a ser mejor cada día. Te elegí una vez y lo haría mil veces más.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.	
SITUACIÓN ACTUAL	18
1.2. PRESIÓN ARTERIAL Y HEMODINÁMICA VASCULAR	19
1.2.1. CUALIDADES DEL SISTEMA VASCULAR	19
1.2.2. COMPONENTES DE LA PRESIÓN ARTERIAL	20
1.2.3. CARACTERÍSTICAS MECÁNICAS DE LAS GRANDES ARTERIAS	22
1.2.3.1. FUNCIÓN DE CONDUCCIÓN	23
1.2.3.2. FUNCIÓN DE AMORTIGUACIÓN	23
1.2.4. REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	25
1.2.4.1. MECANISMOS DE ACCIÓN RÁPIDA	26
1.2.4.2. MECANISMOS DE ACCIÓN INTERMEDIA	27
1.2.4.2.1. EL SISTEMA VASOCONSTRICCIÓN RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)	28
1.2.4.2.2. LA TENSION-RELAXACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN	30
1.2.4.2.3. MECANISMO DE DESPLAZAMIENTO DEL LÍQUIDO DE LOS CAPILARES	31
1.2.4.3. MECANISMOS DE ACCIÓN LENTA	31
1.3. RIGIDEZ VASCULAR Y ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ	32
1.3.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA RIGIDEZ ARTERIAL	33
1.3.2. EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL	34
1.3.2.1. CUANTIFICACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL A PARTIR DE LOS CAMBIOS EN LA PRESIÓN FRENTE AL VOLUMEN	34
1.3.2.2. CUANTIFICACIÓN DE LA RIGIDEZ DE LA PARED ARTERIAL A PARTIR DE LA VELOCIDAD DE DESPLAZAMIENTO DE LA ONDA DE PULSO.	36
1.3.3. CONSECUENCIAS HEMODINÁMICAS DE LA RIGIDEZ ARTERIAL	38
1.3.3.1. EFECTO EN EL AUMENTO PRECOZ DE LA PRESIÓN SISTÓLICA DEL PULSO AÓRTICO.	38
1.3.3.2. EFECTO SOBRE LA VELOCIDAD DE LA ONDA ANTERÓGRADA Y RETRÓGRADA.	39
1.3.3.3. EFECTO DE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN LAS BIFURCACIONES PROXIMALES. FENOMENO DE AMPLIFICACIÓN	40
1.3.4. FACTORES QUE AUMENTAN LA RIGIDEZ ARTERIAL	42
1.3.4.1. ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ	42

1.3.4.1.1.	FISIOPATOLOGÍA EVP	43
1.3.4.1.2.	ETIOLOGÍA DE EVP	44
4 1.3.4.1.3.	IMPACTO DEL EVP EN EL AUMENTO DEL RCV	45
1.3.4.2.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	46
1.3.4.2.1.	BIDIRECCIONALIDAD DE LA HTA Y LA RIGIDEZ ARTERIAL	46
1.4.	HTA EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA	47
1.4.1.	DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL	47
1.4.1.1.	VALORES DE REFERENCIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	48
1.4.2.	PREVALENCIA	49
1.4.3.	ETIOLOGÍA	51
1.4.3.1.	HTA SECUNDARIA	51
1.4.3.2.	HTA MONOGÉNICA	52
1.4.3.3.	HTA ESENCIAL O PRIMARIA	54
1.4.3.3.1.	ALTERACIONES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	55
1.4.3.3.1.1.	ACTIVACIÓN DEL SRAA	55
1.4.3.3.1.2.	ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO	55
1.4.3.3.1.3.	ANORMALIDADES METABÓLICAS E INMUNOLÓGICAS	56
1.4.3.3.2.	FACTORES NUTRICIONALES	56
1.4.3.3.2.1.	LACTANCIA MATERNA	56
1.4.3.3.2.2.	INGESTA DE SODIO	57
1.4.3.3.2.3.	INGESTA DE POTASIO	58
1.4.3.3.2.4.	CONSUMO DE BEBIDAS AZUCARADAS	59
1.4.3.3.3.	OTROS FACTORES DE HáBITOS DE VIDA SALUDABLES	59
1.4.3.3.3.1.	ACTIVIDAD FÍSICA, SEDENTARISMO Y TIEMPO DE PANTALLAS	59
1.4.3.3.3.2.	SUEÑO	60
1.4.3.3.4.	FACTORES FETALES	60
1.5.	TÉCNICAS DE ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	62
1.5.1.	PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	62
1.5.1.1.	MÉTODO Y EQUIPOS DE MEDIDA	62
1.5.2.	MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	63
1.5.2.1.	METODOLOGÍA	64
1.5.2.1.1.	PROCEDIMIENTO DE MEDIDA	64
1.5.2.1.2.	DISPOSITIVOS	65
1.5.2.1.3.	INFORME CLÍNICO	66
1.5.2.1.4.	INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	66

1.5.2.1.5. DISCREPANCIAS EN LAS MEDICIONES DE LA PA CLÍNICA Y AMBULATORIA	67
1.5.2.1.5.1. HTA BATA BLANCA	68
1.5.2.1.5.2. HTA ENMASCARADA	68
1.6. TÉCNICAS DE FENOTIPADO VASCULAR: ESTUDIO DE RIGIDEZ ARTERIAL Y ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ	69
1.6.1. GROSOR ÍNTIMA MEDIA CARÓTIDA (GIMc)	69
1.6.2. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CARÓTIDO FEMORAL (cfVOP)	70
1.6.2.1. TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE VOPcf	70
1.6.2.2. DISPOSITIVOS PARA LA MEDICIÓN DE VOPcf	72
1.6.3. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL Y DEL ANÁLISIS DE LA ONDA DEL PULSO	75
1.6.3.1. MÉTODO Y EQUIPOS DE MEDIDA	76
1.6.3.2. ANÁLISIS DE LA MORFOLOGÍA DE ONDA DE PULSO	78
1.6.4. RELEVANCIA EN LA EVALUACIÓN DEL RCV	80
1.7. CONSECUENCIAS DE LA RIGIDEZ ARTERIAL E HTA: LESIÓN DE ÓRGANO DIANA	81
1.7.1. CORAZÓN: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	81
1.7.2. SISTEMA VASCULAR: ATROSCLEROSIS	83
1.7.3. RIÑÓN: DISMINUCIÓN FILTRADO GLOMERULAR	83
1.7.4. CEREBRO: ALTERACIÓN DE LA PERFUSIÓN	83
1.8. IMPACTO DE LA OBESIDAD EN LOS VALORES DE PA Y EN LA SALUD CARDIOVASCULAR.	85
1.8.1. TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO	85
1.8.2. BIOMARCADORES DEL TEJIDO ADIPOSO	87
1.8.2.1. LEPTINA	88
1.8.2.2. ADIPONECTINA	89
1.8.2.3. RATIO LEPTINA / ADIPONECTINA (L/A)	91
1.8.3. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO	93
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	95
3. OBJETIVOS	97
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	97
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	97
4. SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS	99
4.1. SUJETOS A ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	99
4.2. DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO	99
4.3. NORMAS ÉTICAS	100
4.4. MÉTODOS	100
4.4.1. SOMATOMETRÍA.	100
4.4.2. VALORACIÓN DE LA MADURACIÓN SEXUAL	102
4.4.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS: PERFIL METABÓLICO	

Y ADIPOQUINAS	102
4.1.4. MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA.	103
4.1.5. MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA	105
4.1.6. EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL	108
4.1.1.1. ANÁLISIS DE LA ONDA DE PULSO	108
4.1.1.2. ANÁLISIS DE LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CARÓTIDO FEMORAL (VOPCF)	109
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
5. RESULTADOS	113
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	113
5.1.1. DESCRIPCIÓN BASAL DE LA MUESTRA	113
5.1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS ANALÍTICOS	115
5.1.2.1. VARIABLES METABÓLICAS	115
5.1.2.2. ADIPOQUINAS Y VARIABLES INFLAMATORIAS	118
5.1.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS	120
5.1.3.1. PRESIONES ARTERIALES CLÍNICAS	120
5.1.3.2. PRESIONES ARTERIALES AMBULATORIAS	122
5.1.3.3. PRESIONES ARTERIALES CENTRALES	129
5.1.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL	130
5.2. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO	132
5.2.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	132
5.2.2. VARIABLES ANALÍTICAS	135
5.2.2.1. VARIABLES METABÓLICAS	135
5.2.2.2. ADIPOQUINAS Y VARIABLES INFLAMATORIAS	137
5.2.3. VARIABLES HEMODINÁMICAS	138
5.2.3.1. PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	138
5.2.3.2. PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA	139
5.2.3.3. PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL	142
5.2.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL	143
5.3. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS SEGÚN GRADO DE EXCESO DE PESO.	145
5.3.1. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA	145
5.3.2. VARIABLES ANALÍTICAS	147
5.3.2.1. VARIABLES METABÓLICAS	147
5.3.2.2. ADIPOQUINAS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS	148
5.3.3. VARIABLES HEMODINÁMICAS	150
5.3.3.1. PRESIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA	150
5.3.3.2. PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA	151
5.3.3.3. PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL	153
5.3.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL	154
5.4. DETERMINANTES DE LAS MEDIDAS LA RIGIDEZ ARTERIAL	155

5.4.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA CENTRAL (PASC)	155
5.4.2. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO (VOP).	164
5.4.3. PRESIÓN DE PULSO CENTRAL (PPC)	170
5.4.4. ÍNDICE DE AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL (AIX %)	175
6. DISCUSIÓN	185
6.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO	185
6.1.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD	185
6.1.2. DETERMINACIÓN DE ADIPOQUINAS Y FACTORES DE INFLAMACIÓN	185
6.1.3. PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA Y AMBULATORIA 24 H	186
6.1.4. RIGIDEZ ARTERIAL	187
6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	189
6.2.1. RELACIÓN DE MCP-1/CCL2 CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD	189
6.2.2. RELACIÓN DE LA ADIPONECTINA CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD	192
6.2.3. RELACIÓN DE LA LEPTINA CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD	195
6.2.4. RELACIÓN DE LA RATIO LEPTINA / ADIPONECTINA (L/A) CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD	197
6.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS	198
6.4. LIMITACIONES	199
6.5. FORTALEZAS	200
6.6. SUGERENCIAS PARA NUEVAS INVESTIGACIONES	201
6.6. POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS	202
7. CONCLUSIONES	205
8. BIBLIOGRAFÍA	208
ANEXO 1	

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

A: angiotensinógeno

AGI: Angiotensina I

AGII: Angiotensina II

AGL: ácidos grasos libres

Alx 75: Índice de aumento corregido por FC

Alx: Índice de aumento

AP: Augmentation Pressure

ARP: Actividad de renina plasmática

CCL2: chemokine (C-C motif) ligand 2

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CV: Cardiovascular

DE: Desviación estándar

Diabetes mellitus (DM),

DM: Diabetes Mellitus

DOHAD: Developmental Origins of Health and Disease

ECA: Enzima convertidora de la angiotensina

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad cardiovascular

ECVs: Enfermedades cardiovasculares

ERC: Enfermedad renal crónica

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión

EUA: Excreción urinaria de albúmina

EVP: Envejecimiento vascular precoz

FC: Frecuencia cardiaca

FG: Filtrado glomerular

GIM: Grosor íntima media

GIMc: Grosor de la íntima media carótida

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

HSA: hipertensión sistólica aislada

HSE: Sociedad Europea de Hipertensión

HTA: Hipertensión arterial
HTAbb : HTA de bata blanca
HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo
IA: índice de aumento aórtico
IC: Intervalo de confianza
IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IMC Z-score: puntuación Z del índice de masa corporal.
IMC: Índice de masa corporal
IMT: grosor de la íntima-media carotídea (Intima-media thickness)
K+: Potasio.
Kg: Kilogramos.
LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
LOD: Lesión órgano diana
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1
mmhg: Milímetro de mercurio
ms: milisegundos
MVI: Masa ventricular izquierda
Na+: Sodio
OMS: Organización Mundial de la Salud
OA: onda anterógrada
ON: Óxido nítrico
OP: Onda de pulso
OR: Onda retrógrada
P: Percentil
P: valor p
PA: Presión arterial
PAc presión arterial central
PAD: Presión arterial diastólica
PADc: Presión arterial diastólica central
PAM: Presión arterial media
PAS: Presión arterial sistólica

PASc: Presión arterial sistólica central

PCR: Proteína C Reactiva

PP: Presión de pulso

PPc: presión de pulso central

R: Resistencia

Ratio L/A: Ratio leptina / adiponectina

RCV: riesgo de enfermedad cardiovascular

RI: resistencia a la insulina

RM: Resonancia magnética

RP: Resistencias periféricas

RVP: Resistencia vascular periférica

SEVR: índice de viabilidad subendocárdica

SM: Síndrome metabólico

SNC: sistema nervioso central

SRAA: sistema renina-angiotensina aldosterona

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

VL: volumen latido

VOP: Velocidad de la onda del pulso

VOPcf: Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la HTA en niños y adolescentes según las guías europeas

Tabla 2: Etiología de la HTA según grupos de edad

Tabla 3. Recomendaciones para el uso de MAPA

Tabla 4. Criterios diagnósticos de HTA de bata blanca e HTA enmascarada según medidas de PA clínica y ambulatoria

Tabla 5. Descripción de las principales variables demográficas, perinatales y antropométricas

Tabla 6. Descripción de las principales variables metabólicas

Tabla 7. Descripción de las adipoquinas y los parámetros de inflamación

Tabla 8. Descripción de las variables de presión arterial y frecuencia cardíaca clínica

Tabla 9. Descripción de presión arterial y frecuencia cardíaca ambulatoria

Tabla 10. Clasificación de los pacientes en función de los valores de presión arterial clínica y ambulatoria

Tabla 11. Descripción de presión arterial central (PASC: presión arterial sistólica central, PADc: presión arterial diastólica central, PPc: presión de pulso central)

Tabla 12. Descripción de las variables de rigidez arterial

Tabla 13. Comparación de características demográficas, perinatales y antropométricas según sexo

Tabla 14. Comparación de características metabólicas según sexo

Tabla 15. Comparación de características metabólicas según sexo

Tabla 16. Comparación de características de PA clínica según sexo

Tabla 17. Comparación de características de PA ambulatoria según sexo

Tabla 18. Comparación de características de PA ambulatoria según sexo

Tabla 19. Comparación de las variables de rigidez arterial según sexo

Tabla 20. Comparación de características demográficas, natales y antropométricas según grado de exceso de peso

Tabla 21. Comparación de variables metabólicas según grado de exceso de peso

Tabla 22. Comparación de adipoquinas y parámetros inflamatorios según grado de exceso de peso

Tabla 23. Comparación de características clínicas según el grado de obesidad

Tabla 24. Comparación de características de PA ambulatorias según el grado de exceso de peso

Tabla 25. Comparación de características de PA central según el grado de exceso de peso.

Tabla 26. Comparación de características de rigidez arterial según el grado de exceso de peso

Tabla 27. Coeficiente de correlación con la presión arterial sistólica central

Tabla 28. Modelos de regresión lineal univariante y multivariante para la presión arterial sistólica central.

Tabla 29. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para la presión sistólica central alta..

Tabla 30. Coeficiente de correlación con la VOP

Tabla 31. Modelos de regresión lineal univariante y multivariante para la velocidad de onda de pulso.

Tabla 32. Modelos de regresión logística univariantes para una VOP elevada

Tabla 33. Coeficiente de correlación con la presión de pulso central

Tabla 34. Modelos de regresión lineal univariante y multivariante para la presión de pulso central

Tabla 35. Coeficiente de correlación del índice de aumento de la presión arterial central (Aix%)

Tabla 36. Modelos de regresión lineal univariante y multivariante para el índice de aumento de la PA central (Aix%)

Tabla 37. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para el índice de aumento de la PA central (Aix%)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de sistema vascular

Figura 2. Modelo Windkessel

Figura:3. Función de amortiguación de las grandes arterias en condiciones normales.

PA: presión arterial

Figura 4. Distensibilidad disminuida

Figura 5. Aumento de resistencias

Figura 6. Mecanismo de regulación de la PA

Figura 7. Mecanismos de acción rápida para el control de la PA

Figura 8. Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (SRAA)

Figura 9. Acciones de la Angiotensina II

Figura 10. Curva de presión natriuresis

Figura 11. Mecanismos que favorecen el desarrollo de la rigidez arterial

Figura 12: Relación entre la presión intraarterial y el área de la sección transversal de la luz del vaso

Figura 13. Impacto de la pérdida de elasticidad vascular en la presión arterial

Figura 14. Explicación del concepto de velocidad de onda de pulso

Figura 15: Medición de la VOP carótido-femoral con el método de pie a pie

Figura 16: Cambios en la VOP en una aorta elástica y en una aorta rígida

Figura 17. Diferencias en las formas de las ondas de presión

Figura 18. Representación visual de la distensibilidad arterial a lo largo de la vida,

Figura 19. Diagrama de los determinantes del envejecimiento vascular precoz y de las consecuencias posteriores

Figura 20: Valoración de PRA/renina y los valores de aldosterona en el diagnóstico de HTA monogénica

Figura 21. Métodos para la estimación de la distancia carótido-femoral

Figura 22. Métodos para la valoración de la VOP

Figura 23. Dispositivo Sphygmocor

Figura 24. Ecografía de la arteria carótida para estimación de la VOP

Figura 25. Colocación del sensor de presión o tonómetro aplanando la arteria

Figura 26. Métodos para el análisis de la onda de pulso y la PA central

Figura 27. Representación de la onda de pulso central obtenida mediante tonometría por aplanamiento y los parámetros que se obtienen resultantes de su análisis

Figura 28. Modelo conceptual de envejecimiento vascular hasta las consecuencias finales de la afectación del órgano diana

Figura 29. En un contexto de exceso de ingesta ambos tejidos grasos se expanden mediante hipertrofia de sus adipocitos pero solo el tejido visceral puede expandirse mediante la hiperplasia

Figura 30. Relación entre el peso corporal, la masa grasa, la leptina circulante y los niveles de adiponectina con la función cardiovascular

Figura 31. Relación entre el IMC y la ratio adiponectina/leptina

Figura 32. Metodología para la medición de presión arterial

Figura 33. Monitor oscilométrico Spacelabs 9020

Figura 34. Registro de MAPA de 24 horas

Figura 35. Comparación de la muestra respecto a la población de referencia

Figura 36. Distribución de los niveles de ácido úrico, glucemia, insulina basal y HOMA-IR

Figura 37. Distribución de los valores de adiponectina, leptina y de la ratio L/A

Figura 38. Niveles de adiponectina, leptina y de la ratio leptina/adiponectina según edad y sexo

Figura 39. Valores de PAS y PAD clínica

Figura 40. Distribución de la PAS, PAD y FC clínica

Figura 41. Valores de PAS ambulatoria todos los sujetos de la muestra

Figura 42. Valores de PAD ambulatoria todos los sujetos de la muestra

Figura 43. Valores de PAS ambulatoria según edad y sexo.

Figura 44. Valores de PAD ambulatoria según edad y sexo.

Figura 45. Presión sistólica central según edad y sexo.

Figura 46. Distribución de las mediciones de rigidez arterial

Figura 47. Velocidad de onda de pulso según edad y sexo.

Figura 48. Índices de aumento de la presión arterial central según edad y sexo.

Figura 49. Diferencias en el perímetro de cintura, cadera e índice cintura / cadera según sexo.

Figura 50. Diferencias en el perfil lipídico según sexo.

Figura 51. Diferencias en los valores de adipoquinas según sexo

Figura 52. Diferencias en la PAS, PAD clínicas y PP clínica según sexo.

Figura 53. Comparación de la PA ambulatoria según sexo.

Figura 54. Diferencias en la PAS, PAD y PP central según sexo

Figura 55. Diferencias en el perímetro de cintura, cadera e índice cintura/cadera según grado de exceso de peso

Figura 56. Diferencias en la adiponectina, leptina y ratio Leptina/ adiponectina según grado de exceso de peso.

Figura 57. Diferencias en la PAS, PAD y diferencia PAS-PAD clínica según grado de exceso de peso

Figura 58. Diferencias en la PAS, PAD y PP central según el grado de exceso de peso

Figura 59. Relación con la presión arterial sistólica central.

Figura 60. Valores observados y predichos de la presión arterial sistólica central con el modelo multivariante.

Figura 61. Razones de probabilidad estimadas para la presión sistólica central alta.

Figura 62. Probabilidades de presión sistólica central alta y curva ROC del modelo multivariante.

Figura 63. Relación con la VOP.

Figura 64. Relación con la presión de pulso central.

Figura 65. Valores observados y predichos de PPc con el modelo multivariante.

Figura 66. Relación con el índice de aumento de la presión arterial central.

Figura 67. Valores observados y predichos de Aix % con el modelo multivariante.

Figura 68. Razones de probabilidad estimadas para el Aix%

Figura 69. Probabilidad de Aix y curva ROC del modelo multivariante.

Figura 70. Diagrama de flujo para aplicar en la práctica clínica en centros especializados

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. SITUACIÓN ACTUAL

La hipertensión arterial (HTA) se erige como uno de los principales factores de riesgo modificables de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) a nivel mundial, constituyendo un grave problema de salud pública (1)

La etiología de la HTA es multifactorial, con un componente genético significativo, pero también con una importante influencia de factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes o amplificadores de este problema. Estudios longitudinales y cohortes prospectivas han permitido determinar que el origen de la ECV secundaria a la hipertensión arterial (HTA) se remonta a la primera infancia (2). Se ha demostrado que niveles elevados de presión arterial (PA) en la infancia y adolescencia predicen un mayor riesgo de hipertensión en la edad adulta (3)(4)(1).

Este hallazgo sugiere que las primeras etapas de la vida son cruciales para la prevención de la ECV (5).

El origen del daño cardiovascular se sitúa en un envejecimiento acelerado del endotelio vascular, que implica una serie de cambios hemodinámicos que, con el tiempo, conducen a una elevación de la PA y el consecuente daño en órganos diana, condicionando la ECV. La HTA en niños provoca cambios funcionales y estructurales en el sistema vascular, como el aumento del grosor de la íntima-media (GIM) y la rigidez de la pared arterial, similares a los observados en el envejecimiento natural de las personas mayores (6). Estos cambios se definen como envejecimiento vascular precoz (EVP).

La HTA desempeña un doble papel sinérgico en el proceso de maladaptación vascular. Por un lado, contribuye al desarrollo del EVP; por otro, este proceso acelera y agrava la progresión de la HTA. En este contexto, la HTA primaria se reconoce tanto como causa como consecuencia del EVP, consolidando un círculo vicioso que potencia el deterioro vascular.

En el proceso de envejecimiento natural también se observa una activación inmunitaria inespecífica, conocida como inmunoenvejecimiento, que se asocia a factores de riesgo clásicos de ECV (7). Este mismo proceso se observa en pacientes con EVP que ha comenzado en la infancia. El papel del sistema inmunitario en la patogénesis de la HTA está mediado por varios elementos clave tanto de la inmunidad innata, a través de adipocitoquinas, como de la inmunidad adaptativa, a través de células T y moléculas inflamatorias (8).

La HTA en la infancia está estrechamente asociada con anomalías neuroinmunometabólicas, una maduración biológica acelerada y cambios anatomofisiológicos precoces en el sistema cardiovascular (9).

Los estudios en población pediátrica ofrecen datos clave para una aproximación holística del fenotipo vascular, ayudando a comprender mejor la patogénesis de la HTA

y la ECV desde etapas tempranas. La etiopatogenia de la hipertensión arterial está estrechamente vinculada al envejecimiento vascular, con la inflamación crónica como mecanismo clave en su desarrollo y progresión. El estudio de biomarcadores de envejecimiento vascular precoz resulta esencial para identificar individuos en riesgo en etapas tempranas de la vida, cuando la evaluación clásica no es suficiente.

1.2. PRESIÓN ARTERIAL Y HEMODINÁMICA VASCULAR

1.2.1. CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA VASCULAR

La función de la circulación consiste en atender las necesidades de los tejidos transportando nutrientes hacia ellos y retirando sus productos de desecho. En general, se encarga de mantener las condiciones de homeostasis en los líquidos tisulares del organismo para lograr la supervivencia y la funcionalidad óptima de las células.

Para explicar la presión global de la circulación han de tenerse en cuenta las características físicas, de presión, de flujo y de resistencia del sistema vascular, es decir, conocer la hemodinámica sanguínea (10).

Los componentes funcionales de la circulación que intervienen en la hemodinámica vascular son:

- Las arterias que transportan la sangre a alta velocidad hacia los tejidos. Transportan la sangre a alta velocidad hacia los tejidos y presentan paredes fuertes. Las arterias proximales, como la aorta, son ricas en elastina, lo que les permite actuar como conductos elásticos que amortiguan el flujo pulsátil del corazón y conducen la sangre a los tejidos. A medida que se alejan del corazón, aumenta su componente muscular, permitiendo a las arterias musculares regular el flujo sanguíneo mediante vasodilatación o vasoconstricción según las necesidades locales tisulares.
- Las arteriolas, que son las últimas ramas de menor calibre del sistema arterial y actúan como puntos de control del flujo sanguíneo hacia los capilares. La estructura dominante es el músculo, lo que les confiere una capacidad de resistencia que se opone a la oleada sanguínea determinando el flujo que llega a las distintas regiones del organismo. Su pared muscular, rica en receptores hormonales e inervada por el sistema nervioso, les confiere la capacidad de regular finamente la presión arterial y el flujo hacia las distintas regiones del organismo.
- Los capilares poseen paredes muy finas y permeables a moléculas pequeñas y siendo su estructura principal el endotelio. Facilitan el intercambio de líquidos, nutrientes y moléculas pequeñas entre la sangre y el líquido intersticial.

- Las vénulas recogen la sangre de los capilares y después se reúnen gradualmente formando venas de tamaño progresivamente mayor.
- Las venas transportan la sangre desde las vénulas al corazón y sirven como reservorios sanguíneos. Sus paredes delgadas y de baja presión permiten una rápida circulación, y su capacidad de contraerse o dilatarse les permite ajustar el volumen sanguíneo según las necesidades del organismo.

Los componentes estructurales de las grandes arterias se dividen en tres capas:

- Túnica íntima
- Túnica media: está a su vez compuesta por
 - las proteínas de la matriz extracelular: la elastina y el colágeno.
 - las células musculares lisas vasculares.
 - las conexiones célula-matriz y los constituyentes de la matriz, como los glucosaminoglicanos que interconectan la matriz extracelular.
- Túnica adventicia

Estos elementos se organizan en láminas concéntricas de elastina, que a su vez están entrelazadas por células de músculo liso y material de la matriz junto con fibras de colágeno, que discurren tanto en dirección axial como circunferencial, proporcionando resistencia mecánica a la arteria. La capacidad viscoelástica de los vasos viene determinada por la proporción de cada uno de los componentes de su pared que varía en cada tramo.

1.2.2. COMPONENTES DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

Consideremos el sistema cardiovascular como un sistema hidráulico simple, donde hay una bomba (el corazón) con una actividad rítmica que empuja un líquido (sangre) dentro de un tubo (los vasos, inicialmente la aorta), el cual se divide una y otra vez (arterias periféricas, arteriolas, capilares) para poder llegar al final del sistema (tejidos).

El flujo a través de este sistema hidráulico está determinado por dos factores

- La diferencia de presión entre los dos extremos del vaso, llamada gradiente de presión, que es la fuerza que empuja la sangre a través del vaso.
- El impedimento al flujo de la sangre a través del vaso, que se llama resistencia vascular.

El flujo a través del vaso se puede calcular mediante la ley de Ohm

$$Q = \text{diferencia Presión} / R$$

en la que Q es el flujo sanguíneo o gasto cardíaco, la diferencia de presión entre dos extremos del vaso, y R es la resistencia que representa la resistencia vascular periférica (RVP). Esta fórmula establece que el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión, pero inversamente proporcional a la resistencia.

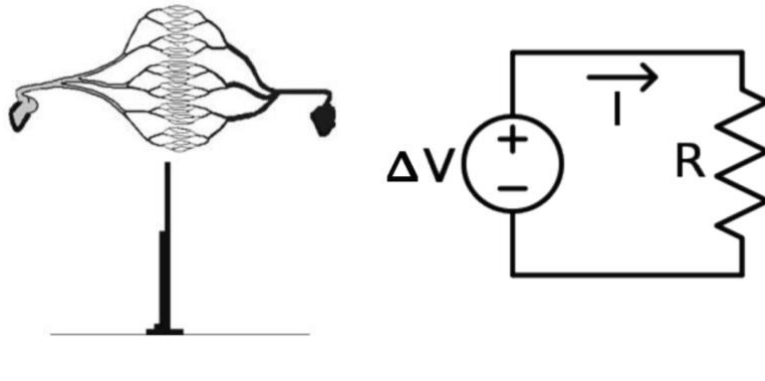


Figura 1. Modelo de sistema vascular

El resultado de la adaptación de la fórmula de la ley de Ohm sería la siguiente:

$$\Delta P = Q \cdot R$$

Dado que la presión que ejerce la sangre cuando retorna al corazón a través del sistema venoso es despreciable, la fórmula quedaría simplificada a

$$P_A = Q \cdot R$$

Teniendo en cuenta que el GC se calcula multiplicando el Volumen Latido (VL) por la Frecuencia Cardíaca (FC) la fórmula finalmente quedaría como sigue

$$P_A = VL \cdot FC \cdot RVP$$

Según este esquema el incremento de PA se atribuye básicamente a un aumento de las resistencias periféricas debido a una disminución en el calibre o en el número de las pequeñas arterias y arteriolas. Por lo tanto, según la ecuación, la elevación de la presión arterial diastólica (PAD), que refleja el grado de resistencia periférica, sería el factor de riesgo más importante, mientras que la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) no se consideraría de relevancia clínica.

Esta visión tradicional se basa en la relación entre la presión y el flujo a lo largo del tiempo en el sistema cardiovascular, pero no tiene en cuenta la naturaleza pulsátil de la presión arterial.

Una comprensión integral del papel de la presión arterial (PA) en la fisiología cardiovascular debe considerar la doble función del sistema arterial.

- La primera función es el componente estático, conocido como presión arterial media (PAM), que se calcula utilizando la fórmula previamente descrita de la como sigue:

$$\text{PAM: } VL * FC * RVP$$

La PAM, por lo tanto, está determinada por las resistencias vasculares periféricas (RVP), pero también por la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen latido (VL). Este modelo no considera la pulsatilidad del flujo.

- La segunda función es el componente pulsátil, conocido como presión de pulso (PP), que representa la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD). La PP depende de la onda anterógrada, generada por la interacción entre la contracción del ventrículo izquierdo y las propiedades mecánicas de los grandes vasos, desplazándose desde el corazón hacia las arterias. También está influenciada por las ondas reflejas que se originan cuando la onda anterógrada pasa por cada bifurcación vascular, haciendo que la sangre "choque" contra las paredes y parte de ella "rebote" hacia el corazón, viajando de regreso hacia la aorta ascendente. Los principales factores que afectan a la PP son el volumen de eyección cardíaca (que determinará la onda anterógrada) y la elasticidad del árbol arterial (que influirá en la onda retrógrada).

Por lo tanto, entender la PA como un mecanismo dinámico y complejo que considera tanto el componente pulsátil (PAS, PAD, PP) como el componente estático (PAM) es fundamental.

1.2.3. CARACTERÍSTICAS MECÁNICAS DE LAS GRANDES ARTERIAS

En la regulación del flujo y de la PA juegan un papel muy importante las grandes arterias gracias a su distensibilidad. A parte de la función de conducción de la sangre oxigenada desde el corazón a los tejidos anteriormente comentada, poseen una función de amortiguación que permite controlar el impulso de cada latido debido a sus propiedades viscoelásticas y así transformar un flujo pulsátil en un flujo continuo.

1.2.3.1. FUNCIÓN DE CONDUCCIÓN

Es primordial mantener el flujo continuo hacia los tejidos para garantizar un intercambio metabólico eficaz, incluso entre los latidos cardíacos. Para ello, la presión en el sistema debe mantenerse constante para así vencer la resistencia que ofrecen la fricción de las paredes y la viscosidad de la sangre. Esta presión

viene determinada por la presión arterial media (PAM). Como se ha descrito anteriormente, la PA estará definida por la resistencia dada por la sección y el número del conjunto de arteriolas y capilares. Así bien, desde un punto de vista hemodinámico la función de conducción de las grandes arterias queda establecida por la PAM, por el flujo sanguíneo y la relación entre ambos.

1.2.3.2. FUNCIÓN DE AMORTIGUACIÓN

La otra función esencial de las arterias es la de amortiguar las oscilaciones de presión causadas por la naturaleza intermitente del latido cardíaco y permiten transformar el flujo de sangre pulsátil que sale del ventrículo izquierdo en un flujo sanguíneo continuo hacia los tejidos para así reducir el gasto energético durante la perfusión de los órganos y proteger las pequeñas arterias de los órganos diana (principalmente el cerebro y el riñón) de los efectos perjudiciales de la pulsatilidad de la presión (11). Esta función viene determinada por las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales descrita en términos de distensibilidad y rigidez.

Las presiones varían en las distintas partes de la circulación. Como la acción de bombeo es pulsátil, la presión arterial aórtica aumenta hasta su punto máximo durante la sístole (la PAS) lo que permite impulsar fuertemente una determinada cantidad de sangre dentro del sistema arterial y desciende hasta su punto más bajo al final de la diástole (la PAD) cuando se lleva a cabo el relleno ventricular.

Sin embargo, la constricción súbita de un vaso sanguíneo debe siempre ir acompañada por la dilatación opuesta de la otra parte de la circulación, ya que el volumen de sangre no puede modificarse con rapidez ni la sangre puede comprimirse. Así, durante la sístole, tras la contracción del ventrículo izquierdo la aorta se dilata y se llena de sangre como un globo. En la diástole, tras el cierre de la válvula aórtica, hace que la sangre almacenada avance hacia la periferia y recupere su tamaño basal. Esta capacidad de acomodar el flujo sanguíneo se denomina función de Windkessel, y permite transformar un flujo pulsátil en uno constante necesario en los tejidos periféricos (Figura 2).

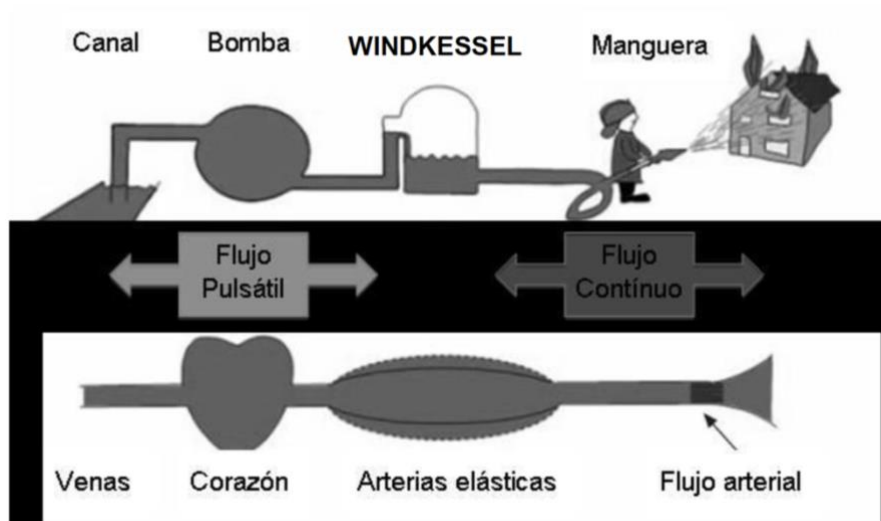


Figura 2. Modelo Windkessel adaptado de Westerhof et al (12)

Así, en cada ciclo cardíaco sólo una pequeña parte del volumen sanguíneo (alrededor de un 40%) se envía directamente a los tejidos periféricos, el resto (un 60% aproximadamente) permanece almacenado en el sistema elástico de las grandes arterias y posteriormente se drenará durante la diástole (3)(13)(Figura 3).

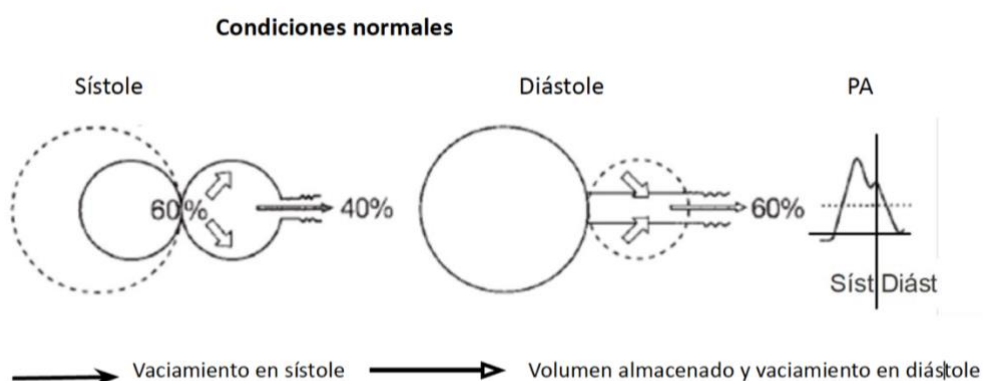


Figura:3. Función de amortiguación de las grandes arterias en condiciones normales. PA: presión arterial (adaptado de London and Guerin, 1999 (13))

La pérdida de elasticidad y distensibilidad en las arterias reduce su capacidad para almacenar sangre durante la sístole, lo que resulta en una mayor cantidad de flujo sanguíneo dirigido hacia la periferia (alrededor del 60%). Esto disminuye el efecto de empuje de la columna sanguínea de la aorta durante la diástole (aproximadamente un 40%), lo que provoca un aumento en la presión

arterial sistólica (PAS) y una disminución en la presión arterial diastólica (PAD), culminando en un incremento de la presión de pulso (PP). (Figura 4).

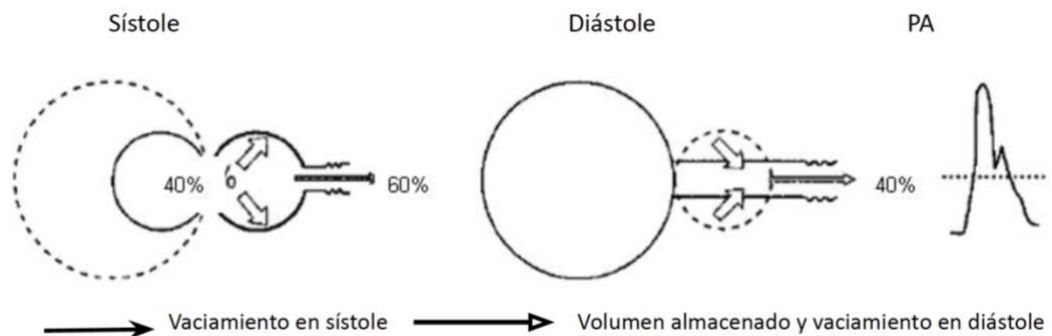


Figura 4. Distensibilidad disminuida (adaptado de London and Guerin, 1999 (13))

Tras el cierre de las válvulas aórticas la PA descende a medida que la sangre se drena hacia las arterias periféricas. La velocidad a la que cae esta presión viene determinada por las resistencias periféricas y las propiedades viscoelásticas de las arterias.

Por lo tanto, el aumento de las resistencias periféricas dificulta el vaciamiento sistólico (hasta un 30%) y una proporción mucho mayor pasa a almacenarse en las arterias capacitivas/ grandes arterias. En consecuencia, aumentará el vaciamiento diastólico (un 70% del volumen) y por lo tanto aumentará la PAM y la PP (Figura 5).

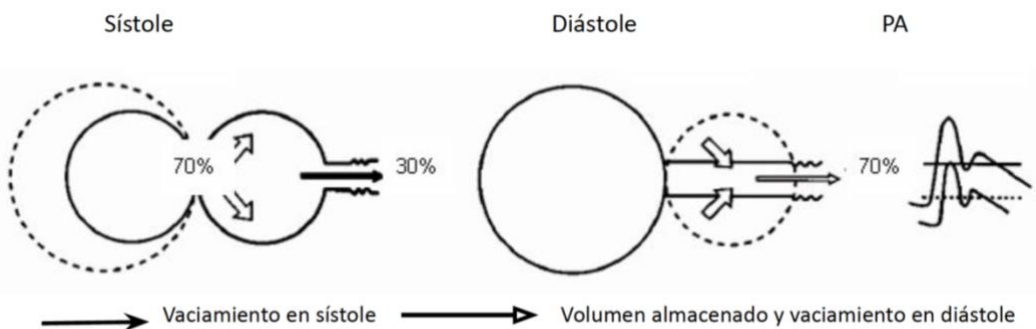


Figura 5. Aumento de resistencias (adaptado de London and Guerin, 1999 (13))

1.2.4. REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La regulación de la PA es un proceso complejo en el cual intervienen un gran número de sistemas de control.

Mientras que unos tienden a elevar la PA (actividad adrenérgica, sistema renina-angiotensina-aldosterona), prostaglandinas vasoconstrictoras, endotelinas t factor atrial natriurético) otros tienden a disminuirla (óxido nítrico, prostaglandinas vasodilatadoras, bradikininas) y por lo tanto, el equilibrio entre todos ellos determinará un adecuado control de la PA.

Estos mecanismos actúan a corto plazo (regulación nerviosa, segundos o minutos), medio plazo (minutos u horas) y largo plazo (regulación renal, días o meses). (Figura 6).

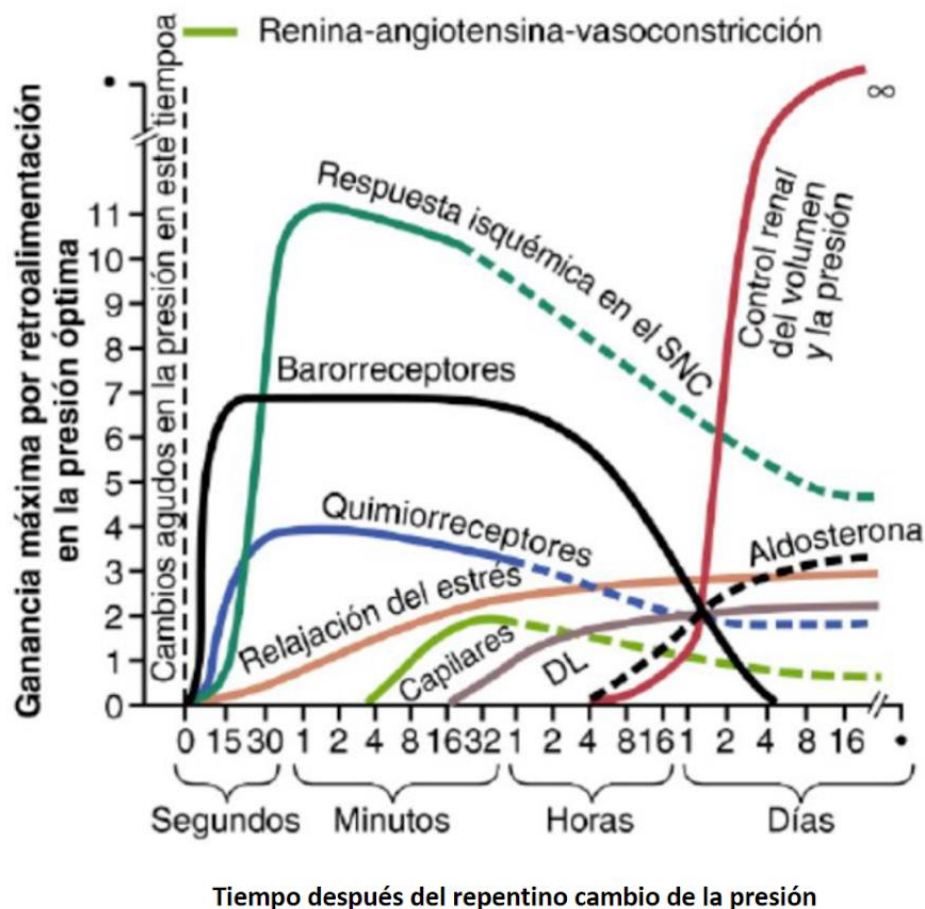


Figura 6. Mecanismo de regulación de la PA (adaptado de Guyton y Hall tratado de fisiología médica John E. Hall, Michael E. Hall.(14))

1.2.4.1. MECANISMOS DE ACCIÓN RÁPIDA

El mecanismo reflejo, que responde a los barorreceptores aórticos y Son activados principalmente por el sistema nervioso simpático (SNS) en situaciones críticas como una hipotensión aguda. Su respuesta es rápida y potente, logrando restablecer la PA en segundos (Figura 7). Los principales mecanismos son:

1. Reflejo barorreceptor: Activado por receptores en el arco aórtico y las carótidas, induce vasoconstricción para optimizar el retorno venoso al corazón y mantener el gasto cardíaco.
2. Mecanismo isquémico del sistema nervioso central: Estimula la frecuencia y contractilidad cardíaca para compensar la hipoperfusión.
3. Mecanismo quimiorreceptor: Responde a cambios en el oxígeno, dióxido de carbono y pH, aumentando la resistencia periférica mediante vasoconstricción.

En situaciones que impliquen una elevación de presión rápida, estos mismos mecanismos funcionan en sentido inverso, disminuyendo la actividad simpática y promoviendo la vasodilatación para normalizar la PA. El sistema nervioso parasimpático, mediado por el nervio vago, actúa secundariamente generando bradicardia e inotropismo negativo.

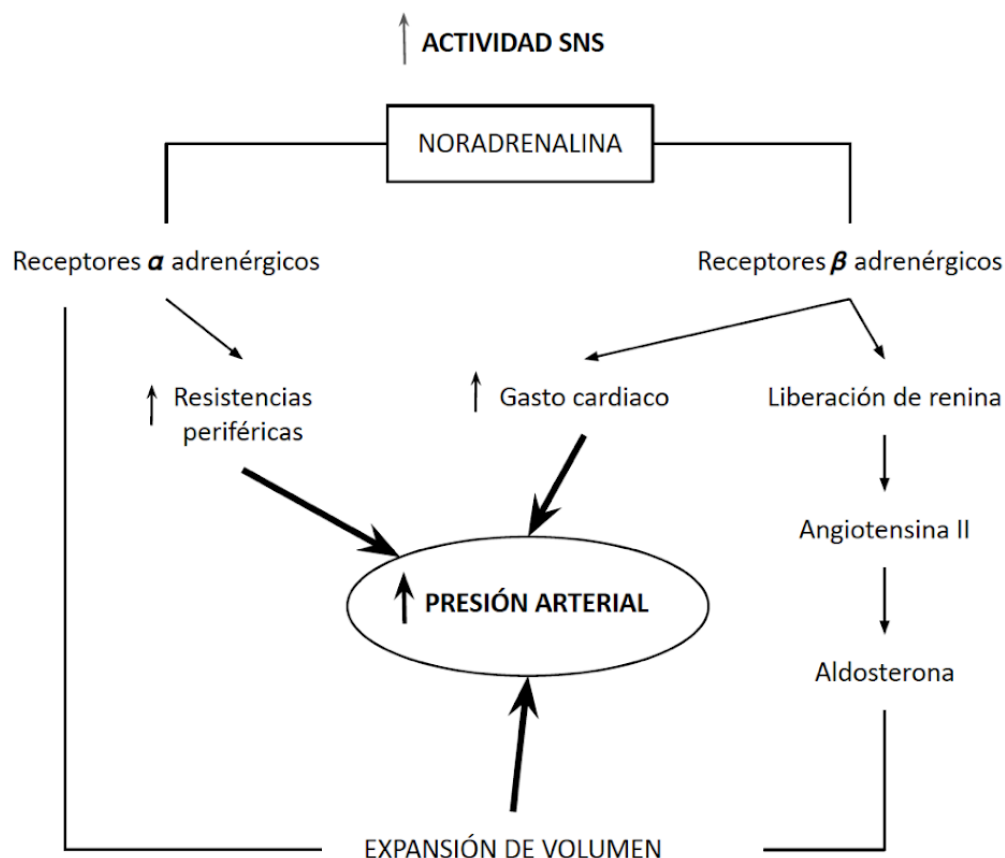


Figura 7. Mecanismos de acción rápida para el control de la PA (adaptado de Guyton y Hall tratado de fisiología médica. John E. Hall, Michael E. Hall(14))

1.2.4.2. MECANISMOS DE ACCIÓN INTERMEDIA:

Estos mecanismos comienzan a actuar unos minutos después de la variación aguda de PA y pueden mantenerse varias horas. Su función es complementaria

a los reflejos nerviosos, sobre todo cuando estos pierden eficacia, permitiendo un control sostenido de la PA.

Los 3 mecanismos más importantes que se explican con detalle dentro de este grupo son: el sistema vasoconstrictor renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la tensión-relajación de la vascularización, y el desplazamiento del líquido a través de las paredes de los capilares entre los compartimentos intersticial e intravascular.

1.2.4.2.1. EL SISTEMA VASOCONSTRICTOR RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

El SRAA se activa ante una disminución de la volemia, sodio extracelular o un aumento del SNS. Su activación completa requiere aproximadamente 20 minutos, siendo más lenta que los reflejos nerviosos en su capacidad de control de la PA.

La renina se libera a la circulación sanguínea por el aparato yuxtaglomerular, en respuesta a estímulos como elevación de catecolaminas o iones circulantes, vasoconstricción de la arteriola aferente o activación de terminaciones nerviosas. Interactúa con el angiotensinógeno convirtiéndolo en angiotensina I (AGI). La AGI es transformada en angiotensina II (AGII) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), predominantemente en el endotelio pulmonar.

La AGII es un potente vasoconstrictor y su síntesis está regulada por la renina, el angiotensinógeno y la ECA. Además, ejerce un efecto de retroregulación, inhibiendo la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular, contribuyendo a la autorregulación del sistema (Figura 8).

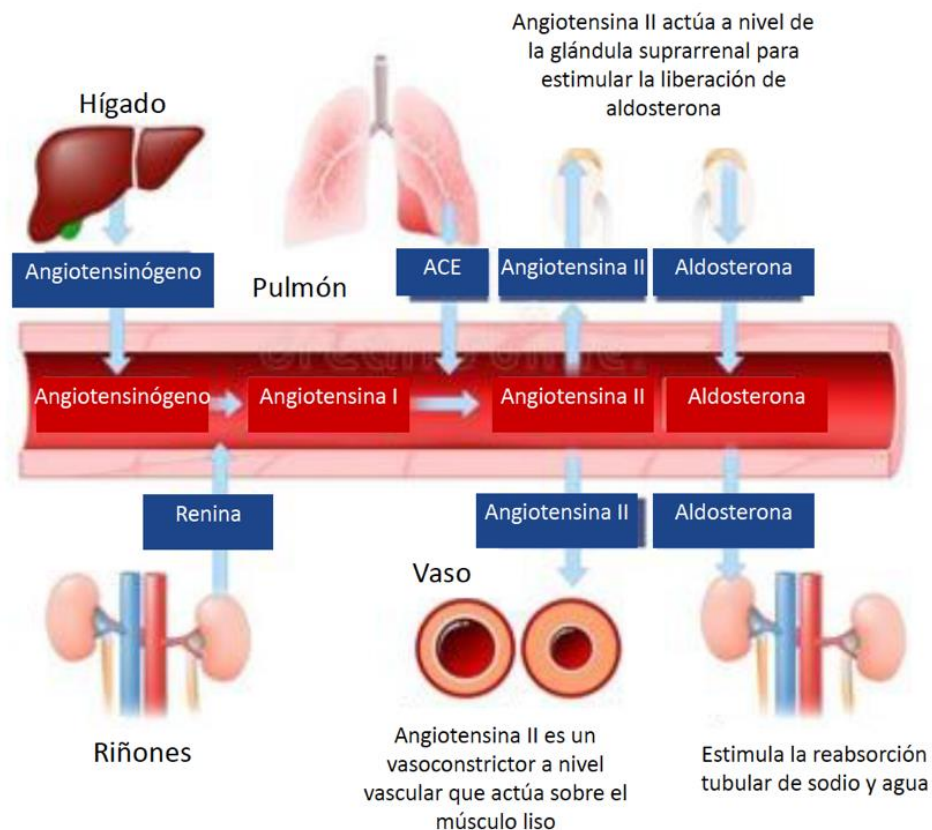


Figura 8. Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (SRAA) (imagen obtenida de fonde de imágenes Shutterstock)

La AGII ejerce dos acciones clave:

- Vasoconstricción potente: Aumenta las resistencias periféricas (RVP) y eleva la PA.
- Retención de sodio y agua: Mediante la estimulación de la secreción de aldosterona y efectos directos sobre los túbulos renales, promueve la reabsorción de sodio, aumentando el líquido extracelular y la PA.

Además, posee acciones en diferentes localizaciones del organismo como muestra la Figura 9, todas ellas encaminadas a mantener la PA elevada a largo plazo y minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal. Por ejemplo, la AGII estimula el sistema nervioso central (SNC) incrementando la secreción de vasopresina y la actividad simpática.

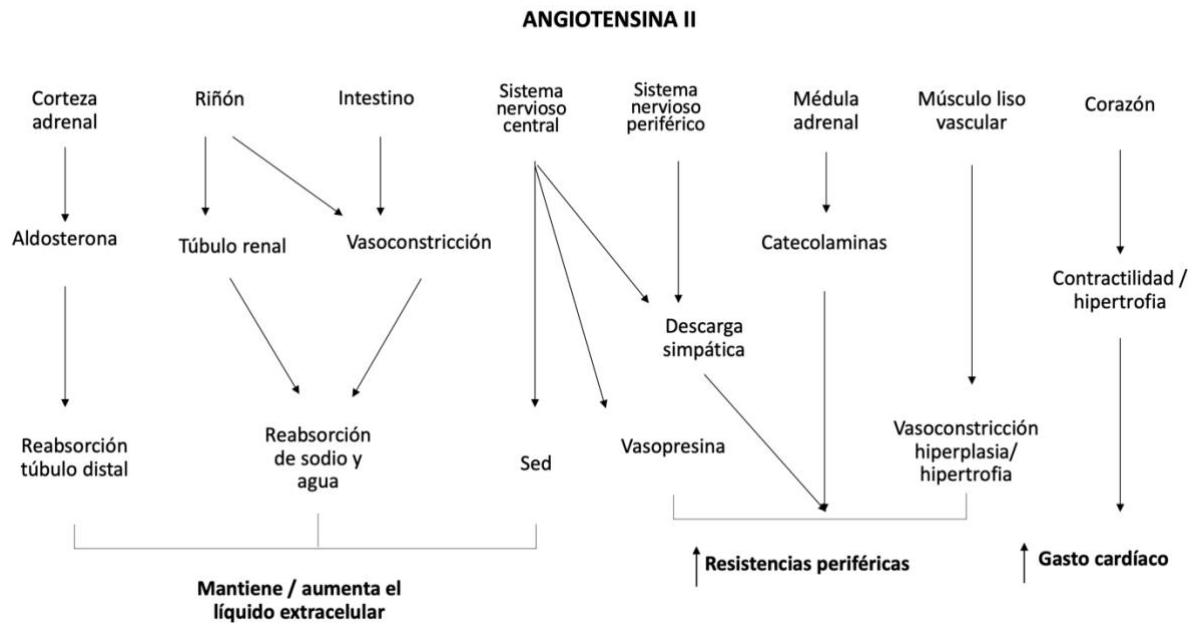


Figura 9. Acciones de la Angiotensina II (imagen obtenida de fonde de imágenes Shutterstock)

La regulación del SRAA puede evaluarse mediante la actividad de renina plasmática (ARP), cuyos niveles muestran variabilidad en pacientes hipertensos. Se produce un efecto paradójico en la liberación de renina, que podría ser explicado por estos tres mecanismos

- El aumento de la estimulación simpática (15)
- La heterogeneidad de las nefronas, con poblaciones de nefronas isquémicas con funcionamientos aberrantes que contribuyen a la secreción de renina y que interfieren en la capacidad compensatorio de las nefronas normales (16)
- Fallo de los sistemas de regulación por una actuación deficiente del sistema de retroalimentación del SRAA en el riñón. Los niveles de AGII son estables por lo que no actúa ni a nivel renal ya que no se estimula la secreción de aldosterona en respuesta a la secreción de sodio, ni a nivel sistémico ya que no permite el aumento de flujo sanguíneo ante una carga de sodio.

1.2.4.2.2. LA TENSIÓN-RELAJACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN

Ante una elevación sostenida de la PA, los vasos sanguíneos se dilatan por acción de vasodilatadores endoteliales como el óxido nítrico. Este mecanismo permite amortiguar el flujo sanguíneo y disminuir la PA de manera transitoria.

1.2.4.2.3. MECANISMO DE DESPLAZAMIENTO DEL LÍQUIDO DE LOS CAPILARES

Cuando la PA disminuye, se absorbe líquido desde el espacio intersticial hacia la circulación intravascular, incrementando el volumen plasmático. En condiciones de hipertensión, ocurre el proceso inverso, favoreciendo el movimiento de líquidos hacia los tejidos y reduciendo el volumen intravascular.

1.2.4.3. MECANISMOS DE ACCIÓN LENTA

Los mecanismos que permiten regular la PA a largo plazo se basan en la regulación del sodio y del líquido extracelular. Estos sistemas necesitan horas o días para alcanzar un efecto significativo(17).

El equilibrio del líquido extracelular, determinado por la ingesta y excreción de sodio. Es fundamental para este proceso. Un balance de sodio positivo aumenta el volumen plasmático y la PA; mientras que un balance negativo genera el efecto opuesto.

La regulación renal desempeña un papel crucial mediante el fenómeno de presión-natriuresis. Un aumento de la PA en sujetos normotensos incrementa la excreción de sodio, normalizando la PA. En hipertensos, la curva presión-natriuresis se desplaza hacia la derecha (18), requiriendo presiones más altas para excretar sodio, lo que refleja una sensibilidad alterada al sodio (Figura 10). Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o una disminución de la pendiente según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al sodio. Una desviación hacia la derecha (no sensible al sodio) obedece a la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, como ocurre en la HTA esencial. Un aplanamiento de la pendiente (sensible al sodio) se atribuye a una disminución de ultrafiltración por parte del glomérulo como ocurre en la diabetes, hiperaldosteronismo primario y en otras patologías.

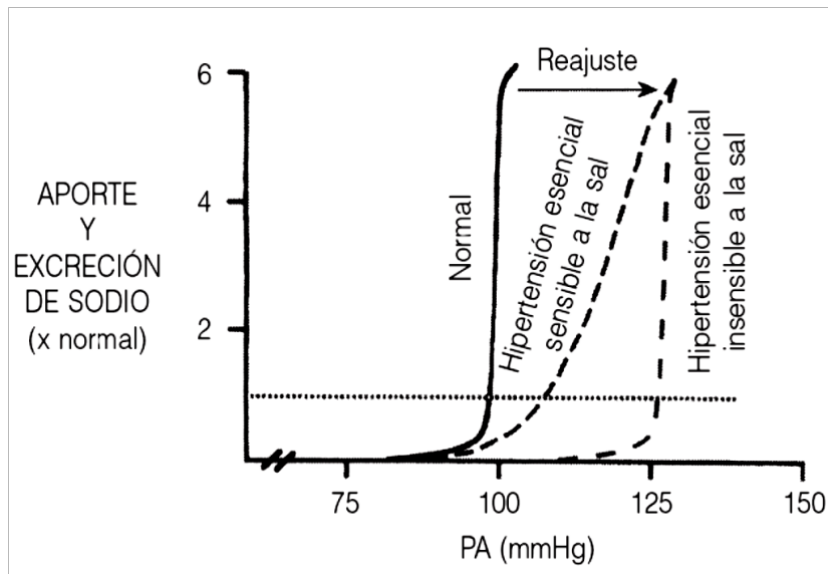


Figura 10. Curva de presión natriuresis (adaptado de Guyton y Hall tratado de fisiología médica. John E. Hall, Michael E. Hall(14))

Existe un gran número de mecanismos de regulación de esta relación presión-natriuresis como son el SRAA, el SNS, el factor natriurético auricular, los metabolitos del ácido araquidónico, y el óxido nítrico intrarrenal.

En resumen, el control de la PA se inicia de manera rápida mediante la activación de los sistemas de regulación nerviosa para asegurar la supervivencia, mientras se activan los mecanismos que permitirán mantener unos niveles de PA adecuado a medio plazo y finalmente permiten estabilizar de manera permanente gracias al mecanismo renal y de los líquidos corporales.

1.3. RIGIDEZ VASCULAR Y ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ

La rigidez arterial es un término que se refiere a la pérdida de distensibilidad arterial y/o cambios en las propiedades elásticas de la pared arterial de los grandes vasos que hacen que pierda la capacidad de acomodación. Tal y como se ha descrito previamente la aorta ejerce una potente función de amortiguación, que limita la pulsatilidad arterial y protege la microvasculatura de las fluctuaciones potencialmente perjudiciales de la presión y el flujo sanguíneo.

De modo que, la rigidez de las grandes arterias deteriora esta función de amortiguación y tiene importantes consecuencias en la salud cardiovascular.

- Es una causa de hipertensión sistólica aislada (HSA)
- Provoca una disminución del flujo de reperfusión coronario y aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo (VI), promoviendo su disfunción, remodelación y fallo.
- Aumenta la pulsatilidad sobre los órganos diana, sobre todo aquellos que requieren un alto flujo continuo y por lo tanto tienen resistencias periféricas bajas.

1.3.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez de una arteria, y la forma en que la rigidez cambia con las condiciones de carga (presión intraluminal), está determinada por la arquitectura tridimensional (3D) y las interconexiones de sus principales componentes.

Los principales mecanismos que favorecen el desarrollo de rigidez arterial son los siguientes (Figura 11):

- Fragmentación de la elastina: es un proceso natural que puede verse acelerado con un aumento de la fatiga del vaso y aumento de su fragilidad o por aumento de la degradación de la elastina. Se produce un aumento de la elastasa en presencia de citoquinas inflamatorias y un aumento de péptidos de degradación de la elastina que aumentan el daño vascular y la calcificación.
- Depósito de colágeno: se deposita predominantemente en la capa media, con predilección por lugares donde se ha roto la elastina y esta reacción está mediada por las células musculares lisas y sus receptores.
- Aumento de productos de degradación como toxinas, etc. que inducen inflamación, estrés oxidativo y activan vías de calcificación.
- Aumento del tono de las células musculares lisas con alteraciones en su citoesqueleto y en las interacciones de las integrinas con la matriz extracelular. Este efecto tiene más importancia en regiones aórticas más distales.
- Calcificación de la capa media mediada por la diferenciación osteocondrogénica de las células musculares lisas.
- Disfunción endotelial por una disminución de la producción de ON, por un aumento del estrés oxidativo y por el desarrollo de vías proinflamatorias. En este punto juega un papel estabilizador la adiponectina, por su capacidad para disminuir el estrés oxidativo y aumentar el ON favoreciendo así la vasodilatación.
- Inflamación, con la activación de las cascadas de inflamación produce una disfunción endotelial que perpetua el problema (aumento de la IL-1, IL-6, MCP-1, alteración del patrón de adipoquinas, etc...).

Estos procesos no se producen de forma aislada, sino que a menudo interactúan para promover el desarrollo de rigidez arterial. Por ejemplo, la fragmentación de la elastina suele ir seguida de la acumulación de colágeno, y la generación de productos de degradación de la elastina (péptidos relacionados con la elastina) puede activar vías de señalización que promueven la diferenciación osteogénica de las células musculares lisas y la calcificación vascular(19) . Del mismo modo, un aumento de la inflamación puede conducir a la disfunción y activación de las células endoteliales y a la liberación

de las proteínas que promueven la calcificación vascular y a la disminución de hormonas protectoras como las adipoquinas.

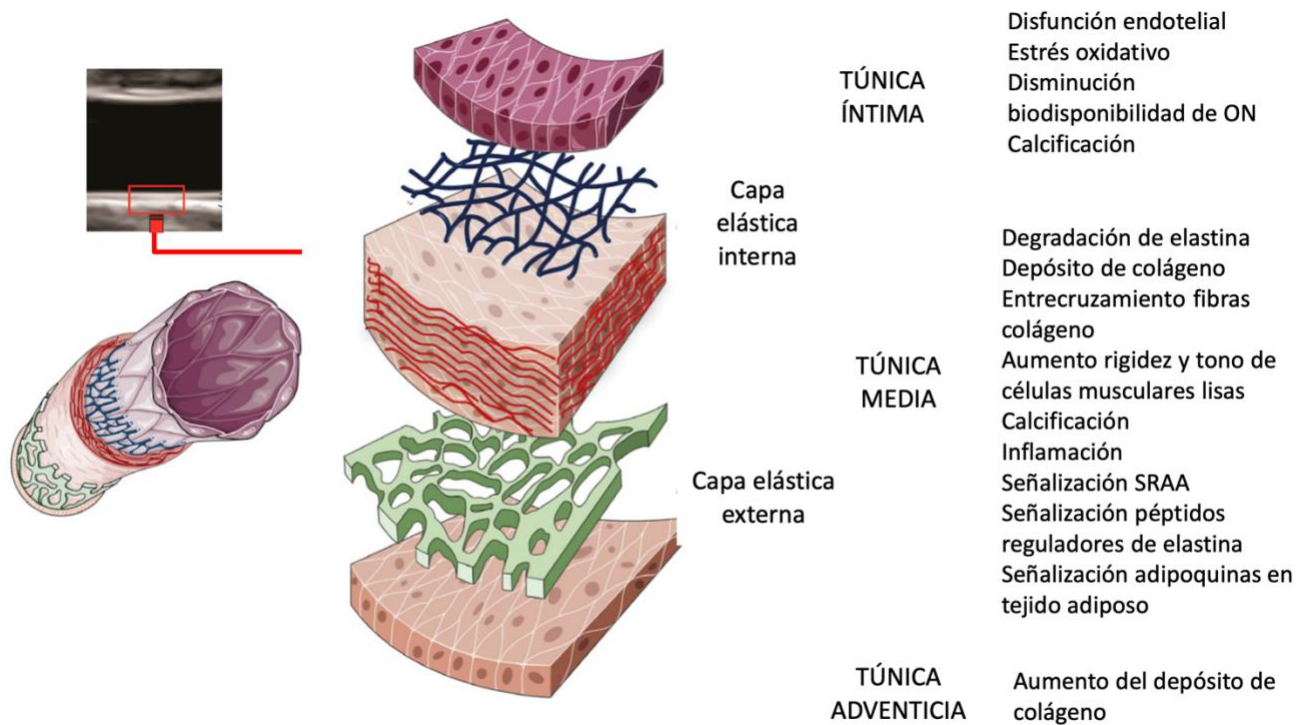


Figura 11. Mecanismos que favorecen el desarrollo de la rigidez arterial (adaptado de Chirinos et al, 2019)(19)

1.3.2. EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez de la pared no puede medirse directamente in vivo, pero si pueden obtenerse diferentes índices de rigidez arterial mediante:

- La evaluación de la relación entre los cambios en la presión arterial y los cambios en el volumen arterial, en el diámetro y en el área transversal del vaso.
- La evaluación de la velocidad de la onda de pulso arterial (VOP), un parámetro funcional influido por la rigidez de la pared arterial.

1.3.2.1. CUANTIFICACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL A PARTIR DE LOS CAMBIOS EN LA PRESIÓN FRENTE AL VOLUMEN.

La capacidad global de amortiguación del árbol arterial puede cuantificarse mediante la "compliance" arterial total, la cual se define como el cambio en el volumen del vaso frente a un cambio dado de presión. La compliance o distensibilidad se puede calcular como la relación entre el volumen de flujo y la presión del pulso arterial (PP).

La compliance arterial total refleja la función de amortiguación del árbol arterial, pero las propiedades mecánicas locales de cada arteria pueden evaluarse a partir de la relación entre la presión intraarterial y el área de su sección transversal (figura 12) junto con su dependencia de la composición de la pared vascular.

La compliance del área vascular (línea roja) se representa como la pendiente de la relación presión-área. En situaciones de baja presión, la carga es asumida principalmente por la elastina, proporcionando a la arteria una alta distensibilidad. A medida que la presión aumenta, la carga se desplaza progresivamente hacia las fibras de colágeno más rígidas, resultando en una menor compliance funcional. El tono del músculo liso vascular también influye en la distensibilidad, especialmente en los segmentos distales de la aorta y en las arterias de tamaño intermedio, donde su presencia es más prominente.

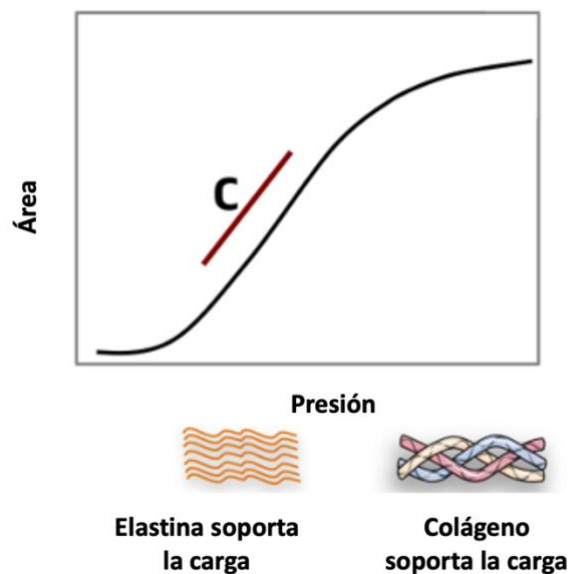


Figura 12: Relación entre la presión intraarterial y el área de la sección transversal de la luz del vaso (adaptado de Chirinos et al, 2019)(19)

La disminución de la compliance o función de amortiguación provoca un aumento en los valores de presión arterial sistólica y una disminución en la presión arterial diastólica y, por lo tanto, un aumento en la PP (Figura 13). En general, valores altos de PP son una expresión de alteración de las propiedades viscoelásticas de la aorta y las grandes arterias elásticas.

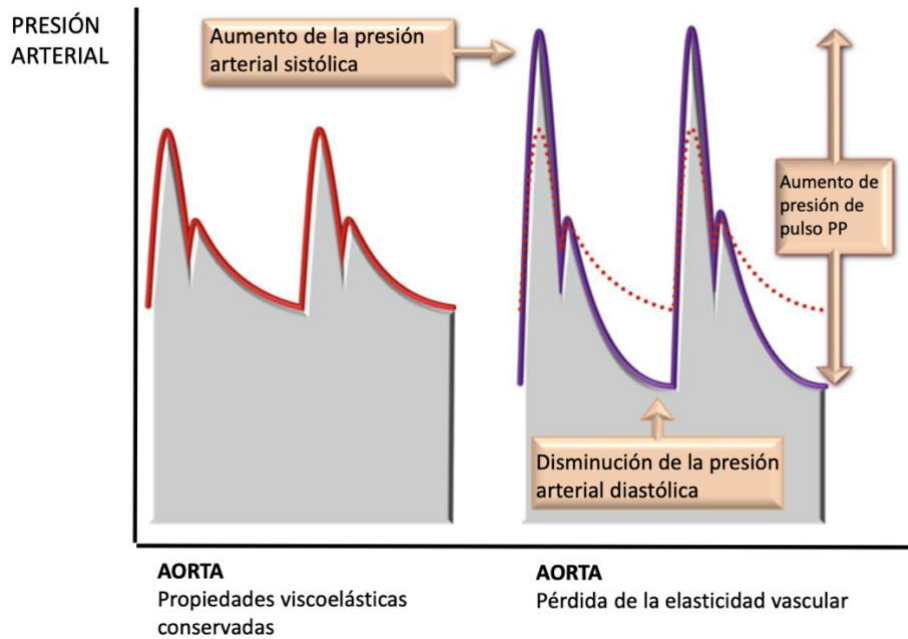


Figura 13. Impacto de la pérdida de elasticidad vascular en la presión arterial (adaptado de Salvi (20))

1.3.2.2. CUANTIFICACIÓN DE LA RIGIDEZ DE LA PARED ARTERIAL A PARTIR DE LA VELOCIDAD DE DESPLAZAMIENTO DE LA ONDA DE PULSO.

La onda de pulso se transmite a través de los vasos arteriales, y su velocidad es inversamente proporcional a las propiedades viscoelásticas de la propia pared; cuanto mayor es la velocidad, menos elástica es la pared. La velocidad de onda de pulso (VOP) no debe confundirse con la velocidad del flujo sanguíneo. Mientras que el flujo sanguíneo varía durante el ciclo cardíaco y se mide en centímetros por segundo (cm/s), la VOP es significativamente mayor, del orden de metros por segundo (m/s), con valores que oscilan entre 4 y más de 30 m/s, reflejando la rapidez con que se propagan las ondas de presión a través de las arterias. Sin embargo, el término "velocidad" evoca la imagen de algo que se mueve y viaja. Para proporcionar una mejor comprensión de la velocidad de la onda de pulso, cambiemos el término a "transmisión de la onda de pulso", que evoca algo que se propaga de segmento a segmento, en lugar de algo que se mueve y viaja. Para ilustrarlo, se puede comparar con el "juego de bolas de Newton", donde cada bola representa el volumen de sangre expulsado por el corazón en cada sístole. La bola se lanza contra las otras, generando una onda de choque que se transmite a lo largo de las bolas (arterias), pero su velocidad no depende de la fuerza inicial aplicada (presión), sino de las propiedades

del material, como su rigidez o elasticidad. Al reemplazar las bolas de acero por bolas más blandas, como las de algodón, el tiempo de transmisión aumenta, ilustrando cómo la rigidez o elasticidad arterial influye directamente en la VOP y, en consecuencia, en la función vascular (Figura 14).

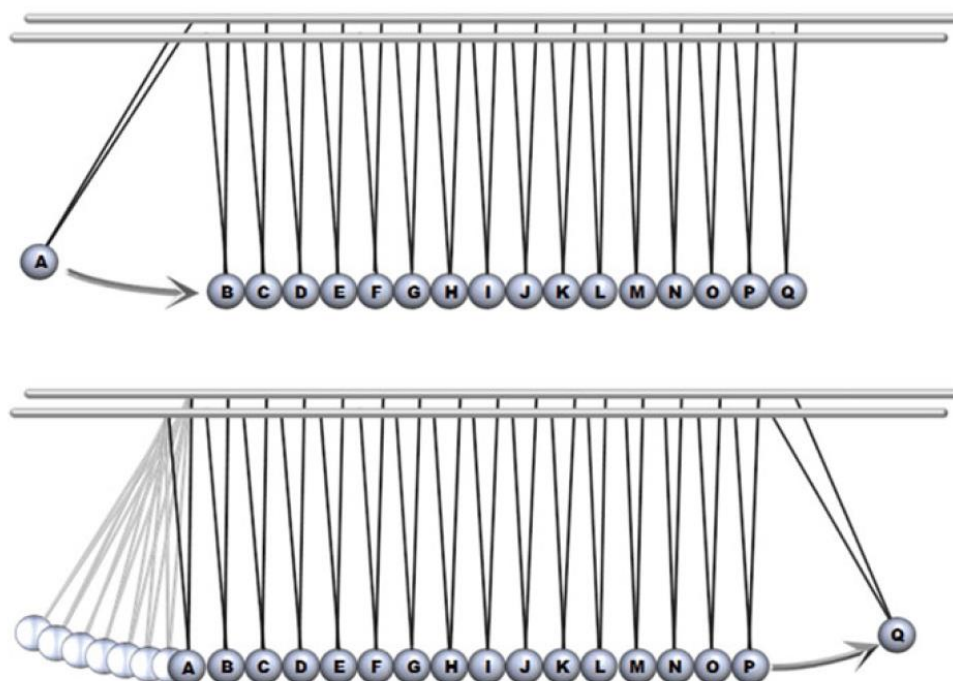


Figura 14. Explicación del concepto de VOP. Al levantar y soltar la primera bola en el juego de bolas de Newton (A), se genera una onda de choque que hace que la última bola (Q) se separe casi instantáneamente. El tiempo entre el impacto de la primera(A) y segunda (B) bola y la separación de la última (Q) es solo milésimas de segundo. Este tiempo es independiente de la velocidad (flecha de impacto) con la que la primera (A) bola golpea la segunda(B).

La VOP se puede evaluar técnicamente registrando de manera simultánea las ondas de presión de pulso en dos puntos distintos del árbol arterial: uno proximal y otro distal periférico. Este procedimiento permite determinar el retraso temporal entre las ondas de presión registradas en el sitio distal con respecto al proximal (Figura 15). Dado que la velocidad se define como el cociente entre desplazamiento(DL) y tiempo de retardo (Dt), la VOP se calcula mediante la fórmula:

$$VOP = DL \text{ (metros)} / Dt \text{ (segundos)}$$

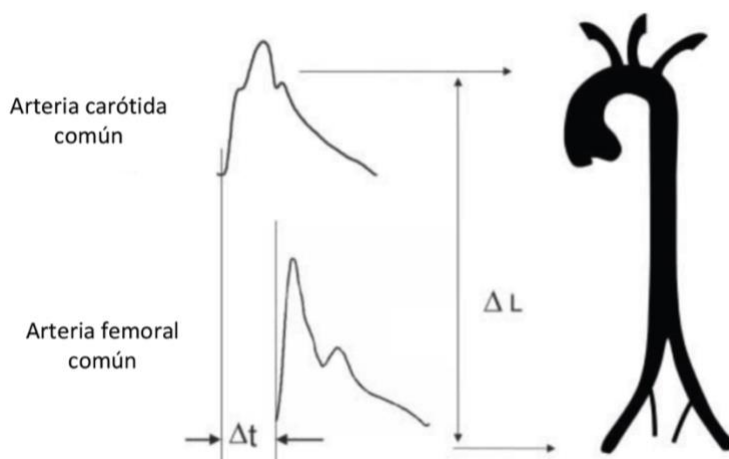


Figura 15: Medición de la VOP carotídeo femoral con el método de pie a pie de onda (adaptado de Laurent et al 2006 (21))

La posibilidad de establecer una correlación entre la VOP y la distensibilidad de la arteria se basa en el cálculo de la velocidad de transmisión de las ondas elásticas transversales. Emplea la ecuación de Bramwell-Hill, dando lugar a un modelo matemático que vincula la elasticidad de la pared arterial con el inverso del cuadrado de la VOP.

$$\text{Distensibilidad} = (3.57 / \text{VOP})^2$$

En este modelo, la distensibilidad se define como la variación porcentual en el diámetro arterial por cada incremento de 1 mmHg en la PA. La VOP carotídeo-femoral (VOP aórtica) se reconoce como el estándar de referencia para evaluar de manera no invasiva la rigidez arterial.

La aorta es el vaso de mayor interés para determinar la rigidez arterial regional por dos razones principales. En primer lugar, la aorta es la arteria más grande y distensible del cuerpo, lo que la convierte en el principal contribuyente a la función de amortiguación arterial. En segundo lugar, la aorta es la más susceptible al aumento de rigidez en respuesta a la exposición acumulada a la carga hemodinámica(22)(23)(24). En consecuencia, la VOP aórtica ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares (25)(26)(27).

1.3.3. CONSECUENCIAS HEMODINÁMICAS DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial implica una serie de efectos hemodinámicos complejos.

1.3.3.1. EFECTO EN EL AUMENTO PRECOZ DE LA PRESIÓN SISTÓLICA DEL PULSO AÓRTICO.

Al inicio de cada ciclo cardíaco, el corazón genera una onda anterógrada que incrementa la presión y el flujo en la aorta proximal. La presión necesaria para eyectar el flujo depende de la impedancia local, que a su vez está influida por la rigidez y el calibre de la pared aórtica.

1.3.3.2. EFECTO SOBRE LA VELOCIDAD DE LA ONDA ANTERÓGRADA Y RETRÓGRADA.

La onda anterógrada sale de la aorta generando un pico sistólico (P1). Se transmite a través del árbol arterial y genera reflexiones en puntos de variación de la impedancia, como los puntos donde cambia el diámetro o las propiedades de la pared y en las bifurcaciones. Estas ondas reflejas regresan hacia la aorta como ondas retrógradas, interaccionando con las ondas anterógradas de tal manera que contribuyen en la presión arterial generando un nuevo pico sistólico (P2).

La magnitud de las ondas reflejadas contribuye directamente a la llamada presión de aumento (en inglés, Augmentation pressure; AP) que se define como la relación del segundo (P2) al primer pico (P1) de onda sistólica. Es una manera de medir el impacto relativo de las ondas reflejadas sobre la presión sistólica.

Cuando la VOP es baja, la onda reflejada alcanza la aorta durante la diástole, aumentando de manera discreta la presión diastólica.

Por el contrario, una VOP elevada debido a una pérdida de elasticidad arterial adelanta la llegada de esta onda al final de la sístole, aumentando la presión sistólica y la presión de pulso (PP), mientras reduce el componente de presión diastólico (Figura 16). Esta variación afecta significativamente las presiones centrales y contribuye a interacciones ventrículo-vasculares anómalas.

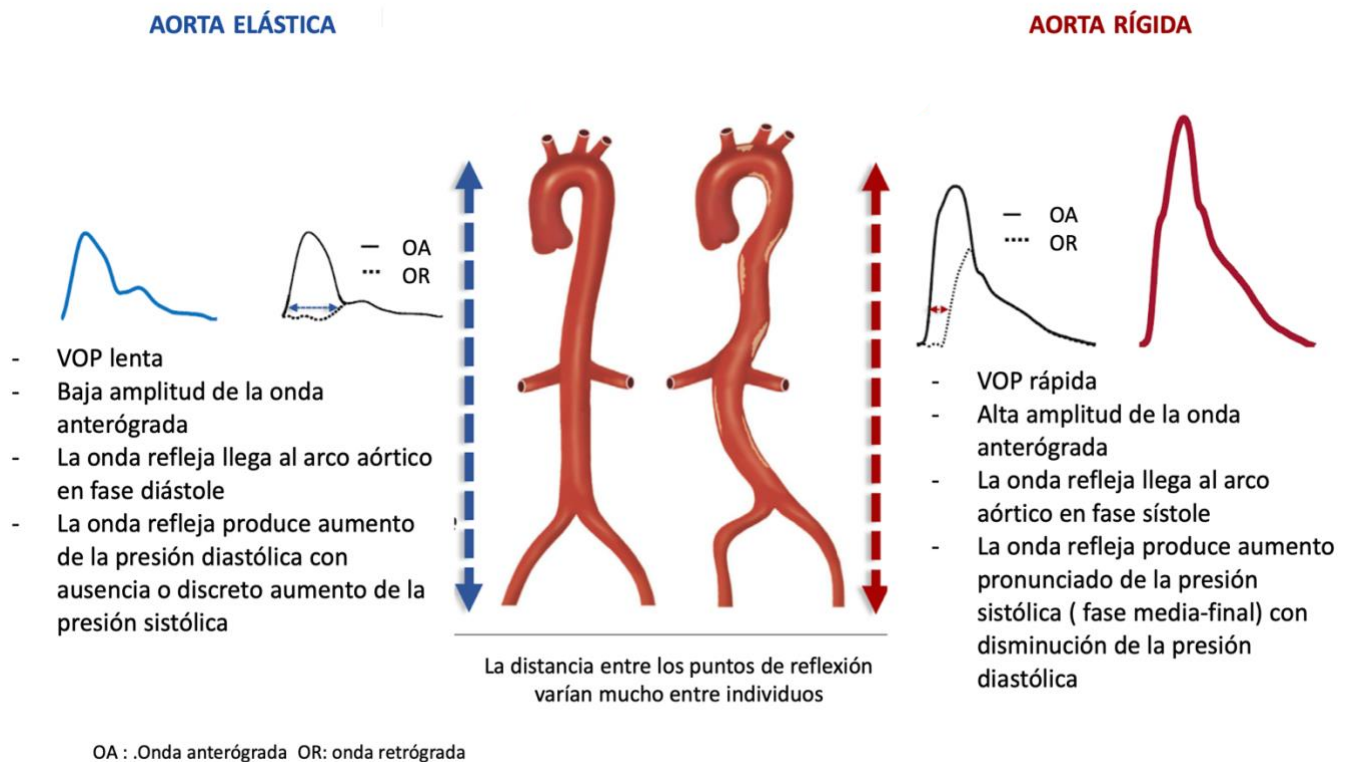


Figura 16: Cambios en la VOP en una aorta elástica y en una aorta rígida (adaptado de Chirinos et al 2019 (19)(28))

Para cualquier valor de presión arterial, este patrón temporal de la interacción entre el flujo y la impedancia es un determinante clave de las interacciones ventrículo-vasculares anormales lo que implica un determinado impacto CV (29).

1.3.3.3. EFECTO DE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN LAS BIFURCACIONES PROXIMALES. FENÓMENO DE AMPLIFICACIÓN

El fenómeno de amplificación de la onda de pulso es un proceso fisiológico caracterizado por el aumento de la presión sistólica y de PP a medida que la onda de presión generada por la contracción cardíaca se propaga desde las arterias centrales hacia las arterias periféricas. Este fenómeno está directamente influenciado por las propiedades mecánicas del árbol vascular, especialmente la rigidez arterial y las bifurcaciones vasculares proximales.

En arterias centrales como la aorta, predominan características elásticas que permiten amortiguar la onda de presión inicial, manteniendo niveles relativamente bajos de PP. Sin embargo, en las arterias más periféricas, como las braquiales y radiales, la resistencia de la pared aumenta y la capacidad de amortiguación disminuye, lo que resulta en un retorno más temprano de las ondas reflejadas desde las bifurcaciones proximales y otras zonas de alta

impedancia en el sistema vascular. Estas ondas reflejadas se suman a la onda anterógrada produciendo un aumento en la presión.

Este mecanismo es esencial para explicar el fenómeno de amplificación de la presión de onda de pulso en las regiones más periféricas, donde la PAS y de PP son significativamente mayores comparadas con las de las arterias centrales.

Este efecto es más pronunciado en individuos jóvenes y saludables con arterias aórticas muy elásticas. Disminuye con la edad y con condiciones como la HTA, donde la rigidez central reduce las diferencias entre las presiones centrales y periféricas. (30)

Este mecanismo fisiológico que se produce en el árbol vascular determina la importancia del lugar de medición óptimo de la PA, ya que de esta manera se puede sobreestimar la PAS y la PP en sujetos jóvenes si se comparan con las presiones centrales (31)(32).

En la siguiente figura (Figura 17) se explica la influencia del envejecimiento y la HTA sobre las variaciones de PA que afectan a los componentes de presión descritos, el AP (Augmentation Pressure) y el fenómeno de amplificación de presión de pulso.

Independientemente de la edad, la onda de presión inicial (gris más oscuro) alcanza su máximo cerca de los 100 milisegundos (P1). Esta onda se combina con una onda reflejada (gris más claro) para formar un segundo pico sistólico (P2) alrededor de los 200 milisegundos. Existe una variación de la PAS desde la aorta hasta las arterias periféricas que ya se ha descrito como amplificación de la onda de pulso (APP). Con el aumento de la edad o la pérdida de la elasticidad vascular, se intensifica la reflexión de la onda y la PAS central, resultando en una APP más elevada en individuos jóvenes y disminuida en los mayores y en un aumento del AP .

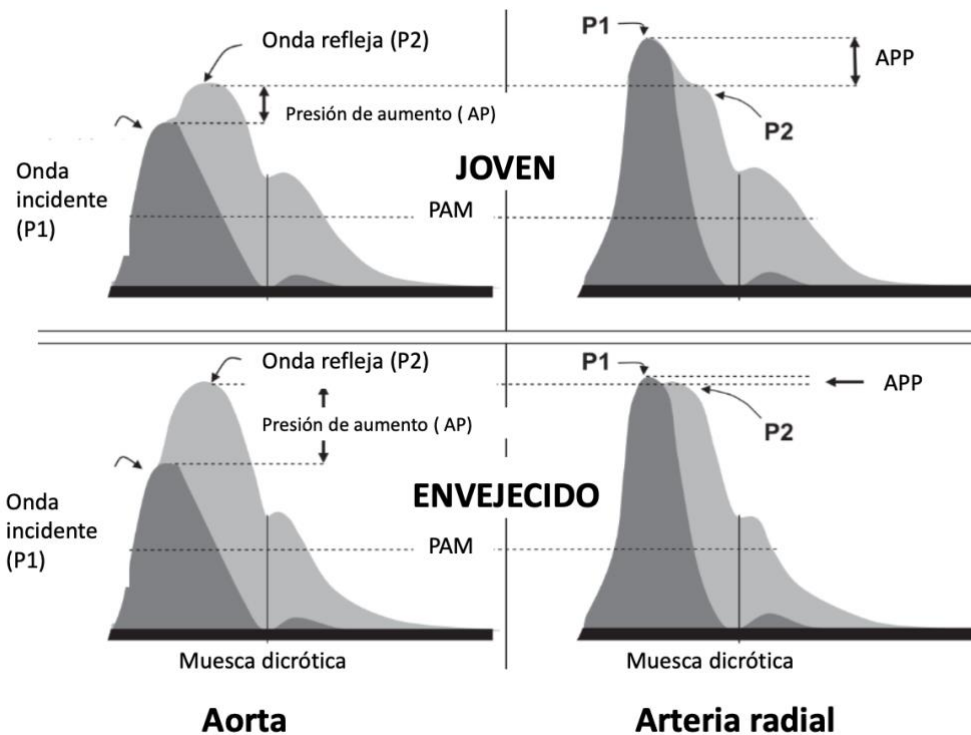


Figura 17. Diferencias en las formas de las ondas de presión. Se muestra tanto en la arteria aorta como en la arteria radial y su relación con la pérdida de elasticidad por el envejecimiento y la HTA (APP: amplificación de onda de pulso, AP: presión de aumento, PAM: presión arterial media) (adaptado de Izzo et al 2014 (33))

1.3.4. FACTORES QUE AUMENTAN LA RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial está íntimamente relacionada con los cambios que se producen en el endotelio vascular. Estos pueden verse acelerados por una serie de factores que condicionarán un envejecimiento de la vasculatura precoz y que comienzan desde las primeras etapas de la concepción. Por lo tanto, tanto el envejecimiento como la hipertensión son los factores más comunes que conducen a la rigidez arterial.

1.3.4.1. ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ

El envejecimiento vascular implica el deterioro progresivo de la estructura y función vascular a lo largo del tiempo. Desde una perspectiva estructural, puede considerarse como una capacidad inadecuada para reparar el daño arterial en respuesta a diversas tensiones mecánicas, metabólicas y químicas (34). Una mejor comprensión de los procesos que inducen cambios en la pared de los vasos ha llevado al concepto de envejecimiento vascular precoz (EVP) (35)(34)(36) en sujetos con una rigidez arterial superior a la esperada para su edad y sexo (37).

Los cambios vasculares comienzan durante el desarrollo fetal, influenciados por el ambiente materno y factores genéticos. En la infancia, pueden manifestarse alteraciones subclínicas que afectan a la elasticidad arterial y el desarrollo óptimo de las paredes del vaso, predisponiendo a disfunción vascular y enfermedades cardiovasculares a lo largo de la vida. (38).

El riesgo de EVP en un individuo está determinado por factores de riesgo no modificables, como la edad, el sexo, la raza, los antecedentes familiares de ECV, así como el genotipo y la programación intrauterina; y factores de riesgo modificables, como la dieta, la actividad física, la PA, el peso corporal, y el consumo de alcohol y tabaco.

1.3.4.1.1. FISIOPATOLOGÍA EVP

La elasticidad vascular está determinada por la integridad de las fibras de elastina en la pared arterial. Durante el periodo gestacional, la concentración relativa de elastina aumenta progresivamente y, tras el nacimiento, se mantiene constante con una vida media aproximada de 40 años (39). La Figura 18 ilustra la evolución normal de la elasticidad arterial y su alteración en el EVP.

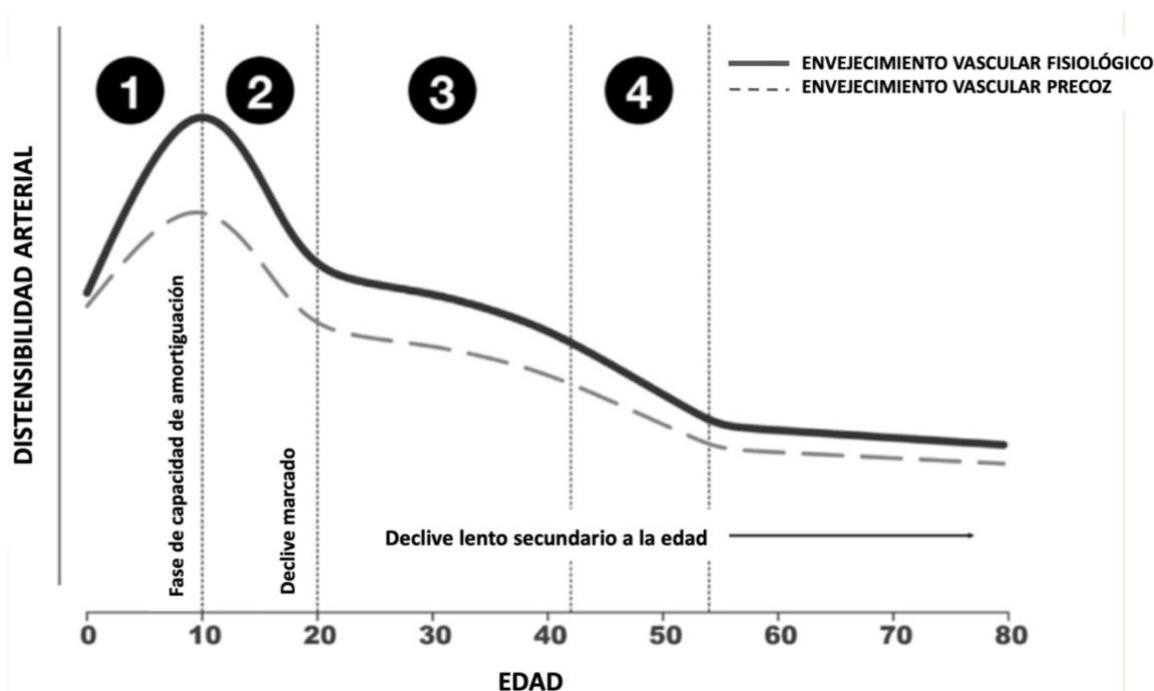


Figura 18. Representación visual de la distensibilidad arterial a lo largo de la vida, (adaptada de Laogun y Gosling 1982) (40).

1. Primera década de vida: La distensibilidad arterial aumenta debido a la mejora en la capacidad de amortiguación de las arterias (línea continua). Sin embargo, en niños con EVP (línea discontinua), esta capacidad se ve

atenuada, predisponiendo a una rigidez arterial temprana. Estudios en niños con arteria umbilical única han mostrado diferencias significativas en la distensibilidad de las arterias ilíacas derecha e izquierda, asociadas a adaptaciones del desarrollo y al estrés hemodinámico diferencial que afectan la distribución de elastina. Otros factores, como las vasculitis, también pueden alterar la estructura de la pared vascular y contribuir al EVP (41).

2. Entre los 10 y 20 años: Se observa un marcado descenso de la distensibilidad arterial, común tanto en el envejecimiento biológico como en el EVP, aunque este último presenta valores significativamente inferiores.
3. Desde los 20 años: La disminución de la elasticidad es más gradual, pero en el EVP la rigidez arterial puede ser evidente ya en la adultez temprana, reflejando un deterioro precoz.
4. A partir de los 40 años: La elasticidad arterial disminuye progresivamente debido a la pérdida acumulativa de fibras de elastina, un proceso que ocurre tanto en el envejecimiento biológico como en el EVP, pero con mayor intensidad en este último.

El EVP refleja una disfunción vascular acelerada, con un impacto clínico temprano en las propiedades arteriales.

1.3.4.1.2. ETIOLOGÍA DE EVP

Las causas del envejecimiento vascular son multifactoriales (41). Cualquier factor que afecte a la producción de elastina en periodos cruciales como son el periodo fetal y los primeros años de vida (condiciones como el bajo peso al nacer, la excesiva ganancia de peso durante los primeros años de vida, etc.) condicionarán el desarrollo de una rigidez arterial precoz.

En el siguiente diagrama (Figura 19) se plantean los principales determinantes del envejecimiento vascular desde las primeras etapas de la vida (42). Esto proporciona una visión de la compleja interacción entre la estructura y la función. Su estudio desde las primeras etapas puede conducir a una comprensión básica de la convergencia entre el proceso de envejecimiento normal (teniendo en cuenta que el envejecimiento podría considerarse como una patología en sí misma) y los procesos de enfermedad (43). Existen varios momentos clave a lo largo de la vida que pueden cambiar la trayectoria de los cambios vasculares de un paciente. Su estudio ha permitido desarrollar biomarcadores de envejecimiento vascular como, por ejemplo, la medición de la rigidez vascular y los marcadores inflamatorios vasculares como las adipoquinas, que permiten

una mejor identificación del riesgo cardiovascular y así poder llevar a cabo intervenciones primordiales para prevenir el desarrollo de complicaciones.

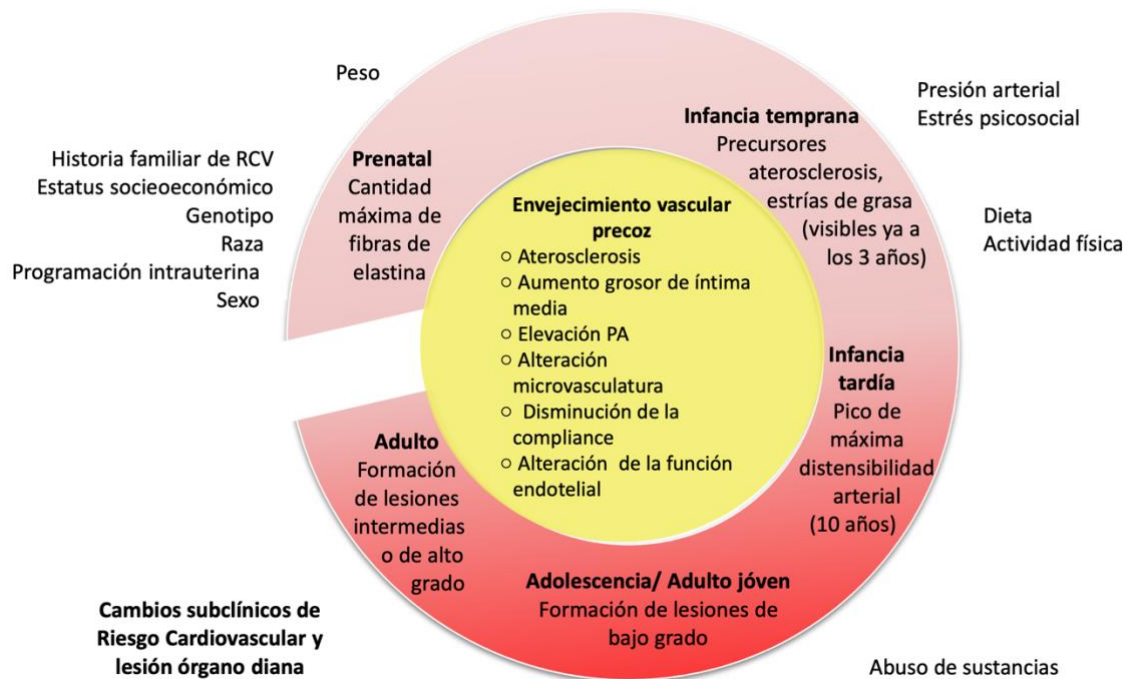


Figura 19. Diagrama de los determinantes del envejecimiento vascular precoz y de las consecuencias posteriores (adaptado de Climie et al 2021 (42)).

1.3.4.1.3. IMPACTO DEL EVP EN EL AUMENTO DEL RCV

- Alteración de la microvasculatura: Se ha postulado que el daño vascular comienza en los lechos microvasculares, con cambios en la composición de la pared arterial previamente descritos. La evaluación de la vasculatura retiniana constituye una herramienta eficaz para valorar la microvasculatura. En un estudio con 986 niños de 10 y 11 años, se encontró que el aumento de la tortuosidad arteriolar de la retina se asoció con un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica, así como con un aumento de los marcadores de aterosclerosis, como los triglicéridos y el colesterol (44). Otros estudios han investigado la interacción entre los lechos macro y microvasculares. Por ejemplo, en un estudio reciente con 262 niños de 6 a 8 años, tras cuatro años de seguimiento, se comprobó que la progresión de las alteraciones microvasculares en estos niños estaba relacionada con una mayor rigidez arterial (45).

- Aumento del grosor de la íntima media carótidea: El incremento del grosor de la íntima-media carótidea (IMc) se considera tanto un marcador como un predictor de daño en los órganos diana. En la infancia, se asocia a un aumento de la masa ventricular izquierda y a una peor función cardíaca (46). Niños y adolescentes con factores de riesgo cardiovascular, como hipercolesterolemia familiar, diabetes, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico, presentan un aumento del grosor de la IM.
- Rigidez vascular: La rigidez arterial comienza a aumentar desde una edad temprana. Los niños con arterias rígidas (percentil 95) muestran un aumento de la masa ventricular izquierda y una reducción de la función ventricular izquierda en comparación con aquellos con medidas de rigidez más favorables. Estudios en niños con enfermedad renal crónica subrayan el papel de la función endotelial en las primeras fases de la enfermedad, asociada a un aumento de la rigidez arterial (47). Un importante estudio longitudinal que investigó el cambio en la rigidez arterial desde la infancia hasta la adolescencia descubrió que la progresión de la distensibilidad aórtica y carotídea en este período está relacionada con los cambios en la masa ventricular izquierda (48).

1.3.4.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La consecuencia final de las alteraciones previamente descritas es el desarrollo de HTA que constituye uno de los principales factores de RCV.

La PA en la infancia es uno de los mayores predictores de la PA en la edad adulta [51]. La presencia de una PA elevada de manera mantenida implica un aumento de la pulsatilidad que origina una serie de cambios estructurales que implican el aumento de la ratio pared vascular/ luz vascular. Este estrés mecánico al que están sometidos los vasos en situaciones de HTA implica la acumulación de fibras de colágeno y la hipertrofia muscular, que difieren discretamente de las que se producen en el EVP cuya principal alteración es la degradación de elastina, aunque como se ha comentado previamente son procesos interrelacionados.

1.3.4.2.1. BIDIRECCIONALIDAD DE LA HTA Y LA RIGIDEZ ARTERIAL

Se ha descrito una bidireccionalidad en la relación entre la rigidez arterial y la HTA que ha sido ejemplificada en varios estudios (49)(50)(51)(52)(53).

Humphrey et al (54), intentan explicar por qué la rigidez arterial es al mismo tiempo una causa de HTA y una de sus consecuencias. En el apartado anterior se ha explicado por qué la rigidez arterial puede ser un

factor determinante de la elevación de la PA sistólica a largo plazo, pero también como el aumento de presión mantenida puede provocar cambios estructurales en la pared vascular que favorezcan la pérdida de elasticidad vascular (55)(56)

- La pared vascular se modifica con el fin de soportar el aumento de presión existente en su luz, aumentando su grosor mediante la biosíntesis de fibras de colágeno. Esto conlleva una alteración de la ratio elastina/colágeno. De manera simultánea se producen una serie de alteraciones funcionales, como una hipertonía de la musculatura lisa, y el denominado “fenómeno de remodelado” con una hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas a nivel de las arteriolas. (13)(57). En consecuencia, se produce un aumento de la ratio entre la pared/luz vascular, y por tanto un aumento generalizado de las resistencias vasculares y un aumento de la velocidad de la onda de retorno.
- De manera secundaria al aumento de la rigidez arterial se produce un aumento de la presión sistólica y del pulso, lo que conlleva un aumento de la fatiga de las paredes arteriales, acelerando el daño arterial y alimentando así un círculo vicioso.

1.4. HTA EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA

En los últimos años, la perspectiva clínica sobre la PA en la edad pediátrica ha experimentado un cambio significativo. El reconocimiento de que la HTA puede presentarse en niños aparentemente sanos y de que el aumento temprano de la PA persiste hasta la vida adulta ha generado un creciente interés y la necesidad de incluir las mediciones de la PA en la atención sanitaria rutinaria de niños y adolescentes. Además, el mejor entendimiento de la distribución de los valores de PA y de los cambios que ocurren durante el crecimiento y desarrollo ha permitido tomar decisiones más fundamentadas respecto al diagnóstico y manejo de esta condición.

1.4.1. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La PA en la población infantil es un parámetro variable a lo largo del desarrollo que se incrementa con el crecimiento y desarrollo y varía en función del sexo. En condiciones fisiológicas, la PA aumenta de forma rápida durante el primer mes de vida y se ralentiza hasta la edad de 5 años. Entre esta edad y la pubertad aumenta de manera similar en hombres y mujeres. A partir de los 13 años y hasta los 18 años, la PA se distingue por un incremento importante siendo más evidente en hombres que en mujeres, alcanzando cifras de PA más elevadas en niños lo que traduce un desarrollo corporal más tardío y con una mayor masa

corporal (58). Debido a estas condiciones peculiares es imposible establecer un único punto de corte que defina la HTA y a partir del cual aumenta la morbi-mortalidad cardiovascular o en el riesgo de desarrollar daño orgánico como es el caso de los adultos. Cabe añadir que no existen hoy en día estudios tan extensos que hayan podido determinar los valores de PA en la infancia a partir de los cuales el riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) aumente en la edad adulta lo que dificulta aún más establecer un valor umbral determinado.

Por lo tanto, la definición de HTA en la población pediátrica debe basarse en la distribución normal de la PA en una población de niños sanos (59). La elección de cuáles son los valores de referencia que deben utilizarse y el umbral para el diagnóstico de HTA ha sido siempre un motivo de controversia.

1.4.1.1. VALORES DE REFERENCIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA

Los valores de normalidad más aceptados en la actualidad para niños y adolescentes, estimados por edad, sexo y percentil de talla, son los de la Task-Force del año 2004 (60). Fueron realizados mediante el método auscultatorio sobre más de 70.000 niños de ambos sexos y edades comprendidas entre 1 y 17 años. Se han calculado los correspondientes percentiles de PA en función del sexo, el grupo de edad y percentiles de talla. Estos se basan en los percentiles establecidos por el “Center for Disease Control and Prevention”(CDC) y que son asumidos también por la SEH para la elaboración de sus guías (61).

Siguiendo estos criterios, se establece la siguiente clasificación y de resumen en la Tabla 1:

- Se considera PA normal cuando los valores de PAS y PAD son inferiores al percentil 90, para el grupo de edad, el sexo y la talla.
- Se considera que tienen PA normal-alta aquellos niños que presentan valores promedio de PAS o de PAD iguales o superiores al percentil 90, pero inferiores al percentil 95.
- Se considera HTA como una PAS y/o una PAD que de forma reiterada se mantiene en el percentil 95 o por encima de éste, debiéndose realizar al menos tres mediciones, mediante el método auscultatorio. Dentro del diagnóstico de HTA se clasifica la gravedad de la siguiente manera:
 - La HTA de grado 1 se define como un valor de PA comprendido entre el percentil 95 y el percentil 99 más 5 mmHg.
 - La HTA de grado 2 se define como cualquier valor de PA por encima del percentil 99 más 5 mmHg. Los niños o adolescentes con HTA de grado 2 deben evaluarse de forma inmediata que los que presenten un menor incremento de la PA (Tabla 1).

- Un área de potencial confusión son los valores límites para diagnosticar la hipertensión en adolescentes de 16 o más años ya que existen diferencias importantes si se emplean los criterios de percentil en función del sexo (62) Debido a estas diferencias, los expertos están de acuerdo en considerar que, para varones y mujeres a partir de los 16 años, los puntos de corte deberían ser los establecidos para el adulto, PA normal/alta (130-139/85- 89 mmHg) e HTA ($\geq 140/90$ mmHg).

CLASIFICACIÓN	0-15 AÑOS PAS y/ o PAD	16 AÑOS O MAYOR PAS y/ o PAD
Normal	percentil <90	<130/85
Presión normal alta	percentil ≥ 90 y <95	130-139/85-89
Hipertensión	percentil ≥ 95	>140/90
Hipertensión grado 1	percentil >95 hasta percentil 99 + 5 mmHg	140-159/90-99
Hipertensión grado 2	percentil >99 + 5 mmHg	160-179/100-109
Hipertensión sistólica aislada	PAS percentil ≥ 95 y PAD percentil <90	>140/<90

Tabla 1. Clasificación de la HTA en niños y adolescentes según las guías europeas(61)

1.4.2. PREVALENCIA

La prevalencia mundial de la hipertensión en niños y adolescentes varía entre los distintos países y en función de una serie de factores que hacen difícil precisar su prevalencia exacta, como son:

- Existen diferencias metodológicas en los criterios para el diagnóstico y clasificación de la HTA de las dos principales guías publicadas recientemente, lo que provoca disparidad en los datos publicados. Debido a la asociación conocida del exceso de adiposidad con niveles más altos de PA en la infancia, en las guías americanas del 2017 (63) se eliminaron a los niños con sobrepeso y obesidad de la cohorte basándose únicamente en los niños con peso normal. En vista de esta modificación, los niveles de PA sistólica y diastólica en el percentil 90 y 95 son algo inferiores a los niveles establecidos por las guías europeas de 2016 y por lo tanto se diagnostican un mayor número de pacientes con estas guías(62).
- Para su diagnóstico no se emplean puntos de corte fijos, si no que se emplean valores de referencia basados en percentiles ajustados por edad, sexo y talla.
- Para establecer un correcto diagnóstico según las guías es preciso realizar tres mediciones y emplear la media de las mediciones como medida de PA. Por

este motivo, muchos estudios transversales con una única medida de PA no han podido definir la prevalencia de HTA.

Se estima que la prevalencia de la hipertensión en los niños es del 3,5% en EE.UU., del 2,2 al 4,9% en Europa central y del 9 al 13% en el sur y oeste de Europa (2). Un metaanálisis recientemente publicado que incluye datos de 185.000 pacientes en edad pediátrica niños proporciona una prevalencia global de HTA de un 4% (64). Se describen variaciones de esta prevalencia en función de la edad, siendo hipertensos un 4,3% a los 6 años de edad y un 7,9% a los 14 años, y descendiendo a una prevalencia del 3,3% a los 19 años, y de otros factores como la obesidad, aumentado la prevalencia de HTA en presencia de obesidad (15%), si se compara con sobrepeso (5%) y con normopeso (1,9%).

A nivel global, la prevalencia de la hipertensión infantil parece estar aumentando. Se describe un incremento del 75% de la prevalencia de HTA desde el año 2000 al 2015, circunstancia que puede explicarse por varios motivos. El avance que se ha producido en los últimos años en la estandarización de las medidas de PA y los aparatos de medida empleados para ello, ha permitido identificar la presencia de HTA en niños asintomáticos sin una causa subyacente(63)(65). Del mismo modo, el aumento de la prevalencia de obesidad, el factor de mayor influencia en la elevación de la PA en los adolescentes es la obesidad, que se ha multiplicado casi por cuatro desde los años 70 (66). Dado que dos de los principales determinantes del nivel de PA son el índice de masa corporal (IMC) y el de la cintura (CC), la epidemia mundial de obesidad infantil implica una mayor proporción de niños diagnosticados tanto de PA elevada como de HTA (63)). Estudios longitudinales de cohortes con un gran número de pacientes demuestran que individuos con un IMC elevado en la infancia y que lo mantienen en la edad adulta asocian un riesgo relativo de desarrollar HTA de 2.7 veces respecto a los pacientes con normopeso (67).

Los estudios de cohortes prospectivos desde la infancia hasta la edad adulta demuestran que la PA medida en la infancia es predictiva de los niveles de PA en la edad adulta(68) ya que aquellos que presentan niveles de PA en el rango más alto de la distribución en la infancia progresan hacia la hipertensión en la edad adulta joven.

En 2008 Cheng and Wang publicaron un metanálisis en el cual se demostró un aumento progresivo del nivel de PA sistólica y diastólica con la edad y el crecimiento (con un coeficiente de aumento de 0.38 para la PAS (69). Un análisis realizado en una población de atención primaria demostró que entre los jóvenes de 10 a 17 años con una PA elevada persistente, la progresión a la hipertensión se produjo en el 5,9% en un período de 2 años (70). Así pues, los pacientes que

presentan hipertensión primaria en la infancia tienen un mayor riesgo de mantenerla también en la vida adulta.

1.4.3. ETIOLOGÍA

Uno de los factores más importantes en el manejo de la hipertensión pediátrica es diferenciar entre hipertensión primaria y secundaria. Lejos de lo que suponía la HTA en la infancia hace unos años, actualmente la HTA esencial (también llamada primaria o idiopática) constituye la primera causa de HTA en niños y adolescentes (71).

Según recomiendan las guías en cada paciente ha de hacerse una anamnesis exhaustiva, haciendo hincapié en los antecedentes personales desde el momento de la concepción y familiares, en la clínica que presenta el paciente y realizar las exploraciones complementarias pertinentes para ayudarnos a establecer el origen de las cifras elevadas de PA.

1.4.3.1. HTA SECUNDARIA

Los pacientes con hipertensión secundaria presentan manifestaciones clínicas variables según su etiología, siendo en ocasiones la elevación de la PA la primera señal. Muchas de estas condiciones pueden tratarse de forma efectiva con intervenciones médicas, endovasculares o quirúrgicas, por lo que identificar su causa es fundamental para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

En general, una aparición temprana de la HTA y cifras de PA muy elevadas aumentan la probabilidad de una causa secundaria, lo que convierte a la edad en un factor clave para orientar el diagnóstico diferencial.

Los neonatos generalmente presentan HTA como consecuencia de la prematuridad y de intervenciones que se llevan a cabo en este contexto (72). La enfermedad renovascular y alteraciones del parénquima son características del grupo de edad entre 1-6 años, sin perder de vista el nefroblastoma y tumor de Wilms que aparecen clásicamente a esta edad. A partir de los 7 años comienza a cobrar importancia la hipertensión arterial esencial como muestra la siguiente tabla (Tabla 2).

NEONATOS	Infancia temprana (1-6 años)	Infancia tardía (7-12 años)	Adolescencia
• Coartación de aorta • Trombosis de la arteria o la vena renal • Anomalías renales congénitas • Displasia broncopulmonar • Post ECMO	• Coartación de aorta • Alteraciones renovasculares • Enfermedades del parénquima renal • Tumor de Wilms, nefroblastoma	• Alteraciones renovasculares • Enfermedades del parénquima renal • Causas endocrinas • Hipertensión esencial	• Enfermedades del parénquima renal • Causas endocrinas • Hipertensión esencial

Tabla 2: Etiología de la HTA según grupos de edad (61)

La aproximación a la búsqueda etiológica debe realizarse de manera escalonada (73):

1. Identificación de signos o síntomas que sugieran una patología determinada
2. Descartar causas secundarias relacionadas con fármacos o consumo de sustancias.
3. Realizar analítica sanguínea para valorar diferentes aspectos, sobre todo la función renal. La estimación de potasio sérico cobra gran importancia, ya que la presencia de hipokalemia con persistencia de la eliminación de potasio urinario obliga a un estudio del sistema renina angiotensina (SRAA) y del túbulo renal.
4. Evaluación de la morfología y función renales mediante ecografía convencional y/o doppler (74). Este paso incluye el análisis de la forma, el tamaño y las asimetrías de los riñones, así como la presencia de anomalías como quistes, tumores, obstrucción de la vía, etc...El estudio doppler proporciona datos directos o indirectos de alteración de flujo.

Tras completar estas investigaciones iniciales, se valorará la necesidad de realizar exploraciones adicionales más específicas en función de las sospechas diagnósticas.

1.4.3.2. HTA MONOGÉNICA

La presión arterial está regulada por sistemas hormonales y neuronales como ya se ha explicado previamente que están bajo la influencia de genes que controlan la estructura del lecho vascular, el flujo sanguíneo periférico y la homeostasis del agua y los electrolitos. Los polimorfismos individuales de estos genes pueden predisponer a la HTA, pero no son suficientes para inducir la hipertensión sin estímulos ambientales adicionales. Los polimorfismos

genéticos pueden explicar la variabilidad de la presión arterial sólo en un pequeño porcentaje de pacientes.

Sin embargo, hay algunas formas raras de HTA que están causadas por mutaciones que se producen en genes que regulan los mecanismos básicos del flujo sanguíneo periférico y/o el metabolismo de los electrolitos (75). Existen 13 formas principales de hipertensión monogénica causadas por la mutación de un solo gen y transmitidas según los principios mendelianos (76).

La presentación clínica incluye todo un espectro de síntomas, desde un estado de portador asintomático hasta la HTA en la edad adulta, pasando por la HTA severa refractaria al tratamiento que puede desarrollarse en los primeros meses de vida.

Todas las formas de hipertensión monogénica, excepto una, están relacionadas con alteraciones de excreción/reabsorción de sodio en los riñones. Cuatro de estas formas de hipertensión monogénica se deben a alteraciones en la reabsorción de sodio en el túbulo distal, y seis están causadas por anomalías en la síntesis de esteroides en las glándulas suprarrenales, incluyendo casos de hiperaldosteronismo familiar (HF), que provoca una reabsorción secundaria de sodio en el túbulo distal. Estas formas de hipertensión monogénica dependientes del sodio conducen a la supresión de la liberación de renina y a una actividad del SRAA disminuida (Fig. 9.1).

La única forma de hipertensión monogénica que no está relacionada con la reabsorción excesiva de sodio está causada por un aumento primario de la resistencia vascular periférica (77)(78).

La prevalencia exacta de la hipertensión monogénica no se conoce, pero se supone que puede ser responsable del 1-1,5% de todos los casos de HTA. Debe sospecharse a partir de los antecedentes, incluidos los familiares, el examen clínico, el análisis de los resultados de mediciones básicas de laboratorio, incluidos los electrolitos séricos, la homeostasis ácido-base, la concentración de renina y de aldosterona. El diagnóstico final puede confirmarse mediante estudios moleculares como se indica en la siguiente figura (Figura 20).

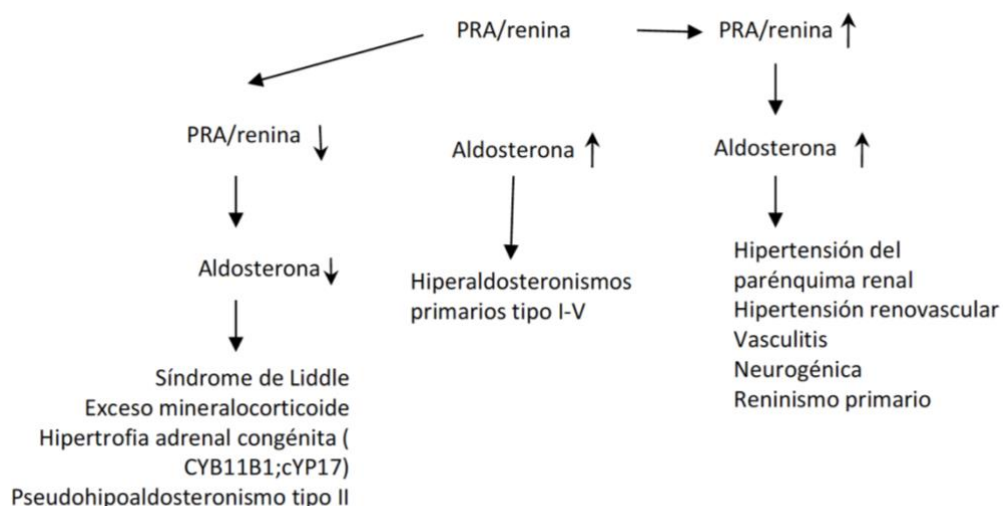


Figura 20: Valoración de PRA/renina y los valores de aldosterona en el diagnóstico de HTA monogénica (adaptado de Lurbe et al) (79)

1.4.3.3. HTA ESENCIAL O PRIMARIA

La HTA primaria o esencial constituye actualmente la primera causa de HTA en la infancia.

Se caracteriza por un fenotipo que combina hallazgos clínicos, anomalías metabólicas e inmunológicas, junto con antecedentes familiares de HTA y complicaciones metabólicas asociadas. Estas alteraciones generan consecuencias hemodinámicas que contribuyen al desarrollo de daño vascular y lesión de órgano diana(80). La HTA primaria puede conceptualizarse como una enfermedad caracterizada por la pérdida de elasticidad vascular (81)(9), resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y fetales. A lo largo de la vida, esta predisposición heredada y modulada durante el embarazo, la infancia y las etapas posteriores es influenciada por factores ambientales, que amplifican o mitigan el riesgo subyacente.

Estudios longitudinales recientes en los que se incluyen datos de padres e hijos establecen que la HTA esencial tiene sus raíces en la época pediátrica, convirtiéndose en una etapa crucial para el control de la PA ya que puede reducir la prevalencia de HTA en la edad adulta con el consiguiente descenso de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se ha demostrado que los adolescentes con valores de PA normales altas mantenidas por encima del percentil 90 representan un grupo de riesgo para el desarrollo de HTA a lo largo de la vida. En los datos obtenidos del seguimiento de la cohorte de “National Childhood Blood Pressure database”, se observó que el 14% de los adolescentes que presentaban una presión normal alta tenía cifras elevadas a los 2 años, alcanzando una incidencia estimada de un aumento de un 7% por año (82).

En un estudio retrospectivo realizado por Redwine et al. (83) sobre los datos recogidos en un colegio de Boston en más de 1000 pacientes se observó una incidencia de 0.3% por año de HTA en adolescentes previamente normotensos. Esta cifra aumentaba a un 1.1 % por año en adolescentes que presentaban cifras de presión normal-alta al inicio del seguimiento. Es evidente que la vigilancia y actuación precoces pueden resultar determinantes en este tipo de pacientes.

A continuación, se describen algunos de los factores que contribuyen de manera directa en el desarrollo de HTA esencial.

1.4.3.3.1. ALTERACIONES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

La obesidad constituye el factor ambiental con mayor impacto sobre el desarrollo de HTA, tanto es así que debido a la pandemia de exceso de peso actual la HTA esencial ha pasado de ser una condición poco frecuente, a convertirse en la primera causa de HTA en la población infantil.

Entre los niños diagnosticados de HTA arterial, la obesidad estaba presente en el 53,3% de los casos en Estados Unidos (84) y en el 40,7% en Polonia (85). En Suiza, se estimó que el 37% de los casos de HTA en niños podría atribuirse al sobrepeso o la obesidad.(86).

Es interesante, que la prevalencia de niños con sobrepeso es directamente proporcional al grado de hipertensión; hallándose una prevalencia de sobrepeso de 7,7% en los niños normotensos, de 10,5% en los niños con prehipertensión y de 14,6% en niños con HTA (87).

Tanto el aumento de grasa corporal como la distribución de la misma constituyen un factor de riesgo para desarrollar HTA.

La patogénesis de la HTA relacionada con la obesidad incluye la activación del SRAA con el consecuente aumento de las resistencias vasculares en las arterias (88), la activación del sistema nervioso simpático (89) y anormalidades metabólicas e inmunológicas (85).

1.4.3.3.1.1. ACTIVACIÓN DEL SRAA

La distribución anormal del tejido adiposo, concretamente el aumento de grasa visceral provoca la activación SRAA y un aumento en la producción de ácidos grasos libres (AGL) y citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF alfa). Esto conlleva un aumento de la reabsorción renal de sodio, un aumento de la expansión del volumen intravascular y vasoconstricción periférica, lo que finalmente produce elevación de la PA.

1.4.3.3.1.2. ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Se considera que las fases iniciales de la hipertensión están asociadas a una circulación hipercinética caracterizada por un aumento de la frecuencia cardíaca (FC), un mayor gasto cardíaco y una resistencia periférica normal o ligeramente aumentada (90). Esta alteración se asocia con anomalías de la composición corporal.

El aumento de la frecuencia cardíaca, el aumento de la variabilidad de la PA y la alteración de la ritmicidad de la PA con una menor proporción de descensos de PAS y PAD durante el sueño son marcadores indirectos de la estimulación simpática, asociados en parte a un aumento de la masa grasa y una alteración en su distribución (91)(92).

1.4.3.3.1.3. ANORMALIDADES METABÓLICAS E INMUNOLÓGICAS

Las alteraciones metabólicas que se encuentran en niños con HTA esencial están directamente relacionadas con la alteración de la distribución de la grasa corporal e incluye la dislipemia con disminución del HDL, la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina (93).

Se ha demostrado también que niveles más altos de ácido úrico se asocia con cifras más elevadas de PA debido al daño que se produce en el endotelio de las arteriolas.

En el Bogalusa Heart Study, los niveles de ácido úrico en la infancia se correlacionaron con la PA 11 años después (94). Se realizó un análisis multivariante el cual mostró que el aumento de los niveles de ácido úrico durante el periodo de observación era un predictor independiente de la PA sistólica en la edad adulta. Lurbe et al también demostró asociación entre los niveles de ácido úrico y elevación de la PA, así como una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico cuanto mayores eran los niveles de ácido úrico (95).

Las adipoquinas, la leptina y la adiponectina principalmente, juegan un papel muy importante en el desarrollo de HTA como se explicará con más detalle en próximos apartados.

1.4.3.3.2. FACTORES NUTRICIONALES

La nutrición impacta de manera directa en el desarrollo de HTA, no sólo por su efecto directo sobre el desarrollo de obesidad, sino también de manera independiente. Hay nutrientes específicos que pueden modificar las cifras de PA.

1.4.3.3.2.1. LACTANCIA MATERNA

En los últimos años se ha comprobado el efecto beneficioso de la lactancia materna sobre la PA gracias a los estudios prospectivos de cohortes. Este papel protector se debe prioritariamente al efecto epigenético que posee la lactancia materna. En un estudio en que se evaluaron 7.276 niños a los 7,5 años se observó que aquellos que habían sido alimentados con lactancia materna presentaban una PAS y PAD de 1,2 mmHg y 0,9 mmHg respectivamente más baja que aquellos que habían recibido lactancia artificial. Cuanto mayor era la duración de la lactancia materna mayores beneficios se encontraron (96). Hallazgos similares se encontraron en otro estudio que analizó los valores de PA de 3864 niños a los 5 años. Los que fueron amamantados durante seis meses tuvieron una PAS 1,2 mmHg más baja que en los niños que habían sido amamantados menos de seis meses o no habían recibido lactancia materna en ningún momento (97).

1.4.3.3.2.2. INGESTA DE SODIO

Se cree que el manejo anormal de la sal por parte del riñón y la reducción de la excreción de sodio es uno de los factores de la patogénesis de la HTA (98). Se han descrito múltiples mecanismos por los cuales la ingesta excesiva de sodio induce HTA, aunque el principal es el aumento del volumen sanguíneo y por tanto de la precarga y del gasto cardíaco (82).

Aunque la asociación entre la ingesta de sal en la dieta y el nivel de PA es bastante fuerte en los adultos, los datos que apoyan esta relación son menos claros en los niños. Un metaanálisis sobre la reducción de la ingesta de sal en la dieta detectó un efecto en la reducción de la PA(99). Sin embargo, estos hallazgos no son reproducibles en otros estudios publicados y existe un efecto paradójico por el cual, ante un mismo nivel de ingesta de sodio, unos pacientes presentan cambios en la PA y otros en los que no varía. Esto lleva a pensar que existen diferentes niveles de sensibilidad al sodio (100)(101). Algunos predictores de esta sensibilidad aumentada son:

- La obesidad: el efecto de la ingesta de sal está amplificado en los niños con sobrepeso/obesidad, como se demostró en un estudio en los que la PAS aumentó en 1,5 mmHg por cada 1.000 mg/día de sodio, en comparación con los niños que no presentan obesidad, en los que el aumento de la PA sistólica fue de 1,0 mmHg por 1000 mg de sodio/día (102)). En otro estudio una mayor ingesta de sodio se asoció a una mayor PAS en niños con sobrepeso/obesidad (103).

- La edad avanzada.
- La raza: los afroamericanos tienen una mayor predisposición a presentar una alta sensibilidad a la ingesta de sal (104).
- Alteraciones metabólicas: niveles bajos de renina plasmática, presencia de resistencia a la insulina o diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal, microalbuminuria.
- Ausencia del patrón circadiano de la PA.

Debido a los cambios en la alimentación la ingesta de sodio en niños y adolescentes está muy por encima de los niveles recomendados, en gran parte debido al consumo de alimentos procesados.

Recientemente, la Academia Nacional de Medicina recomienda una ingesta dietética de sodio que oscile entre 110 mg/d y 1,5 g/d desde el nacimiento hasta los 18 años, respectivamente (105).

Es fundamental limitar los alimentos con alto contenido en sodio en toda la población, pero deberían dirigirse de manera especial a los grupos de mayor riesgo como son los niños nacidos prematuros y pequeños para la edad gestacional, y aquellos con sobrepeso u obesidad (106).

1.4.3.3.2.3. INGESTA DE POTASIO

La disminución del aporte de potasio (K^+) en la dieta influye de manera negativa en la PA, ya que se ha observado una asociación inversa entre la ingesta de potasio y el nivel de PA.

La función del K^+ en el organismo está estrechamente ligada al Na^+ , de tal manera que cuanto mayor es la ingesta de Na^+ , más beneficioso resulta la ingesta de K^+ , ya que parece mitigar los efectos perniciosos que tiene el exceso de Na^+ sobre los valores de PA.

La mayoría de los estudios están realizados en adultos (107) siendo más limitados en niños y adolescentes. Un estudio prospectivo realizado en un grupo de adolescentes evidenció que una mayor ingesta de potasio en la dieta se asociaba a una disminución de la PA(67).

Un ejemplo de dieta rica en potasio es la dieta de DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Un estudio realizado en adolescentes comparó una intervención basada en la dieta DASH, rica en frutas, verduras y lácteos bajos en grasa (alto contenido en potasio), con una dieta estándar en adolescentes hipertensos. Los participantes del grupo DASH mostraron mayor aumento en la ingesta de potasio y una reducción significativa en la presión arterial sistólica frente al grupo de dieta estándar (108).

En base a los resultados disponibles, la Academia Nacional de Medicina recomienda una ingesta dietética de potasio que oscile entre 400 mg/d y 3 g/d desde el nacimiento hasta los 18 años(109).

1.4.3.3.2.4. CONSUMO DE BEBIDAS AZUCARADAS

El consumo de bebidas azucaradas se asocia significativamente con el aumento de las puntuaciones Z del IMC en niños (110).

Asimismo, un análisis transversal realizado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) en adolescentes de 12 a 18 años encontró que un mayor consumo de estas bebidas se relaciona con niveles elevados de ácido úrico y PA. Esta relación se observó independientemente de la presencia o ausencia de obesidad(111).

Teniendo en cuenta el elevado consumo de azúcar entre los niños y adolescentes, la American Heart Association (AHA) recomienda limitar la ingesta de azúcares añadidos (incluidas las bebidas) a 25 g/d en todos los niños (112).

1.4.3.3.3. OTROS FACTORES DE HáBITOS DE VIDA SALUDABLES

1.4.3.3.3.1. ACTIVIDAD FÍSICA, SEDENTARISMO Y TIEMPO DE PANTALLAS

No solo la alimentación desempeña un papel crucial en la prevención de la hipertensión arterial (HTA), sino también otros hábitos de vida saludables, como la práctica regular de actividad física, la reducción del sedentarismo y el mantenimiento de una adecuada calidad del sueño. Estos factores tienen un impacto significativo en la reducción del riesgo cardiovascular (RCV).

No hay duda de los beneficios para la salud asociados a la actividad física regular en niños y adolescentes. La Organización Mundial de la Salud recomienda al menos 60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada a vigorosa (113). Estas recomendaciones incluyen a los niños más pequeños en edad preescolar. En la literatura existen numerosos estudios que analizan el impacto beneficioso de la actividad física en la PA (113) y también el impacto negativo de la ausencia de la misma(114)(115)En un estudio epidemiológico multicéntrico europeo se siguieron 5061 pacientes entre los 2 y los 9 años durante 2 años para determinar la asociación de la actividad física y del comportamiento sedentario con los niveles de PA. Los autores informaron de que los hábitos de vida sedentarios aumentan el riesgo de desarrollar HTA (105).

En la actualidad, el tiempo de pantallas (televisión, móviles o tabletas) es el comportamiento sedentario más común, empezando incluso en los lactantes.

El principal problema del aumento del tiempo de pantallas es que sustituye en muchas ocasiones al tiempo de actividad física. Este abuso de tiempo de pantallas puede afectar a la salud física y mental de los jóvenes, así como alterar los patrones de sueño (116).

1.4.3.3.2. SUEÑO

Los trastornos del sueño son otro de los factores de riesgo que se asocia a la HTA y cada vez es más prevalente sobre todo el grupo de edad de los adolescentes (117) aunque todavía existen grandes lagunas de conocimiento en este área(118).

Una condición patológica del sueño es la apnea obstructiva del sueño, una condición común entre los niños con obesidad. Algunos estudios concluyen que la apnea obstructiva del sueño se asocia a una desregulación de la PA durante las 24 horas y que, independientemente de la obesidad, la frecuencia de la apnea obstructiva, la desaturación de oxígeno y la excitación contribuyen a un control anormal de la PA(119).

1.4.3.3.4. FACTORES FETALES

El concepto de que ciertos aspectos de la salud y la enfermedad tienen su origen durante la gestación y la vida perinatal surgió a finales del siglo XX. David Barker y colaboradores identificaron una asociación inversa entre el peso al nacer y las enfermedades cardiovasculares, vinculándolas también con anomalías placentarias (120). Este concepto ha ido evolucionando bajo el nombre de DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) Actualmente, numerosas investigaciones respaldan la existencia de una programación perinatal inducida por un entorno intrauterino y/o perinatal desfavorable, que predispone al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, aún no se ha establecido si esta programación es reversible.

Un ejemplo claro de este fenómeno es la relación inversa entre el peso al nacer y el aumento posterior de la PA, ampliamente documentada en dos metanálisis(121)(122).

Cuanto menor es el peso al nacimiento mayor es el aumento de la PA en etapas posteriores de la vida, observándose este efecto en ambos sexos y de una forma más evidente en la PA sistólica (123)(124)(125)(126).

La prematuridad, incluso en ausencia de otras condiciones, se asocia con cifras más altas de PA en la vida adulta(127)(128)(129)(130). Además, los prematuros pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión en comparación con los prematuros con peso adecuado para la edad gestacional (AGA)(131)(132)(133). En este grupo, la velocidad de crecimiento postnatal desempeña un papel significativo en el desarrollo de la HTA (134)(135)(136) un efecto que parece superar la influencia de la programación intrauterina.

Lurbe et al. mostraron que la PA inicial era significativamente más baja, y la frecuencia cardíaca significativamente más alta, en los recién nacidos de bajo peso al nacer (<2500 g) en comparación con los que presentaban un peso al nacer ≥ 2500 g. Durante el primer mes de vida, los lactantes con bajo peso al nacer mostraron un aumento significativamente más rápido de la PA. A lo largo del primer año, mantuvieron la PA en los mismos niveles que los lactantes con mayor peso al nacer, lo que resulta en una relación PA/kg de peso corporal superior (137). En una serie de estudios relacionados, Lurbe et al. han demostrado además que los niños que presentan un bajo peso al nacimiento no sólo tienen valores de PA más elevados, sino que además presentan una gran variabilidad de la PA al año de (138) lo cual se relaciona de manera inversa a la presión del pulso medida mediante monitorización ambulatoria de la PA en (139)

Lurbe et al. han demostrado que los niños con bajo peso al nacer presentan no solo valores de PA más elevados, sino también una mayor variabilidad de la PA desde edades tempranas (138). Además, esta variabilidad está inversamente relacionada con la PP obtenida mediante monitorización ambulatoria, evidenciando que el bajo peso al nacer influye tanto en los valores promedio de PA como en la dinámica hemodinámica, aumentando el RCV durante la adolescencia(139)

Por último, para evaluar el impacto del peso al nacer y el aumento de peso postnatal sobre la PA, así como el perfil metabólico durante los primeros 5 años de vida, Lurbe et al. analizaron una cohorte de 139 lactantes nacidos a término, con mediciones realizadas a los 2 días, 6 meses, 2 años y 5 años (140). Los resultados mostraron que la PA al nacer estaba directamente relacionada con el peso al nacimiento. Sin embargo, con el paso del tiempo, la PA se asoció más estrechamente con el peso actual y, especialmente, con la ganancia de peso durante el seguimiento. Los autores concluyeron que una aceleración en el aumento de peso durante los primeros años de vida puede intensificar los efectos adversos del bajo peso al nacer.

Estas mismas conclusiones se obtuvieron en otros estudios, que demuestran que aquellos niños que experimentan una recuperación de peso muy acelerada durante los primeros meses de vida tienen mayor riesgo de presentar posteriormente obesidad, resistencia a insulina y disfunción endotelial, que puede derivar en diabetes mellitus y PA elevada en la edad adulta.

1.5. TÉCNICAS DE ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

1.5.1. PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA

1.5.1.1. MÉTODO Y EQUIPOS DE MEDIDA

La medición precisa de la PA es un requisito previo, tanto en adultos como en niños, para el diagnóstico correcto de la hipertensión.

Existen dos métodos de medida de la presión arterial que se describen a continuación.

El método auscultatorio está basado en la interrupción del flujo arterial mediante la aplicación de presión sobre la parte externa de la arteria braquial utilizando un manguito inflable. Cuando la presión aplicada por el manguito es mayor que la del interior del vaso se colapsa y el flujo se detiene, al disminuir la presión exterior se reanuda el flujo inicialmente turbulento y da lugar a la aparición de unos ruidos que permite la identificación de la PAS y PAD. La determinación basada en los ruidos de Korotkoff ha sido el método que se ha utilizado con más frecuencia para determinar la PAS (K1) y la PAD (K4 o K5). Si bien en un principio se aceptó de forma general el ruido K4 como la medida de la PAD en niños de edad inferior a 13 años, en la actualidad se recomienda el ruido K5.

La PA clínica también se puede medir mediante el método oscilométrico, método que fue descrito por Marey en 1875 y corroborado posteriormente por otros investigadores. Este se basa en la observación de que, al registrar la amplitud de las oscilaciones de pulso a través del manguito, cuando éste es desinflado gradualmente, la presión correspondiente al momento de máxima oscilación equivale a la PAM obtenida por registro intraarterial, determinándose la PAS y PAD mediante algoritmos basados en el valor de la PAM calculada. Por ello, en los casos en los que la oscilación es menor de lo habitual (algo común en niños), aumenta la probabilidad de que se realicen mediciones erróneas (75). Para corregir este potencial error, es preciso que el monitor sea validado mediante el procedimiento recomendado por la Sociedad Británica de Hipertensión (141), la Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica (142) o por el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (143). La comodidad de su uso hace

que los dispositivos oscilométricos actualmente se estén utilizando de forma sistemática a cualquier edad en la práctica clínica.

En el año 2016, la Sociedad Europea de Hipertensión, publicó las Guías Europeas para el Manejo de la Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes (61) que se ha convertido en el documento de referencia. Las recomendaciones sobre la determinación de PA clínica recogidas en estas guías son las siguientes:

- Deberá medirse la PA a todos aquellos niños a partir de los 3 años que acudan a consulta.
- En niños de menor edad, la PA deberá medirse en circunstancias especiales en las que pueda existir un mayor riesgo de hipertensión como por ejemplo enfermedades neonatales que requieran asistencia intensiva o cuando el niño presente cardiopatía o nefropatía congénitas, indicios de una mayor presión intracraneal, o haya recibido tratamiento con fármacos que eleven la presión arterial.
- Si la PA se mide por el método oscilométrico, se realizará mediante un monitor validado para su utilización en niños.
- Para la determinación de la PAS y PAD se realizarán tres medidas de PA y se calculará la media de las dos últimas determinaciones medidas. Las medidas se realizarán tras 5 minutos de reposo con un intervalo entre las mismas de al menos 3 minutos.
- Si se determina que existe hipertensión mediante el método oscilométrico, deberá confirmarse mediante el método auscultatorio.

También se describe la metodología a seguir para la correcta toma de PA clínica. Con el apoyo de la Sociedad Europea de HTA (ESH) se ha constituido el grupo científico STRIDE BP, el cual proporciona orientación internacional y herramientas prácticas sobre metodología y tecnología para evaluar con precisión la presión arterial de acuerdo con la última evidencia científica disponible(144).

1.5.2. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los expertos en el campo de la hipertensión pediátrica reconocen cada vez más el papel de la medición de la PA fuera de la consulta. Tanto la toma de presiones en domicilio como la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) ofrecen un escenario más representativo de los niveles de PA y sobre todo esta última permite un gran número de mediciones en el entorno de la vida cotidiana, durante el día y la noche, la actividad y descanso, así como la evaluación del perfil circadiano (145). Las recomendaciones de organizaciones científicas sobre la MAPA se han desarrollado durante los últimos años proporcionando orientación

para su uso basada en un número creciente de estudios pediátricos o en la extrapolación de datos de poblaciones adultas.

Las medidas obtenidas con este método parecen poseer un valor pronóstico superior a las obtenidas en clínica por el método convencional (146) y han demostrado una mejor correlación con las repercusiones orgánicas de la hipertensión arterial (147). Uno de los estudios fundamentales para la instauración de la MAPA como herramienta en la evaluación a la respuesta al tratamiento es el ESCAPE, un estudio aleatorizado, longitudinal y prospectivo sobre el efecto beneficioso del control de la PA guiado por la MAPA con el criterio de valoración de la tasa de progresión de la enfermedad renal crónica(148).

Su papel ha quedado reforzado en las últimas guías europeas y americanas (61,149)(63), tanto es así que actualmente el diagnóstico de hipertensión debe confirmarse mediante la MAPA para evitar el tratamiento de la hipertensión de bata blanca y también se establece su utilidad en el control del tratamiento farmacológico.

Las indicaciones para el uso de la MAPA en niños y adolescentes se describen en la tabla 3.

CUANDO ESTÁ INDICADO REALIZAR LA MAPA	CUANDO ESTÁ INDICADO REPETIR LA MAPA
• Confirmar el diagnóstico de HTA antes de iniciar tratamiento médico • Diagnóstico de HTA de bata blanca • Diagnóstico de HTA enmascarada - Niños con enfermedad de órgano diana con PA clínicas normales - Presencia de HTA durante la prueba de esfuerzo - Discrepancias entre la PA clínica y la PA domiciliaria • Condiciones de riesgo elevado - DM tipo 1 y 2 - Enfermedad renal crónica - Trasplante de órgano sólido - Obesidad severa con o sin trastorno de apneas del sueño - Coartación de aorta • Sospecha de tumores secretores de catecolaminas	• Monitorización de la respuesta al tratamiento médico - Control de la PA de pacientes con lesión de órgano diana - Sospecha de HTA resistente a la medicación - Síntomas de hipotensión • Seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica o DM (cada 6-12 meses) • Confirmación del diagnóstico de HTA de bata blanca o HTA enmascarada (a los 3-6 meses)

Tabla 3. Recomendaciones para el uso de MAPA según ESH (61).

1.5.2.1. METODOLOGÍA

1.5.2.1.1. PROCEDIMIENTO DE MEDIDA

Las condiciones de monitorización deben seguir unos estándares para asegurar su reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados. Se aconseja seguir las siguientes recomendaciones (13):

- La monitorización debe realizarse por personal entrenado para ella. La elección del manguito apropiado, así como la colocación de este (siempre en el brazo no dominante para no interferir demasiado en sus actividades) son acciones determinantes para obtener resultados fiables y por ello deben llevarlas a cabo personal con experiencia.
- Los pacientes a los que se les coloque la MAPA deben realizar sus actividades cotidianas diarias (150) a excepción de la práctica de deporte por el alto porcentaje de medidas erróneas durante los periodos de esfuerzo.
- El monitor debe programarse para realizar mediciones de presión arterial cada 15-30 minutos durante el día y cada 20-60 minutos durante la noche. Los periodos diurno y nocturno suelen dividirse en 15 ± 2 horas (6-9 h a 21-24 h) y 9 ± 2 horas (21-24 h a 6-9 h), respectivamente, ajustándose automáticamente o según las horas indicadas manualmente por el paciente (puede indicar la hora a la que se acuesta o se levanta). Para evitar la clasificación errónea de los datos, se excluyen las mediciones realizadas en los periodos de transición de 06:00 a 08:00 y de 20:00 a 00:00. Esta decisión se fundamenta en la variabilidad individual de los horarios de sueño y vigilia de los pacientes, evitando así la interpretación incorrecta de mediciones tomadas durante periodos de vigilia como si fueran obtenidas durante el sueño, o viceversa(151)

1.5.2.1.2. DISPOSITIVOS

Existen dos tipos de equipos de medición según el método empleado: auscultatorio y oscilométrico. En este estudio, se abordará únicamente el método oscilométrico, ya que es el método de elección en la población pediátrica.

Los equipos oscilométricos funcionan mediante el mismo principio descrito previamente para la medición clínica de la presión arterial (PA).

Es fundamental que cualquier dispositivo de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) esté validado específicamente para su uso en la población pediátrica(152)(153)El monitor empleado en este estudio cumple con dichos requisitos (154).

Estos equipos incluyen un compresor programable que permite el inflado y desinflado automático o manual del manguito. Además, cuentan con una grabadora portátil con memoria de estado sólido, donde se almacenan entre 50 y 100 mediciones de PA para su posterior análisis y edición.

1.5.2.1.3. INFORME CLÍNICO

El informe clínico de la MAPA incluye un gráfico estandarizado de las mediciones de la PA sistólica, diastólica y de frecuencia cardíaca. También incluye un resumen estadístico de la PA media (PAM) durante las 24h, durante el período diurno y el nocturno, de la PAS media, PAD media y de la FC media con sus correspondientes desviaciones estándar, así como el porcentaje del descenso de la PAS y PAD durante el período nocturno (dipping)(155).

Existen una serie de criterios que evalúan la calidad de la prueba. Los criterios establecidos por la ESH para determinar la validez de la MAPA son la presencia de al menos un 70% de mediciones válidas durante las 24 horas, 20 durante el periodo de día y 7 durante el periodo de noche, mientras que los criterios de establecidos en las guías americanas (63) incluyen una o dos lecturas válidas por hora a lo largo de las 24 horas, incluyendo la noche, y entre 40-50 lecturas de PA para un informe de todo el día.

1.5.2.1.4. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los valores de referencia publicados por el Grupo de Trabajo Alemán sobre Hipertensión Pediátrica para la monitorización ambulatoria de la PA de 24 h son las empleadas como estándares de referencia en niños y adolescentes (156). Son datos obtenidos de 949 niños y adolescentes de origen caucásico de entre los 5 y 20 años, y proporcionan percentiles (p50, p75, p90, p95 y p99) para la PAM, la PAS y la PAD de 24 h, la diurna y la nocturna tanto por edad y sexo como por talla y sexo. Presentan limitaciones como la falta de validación frente a morbilidad cardiovascular, que la población estudiada solo es de raza caucásica y la exclusión de estaturas inferiores a 120 cm, lo que podría afectar a pacientes con enfermedades crónicas y baja talla.

Según las últimas guías de la ESH, la hipertensión ambulatoria en Estadio I se define como la media de PAS y PAD superior al percentil 95 en niños y adolescentes menores de 16 años, o superior a los puntos de corte establecidos para adultos en mayores de 16 años(153). La hipertensión grado 2 se diagnostica cuando los valores exceden el percentil 95. Se consideran normales las cifras de presión arterial (PA) ambulatoria por debajo del percentil 90. Estas condiciones pueden presentarse durante el periodo diurno, nocturno o en ambos.

Además de los datos recogidos pueden inferirse dos parámetros de gran importancia en la práctica clínica como son la variabilidad circadiana o

nictameral, calculada como el cociente entre los valores medios de PA de la actividad y el sueño (157).

El ritmo nictameral permite identificar dos patrones diferenciados. Por un lado, están los pacientes con patrón de dipping, caracterizado por un descenso de al menos un 10% en la presión arterial (PA) nocturna en comparación con la diurna. Por otro lado, se encuentran los pacientes con patrón de non-dipping, en quienes no se observa este descenso nocturno (158). El patrón de non-dipping es frecuente en diversas condiciones clínicas, como en pacientes con trasplante de órgano sólido, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, ingesta elevada de sal y obesidad.

Además, Lurbe et al. demostraron en un estudio prospectivo realizado en pacientes adolescentes con DM tipo I que aquellos que no presentan ritmo nictameral presentan un mayor riesgo de desarrollar microalbuminuria (159).

1.5.2.1.5. DISCREPANCIAS EN LAS MEDICIONES DE LA PA CLÍNICA Y AMBULATORIA

Al realizar mediciones de PA clínicas y ambulatorias de manera simultánea puede ocurrir que el resultado sea concordante o no. En función de estas discrepancias se definen diferentes fenotipos de PA incluyendo la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada (Tabla 4).

La HTA de bata blanca (HTAbb) se define como aquella situación clínica en la que el paciente es diagnosticado de HTA por determinaciones de PA clínica siendo las PA ambulatorias normales. La otra situación posible se denomina HTA enmascarada (HTAe), en la que las PA clínicas del paciente son normales pero que, al realizar una MAPA, se detectan valores compatibles con el diagnóstico de HTA ambulatoria.

		HTA BATA BLANCA	HTA ENMASCARADA
ESH	1-15 años	PA clínica percentil ≥ 95 y PA periodo de 24 h , periodo día y/o periodo noche percentil < 95	PA clínica percentil < 95 y PA periodo de 24 h , periodo día y/o periodo noche percentil ≥ 95
	> 16 años	PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y PA periodo de 24 h $< 130/80$ mmHg PA periodo día $< 135/85$ mmHg PA periodo noche $< 120/70$ mmHg	PA clínica $< 140/90$ mmHg y PA periodo de 24 h $\geq 130/80$ mmHg PA periodo día $\geq 135/85$ mmHg PA periodo noche $\geq 120/70$ mmHg
AHA		PA clínica percentil ≥ 95 y PA periodo día y/o periodo noche percentil < 95 y aumento de PA $< 25\%$	PA clínica percentil < 95 y PA periodo día y/o periodo noche percentil ≥ 95 y aumento de PA $> 25\%$

Tabla 4. Criterios diagnósticos de HTA de bata blanca e HTA enmascarada según medidas de PA clínica y ambulatoria (ESH (61) y AHA (160)).

1.5.2.1.5.1. HTA BATA BLANCA

La hipertensión de bata blanca se define como la hipertensión clínica con normotensión ambulatoria. La MAPA se considera el “gold standard” para el diagnóstico de esta entidad (155). La prevalencia de la hipertensión de bata blanca en estudios pediátricos oscila entre el 1,2% y el 28% en la población general (161)(162). En cambio, en grupos de pacientes valorados en atención especializada remitidos por una sospecha de HTA la cifra asciende a 6,6% e incluso el 47% (163)(164)(165). Esta variabilidad puede explicarse por tres razones: los valores de referencia utilizados, el tipo de población estudiada y el método utilizado para la determinación de la PA clínica.

La HTA de bata blanca es más frecuente en las personas con una discreta elevación de PA clínica, y en aquellos que presentan sobrepeso y obesidad(166)(167). Lurbe et al. demostraron que entre jóvenes con obesidad que asociaban hipertensión sistólica aislada (HSA), la hipertensión de bata blanca es el fenotipo más frecuente, lo que pone de relieve el papel de la MAPA en la toma de decisiones clínicas en esta población (168). Recientemente se ha publicado un estudio en el que se analiza la relevancia pronóstica de la hipertensión de bata blanca en la infancia y la adolescencia sobre la progresión hacia una HTA en el adulto (169).

La mayoría de los estudios realizados en niños y adolescentes demuestran que aquellos que presentaban este fenotipo mostraron niveles aumentados de masa ventricular izquierda y de grosor de la íntima media carotídea frente a pacientes normotensos y con cifras que se asemejan a las que presentan pacientes con HTA (170)(171)(172). Otros estudios han analizado esta asociación sin encontrar diferencias significativas(173).

1.5.2.1.5.2. HTA ENMASCARADA

La hipertensión enmascarada se define como la elevación de la PA ambulatoria con una PA clínica normal.

La prevalencia de la hipertensión enmascarada en los estudios pediátricos oscila entre el 7,6% y el 25%, con variaciones importantes también debidas a las definiciones empleadas y al tipo de población estudiada como se ha comentado previamente (174)(175)(11)(176). Cabe destacar que en estudios que incluyen pacientes con enfermedad

renal crónica y tras de un trasplante de riñón se ha hallado una prevalencia de hasta el 40% (177)(178). Fuhita et al. encontraron una prevalencia significativamente mayor de HTA enmascarada en pacientes con PA elevada (20%) en comparación con aquellos que presentaban PA normal (5%) (179). Mitsnifes et al. hallaron una mayor prevalencia de HTA enmascarada en los que tenían una PA clínica entre el 50 y el 90%, al estudiar el perfil de la MAPA de 451 niños inscritos en el estudio multicéntrico CKiD (180). La prematuridad, la obesidad y los antecedentes de los padres también se han asociado a una mayor prevalencia de hipertensión enmascarada(181)(182).

Se ha informado de hipertensión nocturna aislada en niños y adolescentes con obesidad, diabetes mellitus y enfermedades renales (183)(184)(185). La apnea obstructiva del sueño también puede aumentar la PA nocturna en los niños(186). La importancia clínica de la hipertensión enmascarada en niños y adolescentes radica en la evidencia existente de un aumento de la masa ventricular izquierda y de la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, tanto en aquellos con causas primarias como secundarias de hipertensión (11)(187). Además, Lurbe et al. demostraron en un estudio prospectivo con una mediana de seguimiento de 36 meses que los jóvenes con HTA enmascarada presentaban una incidencia del 7% de desarrollar HTA en comparación con el 0,6% en los normotensos(188). No sólo la hipertensión enmascarada, sino también el sexo masculino se asoció con un mayor riesgo de progresión a HTA.

1.6. TÉCNICAS DE FENOTIPADO VASCULAR: ESTUDIO DE RIGIDEZ ARTERIAL Y ENVEJECIMIENTO VASCULAR PRECOZ

La medición precisa de los parámetros que describen la estructura y la función arterial nos permitirán realizar un adecuado fenotipado vascular. Sin embargo, existe una gran variedad de parámetros, y numerosas técnicas y dispositivos disponibles para su determinación, por lo que la estandarización, la comparación de diferentes estudios y el desarrollo de puntuaciones de riesgo y guías clínicas es un reto. A continuación, se describen los parámetros más utilizados que describen la estructura, la función y la hemodinámica arteriales.

1.6.1. GROSOR CARÓTIDA ÍNTIMA MEDIA (GIMc)

El GIMc se utiliza generalmente para caracterizar la estructura de las arterias grandes y el grosor tiene buena correlación con la aterosclerosis. Existen algunos estudios realizados en niños pero son grupos pequeños (189) y el rango de valores medios (0,38 mm a 0,5 mm) abarca aproximadamente dos desviaciones estándar, lo que los hace poco precisos. Existe una amplia variación a la hora de la obtención de imágenes ya que dependen del observador. Se están

desarrollando softwares específicos de análisis automatizados, pero precisan de herramientas de validación.

1.6.2. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CARÓTIDO FEMORAL (cfVOP)

La VOP se evalúa registrando simultáneamente las ondas de presión en un punto proximal (carótida) y otro distal (femoral) del árbol arterial, permitiendo calcular el retraso temporal entre ambas, tal y como se ha explicado en el punto 1.3.2.2.

La VOP carótido-femoral (VOPcf) es un indicador que refleja las propiedades viscoelásticas de la pared aórtica(190)(191) Es una medición directa y corresponde al modelo de propagación del sistema arterial ampliamente aceptado. Se reconoce ampliamente como el método más simple, no invasivo, robusto y reproducible para evaluar la rigidez arterial, siendo considerado el "gold standard" en su medición(192). Por esta razón, se utiliza en la mayoría de los estudios epidemiológicos que han demostrado el valor predictivo de la rigidez aórtica en pacientes hipertensos (193)(194)(195).

Es uno de los pocos indicadores de pérdida de elasticidad vascular que cuenta con técnicas clínicamente aplicables y una excelente precisión demostrada (196).

1.6.2.1. TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE VOPcf

Existen dos métodos principales para realizar esta medición:

- Método simultáneo (a un tiempo): utiliza dos transductores (como tonómetros por aplanamiento, sondas de ultrasonido, oscilómetros o mecanotransductores) que registran simultáneamente las ondas de pulso en los puntos proximal y distal. El transductor proximal, colocado en la arteria carótida común, mide la onda de pulso central. El transductor distal registra la onda de pulso en arterias periféricas, como la femoral (la más frecuentemente utilizada), braquial, radial o tibial posterior. El retraso temporal entre ambas ondas permite calcular la VOP a lo largo de la aorta.
- Método secuencial (a dos tiempos): utiliza un único transductor junto con un ECG. La medición se realiza en dos momentos, separados por un breve intervalo, utilizando la onda R del complejo QRS como referencia. El retraso temporal se calcula como la diferencia entre los retrasos temporales de las ondas de pulso proximal y distal con respecto a la onda R. Este enfoque proporciona resultados comparables al método simultáneo, pero requiere que la frecuencia cardíaca y la presión arterial permanezcan estables entre las mediciones.

Se han publicado revisiones sobre los aspectos metodológicos(190)(197)(198).

Es importante medir esta distancia entre la carótida común y la arteria femoral con rigor, ya que pequeñas inexactitudes pueden influir en el valor absoluto de la VOP (199). Se puede realizar de dos maneras (20):

- Mediante el método de sustracción, que representa la distancia de la muesca supraesternal a la arteria femoral, menos la distancia de la arteria carótida a la muesca supraesternal.
- Mediante el método directo, que consiste en calcular el 80% de la distancia de la arteria carótida a la arteria femoral.

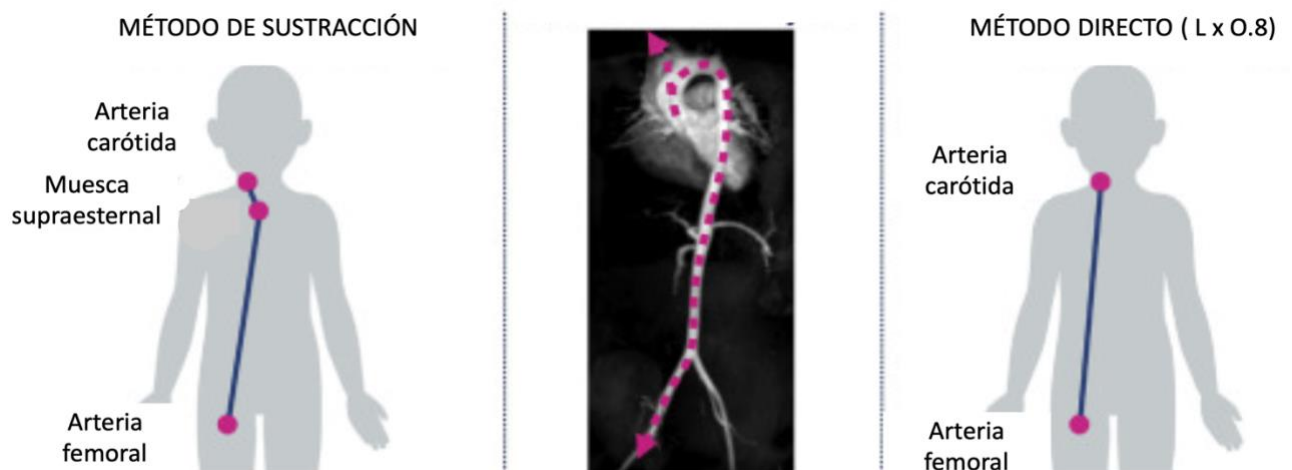


Figura 20. Métodos para la estimación de la distancia carótido-femoral (adaptado de Reusz et al 2020 (200))

Actualmente, las Sociedades Científicas recomiendan el método directo para la evaluación de la VOP en población adulta(201). Sin embargo, en la población pediátrica, esta recomendación es objeto de debate. Un estudio reciente en niños sugiere el método de sustracción como la opción preferida para estimar la distancia carótido-femoral(202). Por el contrario, en un trabajo que establece valores de referencia de VOP para una población infantil española sana, se recomienda el método directo como el método de elección(203).

Se aconseja realizar al menos dos mediciones de la VOP. Si estas difieren en más de 0,5 m /s, una tercera medición debería ser realizada y el valor de la VOP debe ser la mediana de esas medidas(204). La muestra más grande de pacientes sobre la que se han establecido los valores de referencia específicos para la edad de la VOP carótido-femoral propone un punto de corte estándar para la VOPcf de 7 m/s en pacientes menores de 30 años (205).

El método para realizar estas mediciones debe ser lo más estandarizado posible, y debe basarse en las siguientes recomendaciones (190)(206):

- Las mediciones deben realizarse en un lugar tranquilo con temperatura ambiente estable.
- Realizar las mediciones en posición supina después de al menos 10 min de descanso.
- Las mediciones deben hacerse preferentemente en las arterias carótida común y la femoral común derecha.
- Las mediciones repetidas deben hacerse a la misma hora del día.
- No se permite comer, consumir cafeína o fumar dentro de las 3 horas antes de la medición. Hablar y dormir no está permitido durante las mediciones.
- Los datos deben ser registrados durante al menos un ciclo respiratorio (alrededor de 5 a 6 segundos).
- Se deben tener en cuenta los posibles efectos de la bata blanca.

1.6.2.2. DISPOSITIVOS PARA LA MEDICIÓN DE VOPcf

En el mercado existen diferentes dispositivos para la medición de la VOP. Los estándares de referencia establecen la tonometría simultánea de las arterias carótida y femoral como la técnica de elección.

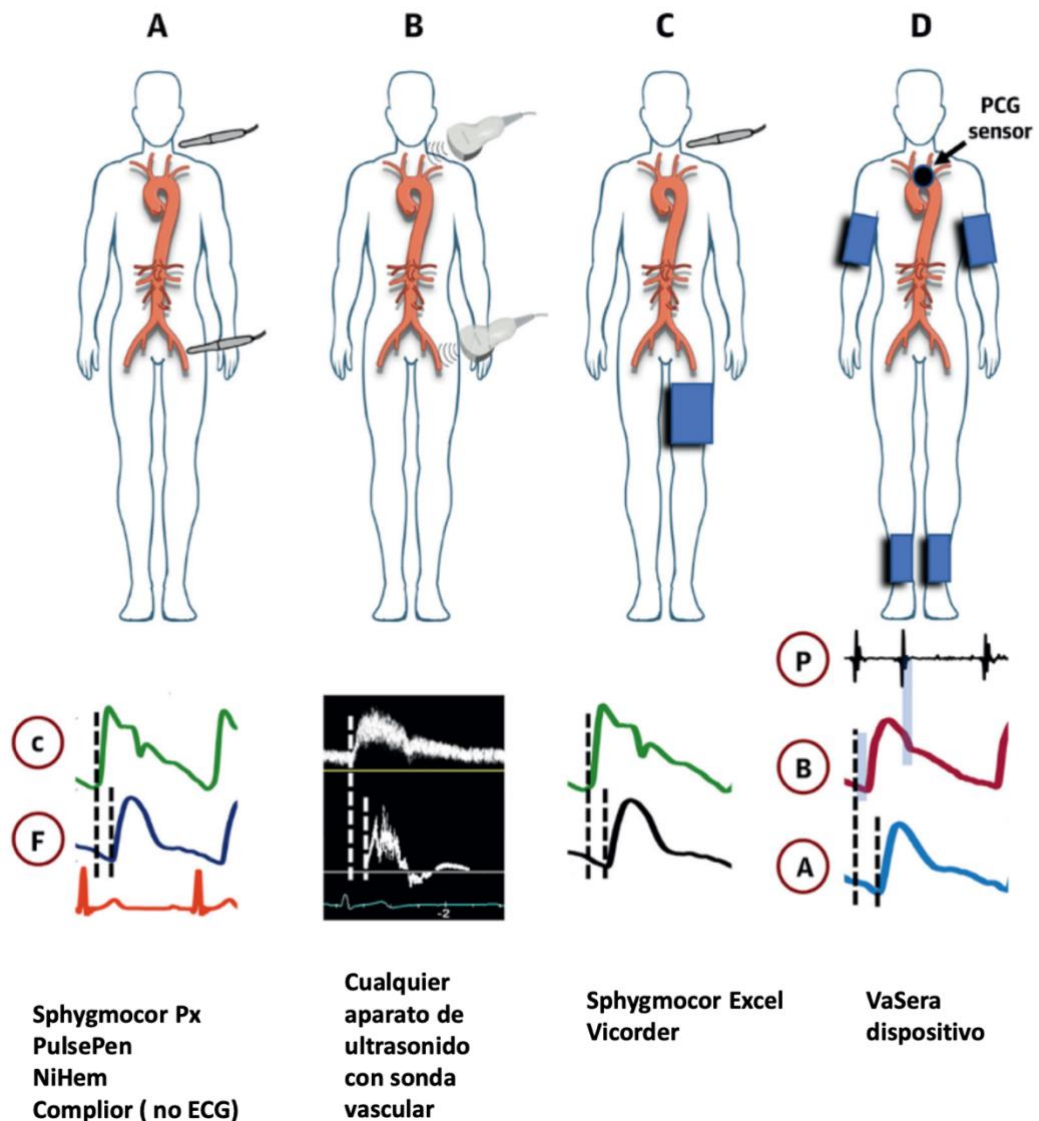


Figura 23. Métodos para la valoración de la VOP (adaptado de Chirinos et al 2019 (28))

Los más comúnmente empleados se muestran en la Figura 23 y se describen a continuación:

- El PulsePen® WPP-ET (DiaTecne, Italia) es un dispositivo portátil que mide la VOPcf en dos tiempos mediante un tonómetro y un ECG, siguiendo los estándares establecidos. También registra directamente la forma de onda y PA central, ofreciendo resultados validados y de alta precisión con una tasa de muestreo de 1 kHz.

- El SphygmoCor® CPV (AtCor Medical Pty Ltd, Australia) mide la VOP cf con alta precisión utilizando un tonómetro Millar® de alta fidelidad y un electrocardiógrafo. Emplea la onda R del complejo QRS del ECG como referencia para las mediciones en dos tiempos. Con una tasa de muestreo de 128 Hz, registra señales cada 7.8 milisegundos, proporcionando resultados altamente detallados.

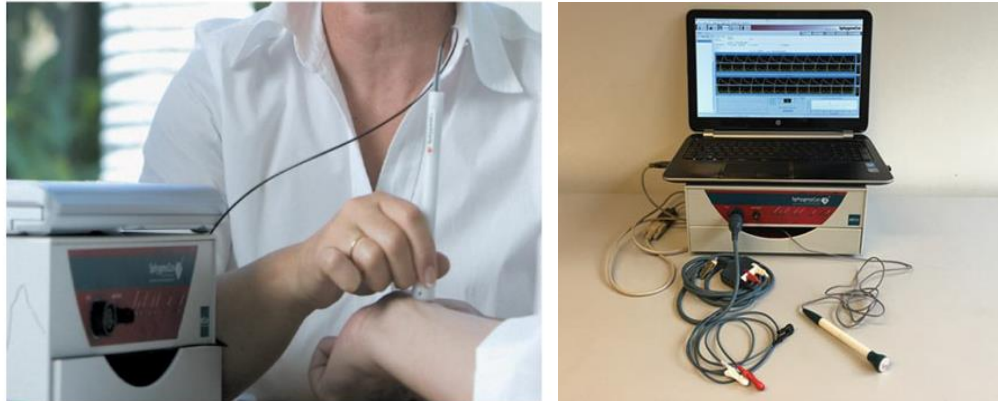


Figura 23. Dispositivo SphygmoCor®

- Los dispositivos de *echo tracking* de alta definición se utilizan para calcular la VOP midiendo las ondas en dos puntos del sistema arterial, generalmente la carótida y la femoral, en un corto intervalo de tiempo. Estas mediciones se combinan con un trazado electrocardiográfico, utilizando la onda R del ECG como referencia para determinar el retraso del pulso entre ambas localizaciones (207)(208). Con la ecocardiografía, la sincronización del pulso en el tracto de salida del VI (entrada aórtica), la aorta descendente proximal y la aorta abdominal proximal se pueden analizar fácilmente y de manera sistemática dentro de una exploración rutinaria del paciente (Imagen 2).

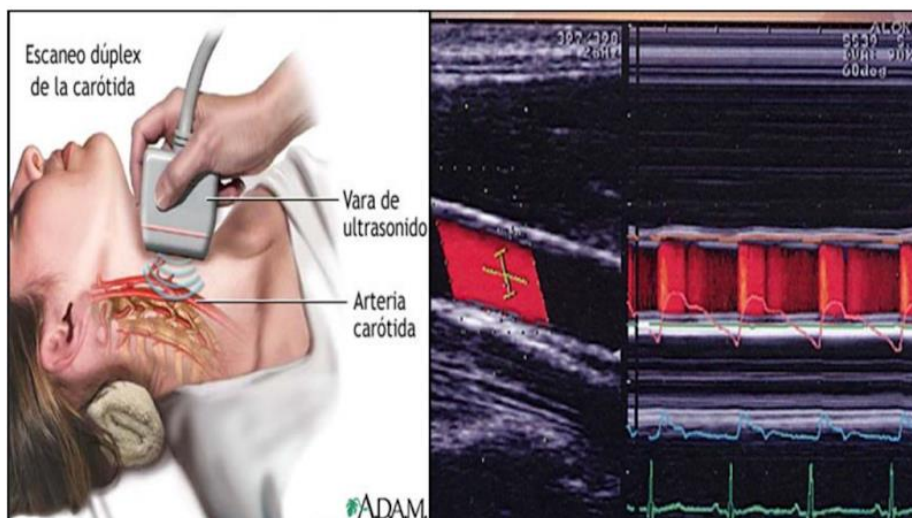


Figura 24. Ecografía de la arteria carótida para estimación de la VOP

- Un método en creciente uso es la resonancia magnética con contraste de fase a través del plano, que permite analizar simultáneamente el flujo en la aorta torácica ascendente y descendente en su sección transversal, y medir con precisión la longitud del trayecto mediante reconstrucción 3D. Sin embargo, su baja resolución temporal limita su precisión en trayectos cortos y dificulta su uso en pacientes con alta rigidez arterial y VOP elevadas.

No obstante, la medición de la cfVOP tiene una serie de inconvenientes que se detallan a continuación:

- La aplicación de un método generalizado en una medición individual.
- No existe realmente un recorrido unidireccional (mientras el pulso asciende a las carótidas, desciende simultáneamente por la aorta hacia la localización femoral)
- La medición no incluye la región de la aorta ascendente y parte del arco aórtico, obviando el segmento más distensible de la aorta, que es el que presenta los cambios más tempranos con el envejecimiento.
- La distancia entre los puntos de medición debe derivarse de las mediciones de superficie y, por lo tanto, sólo representa una aproximación

La adquisición de las formas de onda del pulso carotídeo y femoral puede ser técnicamente difícil con los sensores de presión, especialmente en los individuos con obesidad.

1.6.3. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA CENTRAL Y DEL ANÁLISIS DE LA ONDA DEL PULSO

El análisis de la PA sistólica central y de la onda de pulso cuantifica el impacto de las propiedades arteriales en la hemodinámica y el acoplamiento ventrículo-vascular (210).

Para su medición se emplean métodos basados en sensores de presión. Estos métodos permiten analizar el comportamiento de las ondas de presión y sus variaciones durante cada fase del pulso. A través de un software especializado, convierten las mediciones de PA obtenidas en la arteria carótida o radial para estimar la PA en la aorta ascendente. El más ampliamente utilizado es la tonometría por aplanamiento (TA). Es un método sencillo, reproducible incluso en manos de personal no entrenado, validado e incruento para el análisis de la onda de pulso y la estimación de la PA central (211).

Se basa en la colocación de un sensor de presión perpendicularmente sobre la pared arterial, que permite “aplanar” ligeramente la pared vascular y así garantizar un íntimo contacto entre el sensor de presión (tonómetro) y la pared arterial (Figura25).

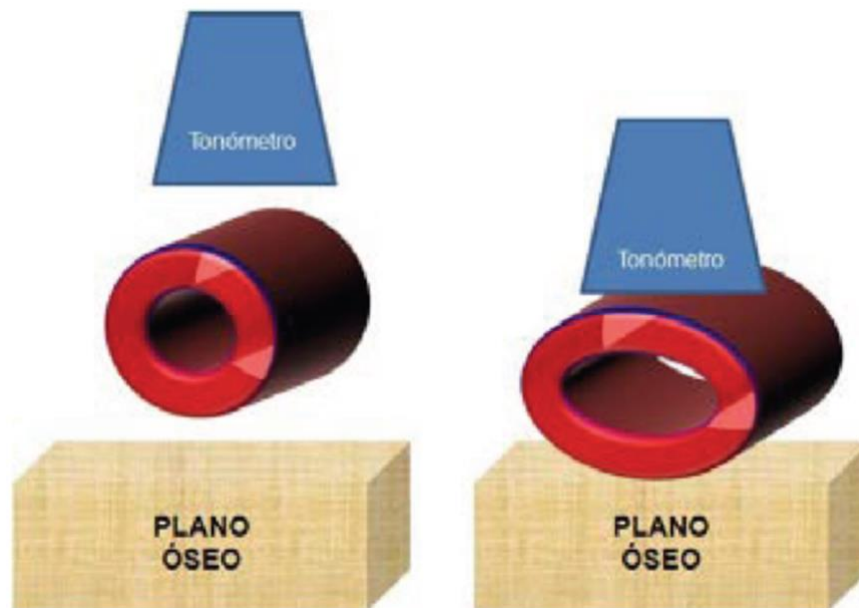


Figura 25. Colocación del sensor de presión o tonómetro aplanando la arteria: Una vez se localiza mediante palpación el punto de máxima pulsación arterial el sensor se ubica sobre la piel a ese nivel, presionando contra las estructuras sólidas(212)

1.6.3.1. MÉTODOS Y EQUIPO DE MEDIDA

La medición puede realizarse mediante dos métodos validados: el método directo o el método indirecto (Figura 26).

- **MÉTODO DIRECTO:** permite registrar la onda de pulso en la arteria carótida común, siendo un referente fiable de la presión aórtica ascendente debido a su proximidad anatómica. Se ha demostrado que la morfología de la onda de presión en la aorta ascendente es prácticamente idéntica a la obtenida en la arteria carótida, lo que valida el uso de la tonometría por aplanamiento en región carotídea como una técnica precisa y reproducible para la medición de la presión arterial central. La arteria carótida, por su localización superficial y accesible, facilita la obtención de ondas de alta calidad, pero a su vez, hace que sea una exploración incómoda para el paciente. Este es el método utilizado por los dispositivos PulsePen® (DiaTecne srl, Milán, Italia) y Complior Analyse® (Alam Medical, Vincennes, Francia).
- **MÉTODO INDIRECTO:** permite registrar la onda de pulso en realizando la tonometría por aplanamiento en la arteria radial. A partir de la onda de presión obtenida en la periferia, mediante una función de transferencia o algoritmo matemático, se reconstruye la onda de presión arterial central

(PA central). Esta “función de transferencia radial-aorta” se obtuvo monitorizando de manera invasiva al mismo tiempo la onda de pulso en la arteria radial y la onda de pulso en la aorta ascendente en una serie de pacientes mediante métodos invasivos(213) y ha sido validada posteriormente en nuevos ensayos clínicos lo que ha permitido su aprobación por parte de la American Food and Drug Administration (FDA) para la estimación de la presión arterial central(214)(215). Los picos máximos y mínimos de presión alcanzados por la onda de pulso periférica establecen los valores de presión sistólica (PS) y diastólica (PD) centrales respectivamente. La diferencia entre ambas presiones se considera la presión de pulso central (PPc)

El sistema de alta fidelidad que se emplea para la tonometría por aplanamiento se denomina SphygmoCor® (ArtCor, Sydney, Australia, (Millar®)

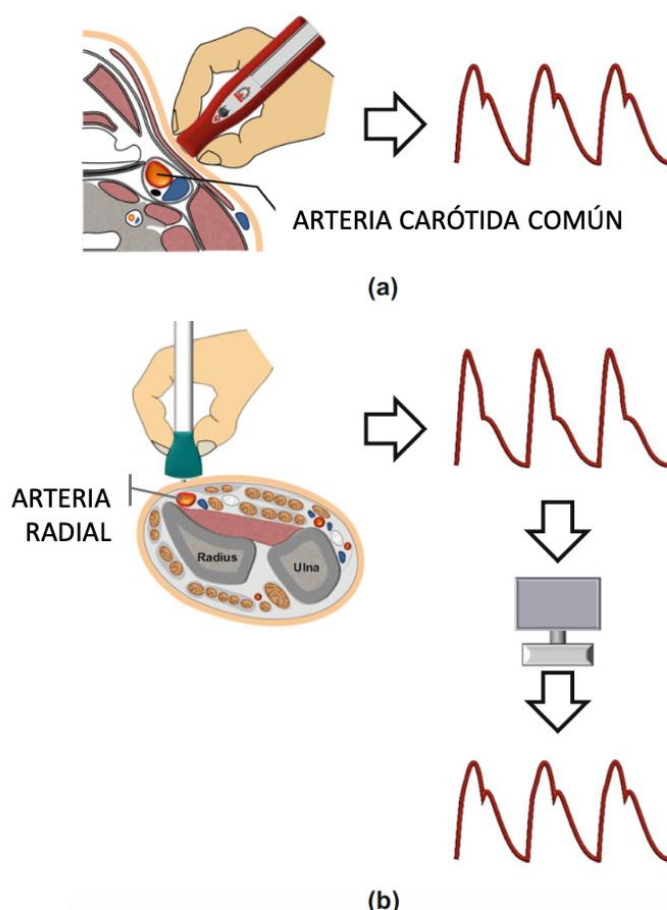


Figura 26. Métodos para el análisis de la onda de pulso y la PA central.

Parte superior (a): el registro se realiza en la arteria carótida. Parte inferior (b): el registro se realiza en la arteria radial y posteriormente el software reconstruye la forma de onda del pulso central correspondiente y proporciona los valores de presión arterial central (20)

Hay tres aspectos de la PA central que es importante tener en cuenta:

- Existe una variación individual entre las presiones centrales y braquiales lo que puede tener una implicación clínica importante.
- Las PA centrales no pueden inferirse de las PA medidas en la arteria braquial. Según diferentes estudios la medida de la arteria braquial puede ser más de un 20% mayor que en la aorta debido al fenómeno de amplificación (explicado en el apartado 1.3.3.3).
- Hay medicaciones que pueden tener un efecto diferente en la PA braquial que en la PA central.

Los métodos utilizados para el análisis de la PA central en población adulta han sido ampliamente estudiados y validados. En población pediátrica, existe un estudio comparativo entre mediciones invasivas y no invasivas que, a pesar de contar con un tamaño muestral reducido, no muestra diferencias significativas entre ambas técnicas. No obstante, resalta la importancia de una calibración precisa de los dispositivos. Asimismo, el estudio concluye que las funciones de transferencia aplicadas en adultos también son válidas para su uso en niños(216).

1.6.3.2. ANÁLISIS DE LA MORFOLOGÍA DE ONDA DE PULSO

Los valores de PA sistólica y PA diastólica centrales se determinan a partir de los picos máximos y mínimos de la onda de pulso periférica. Los valores de PA central que se toman como referencia y determinan la normalidad de la exploración se establecen en función de género y edad y se han obtenido en base a estudios poblacionales como el Anglo Cardiff Collaborative Trial (217), que incluía a más de 4000 sujetos sanos. A partir de esas mediciones se pueden inferir el resto de los parámetros.

La presión de pulso central (PPc) se calcula de manera análoga a la presión de pulso periférica, como la diferencia entre la PAS y la PAD centrales.

En el análisis de la morfología de onda de pulso, el incremento de presión que supone la onda refleja sobre el pico de PA central sistólica, es lo que se conoce como “incremento sistólico de presión” o “presión de aumento” nombrado por la abreviatura del inglés de Augmentation Pressure (AP) que se ha mencionado previamente (apartado 1.3.3.2)

El índice de aumento (Aix) es un parámetro que evalúa la influencia de las ondas reflejas en la presión de pulso total. Su cálculo se basa en la relación entre la presión aumentada (AP), generada por las ondas reflejas, y la PP, definida como la diferencia entre la PAS y la PAD. Se expresa en %.

$$\text{Augmentation index"} (Aix \%) = AP/PPc$$

Bajo condiciones de rigidez arterial, la superposición temprana de la onda refleja sobre la onda incidente incrementa la PAS. El Aix permite cuantificar este fenómeno, por lo que es fiel reflejo del grado de rigidez arterial.

El Alx depende de múltiples factores, lo que limita su uso como un indicador exclusivo de la elasticidad arterial. Entre los principales determinantes se incluyen:

- Pérdida de elasticidad arterial: La distensibilidad de la aorta y grandes arterias influye en el tiempo de tránsito de la onda de pulso.
- Resistencia vascular sistémica: Determina la magnitud y variabilidad de las ondas reflejas.
- Longitud de la aorta: A menor distancia entre los sitios de reflexión y la aorta ascendente, menor será el tiempo de retorno de la onda reflejada, lo que depende en parte de la altura del individuo.
- Frecuencia cardíaca (FC): Un aumento de la FC reduce la AP y, por tanto, disminuye el Alx. Se ha estimado que un incremento de 10 latidos por minuto (lpm) reduce el Alx en aproximadamente 3,9 %. Para minimizar esta variabilidad y mejorar la comparabilidad en diferentes sujetos, se recomienda el ajuste de Alx a un valor estandarizado de 75 lpm (Alx@75) mediante la siguiente ecuación:

$$Alx@75=Alx+0.39(75-FC)$$

La distancia que transcurre desde el inicio de la onda de pulso hasta el punto de inflexión donde comienza a descender, es lo que se conoce como “duración de la eyección” (DE). Por el contrario, el tiempo que transcurre desde el punto de inflexión de la onda hasta la finalización de esta es lo que se denomina “índice de viabilidad subendocárdica” (SEVR) (209). La representación de la onda del pulso aparece reflejada en la Figura 27.

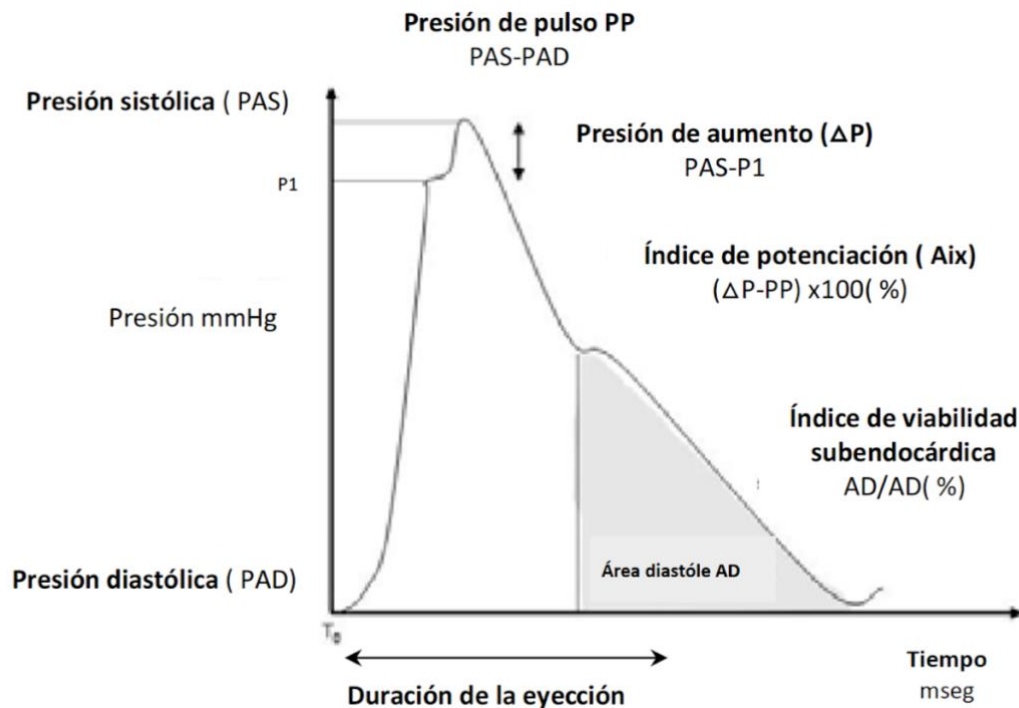


Figura 27. Representación de la onda de pulso central obtenida mediante tonometría por aplanamiento y los parámetros que se obtienen resultantes de su análisis

1.6.4. RELEVANCIA EN LA EVALUACIÓN DEL RCV

Se han publicado multitud de estudios que confirman la superioridad de la PA central frente a la PA periférica a la hora de predecir eventos cardiovasculares. Uno de ellos, el estudio STRONG (218), demostraba cómo la PPc no sólo es un factor predictor de riesgo cardiovascular independiente, sino que posee un mayor valor predictivo cuando se compara con la PP periférica. Así bien en este estudio, aquellos pacientes con valores más altos de PA central y PPc, presentaban una mayor tasa de eventos cardiovasculares. Un estudio realizado en una cohorte de 1759 pacientes del proyecto Framingham, pone de manifiesto que aquellos pacientes normotensos con valores más altos del índice de aumento (Aix) tienen un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión arterial (OR: 1,7; 95% IC: 1,4-2) tras siete años de seguimiento del estudio (219).

El estudio “Cardiovascular Risk in Young Finns” realizó el seguimiento de 2255 sujetos desde la infancia hasta la edad adulta (con una media de seguimiento de 21 años) y correlacionó la elevación de varios factores de riesgo cardiovascular (RCV), incluida la PA en la infancia, con el desarrollo de una mayor rigidez arterial en la edad adulta temprana (220).

Existe una firme evidencia de que la medición de la rigidez vascular mejora la categorización del riesgo cardiovascular y los cambios de la distensibilidad aórtica se asocian a eventos cardiovasculares (221)(222).

Las mediciones del envejecimiento vascular son relevantes únicamente cuando se cuenta con umbrales de referencia que permitan determinar si los valores obtenidos se encuentran dentro del rango esperado en una población sana o dentro de la variabilidad característica de condiciones patológicas.

En conclusión, el análisis óptimo de la onda de pulso debe realizarse a nivel central, ya sea mediante registro directo en la arteria carótida, o de forma indirecta a partir de la morfología de la onda en la arteria radial, transformada mediante una función de transferencia. Este análisis debe basarse en tres parámetros fundamentales: PPc, PA centrales e Alx (190) que son complementarios y aportan una visión más global.

Con el mismo dispositivo de tonometría por aplanamiento, además de la morfología de la onda de pulso, es posible analizar la VOP, permitiendo una evaluación más completa de la rigidez arterial.

La VOPcf es el método de referencia (gold standard) para la evaluación de la rigidez arterial, respaldado por una sólida evidencia epidemiológica y con la ventaja de requerir poca PA central el Alx y la VOP no son equivalentes ni intercambiables como indicadores de rigidez arterial. La VOP es una medida directa de la rigidez arterial, mientras que la PPc y el Alx son medidas indirectas, que aportan información complementaria sobre las ondas reflejadas.

1.7. CONSECUENCIAS DE LA RIGIDEZ ARTERIAL E HTA: LESIÓN DE ÓRGANO DIANA

La rigidez arterial influye directamente en el incremento de la presión arterial y la pulsatilidad del flujo sanguíneo, efectos que resultan perjudiciales para los órganos diana. Estos órganos, como el corazón, el riñón, el cerebro, y en menor medida el hígado y los testículos, requieren altos flujos sanguíneos y resistencias vasculares mínimas en su lecho vascular para su óptimo funcionamiento.

El aumento de la presión pulsátil (barotrauma) y del flujo pulsátil, que genera fuerzas excesivas de cizallamiento en la pared vascular, contribuyen al daño estructural y funcional en estos órganos, agravando las complicaciones asociadas a la HTA.

Las técnicas previamente descritas permiten un fenotipado vascular preciso, facilitando la identificación temprana de cambios en estos órganos, cuya afectación determina el pronóstico de la hipertensión arterial (HTA).

1.7.1. CORAZÓN: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La aorta desempeña un papel fundamental en la regulación de la vasculatura miocárdica, influyendo directamente en la función y estructura cardíaca. Este impacto se manifiesta, en primer lugar, a través de su relación con el incremento de la presión sistólica en etapas tempranas, un determinante crítico del pico de estrés en la pared miocárdica. En segundo lugar, la aorta afecta el remodelado

ventricular izquierdo mediante el momento de llegada de la onda refleja, lo que contribuye a la sobrecarga mecánica y favorece el desarrollo de fibrosis. Estos dos mecanismos dependen directamente de la impedancia de la aorta proximal condicionada a su vez por la rigidez y el calibre de la raíz aórtica (223).

Como se ha descrito, el miocardio experimenta un incremento del estrés en su pared durante la sístole temprana. En etapas iniciales, puede adaptarse de manera relativamente eficiente al aumento de carga(229) y solo aumenta parcialmente la demanda miocárdica de oxígeno. En fases iniciales es capaz de adaptarse relativamente bien al aumento de la carga(224). Sin embargo, se ha demostrado que mantener esta poscarga pulsátil durante un tiempo tiene consecuencias adversas en el remodelado y la función del VI (29)(225) aumentando la hipertrofia y la fibrosis de este (226).

Cabe señalar que, debido a la llegada durante la sístole tardía de las ondas a la aorta proximal, se produce una disminución del área bajo la curva de presión en diástole por una reducción de las ondas reflejas. Esta fase es clave para un correcto flujo sanguíneo coronario y su acortamiento tiene efectos deletéreos directos en la perfusión coronaria (227).

Por lo tanto, un aumento de la rigidez arterial incrementa la carga sistólica, favorece el remodelado cardíaco y reduce la perfusión coronaria. Esto disminuye la relación oferta/demanda miocárdica, lo que constituye un factor de riesgo cardiovascular significativo y contribuye al desarrollo de hipertrofia ventricular.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) se define como una masa ventricular izquierda por encima del percentil 95 para su edad, sexo y talla. Se considera el signo clínico más importante de lesión de órgano diana en pacientes con cifras elevadas de PA en la infancia y la adolescencia. Tanto es así que la SEH en sus guías de manejo, recomiendan la determinación de la masa ventricular izquierda en todo paciente HTA y además su presencia, condiciona la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico (61).

Su búsqueda activa se considera primordial ya que su prevalencia es alta. Hay estudios que demuestran que más del 40% de los pacientes presenta una HVI en el momento del diagnóstico de la HTA (228)(229). Otras series describen una HVI grave ($MVI \geq 51 \text{ g/m}^2.7$ de altura) en el 12-14% de los pacientes con diagnóstico de HTA (230).

El “Strong Heart Study” analizó los factores de RCV en una población nativa de EEUU entre 1989 y 2003. Este estudio evidenció que entre los pacientes más jóvenes (1940 participantes menores de 40 años) el 15% sufría HTA y el 35% presentaban una PA normal-alta. La prevalencia de HVI se incrementó más de tres veces en los hipertensos y se duplicó en aquellos que presentaron PA normal alta.

Son potentes predictores de desarrollo de HVI la elevación del IMC (231), los valores bajos de FC durante el máximo esfuerzo y el sexo masculino, así como la raza afroamericana (se observa una prevalencia de HVI en pacientes con HTA del 46% frente a un 30% de los no afroamericanos (232).

1.7.2. SISTEMA VASCULAR: ATEROSCLEROSIS

El grosor de la carótida íntima-media (GIMc) es otro de los marcadores utilizados para determinar la LOD, y su aumento se interpreta como un estado de aterosclerosis preclínica. En un estudio publicado en 2006, realizado con 28 niños hipertensos diagnosticados mediante MAPA y comparados con 28 niños pareados por edad y peso, los autores encontraron una fuerte correlación entre los valores elevados de PA diurna ($r=0.57$; $P=.003$) y el aumento del GIMc, independientemente del grado de obesidad. Los mayores valores de GIMc correspondían a los pacientes con HTA más severa (233).

El estudio Bogalusa identificó una correlación entre el GIMc en adultos jóvenes y factores de riesgo presentes durante la infancia, como HTA, niveles elevados de colesterol LDL y un IMC alto. Además, se demostró que una PAS elevada en la infancia aumenta el riesgo de desarrollar un GIMc mayor en la edad adulta(234).

1.7.3. RIÑÓN: DISMINUCIÓN FILTRADO GLOMERULAR

El riñón presenta la mayor tasa de flujo y la menor resistencia vascular de los grandes órganos. Este estado de baja resistencia y alto flujo sanguíneo hace que los riñones sean muy susceptibles a los cambios pulsátiles provocados por aumento de presión y de flujo sanguíneo, y pueden dañarse los glomérulos, provocando albuminuria y una tasa de filtración glomerular reducida (235).

Sin embargo, el riñón también se ha descrito como uno de los causantes del aumento de la rigidez arterial y la VOP dado que un deterioro de la función renal provoca una disregulación del metabolismo óseo y mineral (aumentando la calcificación vascular) (236), promueve el aumento de biomarcadores inflamatorios (237) y altera la capacidad para manejar las cargas de sodio con la consiguiente activación del SRAA (238) siendo todas ellas condiciones que aumentan la rigidez arterial.

Se ha descrito un aumento de la VOP carotídeo-femoral en la ERC establecida, sobre todo a medida que disminuye la función renal(239).

1.7.4. CEREBRO: ALTERACIÓN DE LA PERFUSIÓN

El cerebro está densamente vascularizado y requiere una hemodinámica arterial de alto flujo y baja resistencia, por lo que al igual que ocurre con el riñón es muy susceptible a cambios de flujo y presión (240). La sustancia blanca está mucho menos vascularizada y recibe menos perfusión que la materia gris, lo que la hace

más sensible a la hipoperfusión. Mantener una perfusión cerebral constante y bien regulada es esencial para una función cognitiva y física adecuada. Este proceso se ve afectado por cambios en el gasto cardíaco, por un aumento de la rigidez arterial, por cambios en los gradientes de presión a lo largo de las arterias y por la propia autorregulación cerebral.

Un exceso de la energía pulsátil que llega a la microcirculación cerebral, secundaria a un aumento de rigidez arterial, puede favorecer la remodelación microvascular del cerebro y el deterioro del suministro de oxígeno. En pacientes con un aumento de la rigidez vascular se han evidenciado imágenes de atrofia cerebral regional y enfermedad cerebral de vasos pequeños, incluyendo hiperintensidades de materia blanca, infartos lacunares, micro-sangrados cerebrales y espacios perivasculares agrandados (241)(242). Además, hay estudios que asocian la rigidez arterial con el deterioro cognitivo y demencia incipiente (243)(244) y con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (245).

Como se ha descrito es un proceso que comienza a nivel del endotelio vascular con pequeños cambios en su composición, que tienen un impacto importante en la hemodinámica vascular y que última instancia implica el fallo de órganos fundamentales para mantener un buen estado de salud, como se muestra en la Figura 28.

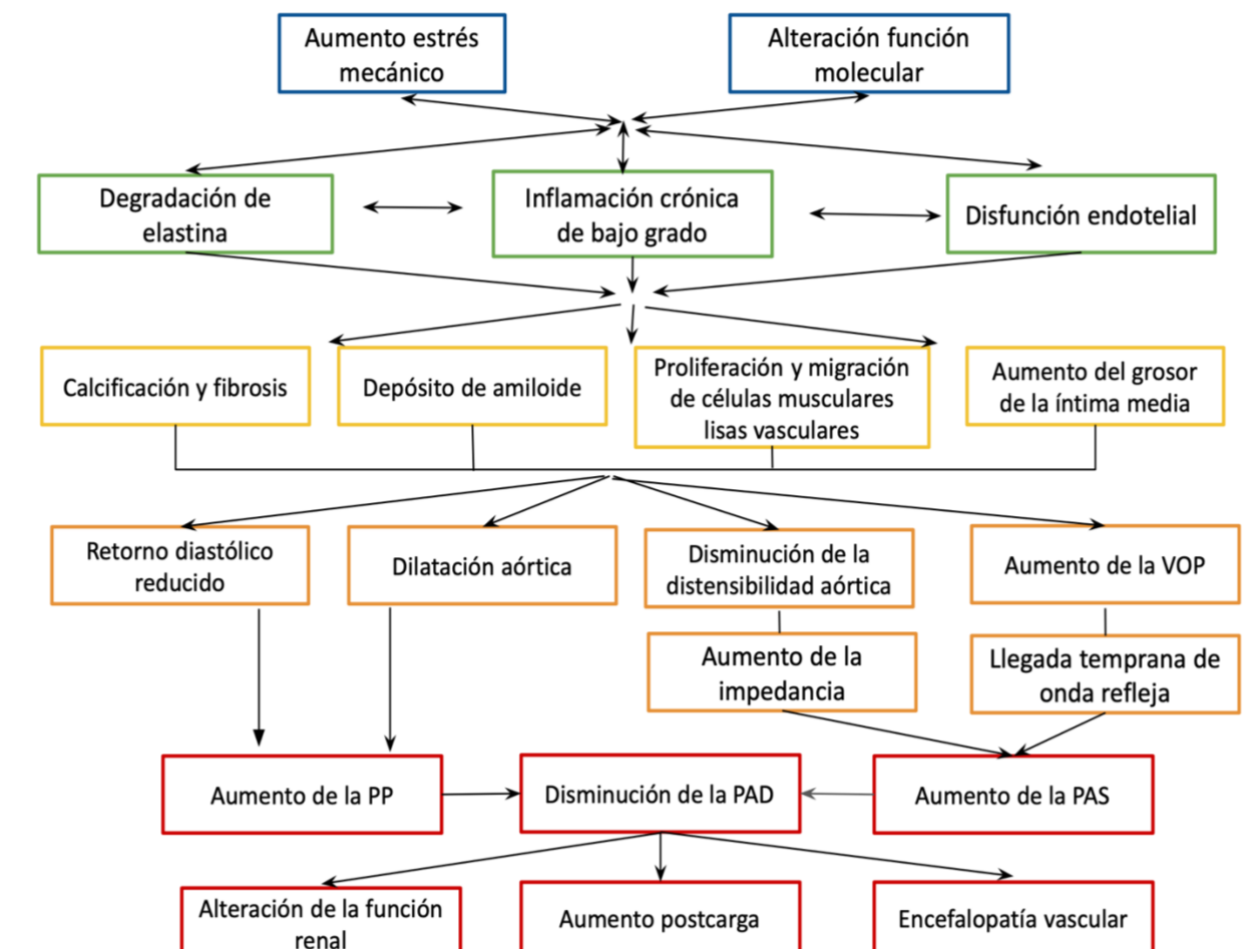


Figura 28. Modelo conceptual de envejecimiento vascular hasta las consecuencias finales de la afectación del órgano diana (adaptado de Lakatta et al 2015 (246)).

1.8. IMPACTO DE LA OBESIDAD EN LOS VALORES DE PA Y EN LA SALUD CARDIOVASCULAR.

La obesidad se define como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, determinada por la interrelación entre factores genéticos y ambientales, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal, que se asocia con el síndrome metabólico y la enfermedad cardiometabólica (247).

El impacto que ha supuesto la epidemia de obesidad sobre la prevalencia de HTA en la edad pediátrica ha sido enorme y ha cambiado la etiología de la misma. Como se ha comentado previamente, la HTA esencial representa la mayor parte de la HTA leve-moderada en niños y adolescentes, siendo el sobrepeso la condición más importante asociada a la elevación de la presión arterial (PA) en la infancia. No sólo el aumento del contenido de masa grasa constituye un factor de riesgo para desarrollar HTA, sino que la distribución de grasa corporal juega un importante papel y para un mismo índice de masa corporal el mayor cociente cintura/cadera, aumenta los valores de PA. El aumento de la masa grasa visceral juega un papel determinante como se ha podido comprobar en pacientes con normopeso que desarrollan HTA (248).

La obesidad implica un estado de lipoinflamación y el aumento de adipoquinas, en especial la adiponectina y la leptina, con un impacto directo en el daño vascular y como se ha descrito previamente, la inflamación de bajo grado y la lesión endotelial son pasos clave en el envejecimiento vascular precoz y por lo tanto en el desarrollo de HTA. (249) .

1.8.1. TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

Históricamente, el tejido adiposo se consideraba predominantemente como un depósito de energía relativamente inerte. En las últimas décadas el concepto del tejido adiposo ha variado enormemente, ha pasado de ser un simple depósito de energía a ser un órgano endocrino sofisticado y activo y se ha catalogado como un auténtico órgano endocrino (250).

Es un tejido que tiene una composición celular compleja, dentro del cual existen un número variado de grupos celulares con funciones bien diferenciadas además de los adipocitos y el estroma (se pueden encontrar macrófagos, células T, fibroblastos, preadipocitos, células mesequimales, pericitos, etc.)(251). Esta circunstancia hace que el tejido adiposo presente un alto grado de heterogeneidad tanto en su composición como en su función en las diferentes localizaciones del organismo (252).

Además, es un tejido con una capacidad única para expandirse de manera casi ilimitada, sin llevar a cabo una transformación significativa(253). En respuesta al exceso de suministro de energía, el tejido adiposo sufre una remodelación completa, y la forma en que se produce esta remodelación marcará el desarrollo de un tejido graso saludable o de un tejido con una inflamación crónica mantenida que dará lugar a una disfunción metabólica (254).

El adipocito puede desarrollarse mediante dos procesos: mediante un mecanismo de hipertrofia (aumentando su tamaño) o mediante un mecanismo de hiperplasia (aumentando su número a partir de una célula precursora que pasa por una serie de pasos hasta diferenciarse a su último estadio, desde preadipocito a adipocito maduro)(255).

Según el proceso natural el adipocito acumula grasa y aumenta su volumen (hipertrofia) hasta alcanzar un umbral de tamaño crítico a partir del cual se inicia un proceso de hiperplasia, estimulando a una célula precursora y generando así, una nueva célula adiposa (256). Este proceso está regulado por muchos factores, se ha demostrado que estímulos como una dieta alta en grasa hace que las células precursoras comienzan a proliferar a nivel visceral sin la necesidad de una señal de los adipocitos hipertrofiados.

Si la situación de estímulo para la hipertrofia se perpetúa se compromete la integridad del adipocito, que ha crecido en exceso, y se produce una disfunción en su respuesta metabólica caracterizada por disminución de la sensibilidad a la insulina, una alteración en la secreción de adipocinas y un aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias (257)(218)(258). De manera secundaria se produce una infiltración de células inmunes de perfil proinflamatorio y se genera un estado de inflamación tisular conocido como lipo-inflamación (259). Estas células además pueden viajar a otros tejidos, generando a su vez alteraciones en los mismos y, dando lugar a una condición inflamatoria sistémica de bajo grado.

En cambio, la hiperplasia es una forma mucho más saludable de remodelación del tejido adiposo, que genera muchos adipocitos nuevos y más pequeños mediante el reclutamiento y la diferenciación de preadipocitos. Por lo tanto, mantener un equilibrio en la neoformación de tejido adiposo es crucial para prevenir el desarrollo de secuelas cardiometabólicas (260).

La obesidad de instauración en edades tempranas de la vida presenta múltiples particularidades que la diferencian de la obesidad del adulto y la formación de tejido adiposo es una de ellas (261). La obesidad de instauración precoz induce una tasa de reclutamiento de preadipocitos más acelerada, que determina un incremento de la población celular adipocitaria. Esta situación permitiría, al menos durante un tiempo, la existencia de un menor grado de hipertrofia, evitando o, al menos, atenuando la afectación del patrón de secreción de

adipoquinas durante la infancia pero incrementando, por el contrario, el riesgo de obesidad severa y de desarrollo de comorbilidades en etapas posteriores de la vida (262)(263).

Debido a este fenómeno podemos encontrar células adiposas en diferentes depósitos grasos, y presentarán un determinado tamaño promedio, una mayor o menor capacidad para la hipertrofia y/o hiperplasia, un perfil secretor diferenciado, y una mayor o menor relevancia a nivel local o sistémico, según donde se localicen. Esto condiciona tejidos adiposos metabólicamente sanos o enfermos (Figura 29).

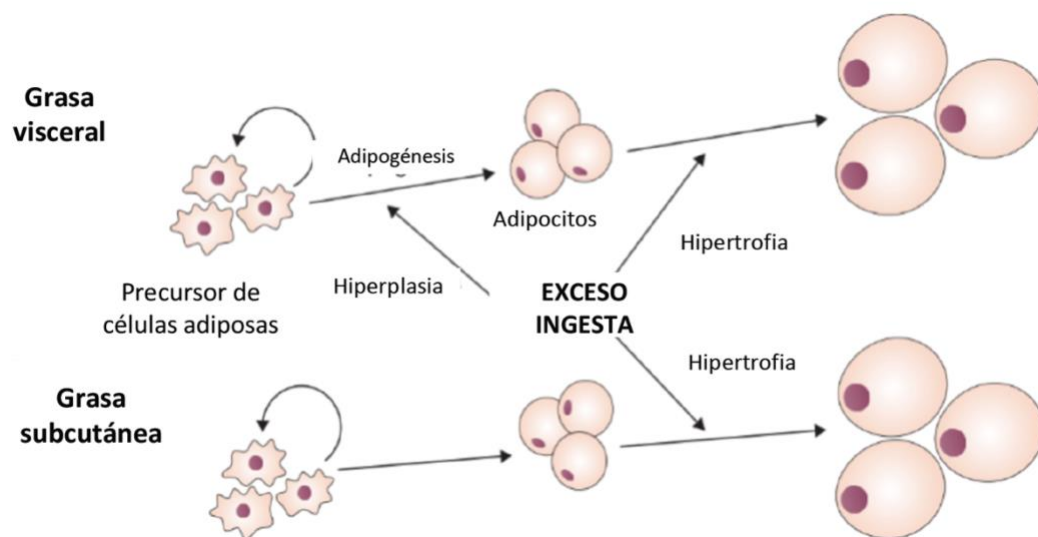


Figura 29. En un contexto de exceso de ingesta ambos tejidos grasos se expanden mediante hipertrofia de sus adipocitos pero solo el tejido visceral puede expandirse mediante la hiperplasia (adaptado de Rosen et al 2015 (256)

Esto apoya la evidencia observada en la práctica clínica, donde pacientes con porcentajes de masa grasa similares presentan fenotipos metabólicos muy diversos. No se conocen los mecanismos exactos que determinan estas diferencias metabólicas tan dramáticas pero numerosos estudios han demostrado que la lipoinflamación y la producción de adipoquinas juegan un papel importante (264). Esto indica que no sólo la cantidad, sino también la calidad del tejido adiposo es igual de importante para ejercer una adecuada función (265).

1.8.2. BIOMARCADORES DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo segrega un amplio panel de otras citoquinas y metabolitos. En conjunto, forman una respuesta secretora única que media en la comunicación entre órganos (266). Al menos 600 factores bioactivos son considerados adipoquinas (citoquinas emitidas por el tejido adiposo), siendo leptina y adiponectina las más estudiadas por su papel en la regulación de la homeostasis

energética, de la regulación metabólica (particularmente de los hidratos de carbono) y de la inflamación.

En un contexto de lipo-inflamación se observa un aumento de los niveles séricos de leptina acompañados de una disminución de adiponectina que no se corresponde con los niveles de tejido graso. Si a esto le sumamos el papel inmuno-modulador que desempeña la leptina, y el papel antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina a nivel sistémico de la adiponectina, nos encontramos con un perfil secretor que puede explicar en parte las anormalidades metabólicas asociadas a la obesidad, como un estado que conlleva inflamación de bajo grado (263).

1.8.2.1. LEPTINA

La leptina es un polipéptido de 16 kDa que se comporta como una hormona pleiotrópica, encargada de regular numerosos procesos fisiológicos que intervienen en la ingesta de alimentos, en la termogénesis sin escalofríos, en la reproducción, la hemostasia, la angiogénesis, la función neuroendocrina e inmunitaria y el control de la presión arterial (267)(268).

La leptina varía también en función de la edad y el sexo. Aumenta, de forma significativa, a lo largo del desarrollo puberal en las niñas; descendiendo, por el contrario, en la fase final de la pubertad en los varones. Esta diferencia puede ser secundaria a la variabilidad en el desarrollo de tejido adiposo en la pubertad entre los diferentes sexos (269).

El principal regulador de la leptina es el tejido adiposo. Los niveles circulantes de leptina son altamente proporcionales a la cantidad de masa de tejido adiposo, es decir, cuanto mayor es la masa grasa, mayores son los niveles circulantes de leptina (269)(270)(271). La leptina actúa más como una señal de “adiposidad” que como una señal de saciedad (272).

En un ambiente obesogénico la leptina permanece elevada durante largos periodos de tiempo lo que implica el desarrollo una resistencia a su acción, por lo que se puede deducir que cuanto mayores son los niveles de leptina en pacientes con obesidad peor es la sensibilidad de sus receptores (260) y por lo tanto existe una disfunción de esta hormona.

En el contexto de la función cardiovascular, la leptina ejerce efectos dicotómicos y paradójicos. En algunas circunstancias, la leptina puede tener un efecto cardioprotector, reduciendo la hipertrofia y la apoptosis de los cardiomiocitos. (273). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la hiperleptinemia se correlaciona positivamente con un aumento del riesgo cardiovascular (274).

En numerosas publicaciones científicas se propone como un buen marcador para la evaluación del riesgo metabólico (275). Hay estudios que han

demostrado que niveles elevados de leptina pueden predecir la aparición a corto plazo de infarto agudo y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria (276).

Existe evidencia de alteraciones de niveles de leptina ya en etapas precoces de la vida. Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de leptina desde el nacimiento hasta la mitad de la infancia se asocia con mayor riesgo cardiometabólico y una mayor adiposidad en la adolescencia (277)(278)(279)

Independientemente de los factores de riesgo tradicionales (como la insulina en ayunas y la proteína C reactiva) la hiperleptinemia se considera un buen predictor de la distensibilidad vascular en adolescentes (280). Este efecto se ha objetivado en numerosas publicaciones en pacientes adultos, incluido un metanálisis, en los cuales la leptina contribuye a un aumento de la rigidez vascular y de la HTA (281)(282)(283)(284) sugiriendo un posible nexo entre la obesidad y la hipertensión.

1.8.2.2. ADIPONECTINA

Es un polipéptido de 247 aminoácidos compuesto por un componente globular y una cola de colágeno, que fisiológicamente se asocia en trímeros (bajo peso molecular), hexámeros (peso molecular medio) o multímeros (complejos de alto peso molecular) de 18-36 moléculas (285). Estos últimos representan la forma biológicamente más activa de la adiponectina (286)(287)(260). Debido a que actúa en los diferentes tejidos a través de receptores específicos puede clasificarse como una hormona. Es producida y secretada predominantemente por el tejido adiposo (exclusivamente por los adipocitos maduros) aunque también puede producirse en otros tejidos como el músculo esquelético, hígado, la médula ósea, el líquido cerebroespinal y los cardiomiocitos. En adultos sanos los valores oscilan entre 3 y 30 µg/mL. Sus niveles están influidos por numerosos factores como son la edad, el sexo, el IMC; la raza y hábitos no saludables como el tabaco algunos tipos de alimentación (285). De la misma manera que ocurre con la leptina, la pubertad hace que los valores de adiponectina varíen. Se observa un descenso de los niveles de adiponectina al finalizar el estirón puberal en los niños, y no tanto en las niñas.

Sus funciones ejercen efectos beneficiosos en múltiples tejidos incluyendo el corazón, el hígado, el cerebro, las células β del páncreas, los vasos sanguíneos y las células inmunitarias. Las funciones más destacadas son su efecto anti-inflamatorio, antiaterogénico y se comporta como una eficaz potenciadora de la insulina.

A diferencia de otras adipoquinas, disminuye cuanto mayor es el depósito de

masa grasa del organismo (288)(289). Se regula de manera inversa a la leptina, y normalmente niveles elevados de leptina reflejan niveles bajos de adiponectina y viceversa.

En pacientes con obesidad clasificados como metabólicamente sanos los niveles de adiponectina son menores que cuando los comparan con individuos con normopeso (290). Pero la calidad del tejido adiposo también parece influir en los niveles de adiponectina, como demuestra un estudio que valora a pacientes con porcentajes de masa grasa similar y observan que aquellos individuos con una obesidad metabólicamente sana muestran niveles más altos de adiponectina circulante, en comparación con los individuos cuyo tejido adiposo presenta un mayor grado de inflamación (291).

De esta manera su disminución implica un aumento del riesgo cardiovascular y favorece la prevalencia de trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, como la cardiopatía isquémica (Figura 30). Hay numerosos artículos que apoyan la idea de que la hipoadiponectinemia está asociada a la rigidez arterial en la población hipertensa (292)(293).

Esta interacción entre adiponectina y factores de RCV comienzan a producirse desde la infancia. En adolescentes con obesidad ya se observa la correlación negativa entre contenido graso corporal, la resistencia a la insulina (RI) y niveles circulantes de adiponectina, descrita en los adultos (294)(295)(296).

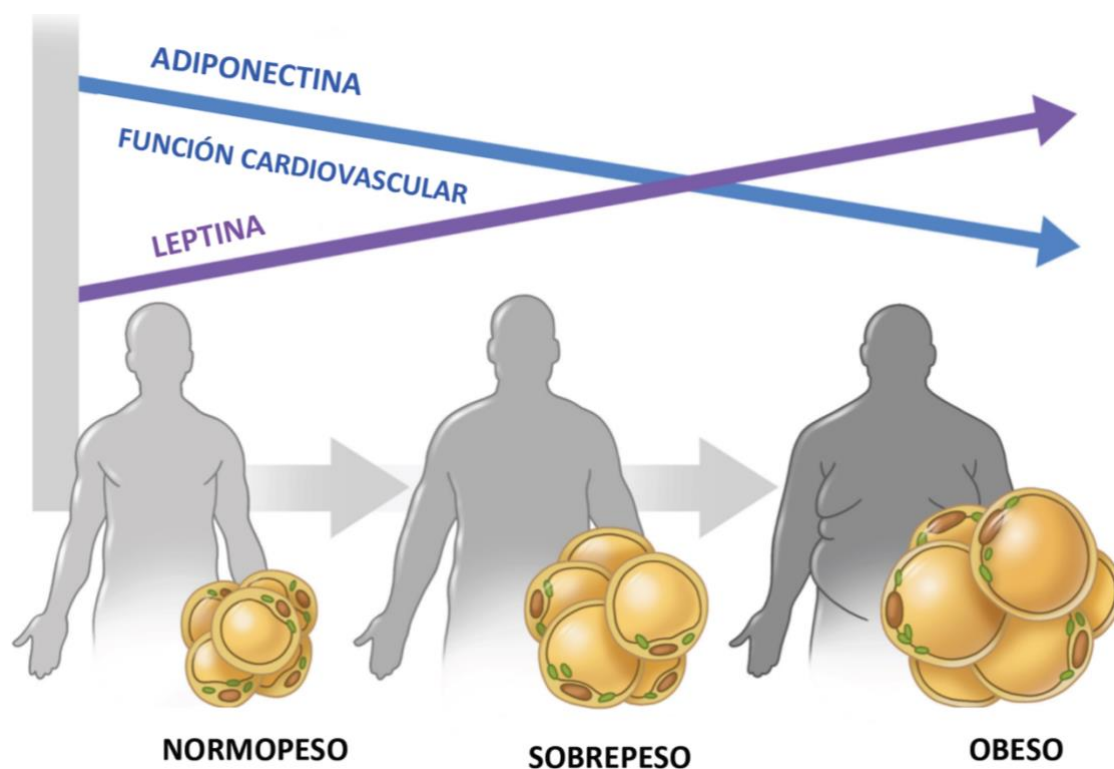


Figura 30. Relación entre el peso corporal, la masa grasa, la leptina circulante y

los niveles de adiponectina con la función cardiovascular (adaptado de Zhao et al 2021 (260)

1.8.2.3. RATIO LEPTINA / ADIPONECTINA (L/A)

La ratio leptina/adiponectina ha cobrado importancia como un posible biomarcador de la disfunción del tejido adiposo (297) ya que su disminución contribuye de manera evidente al aumento de la inflamación crónica asociada al síndrome metabólico.

Se correlaciona de manera negativa con el IMC (298) y se ha demostrado que cuantos más factores de riesgo cardiometabólicos tenga el paciente (297)(299)(275)(300) menor será la ratio. Tanto la dieta como el ejercicio físico pueden hacer que la ratio L/A aumente (301)(302).

Así bien, se ha postulado que la ratio L/A se correlaciona con la resistencia a la insulina mejor que la adiponectina y la leptina por separado (303)(304). En otros estudios ha podido demostrarse que su aumento es un predictor independiente de la reducción del grosor de la íntima media, y por tanto del riesgo de aterosclerosis en niños, en los pacientes con obesidad tras perder peso(301). Es un estudio realizado en una cohorte de pacientes seguidos desde el nacimiento hasta los 12 años los cambios en la ratio L/A se asociaron con un aumento de la adiposidad y de comorbilidad independientemente de los niveles al nacimiento o los presentados a los 12 años (305)(306) (Figura 31).

OBESIDAD

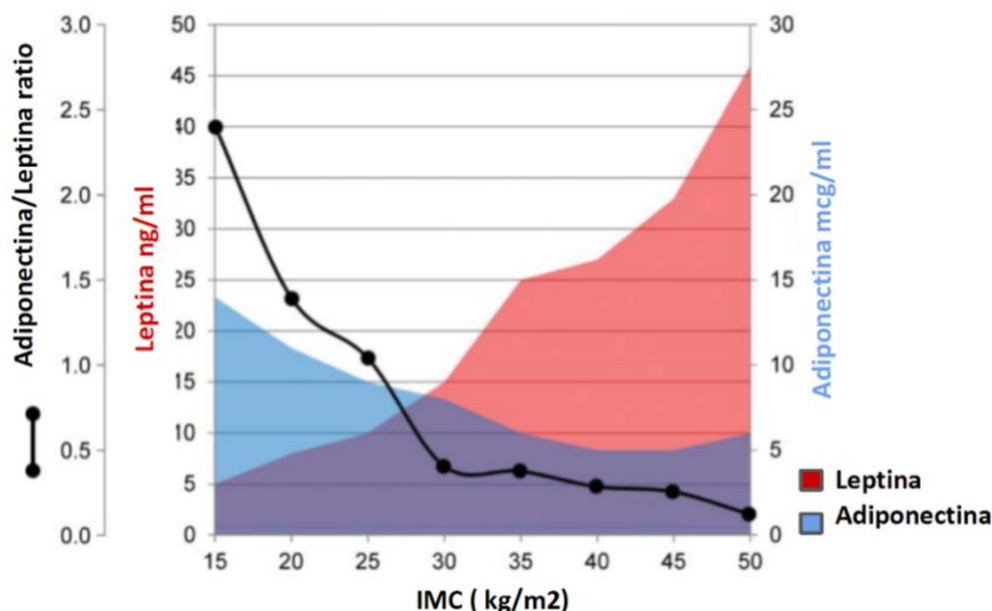
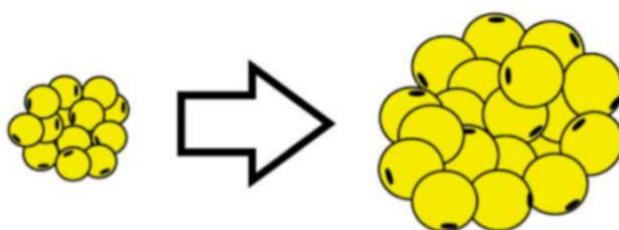


Figura 31: Relación entre el IMC y la ratio adiponectina/leptina (veáse que el cociente es a la inversa de lo comentado previamente leptina/adiponectina, adaptado de Frühbeck et al 2018 (307)

De todo lo anterior se desprende que, la relación entre la adiponectina y la leptina es un biomarcador predictivo y fiable para la predicción de riesgo cardiometabólico en la adolescencia(308).

Para una adecuada interpretación de los niveles de estas adipoquinas, es fundamental considerar la edad y el sexo del paciente, ya que ambas variables influyen en sus valores. No obstante, los valores de referencia pediátricos siguen siendo limitados y poco estudiados, especialmente basados en percentiles específicos por edad y sexo (309,310).

Un estudio destacado en esta área es el CHAMPS-study DK, un estudio longitudinal sobre salud infantil en escuelas públicas de Dinamarca (311), que analizó una muestra de 853 niños y adolescentes sanos de entre 8 y 17 años, proporcionando percentiles detallados de referencia. Los resultados muestran diferencias significativas entre sexos con niveles más elevados de adiponectina y leptina en niñas respecto a los niños. Además, los niños presentan una ratio A/L significativamente mayor, lo que sugiere diferencias en la regulación metabólica entre ambos sexos.

1.8.3. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO

La asociación independiente de la hipertensión arterial con la inflamación de bajo grado ha sido ampliamente descrita. De la misma manera, se ha descrito una asociación entre el exceso de masa grasa y un aumento de citoquinas inflamatorias que ejercen un papel fundamental a nivel del endotelio vascular favoreciendo la formación de placas de ateroma (312).

Previamente se ha explicado la interrelación de diferentes procesos que se llevan a cabo en el endotelio vascular y promueven la rigidez arterial, entre los que destaca la activación de cascadas de la inflamación con liberación de quimiocinas que atraen células inflamatorias e infiltran las capas vasculares, produciendo así un engrosamiento y alteración de su hemodinámica.

La molécula de adhesión intercelular soluble-1 (MCP-1), también conocida como CCL2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2) que interactúa con un receptor (CCR2) y es secretado por las células vasculares cuando se produce una disfunción endotelial (313)). Esta unión constituye un potente quimioatrayente para los monocitos, los macrófagos derivados de monocitos (MDM) y las células T que lesionan la túnica íntima y migran a la adventicia y a la zona periadventicia (314) aumentando así su grosor y disminuyendo su elasticidad.

Se ha demostrado que los pacientes hipertensos presentan mayores niveles de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), así como de otros factores proinflamatorios como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en comparación con los individuos normotensos (315)(316)(317).

En un artículo Fen-qin Chen et al. demostraron que el nivel de MCP-1 en orina se correlacionaba positivamente con el aumento de la PAS y la PAD (318).

Recientemente existen diversos estudios en marcha complejo MCP-1 y su receptor (también descrito como CCL2/CCR2) como diana terapéutica en la HTA. Se han descrito una gran variedad de pruebas que sugieren el poder de reclasificación que poseen los biomarcadores de envejecimiento vascular, como la VOPc, y marcadores inflamatorios vasculares como las adipocinas y otras moléculas inflamatorias (MCP-1) además de los factores de riesgo tradicionales [134].

La revisión de la literatura evidencia que, en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, el estado proinflamatorio asociado a esta condición se relaciona con alteraciones en las características hemodinámicas del árbol vascular.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de estudio que se plantea es que las variaciones en los parámetros de inflamación y adipoquinas en una población de niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad podrían servir como predictores de cambios en los valores de presión arterial (tanto central cómo periférica) y/o de rigidez arterial, mediante la medición de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral (VOPcf).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es conocer si existe una asociación entre parámetros de hemodinámicos (PA central y periférica), parámetros de rigidez vascular y parámetros de inflamación, como son las adipoquinas, en niños y adolescentes con exceso de peso.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Realizar un análisis descriptivo de las variables hemodinámicas y de rigidez vascular estudiadas.
2. Realizar un análisis descriptivo de las variables metabólicas y adipoquinas estudiadas.
3. Establecer correlaciones entre parámetros hemodinámicos, parámetros de rigidez arterial, parámetros metabólicos y adipoquinas.
4. Determinar los factores que determinan la presión arterial central y los parámetros de rigidez vascular.
5. Analizar la posible contribución de las adipoquinas en el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas en pacientes con exceso de peso.

SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS

4. SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS

4.1. SUJETOS A ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

La población total estudiada fue de 60 niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años, seleccionados de forma consecutiva de la consulta de la Unidad de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes del Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). El periodo de reclutamiento se inicia en octubre de 2021 y finaliza en octubre de 2022. La muestra se obtuvo de los pacientes con obesidad y sobrepeso remitidos a la Unidad de Riesgo Cardiovascular para estudio y control de presión arterial o de otros factores de riesgo.

Para poder ser incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- Se incluyeron pacientes diagnosticados de sobrepeso y obesidad, definido como IMC Z score $>+1DS$ y $>+2DS$, respectivamente; siguiendo los criterios y tablas de referencia de la Organización Mundial de la Salud(319).
- Ausencia de enfermedad renal y sistémica descartada mediante exploración física y analítica general: hemograma, bioquímica básica y sedimento de orina
- Ausencia de obesidad secundaria.
- Consentimiento informado de participar en el estudio. A tal efecto, se les entregó (también a los representantes legales) una hoja informativa En la que se indicaban todos los aspectos relacionados con el estudio (objetivos, metodología, beneficios y riesgos derivados. Una vez informados y, si estaban de acuerdo en participar, se firmó el consentimiento informado. El estudio se ha realizado con la aprobación del Comité Ético del CHGUV.

4.2. DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo y descriptivo en el que se realizaron como determinaciones basales:

- Historia clínica detallada incluyendo antecedentes personales (peso al nacimiento, lactancia materna o artificial, etc) y los antecedentes familiares de primer grado detallando la información sobre hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular.
- Exploración física y somatometría al inicio del estudio, consistente en peso, talla, cálculo del índice de masa corporal (IMC) y de la composición corporal mediante bioimpedanciometría.
- Análisis de sangre en ayunas con determinación de función renal (creatinina y urea), función hepática (GOT, GPT), perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL), ácido úrico, glucemia basal e insulina sérica para calcular el índice HOMA de insulino-resistencia y determinación de adipoquinas y factores de inflamación (MCP-1).

- Previo a la colocación de la monitorización ambulatoria de PA, se realizó la medida de PA clínica mediante el método oscilométrico según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión descritas en el apartado de métodos.
- Tras la misma se procedió a la monitorización ambulatoria de PA mediante un monitor automático oscilométrico validado para niños durante 24 horas en un día de escolarización normal, según la técnica descrita en el apartado de métodos.
- Al día siguiente tras la retirada del MAPA se realizó la tonometría por aplanamiento para el análisis de la VOP y cálculo de las presiones centrales mediante el dispositivo validado SphygmoCor® versión 8.0 según las recomendaciones que se detallan en el apartado de métodos.

4.3. NORMAS ÉTICAS

A todos los participantes se les aplicaron las normas éticas de actuación formuladas en la declaración de Helsinki de 1964 (modificadas en junio 2023) (320), siendo debidamente informados los padres y los niños tanto de las exploraciones que iban a ser realizadas como de sus objetivos y resultados. En cada caso se obtuvo un consentimiento informado y firmado por uno de los padres aceptando el estudio que se iba a realizar. En el caso de los niños que tenían más de 12 años se obtuvo también su propio consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (ANEXO1) (con número de registro 121/2021).

4.4. MÉTODOS

4.1.1. SOMATOMETRÍA.

La somatometría para el estudio se obtuvo el mismo día que se inició la monitorización ambulatoria de PA, previa a su colocación. Como valores de referencia se han utilizado las tablas de Cole y cols (321). Según estas tablas, se considera que un paciente presenta obesidad cuando su Índice de Masa Corporal (IMC) supera el percentil 95. El grado de obesidad se determina mediante el cálculo de la puntuación Z del IMC (IMC Z-score), siguiendo el método descrito por Cole:

- El peso, expresado en kilogramos con fracciones de 100 gramos, se obtuvo en una balanza calibrada antes de cada medición, colocando al paciente en el centro descalzo y en ropa interior sin moverse ni sujetarse a la balanza ni a otro apoyo externo.
- La talla expresada en metros con fracciones de 0.1 cm se midió con el paciente descalzo, en posición erecta, con los pies juntos, y las piernas

colocadas en extensión y con los talones, los glúteos y la cabeza firmemente apoyada contra el estadiómetro, en este caso el de Stadiometer Holtain. La cabeza se alineó de forma que el borde inferior de la órbita estuviera en el mismo plano que la parte inferior del conducto auditivo externo, apoyando la barra del tallímetro sobre el cuero cabelludo.

- Se calculó el IMC basándose en los parámetros de peso y talla mediante la fórmula de Quetelet, que establece que el peso expresado en kilogramos dividido por la talla expresada en metros y elevado al cuadrado (Kg/m²) es equivalente al IMC.

Se cuantificó el grado de obesidad mediante el IMC-Z score tipificando el IMC de cada paciente respecto a la mediana (percentil 50) y la desviación típica de la población de referencia. Se emplearon como referencia las curvas propuestas por la OMS, creadas por Cole y cols (321) cuyos datos provienen de seis países diferentes (Brasil, Gran Bretaña, China, Holanda, Singapur y Estados Unidos). Estas curvas resultantes posteriores se promediaron para establecer puntos de corte específicos para edad y sexo, desde los 2 a los 18 años. Se calculó IMC-Zscore mediante la siguiente fórmula:

$$Z_{IMC} = \frac{(IMC/M)^L - 1}{L \times S}$$

Donde las tres variables se obtienen de las curvas de referencia según la edad y sexo y representan:

- M= mediana de distribución de referencia de IMC
- L= es el valor de transformación de Box y Cox o cambio de grado de desvío de la Media.
- S= coeficiente de variación.

Se ha establecido una clasificación del exceso de peso en función del zscore:

- Sobrepeso para valores de zscore mayores o iguales a 1.5 pero menores de 2
 - Obesidad para valores zscore mayores o iguales a 2 pero menores de 3
 - Obesidad severa para valores mayores o iguales a 3
- Se realizó la determinación de la composición corporal mediante bioimpedanciometría con la ayuda de una báscula Tanita(TANITA TBF-410 M) con una precisión de 100g. El paciente se encontraba descalzo en ropa interior y colocó los pies cada uno en un electrodo y haciendo uso del sistema de cable retráctil. Este cable transmite una pequeña corriente eléctrica de baja frecuencia que recorre el cuerpo pasando por todo el

tejido corporal de manera más lenta por la grasa que por el músculo por un aumento en la resistencia. Esta resistencia se denomina bioimpedancia, y esta técnica permite medirlo con exactitud ofreciendo información sobre el porcentaje de masa grasa y masa grasa total y dividido en segmentos (brazo derecho e izquierdo, pierna derecha e izquierda y tronco) además de ofrecer información sobre la grasa visceral, la masa ósea y la masa libre de grasa.

4.1.2. VALORACIÓN DE LA MADURACIÓN SEXUAL

La clasificación del grado de desarrollo puberal se llevó a cabo en función de la edad de la siguiente manera:

- En las niñas se definió estadio pre-puberal si tenían menos de 11 años, puberal si tenían entre 11 y 13 años y post-puberal si eran mayores de 13 años.
- En los niños se definió como pre-puberal si tenían menos de 13 años, puberal si tenían entre 13 y 15 años y post-puberal si eran mayores de 15 años.

4.1.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS: PERFIL METABÓLICO Y ADIPOQUINAS

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas después de 10 horas de ayuno y divididas en tubos de plasma y suero.

Se realizó la determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos mediante los métodos de rutina empleados en el laboratorio general del Hospital General Universitario de Valencia.

Los parámetros hematológicos se determinaron con el analizador ISAZA COULTER S-PLUS JR. Los parámetros bioquímicos mediante el analizador automático HITACHI 717 (Boehringer Mannheim) siguiendo los métodos habituales de nuestro hospital.

Para cada paciente se realizó la determinación de glucosa (miligramos por decilitro), insulina (microunidades por mililitro), ácido úrico (miligramos por decilitro); perfil lipídico incluyendo colesterol total (miligramos por decilitro), TG (miligramos por decilitro), LDL colesterol (miligramos por decilitro), HDL colesterol (miligramos por decilitro); perfil hepático incluyendo ALT (unidades por litro) y AST (unidades por litro), perfil renal incluyendo creatinina (miligramos por decilitro) y urea (miligramos por decilitro). El Índice HOMA-IR (Homeostasis model assesment, modelo homeostático con datos basales) se calculó dividiendo el producto de la insulina (microunidades por mililitro) y la glucosa (milimoles por litro) entre 22,5(322).

Se clasificaron los niveles de insulina en función del estadio puberal y se hiperinsulinemia cuando los valores de insulina fueron mayores de 15 en la etapa pre-puberal, mayores de 30 en la etapa puberal y mayores de 20 en la etapa post-puberal según la clasificación de Goran (323).

La clasificación de los niveles de glucemia en normales, prediabetes y diabetes se ha llevado a cabo utilizando la clasificación de Viner(324). Se clasificaron los niveles de lípidos según en función de los percentiles 90 y 95 de una población de referencia(325)

No existe una definición aceptada de hiperuricemia. En estudios previos observacionales (326) se ha establecido un punto de corte de 5.5 mg/dl. En este estudio se ha elegido la clasificación de los niveles de ácido úrico según terciles en función de la edad y del sexo tal y como se ha realizado en estudios previos(327).

Se congelaron 2ml de suero a -80°C para estudio de los niveles de adipoquinas y los marcadores de inflamación (IL-6, MCP-1). Las muestras se almacenaron la seroteca del laboratorio de la Unidad de Riesgo Cardiovascular situado en la Fundación de investigación del Hospital General.

La determinación de citoquinas se midió en plasma y se emplearon kits de ELISA comercializados. Se realizó la dilución del suero indicada por el fabricante. La adiponectina (nanogramos/ microgramos por mililitro), leptina (nanogramos por mililitro), IL-6 (picogramo por mililitro), y MCP-1 (picogramo por mililitro) se midieron por Luminex 100 Sistema Integrado de 2,3 software en los 200 Bio-Plex Sistema (Bio-Rad, Austin, TX). (BMS 2192, BMS 2032/2, BMS 2039 eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Austria, respectivamente).

Para el cálculo de la Ratio L/A se realizó la fórmula matemática correspondiente

$$\text{RATIO L/A} = \text{Leptina} / \text{Adiponectina}$$
Como se ha mencionado previamente, no existen puntos de corte establecidos para los niveles de adipoquinas en población pediátrica. Dado que sus valores están influenciados por la edad y el sexo, la utilización de percentiles permite una valoración más adecuada.

En este estudio, se han tomado como referencia los niveles de adiponectina, leptina y la ratio L/A en una muestra de 853 niños caucásicos (311). Se ha considerado patológico un nivel de adiponectina por debajo del percentil 15 y de leptina por encima del percentil 75, según la población de referencia analizada.

4.1.4. MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA.

La PA clínica se obtuvo mediante el método oscilométrico mediante un dispositivo semiautomático (Omron 705 IT; Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, the Netherlands) validado de acuerdo con los protocolos y condiciones estandarizadas y correctamente calibrado

(<https://www.stridebp.org>). Para realizar una correcta medición en cada paciente se siguieron las recomendaciones metodológicas de la Sociedad Europea de Hipertensión (61). Se explican a continuación y se muestran gráficamente en la figura 32:

- Previo a la determinación de PA, se mantuvo al paciente en una habitación tranquila y con una temperatura adecuada. El paciente estuvo en reposo durante 5 minutos y no debía haber comido ni bebido sustancias estimulantes media hora antes. Se interrogó al paciente por si existían factores que pudieran alterar la determinación de PA como la ansiedad, fiebre, dolor, esfuerzo, etc.
- El paciente permaneció sentado con la espalda recta y ambos pies apoyados en el suelo, con el brazo ligeramente flexionado y el antebrazo a la altura del corazón, apoyando sobre una superficie dura. El antebrazo quedaba en posición horizontal a nivel del cuarto espacio intercostal y del esternón con el brazo en supino. Cualquier medición realizada en alguna otra postura fue especificada.
- Se seleccionó el manguito de tamaño más adecuado en cada caso (4x8cm, 6x12 cm, 9x18cm, 10x24 cm, 13x30 cm) teniendo en cuenta que pueda ajustar al menos el 40% de la longitud y al 80-100% del perímetro del brazo, tras obtener la medida del perímetro braquial. Se coloca a media distancia entre el olécranon y el acromio, dejando 2.5 cm por encima del espacio antecubital, siendo aplicado el centro sobre la superficie media del brazo, es decir, sobre la arteria braquial. Si en algún paciente no fue posible seleccionar la medida exacta se prefirió elegir un tamaño más ancho que el ideal, pues el error de sobrestimación es menor que el de sobrevaloración producido por la selección de un brazal demasiado estrecho.
- Se llevo a cabo la medición automática por parte del dispositivo basada en el método oscilométrico. Se realiza determinación de la PA en ambos brazos y se continúa realizando determinaciones en aquel que se obtengan valores más elevados. La PA se tomó siempre en el mismo día previo a la monitorización ambulatoria, siempre por el mismo observador. Se realizaron 3 mediciones y se consideró la media de las dos últimas.

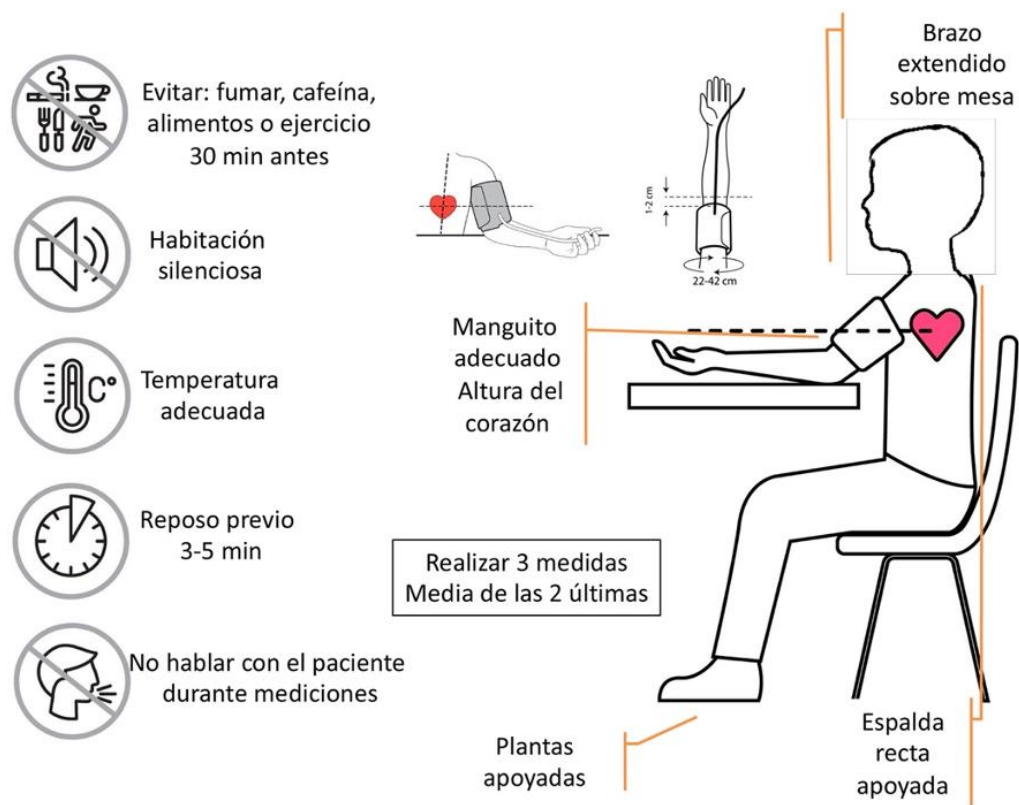


Figura 32. Metodología para la medición de presión arterial (adaptada de Álvarez et al (328))

4.1.5. MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA

El registro ambulatorio no invasivo de la PA durante 24 horas se realizó con un monitor oscilométrico Spacelabs 90207 (Redmond, Washington, USA) de peso reducido (340g) incluyendo batería y con una velocidad de deshinchado de 8 mm/segundo. El equipo de monitorización (Figura 33) consta de:

- Manguito adecuado.
- Módulo portátil que incorpora un compresor de aire y una unidad de almacenamiento de datos en memoria, con autonomía de 48 horas.
- Software que permite programar las características del registro y analizar los resultados obtenidos en un ordenador.



Figura 33. Monitor oscilométrico Spacelabs 90207. Se muestra el software, el manguito y el módulo portátil.

En cada caso se utilizó un manguito adecuado al perímetro del brazo, seleccionándolo de entre los tres tamaños suministrados por el fabricante del equipo (10x13 cm, 13x24 cm, 24x32 cm) se colocó en el brazo no dominante cubriendo los 2/3 del mismo para no interferir en las actividades del paciente.

La monitorización ambulatoria de PA o MAPA se realizó, siguiendo las recomendaciones actuales (61), en un día de actividad escolar normal, aconsejándose únicamente evitar actividad física intensa o deportes de contacto.

La monitorización se inició entre las 8.30 y 9.00 horas de la mañana tras la medida de la PA clínica realizándose lecturas cada 20 minutos desde las 6.00 a las 24.00 horas y cada 30 minutos en el periodo restante. Desde las 8.00 horas hasta las 22.00 horas se programó una señal acústica previa a la toma de la PA para avisar al niño permitiendo así que relajara el brazo. Si la lectura resultaba errónea se repetía automáticamente a los 2 minutos sin perderse la secuencia previamente establecida. A nivel individual se determinaron los periodos de actividad y de sueño mediante un registro que cada niño aportaba en el momento de retirada del MAPA, y que en el que constaba la hora de acostarse y de levantarse.

Los parámetros estudiados en cada caso fueron:

- Número total de lecturas válidas y porcentaje de lecturas erróneas.

- Los valores medios de la PAS, PAD y frecuencia cardiaca de las 24 horas, periodo de actividad y periodo de sueño.
- La variabilidad circadiana o ritmo nictameral, entendida como la diferencia entre las PAS y PAD medias del periodo de día y el periodo de noche. Se consideró presencia de ritmo circadiano o nictameral, cuando el cociente entre la PAS o PAD de actividad y PAS o PAD del periodo sueño respectivamente fue mayor o igual al 10%.

En cada paciente, se consideraron como lecturas erróneas, excluyéndose del cómputo global, las que poseían una o más de las siguientes características.

- PAS > 220 mmHg o < 70 mmHg.
- PAD > 140 mmHg o < 40 mmHg.
- PAD > PAS.
- Lectura superior al doble de la anterior o la posterior.

Se aceptaron como registros válidos aquellos que cumplían los criterios establecidos por la ESH para determinar la validez de la MAPA como son la presencia de al menos un 70% de mediciones válidas durante las 24 horas, 20 durante el periodo de día y 7 durante el periodo de noche.

A partir de los valores obtenidos por el dispositivo, se calcularon las medias de presión arterial ponderadas según el periodo de tiempo, para los periodos de 24 horas, el periodo de día (de 10:00 AM a 8:00 PM) y el periodo noche (12:00 AM a 6:00 AM). Estos periodos de tiempo fijos se corresponden estrechamente con los periodos de vigilia y sueño de todos los participantes y excluyen los periodos de transición entre el día y la noche muy variables en cada paciente, y durante los cuales los valores de PA cambian muy rápidamente. Se muestra una imagen del registro obtenido (Figura 34).

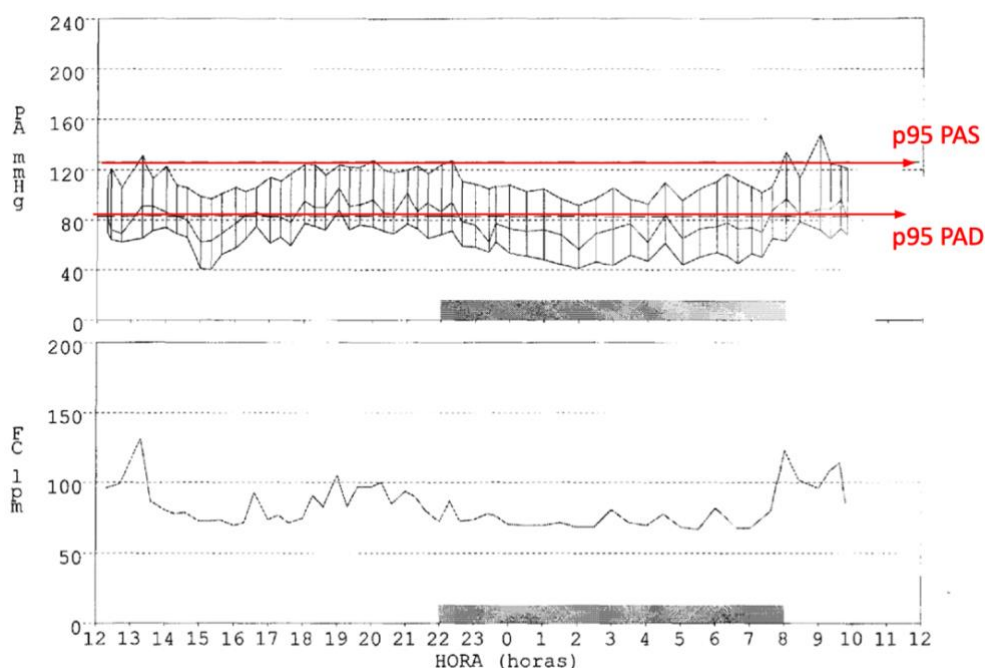


Figura 34. Registro de MAPA de 24 horas. En la gráfica superior, se observan las variaciones de la PAS y la PAD durante el día y la noche, marcadas con líneas rojas para el p 95. En la gráfica inferior se muestra la variabilidad de FC en las 24 h.

4.1.6. EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

4.1.1.1. ANÁLISIS DE LA ONDA DE PULSO

Se realizó por medio de tonometría por aplanamiento de la arteria radial utilizando el dispositivo SphygmoCor® (AtCor Medical, West Ryde, Nueva Gales del Sur, Australia).

Para realizar esta medición se colocó al paciente en sedestación con el antebrazo apoyado sobre una superficie dura y plana en un ambiente tranquilo con temperatura estable, donde permaneció en reposo al menos 5 minutos. De la misma manera que en la toma de PA, se recomendó al paciente no comer, tomar cafeína o fumar en las 3 horas previas y no hablar durante la medición.

Se empleó el mismo brazo que el utilizado para la medición de la PA clínica, se localizó la arteria radial y se marcó con una X para no perder el punto de referencia durante la exploración.

Antes de realizar la tonometría se realizó una medición de PA, tal y como se describe previamente, para calibrar el sistema.

Se registró la onda de pulso pulsátil de la arteria radial y se obtuvieron valores de PAS, PAD, PAM y PP nivel periférico (radial) y mediante la función de transferencia del dispositivo se derivaron los valores centrales (PAS central,

PAD central, PAM central y PP central). Además, se obtuvieron otros valores como la presión de aumento (AP) en mmHg, el índice de aumento del pulso Alx ($Alx=AP/PP \times 100$), y el Alx corregido por la frecuencia cardiaca a 75 latidos por minuto.

Para cada paciente se tomaron al menos 2 mediciones. En aquellos pacientes en los que se hallaron discrepancias en las medidas se realizó una tercera medición. Fueron desestimadas todas aquellas determinaciones con un índice de calidad (operator index) < de 80. Este es un índice integrado en el software, que evalúa la calidad de la técnica con la que se ha realizado la medición.

Los percentiles de la PA central específicos para la edad y el sexo se obtuvieron de un estudio que utilizó el dispositivo MobilO-Graph (MobilO-Graph, I.E.M., Stolberg, Alemania) (329). Se consideró elevación de la PA central todos los valores que superaron el percentil 90. Los valores de PA central obtenidos con el MobilO-Graph han sido validados con el Sphygmocor en niños (330), el método utilizado en el presente estudio.

Los percentiles del Alx específicos por edad y sexo se obtuvieron a partir de un estudio que empleó el dispositivo Arteriograph (TensioMed Ltd, Budapest, Hungría)(331). Se consideró Alx elevado cuando los valores superaban el percentil 75. Los valores de Alx obtenidos con el Arteriograph han sido validados con el Sphygmocor (332), el método utilizado en el presente estudio.

4.1.1.2. ANÁLISIS DE LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CARÓTIDO FEMORAL (VOPCF)

Se determinó de forma no invasiva utilizando el dispositivo validado SphygmoCor® versión 8.0 según las recomendaciones del fabricante.

Se siguieron las recomendaciones del consenso de expertos para la medida de la rigidez arterial mediante la VOPcf (333).

Para la medición, el paciente permaneció en decúbito supino durante 5 minutos en reposo antes del inicio de la prueba.

Las mediciones se realizaron en las arterias carótida común derecha y femoral común derecha. El pulso carotídeo se localizó medial al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, y el pulso femoral, bajo el pliegue inguinal, en posición medial. En ambos puntos, se marcó el sitio exacto con una X para garantizar una medición precisa de las distancias. La distancia carótido-femoral se obtuvo mediante el método de sustracción, restando la distancia desde la escotadura supraesternal hasta el punto de medición carotídeo, de la distancia desde la escotadura supraesternal hasta el sitio de medición en la arteria femoral.

La medición se realizó con una cinta métrica, asegurando la máxima precisión. Se prestó especial atención a pacientes con obesidad abdominal o aumento

del volumen mamario, en quienes la medición podría ser menos exacta. Primero se registró la onda de pulso a nivel carotídeo y posteriormente la onda de pulso a nivel femoral. Se analizaron las ondas del pulso de la carótida y las arterias femorales, se calculó el retraso con respecto a la onda del ECG y a partir de esos datos y la distancia carótido-femoral se obtuvo la VOPcf. Se realizó la medida de más de 12 ondas sucesivas para cubrir un ciclo respiratorio completo.

Para cada paciente se tomaron al menos 2 mediciones o 3 si existían discrepancias entre las medidas (diferencias de más de 0,5 m/s). La VOP se expresó en m/s.

Para el análisis de los datos obtenidos se empleó un factor de corrección, debido a que la distancia carótido-femoral sustraída puede subestimar la distancia real recorrida, los valores de VOPcf medidos mediante Sphygmocor fueron multiplicados por 1.103(333)

Todas aquellas determinaciones de la elasticidad arterial que no alcanzaron la calidad suficiente fueron excluidas para este estudio.

Los percentiles de la VOP cf específicos para la edad y el sexo se obtuvieron de un estudio que utilizó el dispositivo MobilO-Graph (334). Se consideró elevación de la VOPcf todos los valores que superaron el percentil 75. Los valores de VOPcf obtenidos con el MobilO-Graph han sido validados con el Sphygmocor en niños y es el método utilizado en el presente estudio(330).

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se describió la información recogida de los 60 niños con exceso de peso incluidos en el estudio utilizando herramientas analíticas y gráficas. Para las variables cualitativas se emplearon tablas de frecuencia, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron estadísticos de localización (medias y medianas), de dispersión (desviaciones típicas, percentiles y rangos) y de forma (coeficiente de simetría y de curtosis), así como representaciones gráficas mediante histogramas y diagramas de cajas.

Se analizaron las diferencias de las variables cuantitativas recogidas en el estudio según el sexo de los pacientes y la presencia o ausencia de obesidad utilizando pruebas t de Student para la comparación de medias de dos grupos independientes (o pruebas no paramétricas de Mann-Whitney cuando no se pudo asumir la normalidad de las variables en alguno de los grupos). Para la comparación de variables cualitativas se emplearon pruebas chi-cuadrado, verificando los criterios de aplicabilidad en cada caso y utilizando el test exacto de Fisher para la comparación de variables dicotómicas. Para el análisis de la normalidad se utilizaron pruebas gráficas (gráficos Q-Q) y analíticas (pruebas de Shapiro-Wilk), mientras que para evaluar la homogeneidad de varianzas se aplicaron pruebas de Levene.

A continuación, se analizó la correlación de un conjunto de variables de interés (sexo, estadio puberal, obesidad, edad, porcentaje de masa grasa, IMC, ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, índice HOMA, MCP-1, IL-6, adiponectina, leptina, ratio leptina/adiponectina, PAS clínica, PAD clínica, PP clínica, PAS ambulatoria diurna, PAS ambulatoria nocturna, PAS ambulatoria 24 horas, PAD ambulatoria diurna, PAD ambulatoria nocturna y PAD ambulatoria 24 horas) con cada uno de los marcadores de rigidez arterial elegidos como objetos de estudio (velocidad de onda de pulso, presión sistólica central, presión de pulso central, índice de aumento de la presión arterial central). Para las variables cuantitativas se analizó la relación bivariada de forma gráfica mediante diagramas de dispersión y de forma analítica estimando los coeficientes de correlación de Spearman (con los intervalos de confianza asociados y los p-valores de los contrastes de hipótesis sobre la nulidad o no de dichos coeficientes). Para las variables cualitativas se analizó la relación bivariada de forma gráfica utilizando diagramas de caja y de forma analítica utilizando pruebas de comparación paramétricas (pruebas t de Student para la comparación de dos medias o ANOVA en el caso paramétrico, o pruebas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en el caso no paramétrico).

Se construyeron modelos de regresión lineal univariantes para cada una de las variables y un modelo de regresión multivariante con todas las variables para evaluar el efecto independiente de cada variable de interés sobre el marcador analizado. Para la construcción de todos los modelos se utilizó el método de selección por pasos hacia delante.

Para cada uno de los cinco marcadores de rigidez arterial analizados, se estudió también el efecto de cada una de las variables de interés sobre la probabilidad de que se excediera un determinado umbral (en general, el percentil 75 de la distribución en la población de referencia según edad y sexo, excepto en la PAS central que se tomó el percentil 50). Para ello, se construyeron modelos de regresión logística univariantes, estimando los odds ratios asociados a cada variable como factor para la superación de los umbrales de referencia. También se obtuvo un modelo de regresión logística multivariante para cada marcador, evaluando la capacidad discriminativa de cada uno de ellos mediante la estimación del área bajo la curva ROC asociada, así como la sensibilidad y especificidad asociadas al punto de corte óptimo según un criterio de maximización del índice de Youden.

Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas IBM SPSS Statistics versión 22 y R versión 4.2.1. En todos los casos se aplicaron pruebas bilaterales utilizando un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

5.1.1. DESCRIPCIÓN BASAL DE LA MUESTRA

Inicialmente se reclutaron 72 pacientes. De estos, fueron excluidos 12 pacientes, ya que en siete de ellos no se realizaron la medición de la rigidez vascular, en tres pacientes no se pudieron obtener datos del MAPA (uno no se lo realizó y dos de ellos no tuvieron el número de medidas satisfactorias) y dos pacientes no tenían estudio de adipoquinas.

Finalmente, tal y como muestra la tabla 5 se incluyeron un total de 60 pacientes con edades comprendidas entre los 9 y los 17 años siendo la edad media de 12,4 años de los cuales 32 eran niños (el 53,3%). La mayoría de los pacientes incluidos se encontraban en la etapa puberal (43,3%) o pre-puberal (38,3%), siendo una minoría los pacientes post-puberales (8,3%) que habían alcanzado ya la madurez sexual.

En cuanto a las variables perinatales, todos los pacientes presentaban un peso adecuado para la edad gestacional al nacimiento. Sólo el 31% de los niños recibieron lactancia materna durante más de 3 meses.

Cabe destacar que todos los pacientes presentaban exceso de peso, un 70% de los pacientes con obesidad. Destaca el % de masa grasa de los pacientes (40%) que está por encima del percentil 97 establecido para la edad y sexo de cada uno de los niños estudiados (335).

Tabla 5. Descripción de las principales variables demográficas, perinatales y antropométricas.

	Total
Total	60 (100%)
Variables demográficas	
Edad	
Media (DT)	12,4 (1,74)
Mediana (Mín.-Máx.)	13 (9-17)
Sexo	
Niños	32 (53,3%)
Niñas	28 (46,7%)
Estadio puberal	
Pre-puberal	23 (38,3%)
Puberal	26 (43,3%)
Post-puberal	11 (18,3%)

Variables perinatales	
Peso al nacimiento (kg.)	
Media (DT)	3,40 (0,52)
Mediana (Mín.-Máx.)	3,3 (2,2-5,0)
Lactancia	
Artificial	34 (56,7%)
Materna exclusiva 1m	7 (11,7%)
Materna exclusiva 2m	19 (31,7%)
Variables antropométricas	
Perímetro de cintura (cm.)	
Media (DT)	98,7 (11,2)
Mediana (Mín.-Máx.)	99 (78-133)
Perímetro de cadera (cm.)	
Media (DT)	109,5 (10,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	110 (84-134)
Índice cintura-cadera	
Media (DT)	0,90 (0,07)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,91 (0,74-1,04)
Masa grasa (%)	
Media (DT)	40,0 (8,09)
Mediana (Mín.-Máx.)	41,0 (19,3-69,3)
Masa muscular (%)	
Media (DT)	47,0 (9,94)
Mediana (Mín.-Máx.)	45,9 (29,6-72,3)
Índice de masa corporal	
Media (DT)	30,6 (4,40)
Mediana (Mín.-Máx.)	30,1 (22,4-45,2)
Z-Score	
Media (DT)	2,19 (0,33)
Mediana (Mín.-Máx.)	2,15 (1,54-2,97)
Sobrepeso	18 (30,0%)
Obesidad	42 (70,0%)

(DT: desviación estándar, materna exclusiva 1 m: lactancia materna exclusivamente durante un mes, materna exclusiva 2 m: lactancia materna exclusivamente durante al menos 2 meses)

5.1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS ANALÍTICOS

5.1.2.1. VARIABLES METABÓLICAS

En cuanto a las determinaciones metabólicas, encontramos que hasta un 25% de los pacientes presentan hiperuricemia. Además, se pueden observar también alteraciones en el perfil lipídico tanto en los niveles elevados de LDL (21,7% por encima del p90) como en niveles disminuidos de HDL (23,3% por debajo del p10). Llama la atención sobre todo el porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia, hasta el 45% presentaban niveles de triglicéridos por encima del p90. Estos datos se recogen en la tabla 6.

Tabla 6. Descripción de las principales variables metabólicas.

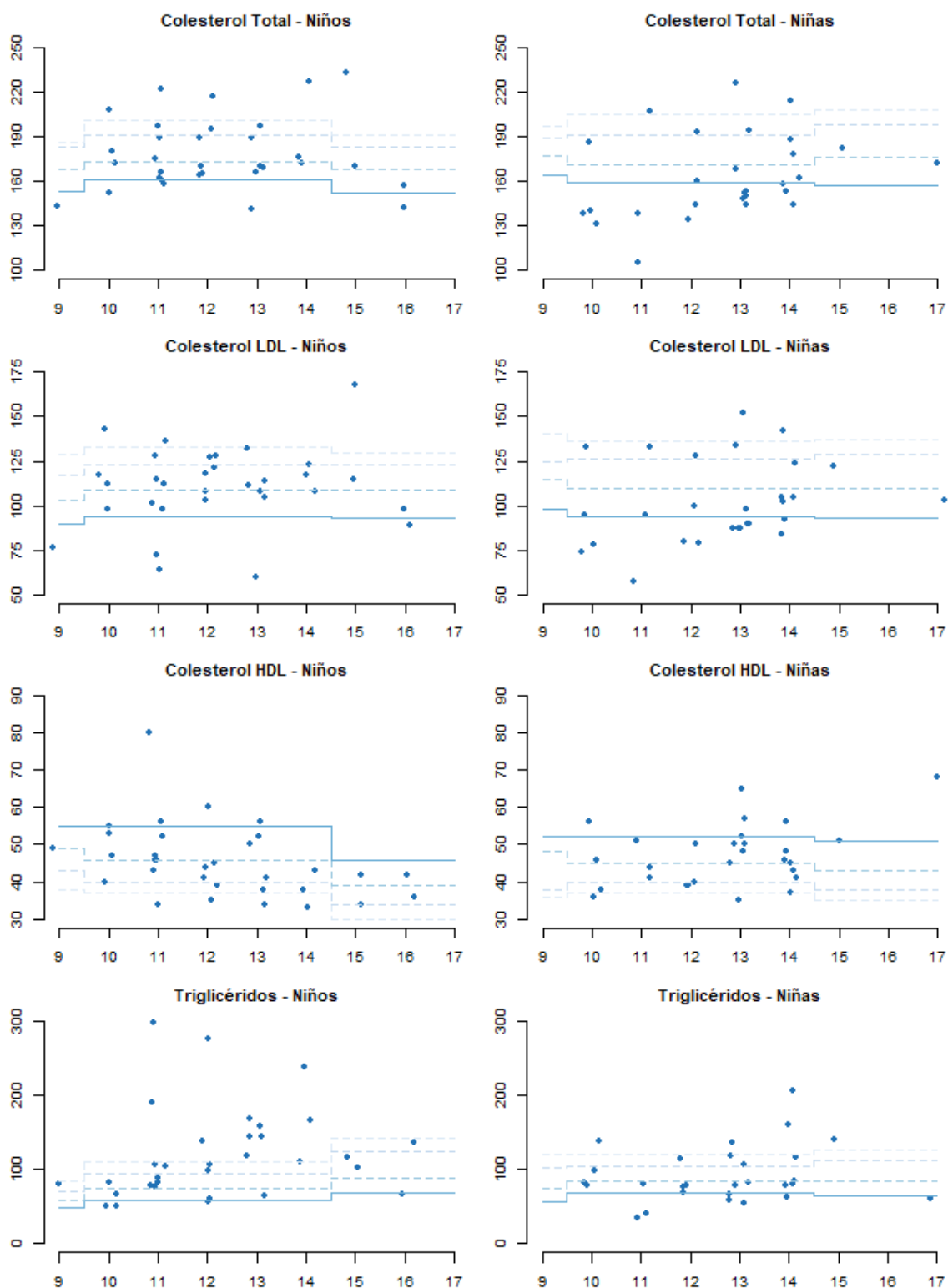
	Total
Total	60 (100%)
Ácido úrico (mg/dl)	
Media (DT)	5,22 (1,14)
Mediana (Mín.-Máx.)	5,0 (2,8-8,9)
<4,8	23 (38,3%)
4,8-5,9	22 (36,7%)
>=6,0	15 (25,0%)
Colesterol total (mg/dl)	
Media (DT)	170,9 (26,9)
Mediana (Mín.-Máx.)	169 (105-233)
<=p90	47 (78,3%)
p90-p95	5 (8,3%)
>p95	8 (13,3%)
Colesterol HDL (mg/dl)	
Media (DT)	46,1 (9,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	45 (33-80)
>=p10	46 (76,7%)
p5-p10	8 (13,3%)
<=p5	6 (10,0%)
Colesterol LDL (mg/dl)	
Media (DT)	106,4 (22,9)
Mediana (Mín.-Máx.)	105 (57-168)
<=p90	47 (78,3%)
p90-p95	8 (13,3%)
>p95	5 (8,3%)

Triglicéridos (mg/dl)	
Media (DT)	106,8 (53,7)
Mediana (Mín.-Máx.)	87 (34-299)
<=p90	33 (55,0%)
P90-95	11(18,3%)
>p95	16 (26,7%)
Glucemia (mg/dl)	
Media (DT)	89,2 (10,3)
Mediana (Mín.-Máx.)	88 (71-142)
Normal <110	58 (96,7%)
Prediabetes 110-125	1 (1,7%)
Diabetes >=126	1 (1,7%)
p90-p95	11 (18,3%)
>p95	16 (26,7%)
Insulina (u/ml)	
Media (DT)	15,8 (7,3)
Mediana (Mín.-Máx.)	15,6 (2,4-32,7)
Normal	42 (70,0%)
Alterado	18 (30,0%)
Índice HOMA	
Media (DT)	3,55 (1,91)
Total	60 (100%)

(DT: desviación estándar, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL; lipoproteínas de baja densidad, HOMA: Índice de evaluación de modelo homeostático)

En la Figura 35 podemos ver la distribución de valores en nuestra muestra respecto a los valores de referencia en la población de la misma edad y sexo. Podemos observar valores mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos respecto a los valores observados en la población general, mientras que tenemos unos valores significativamente menores de colesterol HDL.

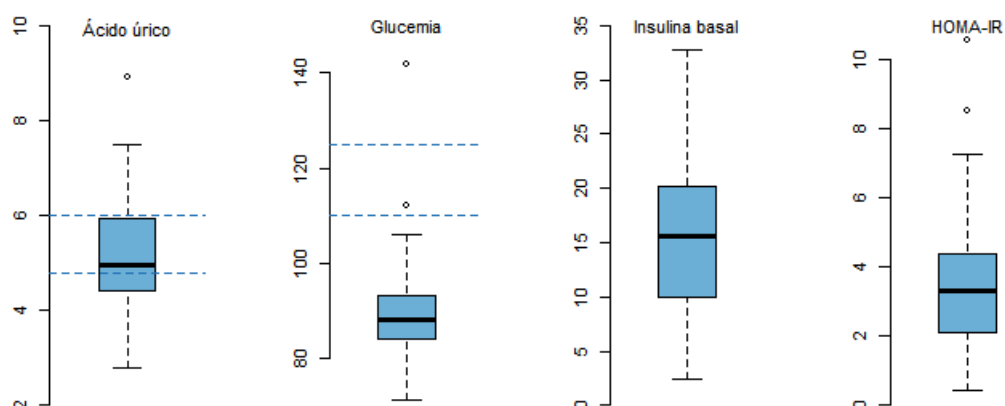
Figura 35. Comparación de la muestra respecto a la población de referencia



(El eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas los valores de lípidos. La línea continua representa la mediana, y el resto de líneas los percentiles p75, p90 y p95 de la población de referencia)

La Figura 36 muestra la distribución de valores del resto de parámetros bioquímicos analizados como el ácido úrico, la glucemia, la insulina basal y el HOMA IR.

Figura 36. Distribución de los niveles de ácido úrico, glucemia, insulina basal y HOMA-IR.



5.1.2.2. ADIPOQUINAS Y VARIABLES INFLAMATORIAS

En la tabla 7 se muestran los principales resultados de adipoquinas y las variables inflamatorias. Cabe destacar que el 93% de los pacientes presentan cifras de leptina por encima del p97, observándose así mismo un alto porcentaje de pacientes (81,7%) con ratio L/A por encima del p97.

Tabla 7. Descripción de las adipoquinas y los parámetros de inflamación.

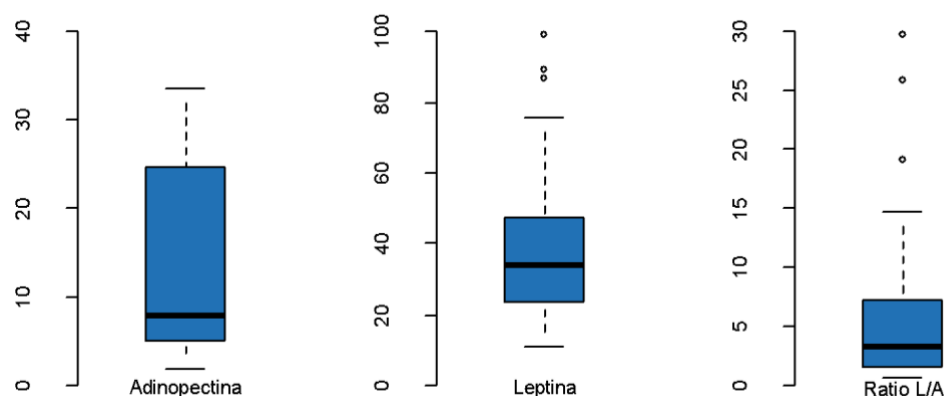
	Total
Total	60 (100%)
Adipoquinas	
Adiponectina (ng/ml)	
Media (DT)	13,52 (10,22)
Mediana (Mín.-Máx.)	7,88 (1,88-33,66)
<=p2.5	17 (28,3%)
p2.5-p5	5 (8,3%)
p5-p15	7 (11,7%)
Leptina (ng/mL)	
Media (DT)	39,0 (20,3)
Mediana (Mín.-Máx.)	34,2 (11,2-99,2)
p75-p95	2 (3,3%)
p95-p97.5	2 (3,3%)
>p97.5	56 (93,3%)
Ratio L/A	

Media (DT)	5,56 (5,84)
Mediana (Mín.-Máx.)	3,35 (0,69-29,69)
p75-p95	4 (6,7%)
p95-p97.5	6 (10,0%)
>p97.5	49 (81,7%)
Parámetros inflamatorios	
MCP-1 (pg/ml)	
Media (DT)	136 (55)
Mediana (Mín.-Máx.)	132 (45-305)
IL-6 (pg/ml)	
Media (DT)	0,82 (1,02)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,51 (0,00-4,95)

(DT : desviación estándar, Ratio L/A: ratio leptina /adiponectina, MCP- 1: proteína quimiotáctica de monocitos, IL-6:interleukina 6)

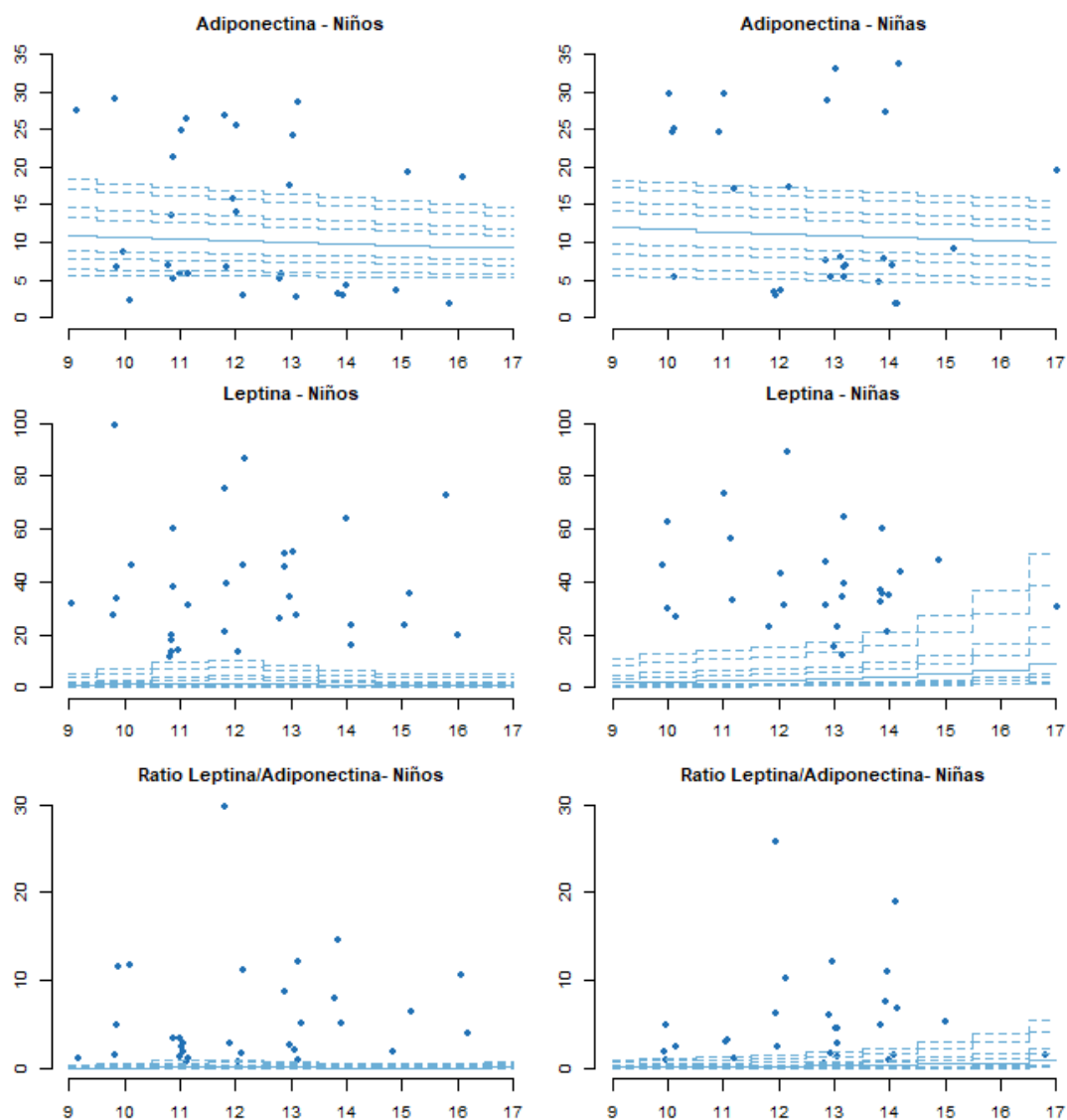
La figura 37 muestra la distribución de las concentraciones de adiponectina, leptina y de la ratio de ambos parámetros (L/A) para los 60 participantes observando una amplia variabilidad en los niveles de adiponectina.

Figura 37. Distribución de los valores de adiponectina, leptina y de la ratio L/A.



En la Figura 38 se muestra la distribución de las adipoquinas respecto a los valores de referencia en las poblaciones según edad y sexo. Podemos observar que la mayoría de los valores de leptina y de la ratio L/A se sitúan por encima del p50. En cuanto a la adiponectina destacan valores extremos tanto por encima del p50 o como por debajo.

Figura 38. Niveles de adiponectina, leptina y de la ratio leptina/adiponectina según edad y sexo.



(El eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas los valores de adipoquinas. La línea continua representa el p50, y la línea discontinua los percentiles 2,5, 5, 15, 25, 75, 85, 95 y 97,5 de la población de referencia)

5.1.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS

5.1.3.1. PRESIONES ARTERIALES CLÍNICAS

A continuación, en la tabla 8 se resumen los valores de presión arterial clínica definidos según edad, sexo y percentil de talla utilizando los valores de referencia (cita). También se incluyen los valores de FC.

Podemos observar que hasta un 21,7% de los pacientes incluidos presentan cifras elevadas de PA, presentado un 18,7% PA normal-alta y un 5% HTA. La mayoría de estos pacientes presenta elevación de la PAS, y solo el 1.7% de los niños estudiados presenta elevación de la PAD.

Tabla 8. Descripción de las variables de presión arterial y frecuencia cardíaca clínica.

	Total
Total	60 (100%)
PAS (mmHg)	
Media (DT)	112,3 (9,51)
Mediana (Mín.-Máx.)	113,2 (92,3-133,3)
<=p90	47 (78,3%)
p90-p95	11 (18,3%)
>p95	2 (3,3%)
PAD (mmHg)	
Media (DT)	64,9 (8,86)
Mediana (Mín.-Máx.)	64,0 (52,0-88,3)
<=p90	58 (96,7%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	1 (1,7%)
Clasificación PA clínica	
Normal	47 (78,3%)
Normal-Alta	10 (16,7%)
Hipertensión	3 (5,0%)
FC clínica	
Media (DT)	82,2 (12,4)
Mediana (Mín.-Máx.)	81,3 (57,7-122,3)
PP clínica	
Media (DT)	47,3 (9,78)
Mediana (Mín.-Máx.)	46,0 (30,3-71,7)

(DT: desviaciones estándar; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, FC: frecuencia cardíaca)

En la figura 39 se muestran los valores de PAS y PAD de cada uno de los 60 participantes del estudio. Cada barra indica la PAS en su extremo superior y la PAD en su extremo inferior, con la distancia entre estos dos puntos representando la PP. Las barras están codificadas por colores para reflejar diferentes estados de presión arterial: las barras verdes indican sujetos normotensos, las amarillas señalan a aquellos con PA normal alta, y las rojas identifican a los individuos con HTA. De los participantes, 10 sujetos (16,7%) presentan una PA normal alta y solo 3 sujetos (5%) tienen HTA, lo que proporciona una visualización de las variaciones en la PA.

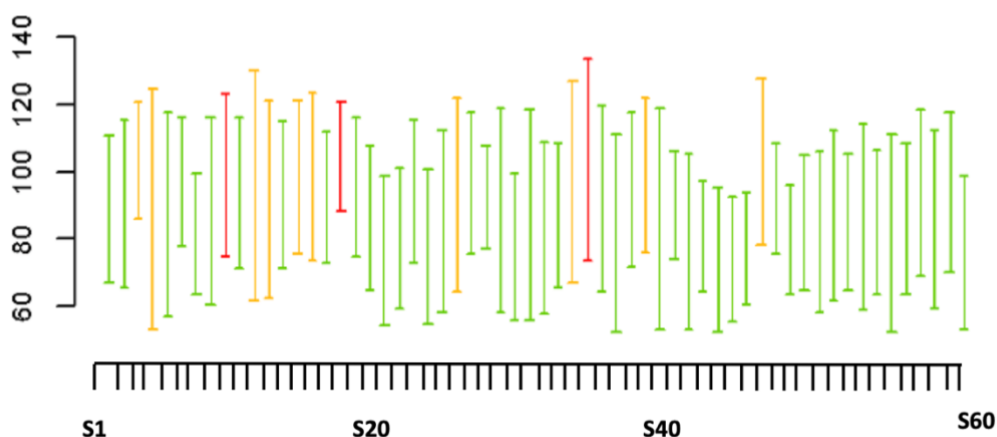
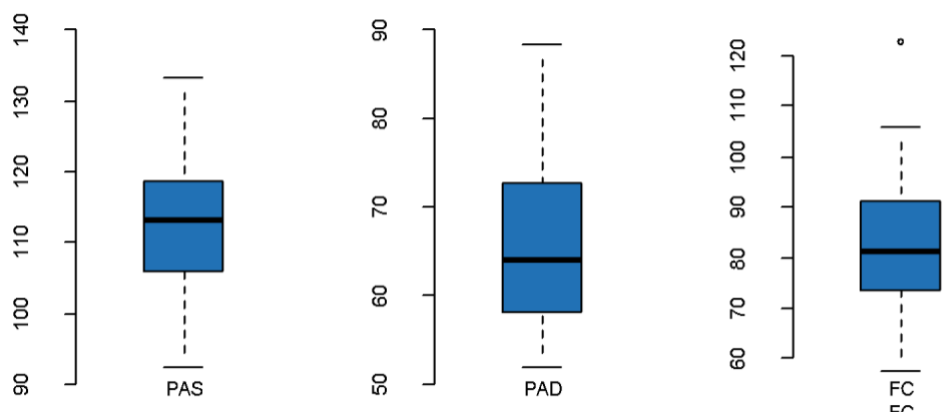


Figura 39. Valores de PAS y PAD clínica en todos los sujetos de la muestra. En el eje de ordenadas se muestran los valores de PAS y PAD clínica y en el eje de abscisas se muestra una marca para cada uno de los sujetos del estudio (S1-S60). En verde PA clínica normal; en naranja normal-alta; en rojo hipertensión.

La distribución de la PA clínica se muestra en la figura 40, donde se puede objetivar una mayor dispersión de los datos de la PAD con valores más extremos que la PAS.

Figura 40. Distribución de la PAS, PAD y FC clínica.



5.1.3.2. PRESIONES ARTERIALES AMBULATORIAS

De todos los niños a los que se realizó monitorización ambulatoria de PA, siete de ellos presentaban cifras de elevadas de PA compatibles con HTA según las guías publicadas tal y como muestra la tabla 9. En cuanto a la PAS podemos observar que hay discrepancias en el diagnóstico si se comparan los valores en función de la edad y el sexo, situación en la que 1 paciente presentaría HTA, o en función de la talla y el sexo, situación en la que 2 pacientes presentarían

HTA. Con el resto de medidas no observamos tal diferencia. Durante el periodo de día ningún paciente presenta elevación de la PAD.

Tabla 9. Descripción de presión arterial y frecuencia cardiaca ambulatoria.

	Total
Total	60 (100%)
PAS ambulatoria diurna	
Media (DT)	117,1 (8,9)
Mediana (Mín.-Máx.)	116 (99-137)
Según edad y sexo	
<=p90	57 (95,0%)
p90-p95	2 (3,3%)
>p95	1 (1,7%)
Según talla y sexo	
<=p90	53 (88,3%)
p90-p95	5 (8,3%)
>p95	2 (3,3%)
PAD ambulatoria diurna	
Media (DT)	66,5 (5,8)
Mediana (Mín.-Máx.)	67 (53-81)
Según edad y sexo	
<=p90	59 (98,3%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	0 (0,0%)
Según talla y sexo	
<=p90	59 (98,3%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	0 (0,0%)
PAS ambulatoria nocturna	
Media (DT)	108,7 (8,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	108 (95-132)
Según edad y sexo	
<=p90	49 (81,7%)
p90-p95	3 (5,0%)
>p95	8 (13,3%)
PAD ambulatoria nocturna	

Media (DT)	57,5 (5,4)
Mediana (Mín.-Máx.)	56 (48-71)
Según edad y sexo	
<=p90	53 (88,3%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	6 (10,0%)
PAS ambulatoria 24h	
Media (DT)	113,5 (7,9)
Mediana (Mín.-Máx.)	112 (99-129)
Según edad y sexo	
<=p90	54 (90,0%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	5 (8,3%)
PAD ambulatoria 24h	
Media (DT)	62,7 (5,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	63 (52-74)
Según edad y sexo	
<=p90	59 (98,3%)
p90-p95	1 (1,7%)
>p95	0 (0,0%)
FC 24h	
Media (DT)	80,0 (7,4)
Mediana (Mín.-Máx.)	79 (68-105)
FC diurna	
Media (DT)	83,7 (8,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	84 (68-111)
FC nocturna	
Media (DT)	74,7 (8,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	74 (59-98)

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca)

La Figura 41 muestra las mediciones de PAS ambulatoria que cada uno de los sujetos incluidos en el estudio en un período de 24 horas, diferenciando los valores diurnos, nocturnos y el promedio diario. Los triángulos ascendentes representan la PAS diurna, los triángulos descendentes la PAS nocturna, y los puntos azul oscuro la media de 24 horas.

El gráfico permite visualizar la variabilidad de la PAS a lo largo del día. Se observa que algunos pacientes no presentan el descenso nocturno esperado. En particular, 6 pacientes mantienen cifras prácticamente constantes durante las 24 horas, sin producirse un descenso durante la noche (Figura 41).

El mismo efecto puede observarse en los valores de PAD, en el que 5 pacientes presentan valores de PAD muy similares donde todo el día (Figura 42).

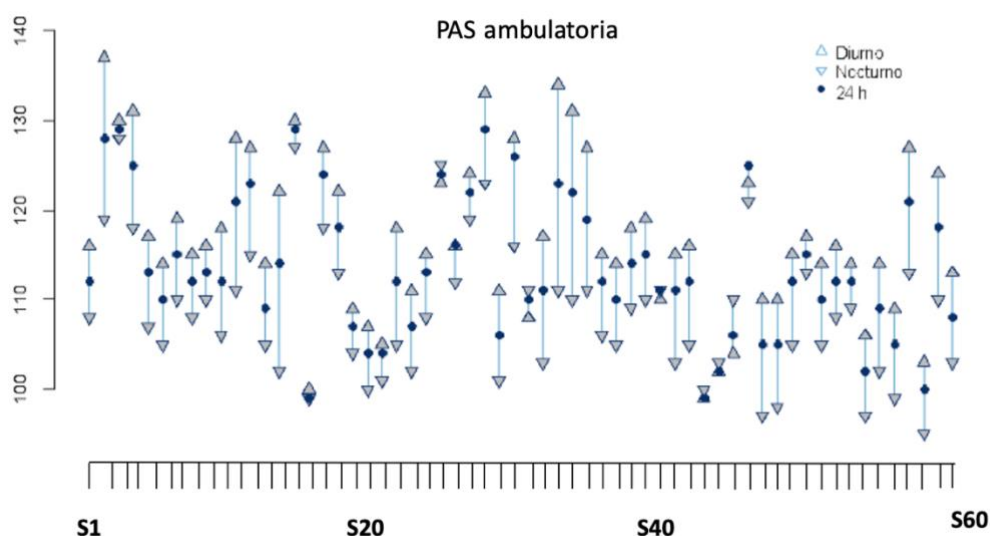


Figura 41. Valores de PAS ambulatoria todos los sujetos de la muestra. En el eje de ordenadas se muestran los valores de PAS ambulatoria, representadas con un triángulo hacia arriba la PAS día, triángulo hacia abajo la PAS noche y con un punto azul oscuro la PAS de 24 h. En el eje de abscisas se muestra una marca para cada uno de los sujetos del estudio (S1-S60).

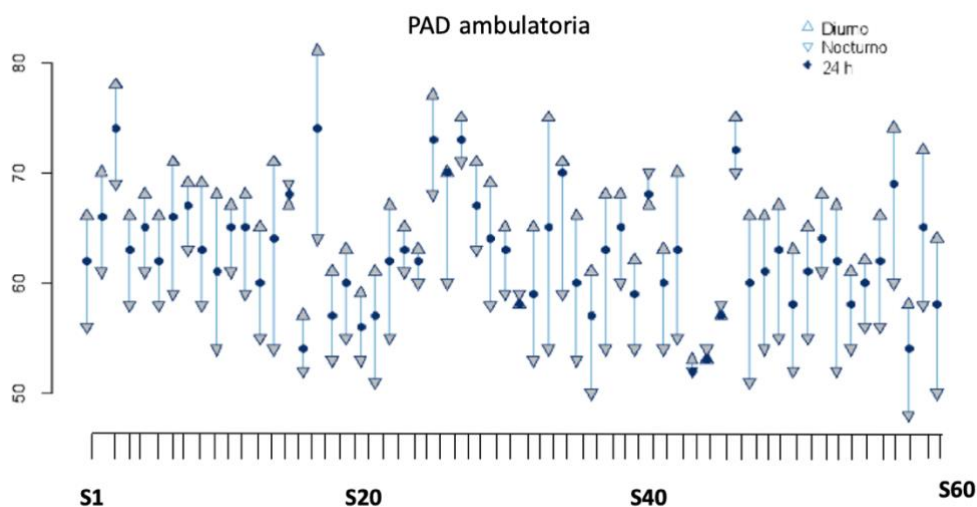
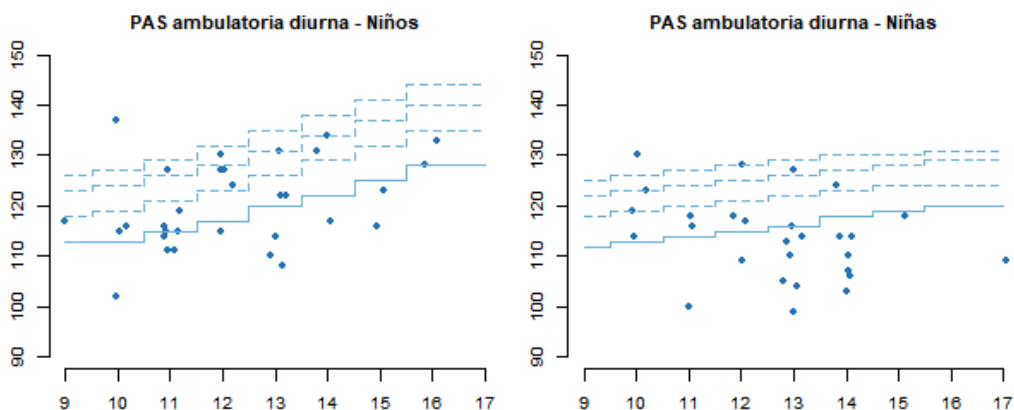
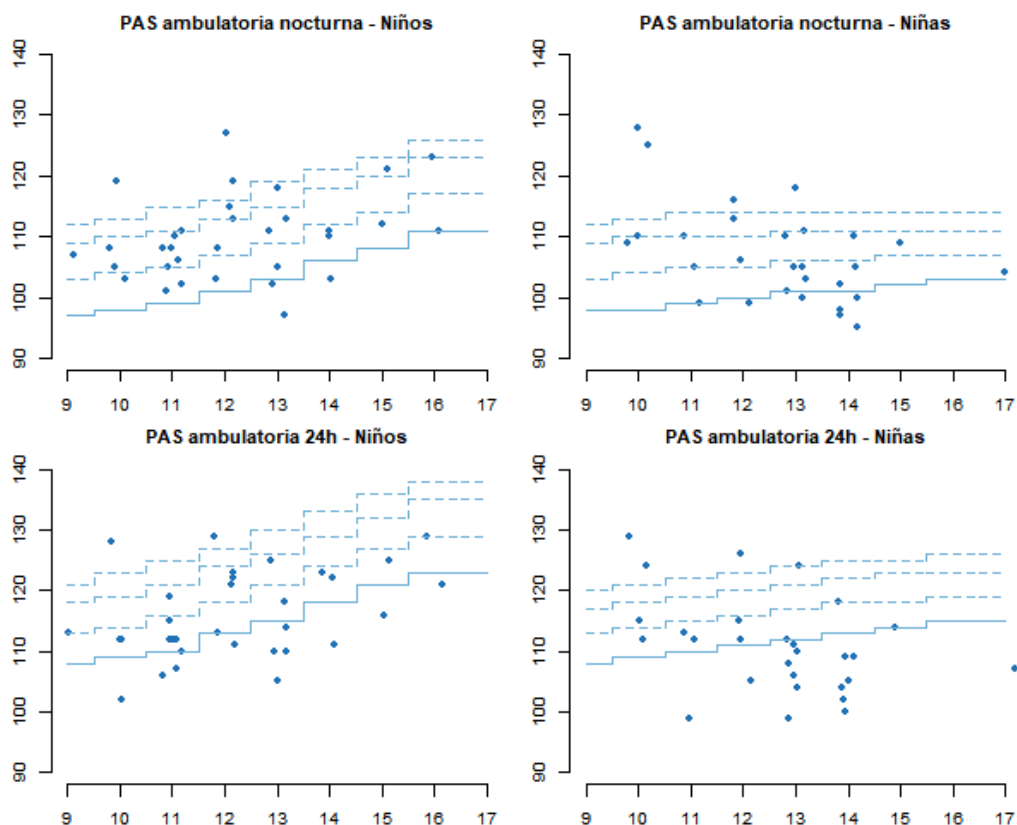


Figura 42. Valores de PAD ambulatoria todos los sujetos de la muestra. En el eje de ordenadas se muestran los valores de PAD ambulatoria, representadas con un triángulo hacia arriba la PAS día, triángulo hacia abajo la PAD noche y con un punto azul oscuro la PAD de 24 h. En el eje de abscisas se muestra una marca para cada uno de los sujetos del estudio (S1-S60).

Las Figuras 43 y 44 muestran la distribución de los valores observados de PAS y PAD ambulatoria en función del sexo y edad del participante, incluyendo los valores de referencia de la población de ese sexo y edad.

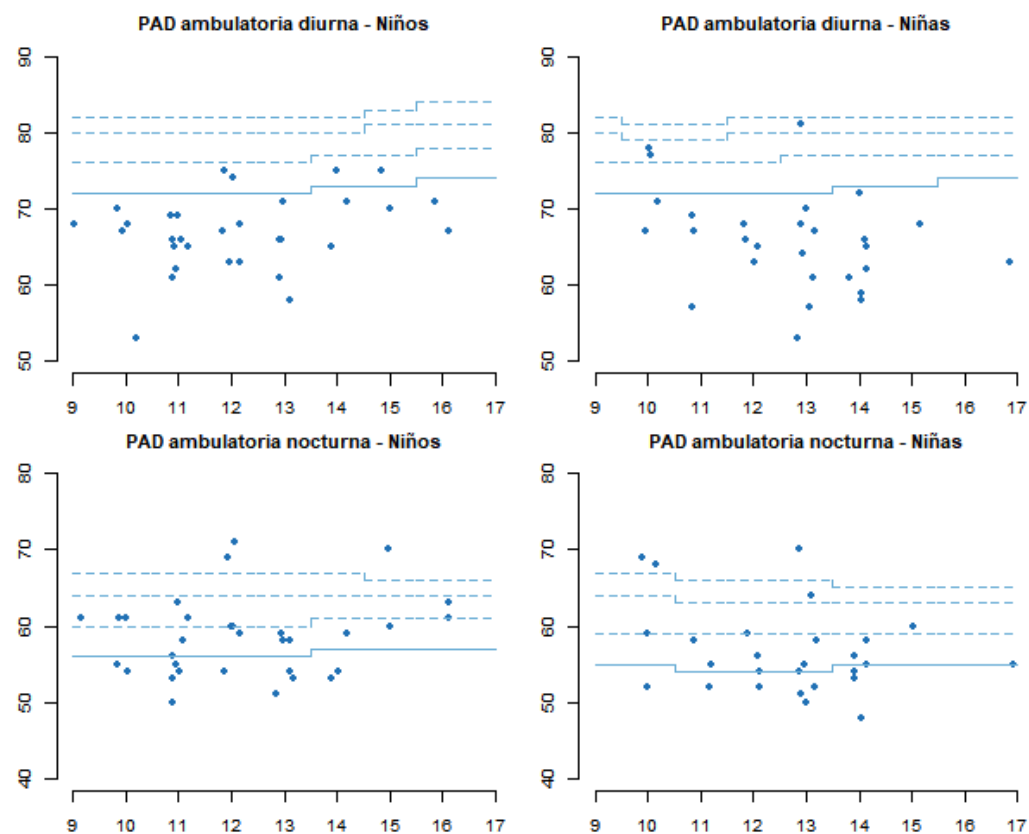
Figura 43. Valores de PAS ambulatoria según edad y sexo.

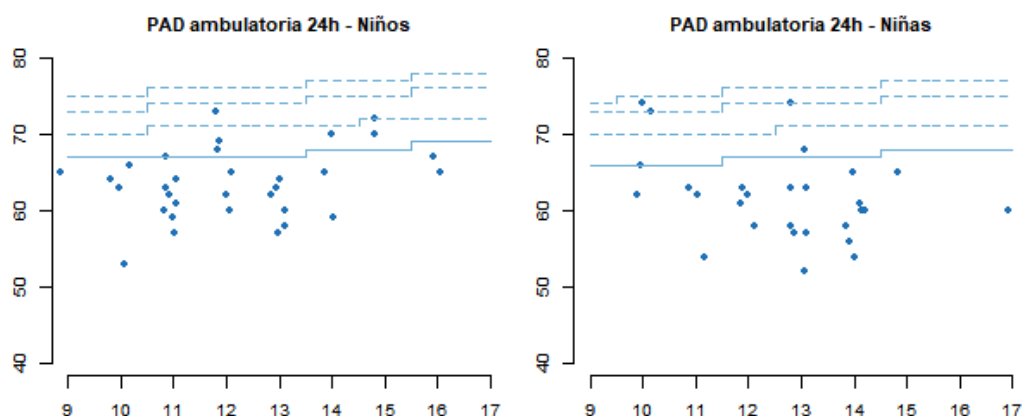




(El eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas los valores de PAS ambulatoria. La línea continua representa el p50, y la línea discontinua los percentiles 75, 90, 95 de la población de referencia)

Figura 44. Valores de PAD ambulatoria según edad y sexo.





(El eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas los valores de PAD ambulatoria. La línea continua representa el p50, y la línea discontinua los percentiles 75, 90, 95 de la población de referencia)

A modo de resumen, la **Tabla 10** muestra la clasificación de este grupo de pacientes en función de sus niveles de PA ambulatoria según los valores de referencia(336)). De los 60 sujetos evaluados, 51 pacientes (85%) presentaron presión arterial ambulatoria normal, mientras que 9 pacientes (15%) fueron diagnosticados con hipertensión ambulatoria. Dentro de este grupo 7 pacientes también presentaban PA clínica elevada, cumpliendo criterios de HTA. Por otro lado, 2 pacientes tenían valores normales de PA clínica, correspondiendo una HTA enmascarada.

En cuanto a los 51 pacientes con PA ambulatoria normal, 6 de ellos mostraron cifras elevadas de PA clínica, cumpliendo criterios de HTA de bata blanca.

Tabla 10. Clasificación de los pacientes en función de los valores de presión arterial clínica y ambulatoria

PA CLÍNICA	PA AMBULATORIA						Total	Clasificación
	Diurna		Nocturna		24h			
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD		
<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	41 (68%)	Normal
p>95	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	<=p90	6 (10%)	HTA bata blanca
P 90-95	p90-p95	<=p90	>p95	>p95	>p95	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P<90	>p95	<=p90	>p95	<=p90	>p95	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P<90	<=p90	<=p90	>p95	>p95	<=p90	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P<90	<=p90	<=p90	>p95	<=p90	>p95	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P90-95	<=p90	<=p90	>p95	>p95	>p95	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P90-95	<=p90	<=p90	>p95	>p95	>p95	p90-p95	1 (1,7%)	HTA enmascarada
P<90	<=p90	<=p90	<=p90	>p95	<=p90	<=p90	1 (1,7%)	HTA enmascarada
p>95	<=p90	p90-p95	>p95	p90-p95	p90-p95	<=p90	1 (1,7%)	HTA clínica y ambulatoria
P>95	<=p90	<=p90	p90-p95	>p95	<=p90	<=p90	1 (1,7%)	HTA clínica y ambulatoria

(El color verde corresponde a los valores normales, el color verde más oscuro a presiones normales-altas y el color rojo las presiones consideradas como HTA,. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica)

5.1.3.3. PRESIONES ARTERIALES CENTRALES

Se realizó la medición de presiones centrales mediante tonometría y los valores se muestran en la tabla 11. Para clasificar la PAS central se ha tomado como referencia los valores establecidos por Elmenhorst et al (329) Haga clic o pulse aquí para escribir texto.. La PA central se ha clasificado según el percentil 75 de la muestra analizada, considerando patológico aquellos pacientes con valores por encima de p75.

La figura 45 muestra la PA central de los pacientes incluidos en el estudio, junto con los valores de referencia de la población según edad y sexo (percentiles 3, 10, 25, 75, 90, 95 y 97 con líneas discontinuas y percentil 50 con línea continua).

Tabla 11. Descripción de presión arterial central (PASc: presión arterial sistólica central, PADc: presión arterial diastólica central, PPc: presión de pulso central)

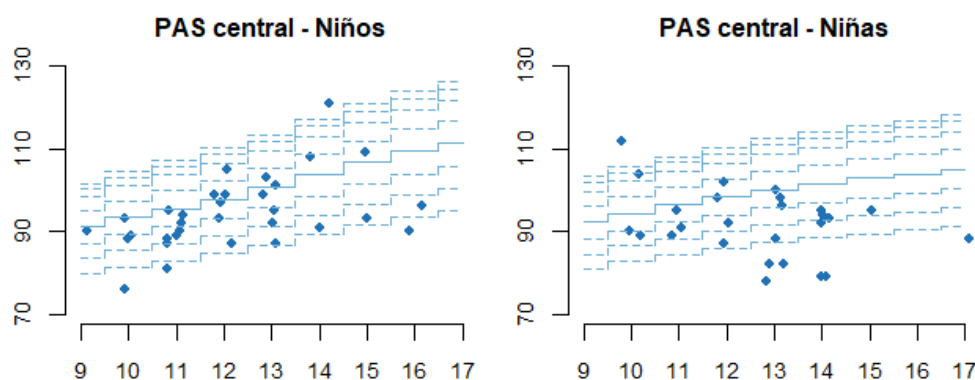
	Total
PAS c (n=58)	
Media (DT)	93,2 (8,4)
Mediana (Mín.-Máx.)	93 (76-121)
p75-p90	1 (1,7%)

p90-p95	1 (1,7%)
p95-p97	0 (0,0%)
>p97	2 (3,4%)
PAD c (n=58)	
Media (DT)	65,8 (8,7)
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (42-88)
PP c (n=58)	
Media (DT)	27,4 (6,9)
Mediana (Mín.-Máx.)	27 (14-48)
PP c ≤ 30	43 (74,1%)
PP c > 30	15 (25,9%)

(DT: desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PPc: presión de pulso central)

Al comparar los valores de la muestra estudiada con la población de referencia (329) observamos cifras más bajas de PAS central en los pacientes estudiados siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estas discrepancias se muestran en la Figura 45.

Figura 45. Presión sistólica central según edad y sexo.



(El eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas los valores de PAD ambulatoria. La línea continua representa el p50, y la línea discontinua los percentiles 3, 10, 25, 75, 90, 95 y 97)

5.1.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL

La medición de la rigidez arterial se realizó mediante tonometría. En la Tabla 12 se muestra la distribución respecto a los percentiles de la población de referencia según edad y sexo de la velocidad de onda de pulso, del Índice de aumento (Aix%)(338)(334).

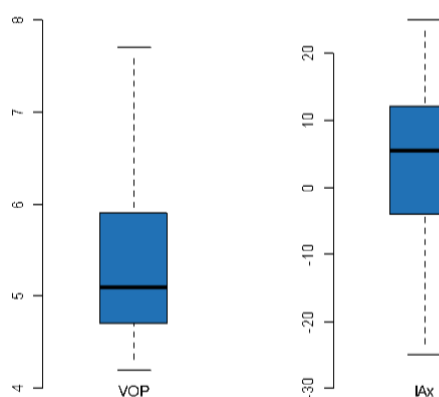
Tabla 12. Descripción de las variables de rigidez arterial

	Total
Total	60 (100%)
VOP (n=58)	
Media (DT)	5,35 (0,84)
Mediana (Mín.-Máx.)	5,1 (4,2-7,7)
p75-p90	10 (17,2%)
p90-p95	5 (8,6%)
>p95	12 (20,7%)
Z-Score VOP (n=38)	
Media (DT)	0,62 (0,86)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,3 (0,2-4,8)
Aix (%) (n=58)	
Media (DT)	3,38 (12,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	6 (-25-25)
p75-p90	6 (10,3%)
p90-p97	3 (5,2%)
>p97	4 (6,9%)
Aix75 (%) (n=45)	
Media (DT)	2,64 (12,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	6 (-25-25)

(DT : desviación estándar, VOP: velocidad de onda de pulso, Aix :índice de aumento de la presión arterial central)

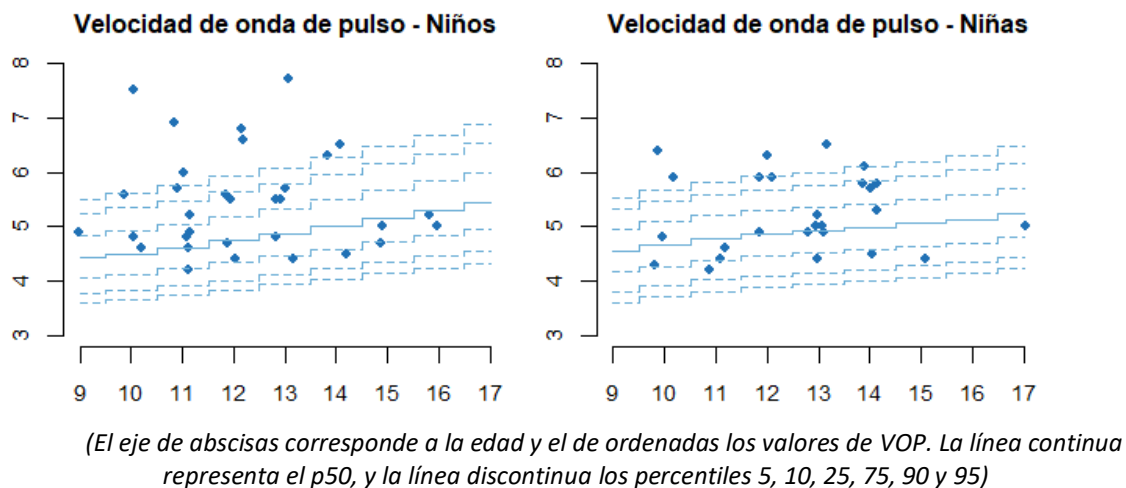
La distribución de los valores obtenidos en el análisis de rigidez arterial se muestra en la figura 46.

Figura 46. Distribución de las mediciones de rigidez arterial



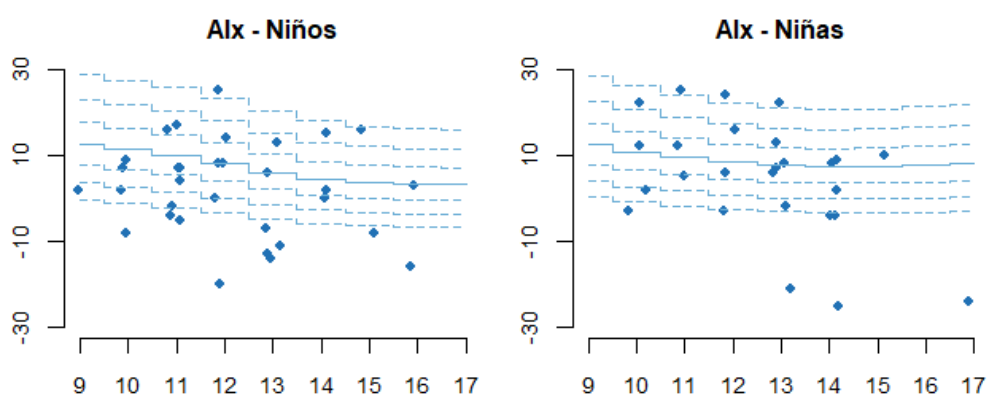
En la figura 47 podemos ver la disposición de los valores de VOP en función de la edad y el sexo y en comparación con la población de referencia, donde destacan valores significativamente mayores en la muestra estudiada.

Figura 47. Velocidad de onda de pulso según edad y sexo.



En la figura 48 se muestra la categorización de los valores del índice de aumento (Aix) observados respecto a los valores de referencia de la población según edad y sexo(331).

Figura 48. Índices de aumento de la presión arterial central según edad y sexo.



5.2. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO

5.2.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Las características de la muestra en el momento en el que se realizaron las exploraciones, divididos por sexos se recogen en la Tabla 13. No existen diferencias en cuanto a la edad en ambos sexos. Sí podemos comprobar

diferencias significativas en el estadio puberal, resultados esperados por otra parte dado que se define de forma diferente según el sexo del paciente.

Destacamos que no hay diferencias en las variables perinatales.

En cuanto a las variables antropométricas se observa un aumento del índice cintura/cadera en los varones respecto a mujeres ($p = >0,001$). También se puede objetivar un mayor perímetro de cintura en los niños y un aumento de porcentaje de masa grasa en las niñas aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas ($p = 0,061$ y $p = 0,094$ respectivamente).

Tabla 13. Comparación de características demográficas, perinatales y antropométricas según sexo.

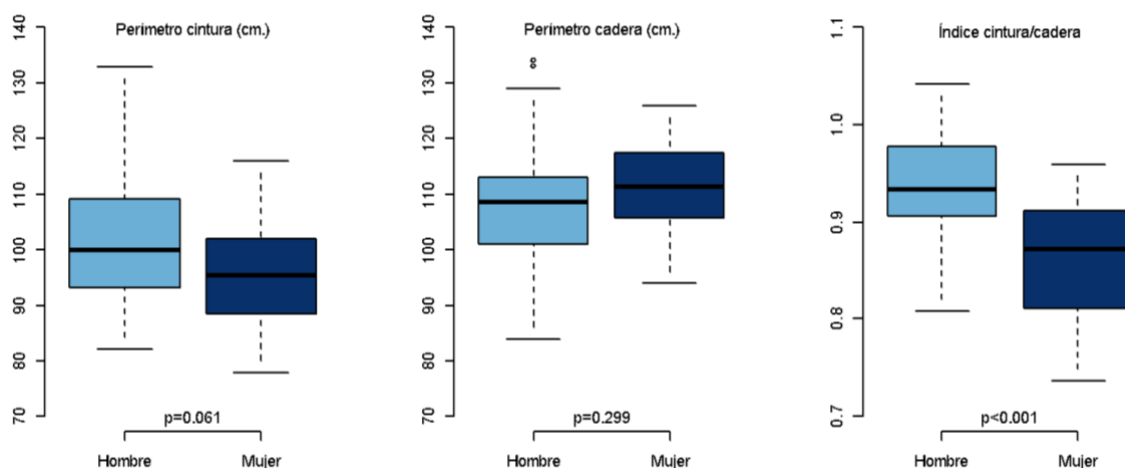
	Niños	Niñas	p-valor
Total	32 (100%)	28 (100%)	
Variables demográficas			
Edad			0,247
Media (DT)	12,2 (1,79)	12,7 (1,68)	
Mediana (Mín.-Máx.)	12 (9-16)	13 (10-17)	
Estadio puberal			0,001
Pre-puberal	19 (59,4%)	4 (14,3%)	
Puberal	11 (34,4%)	15 (53,6%)	
Post-puberal	2 (6,3%)	9 (32,1%)	
Variables perinatales			
Peso al nacimiento (kg.)			0,922
Media (DT)	3,40 (0,49)	3,41 (0,56)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3,30 (2,45-5,00)	3,32 (2,20-4,50)	
Lactancia			0,931
Artificial	17 (53,1%)	17 (60,0%)	
Materna exclusiva 1m	4 (12,5%)	3 (10,7%)	
Materna exclusiva 2m	11 (34,4%)	8 (28,6%)	
Variables antropométricas			
Perímetro de cintura (cm.)			0,061
Media (DT)	101,2 (11,9)	95,8 (9,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	100 (82-133)	95 (78-116)	
Perímetro de cadera (cm.)			0,299
Media (DT)	108,2 (11,4)	110,9 (8,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	109 (84-134)	112 (94-126)	
Índice cintura-cadera			<0,001

Media (DT)	0,94 (0,06)	0,86 (0,07)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,93 (0,81-1,04)	0,87 (0,74-0,96)	
Masa grasa (%)			0,094
Media (DT)	38,5 (10,4)	41,8 (3,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	36,1 (19,3-69,3)	42,5 (34,6-48,1)	
Masa muscular (%)			0,196
Media (DT)	48,5 (12,1)	45,2 (6,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	45,7 (29,6-72,3)	45,9 (31,1-58,7)	
Índice de masa corporal			0,546
Media (DT)	31,0 (5,12)	30,3 (3,47)	
Mediana (Mín.-Máx.)	30,0 (22,4-45,2)	30,1 (23,5-38,5)	
Z-Score			0,149
Media (DT)	2,25 (0,33)	2,13 (0,33)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,25 (1,64-2,97)	2,09 (1,54-2,92)	
Clasificación sobrepeso			0,409
Sobrepeso	8 (25,0%)	10 (35,7%)	
Obesidad	24 (75,0%)	18 (64,3%)	

(DT : desviación estándar, materna exclusiva 1 m: lactancia materna exclusivamente durante un mes, materna exclusiva 2 m : lactancia materna exclusivamente durante al menos 2 meses)

Como se ha comentado previamente en el siguiente diagrama (figura 49) se comprueba el aumento del índice cintura-cadera en los niños respecto al de las niñas (p -valor $< 0,001$). No se observan tales diferencias en los perímetros de cintura y cadera por separado.

Figura 49. Diferencias en el perímetro de cintura, cadera e índice cintura / cadera según sexo.



5.2.2. VARIABLES ANALÍTICAS

5.2.2.1. VARIABLES METABÓLICAS

Al valorar las determinaciones analíticas realizadas a los sujetos observamos un aumento de la concentración de colesterol total en niños comparado con las niñas ($p = 0,019$), y de triglicéridos aunque esta diferencia no llega a ser significativa ($p = 0,095$). No se han comprobado diferencias en el resto de las variables analizadas tal y como muestra la Tabla 14.

Tabla 14. Comparación de características metabólicas según sexo.

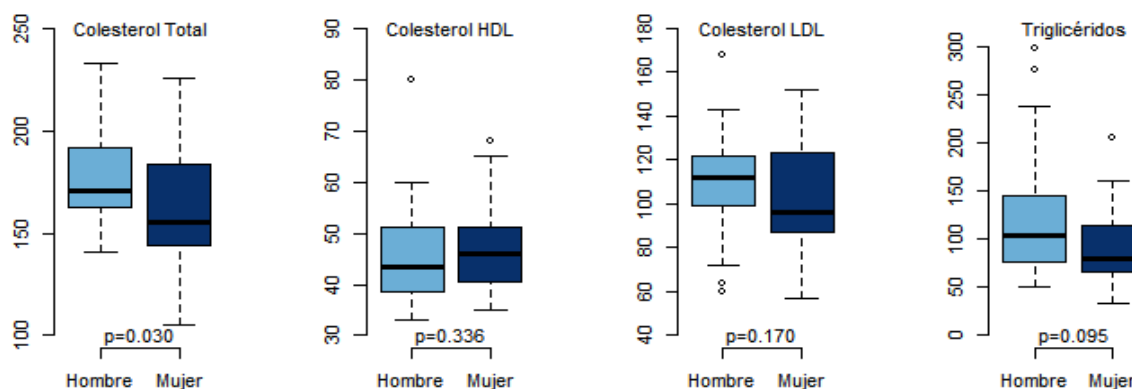
	Niños	Niñas	p-valor
Total	32 (100%)	28 (100%)	
Ácido úrico (mg/dl)			0,692
Media (DT)	5,28 (1,13)	5,16 (1,16)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,0 (3,6-7,5)	5,1 (2,8-8,9)	
<4,8	13 (40,6%)	10 (35,7%)	
4,8-5,9	10 (31,3%)	12 (42,9%)	
>=6,0	9 (28,1%)	6 (21,4%)	
Colesterol total (mg/dl)			0,030
Media (DT)	177,9 (24,2)	162,9 (27,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	171 (141-233)	156 (105-226)	
<=p90	24 (75,0%)	23 (82,1%)	
p90-p95	3 (9,4%)	2 (7,1%)	
>p95	5 (15,6%)	3 (10,7%)	
Colesterol HDL (mg/dl)			0,336
Media (DT)	45,3 (9,7)	47,0 (8,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44 (33-80)	46 (35-68)	
>=p10	25 (78,1%)	21 (75,0%)	
p5-p10	3 (9,4%)	5 (17,9%)	
<=p5	4 (12,5%)	2 (7,1%)	
Colesterol LDL (mg/dl)			0,170
Media (DT)	110,2 (22,2)	102,0 (23,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	112 (60-168)	97 (57-152)	
<=p90	25 (78,1%)	22 (78,6%)	
p90-p95	4 (12,5%)	4 (14,3%)	
>p95	3 (9,4%)	2 (7,1%)	
Triglicéridos (mg/dl)			0,095
Media (DT)	119,5 (62,2)	92,3 (38,2)	

Mediana (Mín.-Máx.)	105 (50-299)	81 (34-206)	
<=p90	14 (43,8%)	19 (67,9%)	
p90-p95	7 (21,9%)	4 (14,3%)	
>p95	11 (34,4%)	5 (17,9%)	
Glucemia (mg/dl)			0,811
Media (DT)	88,5 (7,2)	90,1 (13,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	88 (76-106)	89 (71-142)	
Normal <110	32 (100,0%)	26 (92,9%)	
Prediabetes 110-125	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
Diabetes >=126	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
Insulina basal			0,387
Media (DT)	15,02 (7,66)	16,67 (6,83)	
Mediana (Mín.-Máx.)	15,2 (3,0-32,7)	16,2 (2,4-30,2)	
Normal	21 (65,6%)	21 (75,0%)	
Alterado	11 (34,4%)	7 (25,0%)	
Índice HOMA			0,310
Media (DT)	3,32 (1,79)	3,82 (2,03)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3,22 (0,64-8,55)	3,44 (0,44-10,58)	

(DT : desviación estándar, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL; lipoproteínas de baja densidad, HOMA: Índice de evaluación de modelo homeostático)

En la figura 50 se muestran las diferencias comentadas entre ambos sexos en el perfil lipídico de los pacientes estudiados. Destacan los valores más elevados de colesterol en niños, diferencias estadísticamente significativamente como se puede ver en la figura, y en los niveles de triglicéridos (aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística).

Figura 50. Diferencias en el perfil lipídico según sexo.



5.2.2.2. ADIPOQUINAS Y VARIABLES INFLAMATORIAS

En la tabla 15 podemos comprobar que no existen diferencias en cuanto a las adipoquinas ni en las variables inflamatorias analizadas en niños y niñas.

Tabla 15. Comparación de características metabólicas según sexo.

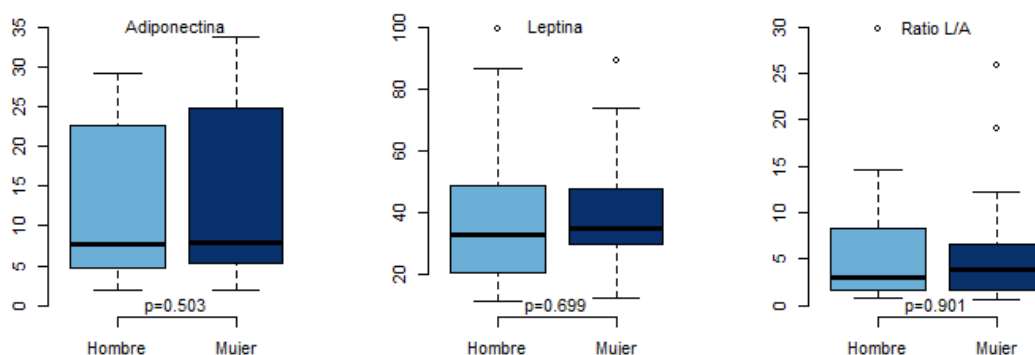
	Niños	Niñas	p-valor
Adiponectina (ng/ml)			0,503
Media (DT)	12,9 (9,65)	14,2 (10,98)	
Mediana (Mín.-Máx.)	7,8 (1,9-29,1)	7,9 (1,9-33,7)	
<=p5	13 (40,6%)	9 (32,1%)	
p5-p15	3 (9,4%)	4 (14,3%)	
p15-p25	1 (3,1%)	2 (7,1%)	
Leptina (ng/mL)			0,699
Media (DT)	38,0 (22,4)	40,1 (17,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	32,8 (11,2-99,2)	25,1 (12,2-89,1)	
<=p85	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p85-p95	0 (0,0%)	2 (7,1%)	
>p95	32 (100,0%)	26 (92,9%)	
Ratio L/A			0,901
Media (DT)	5,56 (5,99)	5,56 (5,76)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3,1 (0,8-29,7)	3,9 (0,7-25,8)	
p75-p85	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
p85-p95	0 (0,0%)	3 (10,7%)	
>p95	32 (100,0%)	23 (82,1%)	
MCP-1 (pg/ml)			0,132
Media (DT)	154,7 (61,3)	124,2 (45,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	140 (45-305)	121 (52-215)	
IL-6 (pg/ml)			0,315
Media (DT)	0,83 (0,91)	0,81 (1,18)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,53 (0,00-4,09)	0,32 (0,00-4,95)	

(DT : desviación estándar, Ratio L/A: ratio leptina /adiponectina, MCP- 1: proteína quimiotáctica de monocitos, IL-6:interleukina 6)

En la figura 51 se muestra la distribución de los valores de adipoquinas en ambos sexos. No se detectan diferencias significativas, pero cabe resaltar la disparidad de los valores de adiponectina, ya que en una gran parte de los

pacientes analizados se detectan valores extremos muy altos o muy bajos. No existe esta discrepancia en los valores de leptina ni de la ratio L/A.

Figura 51. Diferencias en los valores de adipoquinas según sexo



5.2.3. VARIABLES HEMODINÁMICAS

5.2.3.1. PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA

En la tabla 16 se recogen los valores de PA según el sexo de los pacientes. Como se puede comprobar, tanto la PAS como la PAD es mayor en los niños ($p=0,043$ y $p=0,012$ respectivamente). En el resto de las variables hemodinámicas no encontramos diferencias.

Tabla 16. Comparación de características de PA clínica según sexo.

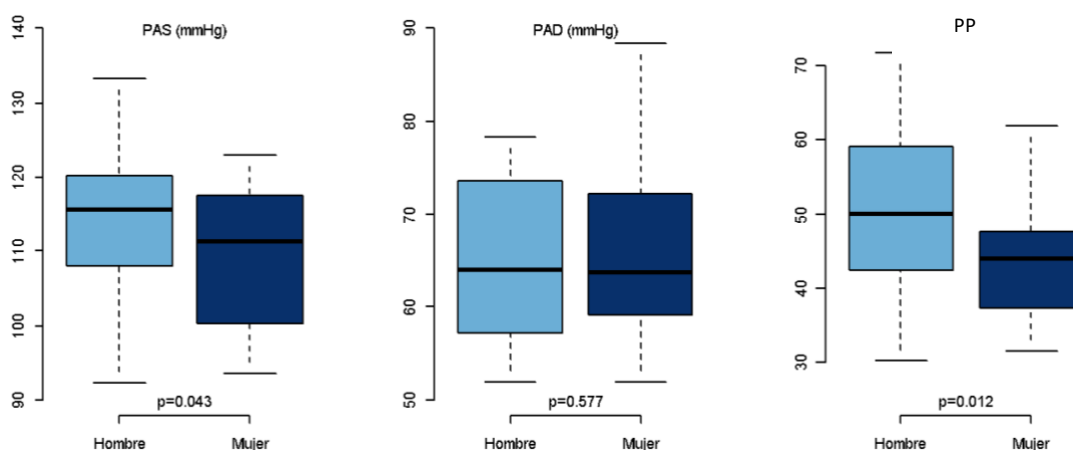
	Niños	Niñas	p-valor
Total	32 (100%)	28 (100%)	
PAS (mmHg)			0,043
Media (DT)	114,6 (9,3)	109,6 (9,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	116 (92-133)	111 (94-123)	
$\leq p90$	24 (75,0%)	23 (82,1%)	
p90-p95	7 (21,9%)	4 (14,3%)	
$> p95$	1 (3,1%)	1 (3,6%)	
PAD (mmHg)			0,577
Media (DT)	64,3 (8,44)	65,6 (9,43)	
Mediana (Mín.-Máx.)	64,2 (52,0-78,3)	63,8 (52,0-88,3)	
$\leq p90$	32 (100,0%)	26 (92,9%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
$> p95$	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
PP clínica			0,012
Media (DT)	50,3 (10,18)	44,0 (8,27)	

Mediana (Mín.-Máx.)	50,2 (30,3-71,7)	44,2 (31,7-62,0)	
Clasificación PA clínica			0,477
Normal	24 (75,0%)	23 (82,1%)	
Normal-Alta	7 (21,9%)	3 (10,7%)	
Hipertensión	1 (3,1%)	2 (7,1%)	
FC clínica			0,473
Media (DT)	81,1 (11,9)	83,4 (13,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	80,8 (57,7-104,3)	81,7 (63,0-122,3)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, FC: frecuencia cardíaca)

En la figura 52 se expone la distribución de los valores de las mediciones de PA clínica. Podemos comprobar la presencia de unos niveles de PAS y PP mayores en los niños, siendo ambas diferencias significativas.

Figura 52. Diferencias en la PAS, PAD clínicas y PP clínica según sexo.



(PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso)

5.2.3.2. PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA

Así mismo, en la tabla 17 se presentan los valores presión arterial ambulatoria divididos por sexo. Se puede comprobar como los niños presentan valores de PAS más elevados durante el periodo de día y durante el periodo de medición de las 24 horas completas respecto a las niñas ($p=0,008$ y $0,013$, respectivamente). También podemos observar valores aumentados de la PAD durante el periodo de noche en niños, aunque esta diferencia no llega a ser significativa ($p=0,079$).

Tabla 17. Comparación de características de PA ambulatoria según sexo.

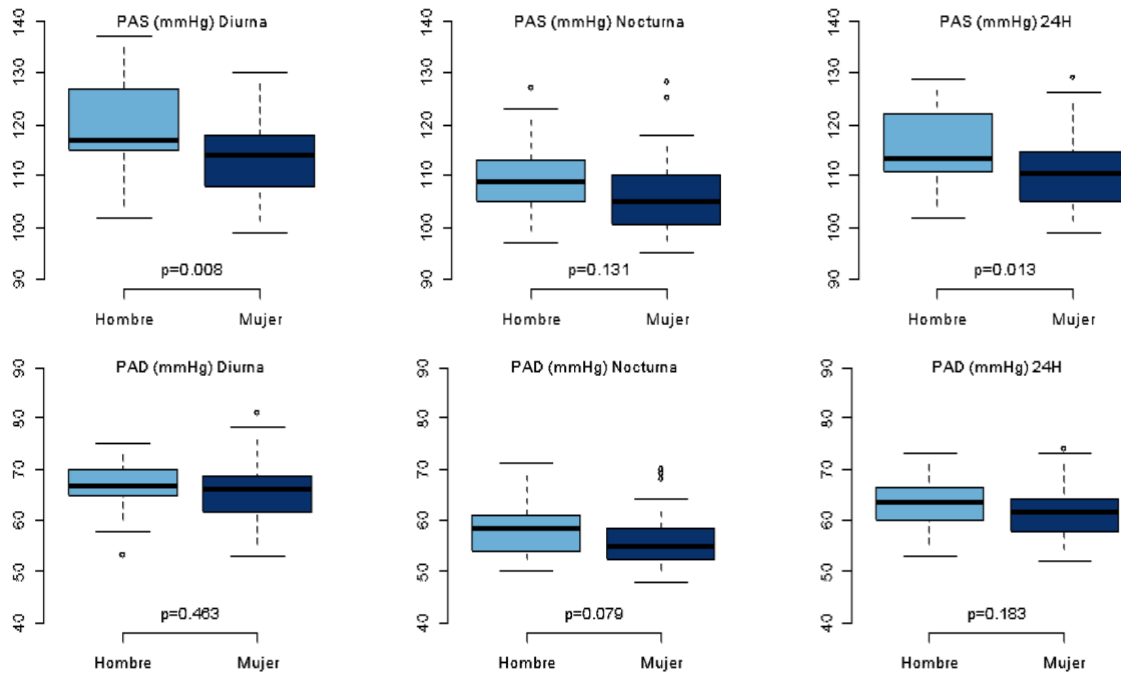
	Niños	Niñas	p-valor
Total	32 (100%)	28 (100%)	
PAS ambulatoria diurna			0,005
Media (DT)	120,1 (8,49)	113,8 (8,19)	
Mediana (Mín.-Máx.)	117 (102-137)	114 (99-130)	
<=p50	28 (87,5%)	25 (89,3%)	
p50-p75	4 (12,5%)	0 (0,0%)	
p75-p90	0 (0,0%)	2 (7,1%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
>p95	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PAS ambulatoria nocturna			0,131
Media (DT)	109,8 (6,95)	106,9 (7,97)	
Mediana (Mín.-Máx.)	109 (97-127)	105 (95-128)	
<=p50	4 (12,5%)	8 (28,6%)	
p50-p75	9 (28,1%)	7 (25,0%)	
p75-p90	13 (40,6%)	8 (28,6%)	
p90-p95	3 (9,4%)	1 (3,6%)	
>p95	3 (9,4%)	4 (14,3%)	
PAS ambulatoria 24h			0,013
Media (DT)	115,9 (7,26)	110,9 (7,94)	
Mediana (Mín.-Máx.)	114 (102-129)	111 (99-129)	
<=p50	13 (40,6%)	17 (60,7%)	
p50-p75	12 (37,5%)	6 (21,4%)	
p75-p90	5 (15,6%)	1 (3,6%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
>p95	2 (6,3%)	3 (10,7%)	
PAD ambulatoria diurna			0,463
Media (DT)	66,9 (4,89)	65,8 (6,45)	
Mediana (Mín.-Máx.)	67 (53-75)	66 (53-81)	
<=p50	28 (87,5%)	25 (89,3%)	
p50-p75	4 (12,5%)	0 (0,0%)	
p75-p90	0 (0,0%)	2 (7,1%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
>p95	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PAD ambulatoria nocturna			0,079

Media (DT)	58,4 (5,17)	56,5 (5,55)	
Mediana (Mín.-Máx.)	59 (50-71)	55 (48-70)	
<=p50	13 (40,6%)	14 (50,0%)	
p50-p75	10 (31,3%)	9 (32,1%)	
p75-p90	6 (18,8%)	1 (3,6%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
>p95	3 (9,4%)	3 (10,7%)	
PAD ambulatoria 24h			0,183
Media (DT)	63,5 (4,59)	61,8 (5,63)	
Mediana (Mín.-Máx.)	64 (53-73)	62 (52-74)	
<=p50	13 (40,6%)	17 (60,7%)	
p50-p75	12 (37,5%)	6 (21,4%)	
p75-p90	5 (15,6%)	1 (3,6%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
>p95	2 (6,3%)	3 (10,7%)	
Clasificación PA ambulatoria			0,644
Normal	28 (87,5%)	23 (82,1%)	
Hipertensión	4 (12,5%)	5 (17,9%)	
FC diurna			0,851
Media (DT)	83,5 (7,83)	83,9 (8,28)	
Mediana (Mín.-Máx.)	84 (68-100)	84 (72-111)	
FC nocturna			0,490
Media (DT)	75,3 (7,94)	73,9 (8,22)	
Mediana (Mín.-Máx.)	74 (62-98)	74 (59-95)	
FC 24h			0,796
Media (DT)	80,3 (7,04)	79,7 (7,86)	
Mediana (Mín.-Máx.)	79 (70-93)	79 (68-105)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca)

En la Figura 53 se puede ver la distribución de los valores de las mediciones de PA ambulatoria. Tal y como se esperaba, los niños presentan cifras de PAS más elevadas que las niñas, diferencias que llegan a ser significativas en el periodo de día y en el de 24 h. En cambio, no se observan estas diferencias con las cifras de PAD.

Figura 53. Comparación de la PA ambulatoria según sexo.



(PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica)

5.2.3.3. PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

A continuación, se describen las diferencias de las cifras de PA centrales en función del sexo de los pacientes y la clasificación al compararlos con la población de referencia en la tabla 18. No existen diferencias en cuanto al sexo en las mediciones de PAS y PAD central, únicamente se evidencia un aumento de la diferencia de presiones o de presión de pulso en los niños (0,021).

Tabla 18. Comparación de características de PA ambulatoria según sexo.

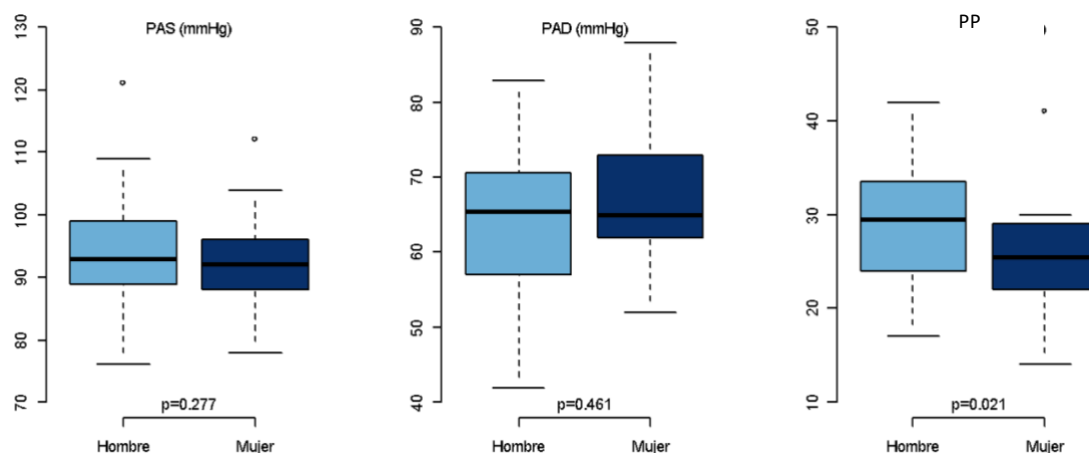
	Niños	Niñas	p-valor
PAS central			0,277
Media (DT)	94,3 (8,65)	91,8 (8,10)	
Mediana (Mín.-Máx.)	93 (76-121)	92 (78-112)	
<=p10	9 (28,1%)	9 (34,6%)	
p10-p25	8 (25,0%)	9 (34,6%)	
p25-p50	7 (21,9%)	5 (19,2%)	
p50-p75	6 (18,8%)	1 (3,8%)	
p75-p90	1 (3,1%)	0 (0,0%)	
>p90	1 (3,1%)	2 (7,7%)	

PAD central			0,461
Media (DT)	65,1 (8,51)	66,8 (8,95)	
Mediana (Mín.-Máx.)	66 (42-83)	65 (52-88)	
PP central			0,021
Media (DT)	29,2 (7,39)	25,1 (5,51)	
Mediana (Mín.-Máx.)	30 (17-48)	26 (14-41)	
<=30	18 (56,3%)	25 (96,2%)	
>30	14 (43,8%)	1 (3,8%)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, FC: frecuencia cardíaca)

La figura 54 muestra la distribución de las presiones centrales y la PP según sexo. Podemos ver como no hay diferencias significativas en los dos sexos al analizar las cifras de presiones centrales, simplemente destacan cifras más elevadas de PAD central en niñas. Sin embargo, si hay diferencias significativas en la presión de pulso, observando cifras más altas en los niños que presentan en general diferencias de pulso más amplias que las niñas (el 43,8% de los niños presenta cifras de PP por encima de 30 frente la 3,8% de las niñas)

Figura 54. Diferencias en la PAS, PAD y PP central según sexo



(PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso)

5.2.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL

Por último, la tabla 19 muestra las características recogidas al realizar las mediciones de rigidez arterial según el sexo. Podemos comprobar que no existen diferencias en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 19. Comparación de las variables de rigidez arterial según sexo.

	Niños	Niñas	p-valor
Total	32 (100%)	28 (100%)	
VOP			0,355
Media (DT)	5,44 (0,92)	5,23 (0,71)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,2 (4,2-7,7)	5,0 (4,2-6,5)	
<=p10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p10-p25	4 (12,5%)	4 (15,4%)	
p25-p50	7 (21,9%)	6 (23,1%)	
p50-p75	4 (12,5%)	6 (23,1%)	
p75-p90	7 (21,9%)	3 (11,5%)	
p90-p95	2 (6,3%)	3 (11,5%)	
>p95	8 (25,0%)	4 (15,4%)	
Z-Score velocidad de onda de pulso			0,211
Media (DT)	0,59 (1,00)	0,66 (0,67)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,3 (0,2-4,8)	0,4 (0,2-2,6)	
Aix (%)			0,444
Media (DT)	2,3 (10,8)	4,7 (13,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3 (-20-25)	7 (-25-25)	
<=p3	10 (31,3%)	7 (26,9%)	
p3-p10	4 (12,5%)	2 (7,7%)	
p10-p25	2 (6,3%)	2 (7,7%)	
p25-p50	9 (28,1%)	3 (11,5%)	
p50-p75	0 (0,0%)	6 (23,1%)	
p75-p90	4 (12,5%)	2 (7,7%)	
p90-p97	2 (6,3%)	1 (3,8%)	
>p97	1 (3,1%)	3 (11,5%)	
Aix75 (%)			0,717
Media (DT)	2,1 (10,6)	3,4 (14,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	4 (-16-19)	6 (-25-25)	

(DT : desviación estándar, VOP: Velocidad de onda de pulso, Aix : índice de aumento, Aix 75 %: índice de aumento ajustado a una FC de 75 lpm)

5.3. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS SEGÚN GRADO DE EXCESO DE PESO.

5.3.1. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA

Como hemos visto en la tabla 5, de los 60 pacientes incluidos en el estudio 18 (30,0%) se clasificaban como sujetos con sobrepeso y los 42 restantes (70,0%) con obesidad. A continuación, vamos a analizar las diferencias en las variables recogidas según el tipo de obesidad de los pacientes incluidos en el estudio. Se debe tener en cuenta el número de pacientes incluidos en el estudio que presentan sobrepeso es menor que el de los pacientes que presentan obesidad. Esto puede implicar que algunas de las comparaciones en las que observamos diferencias en la distribución según tipo de obesidad los p-valores asociados pueden no ser significativos al tener estimadores con baja precisión en este grupo.

En la tabla 20 se presentan las principales características demográficas, perinatales y antropométricas de los sujetos incluidos en el estudio según grado de obesidad. Observamos que no existen diferencias ni en el sexo, ni en la edad, ni en el estadio puberal de los pacientes. Cabe destacar que no se observaron diferencias en el peso al nacimiento ni en el tipo de alimentación recibida en los primeros meses de vida.

Sin embargo, como era de esperar, sí podemos observar un aumento de los perímetros de cintura ($p= 0,001$) y de cadera ($p= 0,008$) en los pacientes con obesidad respecto a los que tiene sobrepeso, así como un mayor porcentaje de masa grasa ($p= 0,001$).

Tabla 20. Comparación de características demográficas, natales y antropométricas según grado de exceso de peso.

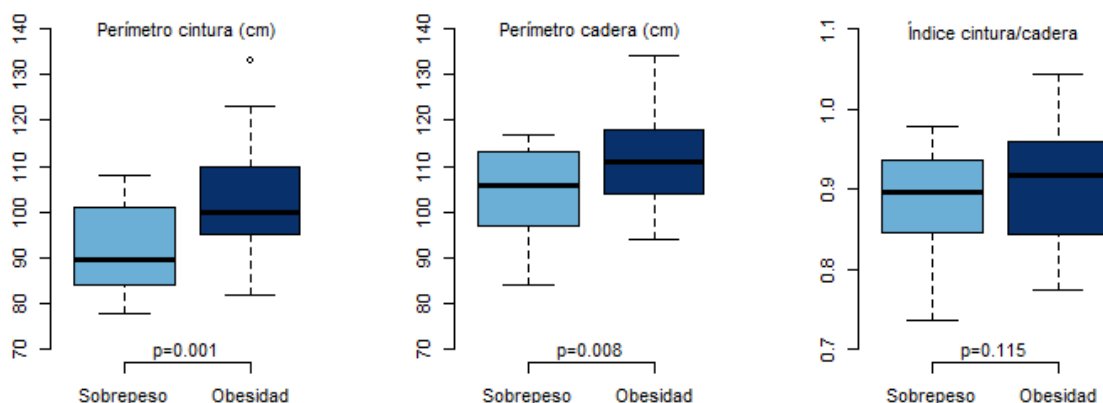
	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
Total	18 (100%)	42 (100%)	
Variables demográficas			
Sexo			0,409
Niños	8 (44,4%)	24 (57,1%)	
Niñas	10 (55,6%)	18 (42,9%)	
Edad			0,397
Media (DT)	12,8 (1,82)	12,3 (1,70)	
Mediana (Mín.-Máx.)	13 (10-17)	13 (9-16)	
Estadio puberal			0,874
Pre-puberal	6 (33,3%)	17 (40,5%)	
Puberal	8 (44,4%)	18 (42,9%)	
Post-puberal	4 (22,2%)	7 (16,7%)	

Variables perinatales			
Peso al nacimiento (kg.)			0,639
Media (DT)	3,45 (0,35)	3,38 (0,58)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3,34 (2,95-4,00)	3,30 (2,20-5,00)	
Lactancia			0,565
Artificial	10 (55,6%)	24 (57,1%)	
Materna exclusiva 1m	1 (5,6%)	6 (14,3%)	
Materna exclusiva 2m	7 (38,9%)	12 (28,6%)	
Variables antropométricas			
Perímetro de cintura (cm.)			0,001
Media (DT)	91,5 (9,1)	101,8 (10,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	90 (78-108)	100 (82-133)	
Perímetro de cadera (cm.)			0,008
Media (DT)	104,3 (9,8)	111,7 (9,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	106 (84-117)	111 (94-134)	
Índice cintura-cadera			0,115
Media (DT)	0,88 (0,07)	0,91 (0,07)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,90 (0,74-0,98)	0,92 (0,77-1,04)	
Masa grasa (%)			0,001
Media (DT)	34,9 (7,1)	42,2 (7,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	35,9 (19,3-44,8)	43,3 (25,9-69,3)	
Masa muscular (%)			0,396
Media (DT)	45,3 (9,1)	47,7 (10,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	45,1 (31,2-68,2)	46,5 (29,6-72,3)	
Índice de masa corporal			<0,001
Media (DT)	27,0 (2,6)	32,2 (4,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	26,4 (22,4-31,0)	31,3 (26,0-45,2)	

(DT : desviación estándar, materna exclusiva 1 m: lactancia materna exclusivamente durante un mes, materna exclusiva 2m: lactancia materna exclusivamente durante al menos 2 meses)

Estas diferencias encontradas en las variables antropométricas se muestran de manera gráfica en la figura 55, donde se puede observar diferencias en ambos perímetros y en el índice cintura/cadera.

Figura 55. Diferencias en el perímetro de cintura, cadera e índice cintura/cadera según grado de exceso de peso



5.3.2. VARIABLES ANALÍTICAS

5.3.2.1. VARIABLES METABÓLICAS

En cuanto a los parámetros metabólicos, lipídicos y al ácido úrico no se han encontrado diferencias significativas en función del grado de exceso de peso en los pacientes tal y como muestra la tabla 21.

Tabla 21. Comparación de variables metabólicas según grado de exceso de peso.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
Total	18 (100%)	42 (100%)	
Ácido úrico (mg/dl)			0,162
Media (DT)	4,91 (0,87)	5,35 (1,22)	
Mediana (Mín.-Máx.)	4,9 (3,6-6,4)	5,1 (2,8-8,9)	
<4,8	7 (38,9%)	16 (38,1%)	
4,8-5,9	8 (44,4%)	14 (33,3%)	
>=6,0	3 (16,7%)	12 (28,6%)	
Colesterol total (mg/dl)			0,864
Media (DT)	171,8 (25,8)	170,5 (27,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	171 (134-222)	167 (105-233)	
<=p90	14 (77,8%)	33 (78,6%)	
p90-p95	1 (5,6%)	4 (9,5%)	
>p95	3 (16,7%)	5 (11,9%)	
Colesterol HDL (mg/dl)			0,208
Media (DT)	48,9 (12,3)	44,9 (7,0)	
Mediana (Mín.-Máx.)	49 (33-80)	44 (34-65)	
>=p10	13 (72,2%)	33 (78,6%)	

p5-p10	3 (16,7%)	5 (11,9%)	
<=p5	2 (11,1%)	4 (9,5%)	
Colesterol LDL (mg/dl)			0,792
Media (DT)	107,6 (18,6)	105,8 (24,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	107 (79-136)	105 (57-168)	
<=p90	14 (77,8%)	33 (78,6%)	
p90-p95	1 (5,6%)	5 (11,9%)	
>p95	3 (16,7%)	4 (9,5%)	
Triglicéridos (mg/dl)			0,752
Media (DT)	97,3 (31,2)	110,9 (60,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	86 (60-167)	92 (34-299)	
<=p90	10 (55,6%)	23 (54,8%)	
p90-p95	5 (27,8%)	6 (14,3%)	
>p95	3 (16,7%)	13 (31,0%)	
Glucemia (mg/dl)			0,473
Media (DT)	90,3 (7,7)	88,8 (11,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	88 (81-112)	88 (71-142)	
Normal <110	17 (94,4%)	41 (97,6%)	
Prediabetes 110-125	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
Diabetes >=126	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Insulina basal			0,116
Media (DT)	13,5 (5,70)	16,8 (7,71)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,1 (3,0-26,3)	16,0 (2,4-32,7)	
Normal	16 (88,9%)	26 (61,9%)	
Alterado	2 (11,1%)	16 (38,1%)	
Índice HOMA			0,199
Media (DT)	3,07 (1,52)	3,76 (2,03)	
Mediana (Mín.-Máx.)	3,2 (0,6-7,3)	3,6 (0,4-10,6)	

(DT : desviación estándar, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL lipoproteínas de baja densidad, HOMA: Índice de evaluación de modelo homeostático)

5.3.2.2. ADIPOQUINAS Y PARÁMETROS INFLAMATORIOS

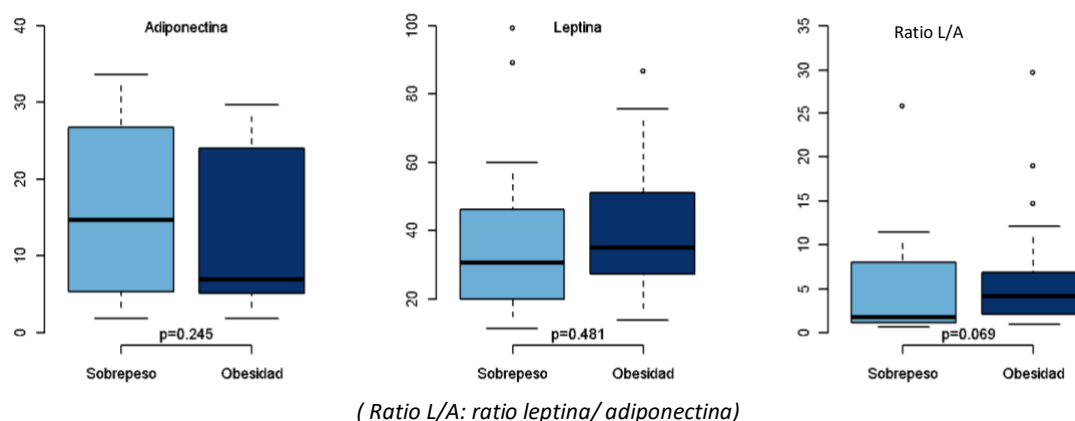
En el caso de las adipoquinas, podemos ver un aumento de la ratio Leptina/Adiponectina en los pacientes con obesidad, aunque la diferencia no llega a ser significativa ($p=0,069$) (tabla 22). En la figura 56 podemos ver las diferencias en la concentración de adiponectina, leptina y ratio adiponectina/leptina según el grado de obesidad.

Tabla 22. Comparación de adipoquinas y parámetros inflamatorios según grado de exceso de peso.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
Adiponectina (ng/ml)			0,245
Media (DT)	16,0 (11,4)	12,4 (9,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,7 (1,9-33,7)	7,0 (1,9-29,6)	
<=p5	5 (27,8%)	17 (40,5%)	
p5-p15	1 (5,6%)	6 (14,3%)	
p15-p25	1 (5,6%)	2 (4,8%)	
p25-p50	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
p50-p75	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p75-p85	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
p85-p95	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Leptina (ng/mL)			0,481
Media (DT)	36,1 (25,0)	40,2 (18,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	30,5 (11,2-99,2)	35,2 (13,6-86,4)	
<=p85	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p85-p95	2 (11,1%)	1 (2,4%)	
>p95	16 (88,9%)	41 (97,6%)	
Ratio L/A			0,069
Media (DT)	4,93 (6,41)	5,83 (5,63)	
Mediana (Mín.-Máx.)	1,75 (0,69-25,8)	4,23 (0,96-29,7)	
<=p50	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p50-p75	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
p75-p85	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
p85-p95	2 (11,1%)	1 (2,4%)	
>p95	14 (77,8%)	41 (97,6%)	
MCP-1 (pg/ml)			0,117
Media (DT)	119 (52,4)	143 (55,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	105 (52-215)	137 (45-305)	
IL-6 (pg/ml)			0,225
Media (DT)	0,86 (1,49)	0,80 (0,78)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,29 (0,00-4,95)	0,53 (0,00-2,65)	

(DT : desviación estándar, Ratio L/A: ratio leptina /adiponectina, MCP- 1: proteína quimiotáctica de monocitos, IL-6: interleukina 6)

Figura 56. Diferencias en la adiponectina, leptina y ratio Leptina/adiponectina según grado de exceso de peso.



5.3.3. VARIABLES HEMODINÁMICAS

5.3.3.1. PRESIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA

De la misma manera, en la Tabla 23 se muestran los valores presión arterial clínica divididos por grado de obesidad. Así podemos objetivar como los niños con obesidad presentan cifras de PAS clínica mayores que los que tienen sobrepeso ($p=0,045$), diferencia que se muestra de manera más gráfica en la figura 57.

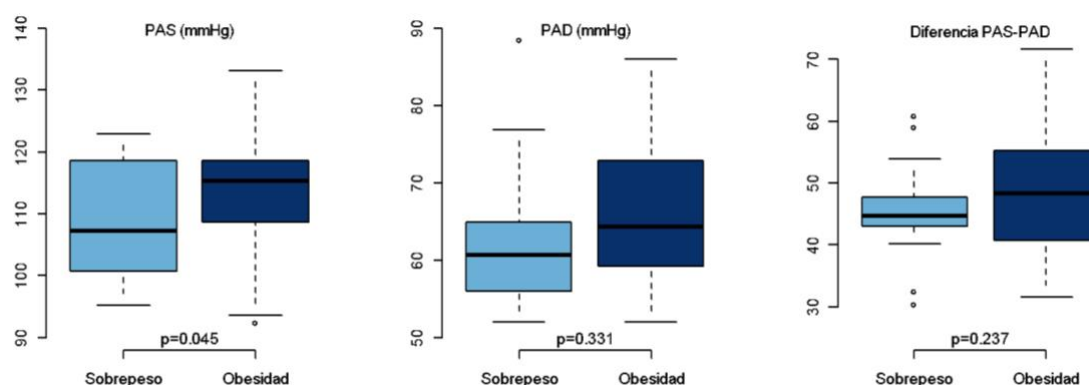
Tabla 23. Comparación de características clínicas según el grado de obesidad.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
PAS (mmHg)			0,045
Media (DT)	108,5 (9,08)	113,9 (9,34)	
Mediana (Mín.-Máx.)	107 (95-123)	116 (92-133)	
$\leq p90$	14 (77,8%)	33 (78,6%)	
p90-p95	3 (16,7%)	8 (19,0%)	
$> p95$	1 (5,6%)	1 (2,4%)	
PAD (mmHg)			0,331
Media (DT)	63,2 (9,88)	65,7 (8,41)	
Mediana (Mín.-Máx.)	61 (52-88)	64 (52-86)	
$\leq p90$	17 (94,4%)	41 (97,6%)	
p90-p95	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
$> p95$	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
PP clínica			0,237
Media (DT)	45,3 (7,53)	48,2 (10,56)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44,8 (30,3-60,7)	48,5 (31,7-71,7)	
Clasificación PA clínica			0,267

Normal	14 (77,8%)	33 (78,6%)	
Normal-Alta	2 (11,1%)	8 (19,0%)	
Hipertensión	2 (11,1%)	1 (2,4%)	
FC clínica			0,484
Media (DT)	84,2 (15,4)	81,3 (11,0)	
Mediana (Mín.-Máx.)	79 (66-122)	82 (58-106)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, FC: frecuencia cardíaca)

Figura 57. Diferencias en la PAS, PAD y diferencia PAS-PAD clínica según grado de exceso de peso



5.3.3.2. PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA

En cuanto a las medidas de PA ambulatoria que se muestran en la tabla 24, no encontramos diferencias en función de si los sujetos presentaban sobrepeso u obesidad.

Tabla 24. Comparación de características de PA ambulatorias según el grado de exceso de peso.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
PAS ambulatoria diurna			0,268
Media (DT)	115,2 (8,54)	118,0 (8,97)	
Mediana (Mín.-Máx.)	115 (99-133)	116 (100-137)	
<=p50	11 (61,1%)	21 (50,0%)	
p50-p75	4 (22,2%)	10 (23,8%)	
p75-p90	2 (11,1%)	6 (14,3%)	
p90-p95	1 (5,6%)	3 (7,1%)	
>p95	0 (0,0%)	2 (4,8%)	
PAS ambulatoria nocturna			0,314

Media (DT)	107,4 (7,42)	108,9 (7,61)	
Mediana (Mín.-Máx.)	105 (99-123)	109 (95-128)	
<=p50	5 (27,8%)	7 (16,7%)	
p50-p75	4 (22,2%)	12 (28,6%)	
p75-p90	5 (27,8%)	16 (38,1%)	
p90-p95	2 (11,1%)	2 (4,8%)	
>p95	2 (11,1%)	5 (11,9%)	
PAS ambulatoria 24h			0,321
Media (DT)	112,0 (8,11)	114,2 (7,87)	
Mediana (Mín.-Máx.)	112 (99-129)	112 (99-129)	
<=p50	11 (61,1%)	19 (45,2%)	
p50-p75	4 (22,2%)	14 (33,3%)	
p75-p90	2 (11,1%)	4 (9,5%)	
p90-p95	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
>p95	0 (0,0%)	5 (11,9%)	
PAD ambulatoria diurna			0,798
Media (DT)	66,1 (6,11)	66,5 (5,51)	
Mediana (Mín.-Máx.)	66 (53-81)	67 (53-78)	
<=p50	16 (88,9%)	37 (88,1%)	
p50-p75	1 (5,6%)	3 (7,1%)	
p75-p90	0 (0,0%)	2 (4,8%)	
p90-p95	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
>p95	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PAD ambulatoria nocturna			0,882
Media (DT)	57,3 (5,40)	57,6 (5,45)	
Mediana (Mín.-Máx.)	57 (50-71)	56 (48-70)	
<=p50	8 (44,4%)	19 (45,2%)	
p50-p75	5 (27,8%)	14 (33,3%)	
p75-p90	3 (16,7%)	4 (9,5%)	
p90-p95	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
>p95	1 (5,6%)	5 (11,9%)	
PAD ambulatoria 24h			0,681
Media (DT)	62,3 (5,53)	62,9 (5,02)	
Mediana (Mín.-Máx.)	63 (52-74)	63 (53-74)	
<=p50	11 (61,1%)	19 (45,2%)	
p50-p75	4 (22,2%)	14 (33,3%)	

p75-p90	2 (11,1%)	4 (9,5%)	
p90-p95	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
>p95	0 (0,0%)	5 (11,9%)	
Clasificación PA ambulatoria			0,682
Normal	16 (88,8%)	35 (83,3%)	
Hipertensión	2 (11,1%)	7 (16,7%)	
FC diurna			0,407
Media (DT)	85,0 (9,43)	83,1 (7,32)	
Mediana (Mín.-Máx.)	85 (72-111)	83 (68-100)	
FC nocturna			0,917
Media (DT)	74,5 (10,7)	74,7 (6,77)	
Mediana (Mín.-Máx.)	72 (59-98)	75 (62-89)	
FC 24h			0,686
Media (DT)	80,6 (9,27)	79,8 (6,51)	
Mediana (Mín.-Máx.)	79 (68-105)	79 (69-93)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca)

5.3.3.3. PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

En el caso de las medidas de PA centrales, se pueden observar PAS centrales mayores en los pacientes con obesidad que los que presentan sobrepeso, con diferencias que rozan la significación estadística ($p=0,061$) (tabla 25). Esta relación se muestra de manera gráfica en la figura 58.

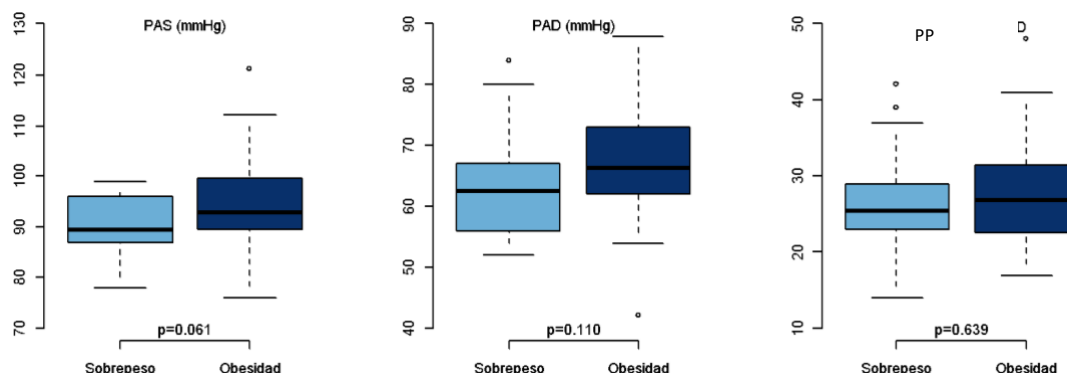
Tabla 25. Comparación de características de PA central según el grado de exceso de peso.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
PAS central			0,061
Media (DT)	89,8 (6,71)	94,7 (8,75)	
Mediana (Mín.-Máx.)	90 (78-99)	93 (76-121)	
$\leq p10$	9 (50,0%)	9 (22,5%)	
p10-p25	5 (27,8%)	12 (30,0%)	
p25-p50	3 (16,7%)	9 (22,5%)	
p50-p75	1 (5,6%)	6 (15,0%)	
p75-p90	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
>p90	0 (0,0%)	3 (7,5%)	
PAD central			0,110

Media (DT)	63,1 (8,82)	67,1 (8,44)	
Mediana (Mín.-Máx.)	63 (52-84)	67 (42-88)	
PP central			0,639
Media (DT)	26,7 (7,26)	27,7 (6,78)	
Mediana (Mín.-Máx.)	26 (14-42)	27 (17-48)	
<=30	14 (77,8%)	29 (72,5%)	
>30	4 (22,2%)	11 (27,5%)	

(DT : desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, FC: frecuencia cardíaca)

Figura 58. Diferencias en la PAS, PAD y PP central según el grado de exceso de peso.



5.3.3.4. MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL

Por último, la Tabla 26 muestra las características del análisis de rigidez vascular de los pacientes incluidos en el estudio en función del grado de obesidad. Destaca un aumento de VOP en los sujetos con obesidad, aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,079$).

Tabla 26. Comparación de características de rigidez arterial según el grado de exceso de peso.

	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
VOP			0,079
Media (DT)	5,06 (0,72)	5,48 (0,86)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,0 (4,2-6,8)	5,4 (4,2-7,7)	
<=p10	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p10-p25	5 (27,8%)	3 (7,5%)	
p25-p50	5 (27,8%)	8 (20,0%)	
p50-p75	3 (16,7%)	7 (17,5%)	
p75-p90	1 (5,6%)	9 (22,5%)	

p90-p95	2 (11,1%)	3 (7,5%)	
>p95	2 (11,1%)	10 (25,0%)	
Z-Score VOP			0,658
Media (DT)	0,56 (0,66)	0,66 (0,98)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,3 (0,2-2,6)	0,4 (0,2-4,8)	
Aix (%)			0,729
Media (DT)	1,06 (13,4)	4,43 (11,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	6 (-25-17)	4 (-20-25)	
<=p3	4 (22,2%)	13 (32,5%)	
p3-p10	2 (11,1%)	4 (10,0%)	
p10-p25	2 (11,1%)	2 (5,0%)	
p25-p50	5 (27,8%)	7 (17,5%)	
p50-p75	2 (11,1%)	4 (10,0%)	
p75-p90	3 (16,7%)	3 (7,5%)	
p90-p97	0 (0,0%)	3 (7,5%)	
>p97	0 (0,0%)	4 (10,0%)	
Aix75 (%)			0,876
Media (DT)	0,94 (15,0)	3,68 (10,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	6 (-25-19)	4 (-14-25)	

(DT : desviación estándar, VOP: Velocidad de onda de pulso, Aix : índice de aumento, Aix 75 %: índice de aumento ajustado a una Fc de 75 lpm)

5.4. DETERMINANTES DE LAS MEDIDAS LA RIGIDEZ ARTERIAL

Se decidió analizar todos los marcadores de rigidez arterial por separado, tomando cada uno como variable dependiente, con el objetivo de determinar si existe una asociación, evaluar la magnitud de esta en caso de existir, e intentar establecer modelos predictivos que identifiquen a aquellos pacientes con alto riesgo de presentar rigidez arterial, quienes podrían beneficiarse de realizar exploraciones complementarias

5.4.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA CENTRAL (PASC)

La distribución de la PASC en la muestra del estudio se resume en la tabla 11.

Inicialmente, se realizó una correlación de Spearman para valorar la asociación de todas las variables con la PASC que se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27. Coeficiente de correlación con la presión arterial sistólica central

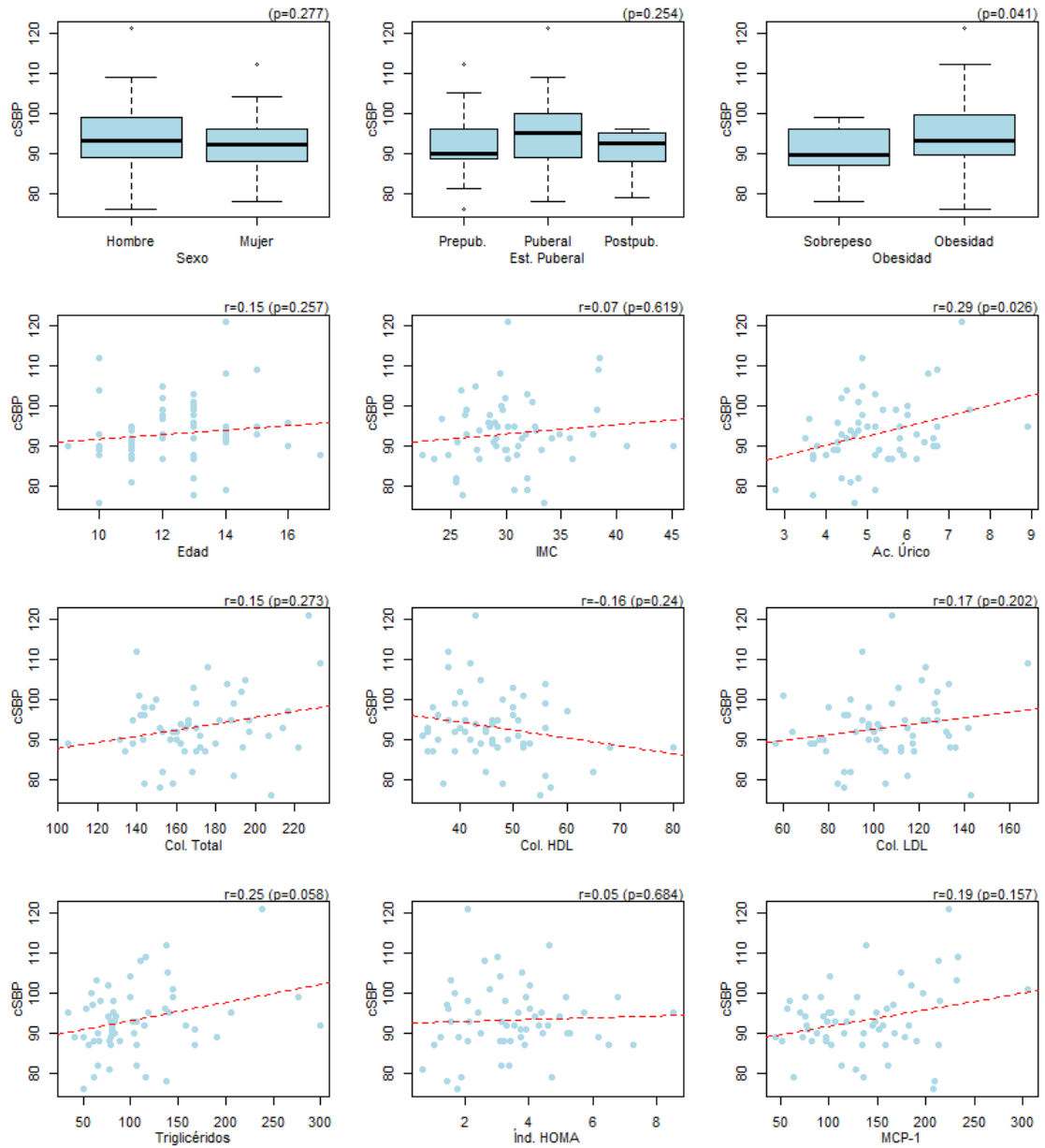
	r	IC95%		p-valor
Edad	0.151	-0.111	0.394	0.257
Ácido úrico	0.293	0.037	0.512	0.026
Colesterol total	0.146	-0.116	0.390	0.273
Colesterol HDL	-0.157	-0.399	0.106	0.240
Colesterol LDL	0.170	-0.092	0.410	0.202
Triglicéridos	0.251	-0.008	0.478	0.058
Índice HOMA	0.054	-0.207	0.308	0.684
MCP-1	0.188	-0.074	0.426	0.157
IL-6	-0.064	-0.327	0.207	0.643
ln(Adiponectina)	0.007	-0.251	0.265	0.956
ln(Leptina)	0.002	-0.256	0.260	0.987
ln(Ratio L/A)	0.011	-0.248	0.238	0.937
PAS clínica	0.697	0.535	0.810	<0.001
PAD clínica	0.499	0.276	0.671	<0.001
Presión de pulso clínica	0.235	-0.025	0.465	0.076
PAS ambulatoria 24h	0.664	0.490	0.787	<0.001
PAS ambulatoria diurna	0.638	0.455	0.770	<0.001
PAS ambulatoria nocturna	0.586	0.386	0.733	<0.001
PAD ambulatoria 24h	0.552	0.343	0.709	<0.001
PAD ambulatoria diurna	0.513	0.293	0.681	0.004
PAD ambulatoria nocturna	0.371	0.125	0.574	0.004

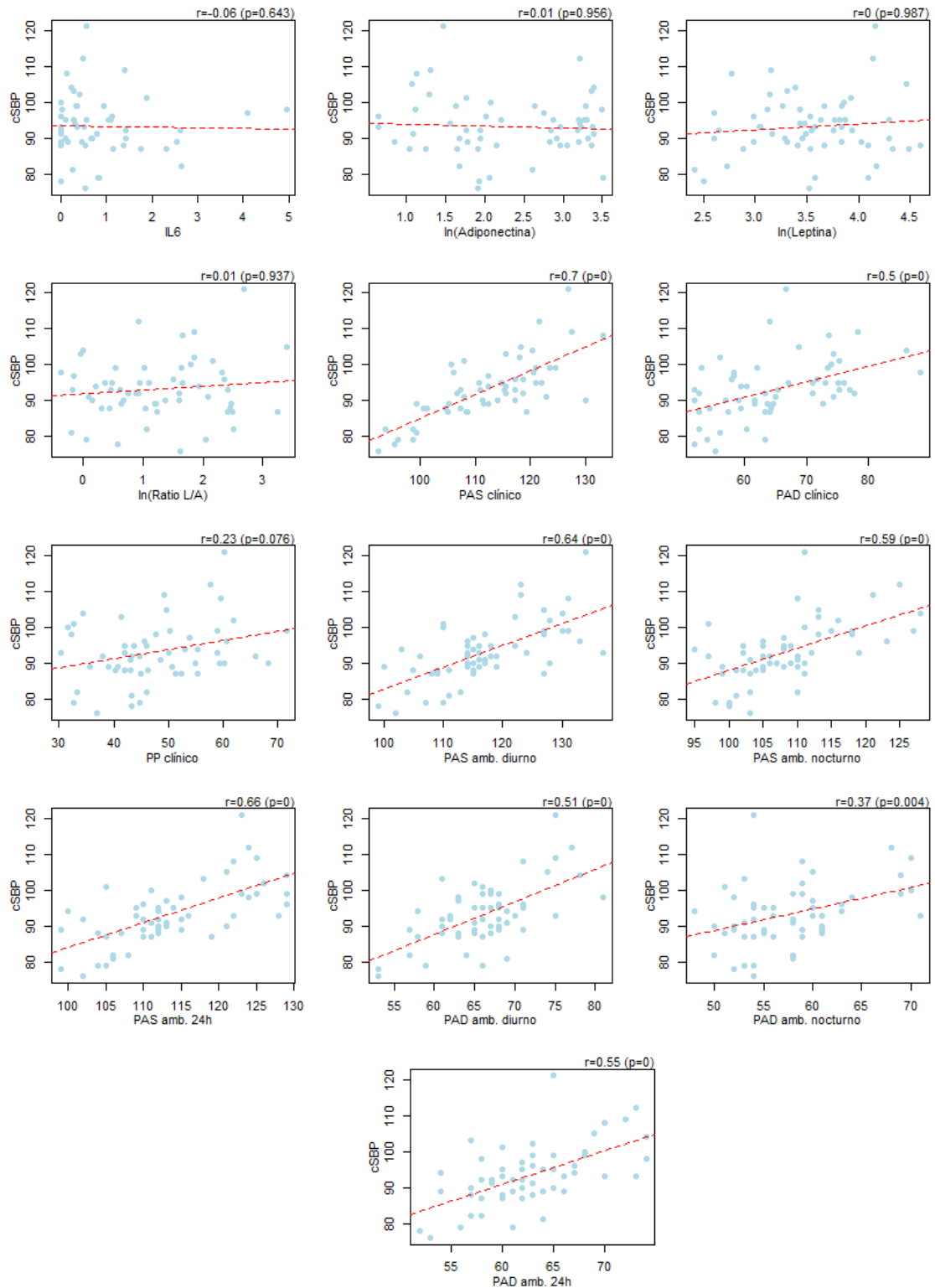
(r: coeficiente de correlación Spearman; IC: intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

En la figura 59 podemos ver de manera gráfica el grado de asociación de la PASc con variables tanto antropométricas como metabólicas y vasculares.

Como se puede comprobar se observa una correlación positiva entre la PASc y el ácido úrico. Destaca la fuerte asociación positiva entre la PASc y el resto de medidas de PA.

Figura 59. Relación con la presión arterial sistólica central.





(Se muestra diagrama de cajas para las variables cualitativas con la distribución de la PASc y el p-valor asociado a la comparación de los valores de los diferentes grupos. Para las variables cuantitativas se muestra el diagrama de dispersión, con el r = coeficiente de correlación de Spearman y p-valor : significación estadística. Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS:presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

A continuación, se realizó una regresión lineal simple (tabla 28 lado izquierdo) para valorar los determinantes independientes de la PASc siendo esta, por lo tanto, la variable dependiente.

Se ha identificado que los factores que determinan la PA central en este estudio son: el mayor grado de exceso de peso (obesidad frente a sobrepeso), el nivel de ácido úrico, el nivel de triglicéridos, el nivel de MCP-1, las PA clínicas y las PA ambulatorias. Se mantiene la relación entre la PAS central y las medidas de PA. Se ha descartado que este efecto se deba a colinealidad de estas variables mediante métodos estadísticos.

Se profundizó en la relación de estas variables intentando valorar hasta qué punto llegan a explicar las variaciones de la PASc mediante un análisis de regresión lineal múltiple (tabla 28 lado derecho). Se utilizaron los datos recogidos en la regresión lineal a excepción de la PP clínica, que se eliminó del modelo para evitar problemas de colinealidad (esta variable se obtiene de la diferencia entre dos variables ya introducidas en el modelo, siendo una de ellas la variable dependiente).

Podemos constatar como el sexo masculino y la presencia de obesidad de los pacientes se asocia con un aumento de la PASc significativo (3 mmHg y 3,5 mmHg respectivamente). Cabe destacar, que la elevación de los niveles de MCP-1 se asocia con valores más elevados de PASc, así como cifras mayores de PAS tanto clínica como ambulatoria que también se asocian a valores un aumento de los valores de PASc.

Según el modelo de regresión multivariable el conjunto de estas variables explica el 77,9% de la variabilidad de la PASc ($R^2 = 0,779$).

Tabla 28. Modelo de regresión lineal univariante y multivariante para la presión arterial sistólica central

	Modelo univariante				Modelo multivariante				
	b	IC95%		p-valor	b	IC95%		p-valor	R²
Sexo				0,277				0,015	
Niñas vs Niños	-2,435	-6,883	2,013		3,011	0,598	5,425		
Estadio puberal				0,254				0,967	
Puberal vs Pre-puberal	2,602	-2,242	7,445	0,286				0,920	
Post-puberal vs Pre-puberal	-2,378	-8,728	3,672	0,456				0,830	
Obesidad				0,041				0,018	
Obesidad vs Sobrepeso	4,867	0,213	9,520		3,563	0,626	6,499		
Edad	0,532	-0,743	1,808	0,407				0,940	
Índice de masa corporal	0,228	-0,279	0,736	0,371				0,485	

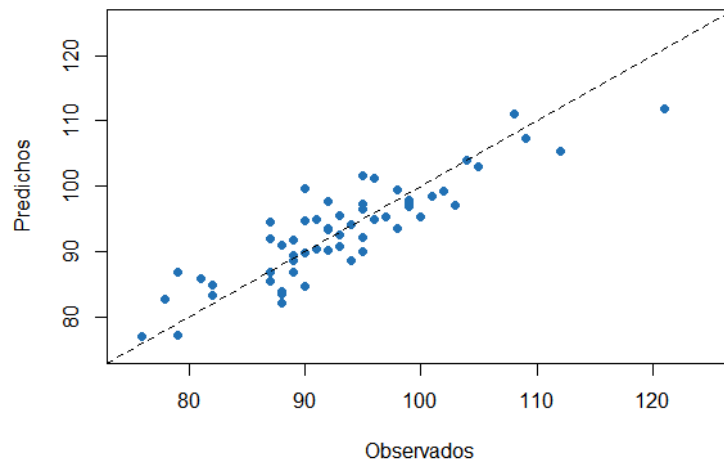
Ácido úrico	2,537	0,691	4,383	0,008				0,427	
Colesterol Total	0,076	-0,007	0,160	0,071				0,104	
Colesterol HDL	-0,198	-0,439	0,044	0,107				0,207	
Colesterol LDL	0,069	-0,029	0,168	0,164				0,370	
Triglicéridos	0,045	0,005	0,085	0,027				0,513	
Índice HOMA	0,221	-1,145	1,586	0,747				0,983	
MCP-1	0,040	0,002	0,079	0,042	0,052	0,031	0,073	<0,001	
ln(Adiponectina)	-0,509	-3,072	2,055	0,692				0,343	
ln(Leptina)	1,683	-2,526	5,892	0,427				0,422	
ln(Ratio L/A)	0,995	-1,402	3,393	0,409				0,716	
PAS clínica	0,658	0,496	0,819	<0,001	0,443	0,287	0,600	<0,001	
PAD clínica	0,434	0,211	0,656	<0,001				0,915	
PAS ambulatoria 24h	0,690	0,479	0,901	<0,001				0,264	
PAS ambulatoria diurna	0,606	0,415	0,798	<0,001	0,513	0,267	0,758	<0,001	
PAS ambulatoria nocturna	0,615	0,369	0,859	<0,001				0,114	
PAD ambulatoria 24h	0,939	0,587	1,290	<0,001				0,744	
PAD ambulatoria diurna	0,911	0,597	1,224	<0,001				0,785	
PAD ambulatoria nocturna	0,602	0,223	0,981	0,002				0,250	
									0,779

(b: coeficiente de regresión; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

En la figura 60 podemos ver la representación gráfica de los valores observados frente a los valores predichos si empleamos el modelo construido, donde destaca una dispersión constante de las variables sin muchos valores extremos.

Con este modelo podemos predecir el valor de PASc de los dos niños con valores de las variables independientes para los que no hemos registrado la PASc.

Figura 60. Valores observados y predichos de la presión arterial sistólica central con el modelo multivariante.

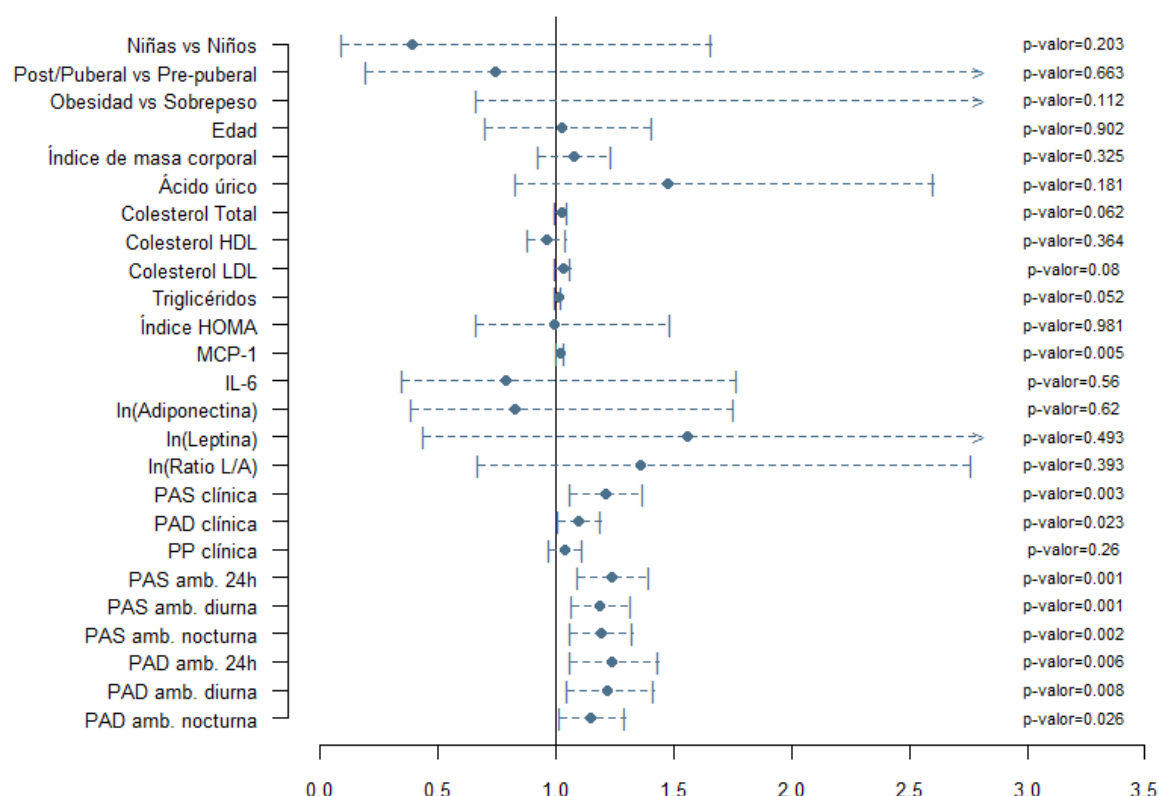


Continuando con el análisis, hemos intentado identificar cuáles son las variables predictoras que nos ayuden a predecir la probabilidad de que un paciente tenga valores de PAsc elevados. Hemos empleado el p50 de la distribución de la población general según edad y sexo como punto de corte para categorizar a los pacientes ya que solo 4 (5%) de ellos presentaba valores por encima del p 75.

Para ello se realizó una regresión logística univariante (tabla 29, lado izquierdo), en la que podemos ver que los niveles de MCP-1, las PA clínicas y las PA ambulatorias son factores de riesgo para tener una elevación de la PAsc ($p > 50$).

A continuación, se muestran de manera gráfica los odds ratio estimadas (y sus intervalos de confianza al 95%) en la figura 61. Podemos comprobar que valores de MCP-1 elevados asocian mayor riesgo de tener cifras de PAsc por encima del p>50. Las PA, tanto clínicas como ambulatorias, también se relacionan significativamente de manera positiva con la PAsc aumentando la odds de que esta esté elevada.

Figura 61. Razones de probabilidad estimadas para la presión sistólica central alta.



Tras comprobar estas asociaciones construimos un modelo que permita predecir la probabilidad de que un paciente tenga un valor de PASc según su edad y sexo superior al percentil 50 de la distribución de la población general. Para ello se realizó una regresión logística multivariante (tabla 29, lado derecho), en cuyo modelo final se mantienen los valores de MCP-1 y la PAS ambulatoria durante 24 horas. Así pues, los pacientes que presenten niveles de MCP-1 elevados y cifras de PAS ambulatorias durante las 24 h elevadas tienen un riesgo alto de presentar cifras de PASc por encima del p50

Tabla 29. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para la presión sistólica central alta.

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor
Sexo				0,203				0,990
Niñas vs Niños	0,391	0,092	1,660					
Estadio puberal				0,663				0,342
Puberal/Post vs Pre-puberal	0,745	0,198	2,801					
Obesidad				0,112				0,879

Obesidad vs Sobrepeso	5,667	0,667	48,164					
Edad	1,024	0,703	1,409	0,902				0,865
Índice de masa corporal	1,074	0,932	1,238	0,325				0,613
Ácido úrico	1,475	0,835	2,603	0,181				0,803
Colesterol Total	1,025	0,999	1,052	0,062				0,436
Colesterol HDL	0,962	0,885	1,046	0,364				0,904
Colesterol LDL	1,029	0,997	1,063	0,080				0,424
Triglicéridos	1,011	1,000	1,023	0,052				0,587
Índice HOMA	0,995	0,666	1,488	0,981				0,655
MCP-1	1,021	1,006	1,036	0,005	1,065	1,017	1,116	0,007
ln(Adiponectina)	0,826	0,389	1,754	0,620				0,262
ln(Leptina)	1,560	0,438	5,561	0,493				0,257
ln(Ratio L/A)	1,362	0,670	2,767	0,393				0,673
PAS clínica	1,210	1,066	1,372	0,003				0,272
PAD clínica	1,098	1,013	1,190	0,023				0,212
PAS ambulatoria 24h	1,238	1,095	1,400	0,001	1,754	1,169	2,631	0,007
PAS ambulatoria diurna	1,187	1,069	1,318	0,001				0,313
PAS ambulatoria nocturna	1,189	1,066	1,326	0,002				0,878
PAD ambulatoria 24h	1,237	1,064	1,438	0,006				0,119
PAD ambulatoria diurna	1,221	1,052	1,416	0,008				0,137
PAD ambulatoria nocturna	1,146	1,016	1,292	0,026				0,356

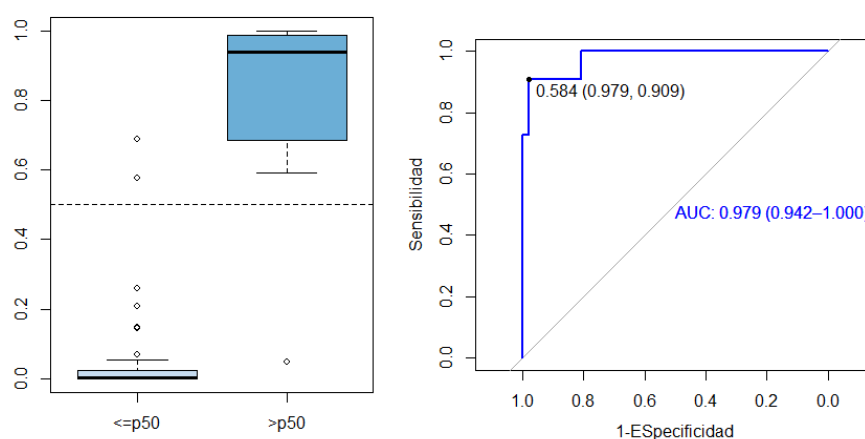
(OR: odds ratio; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

Si aplicamos este modelo en nuestra población estudiada podemos comprobar en la figura 62 que el modelo fallaría en la predicción de la PASc de 3 pacientes (2 serían pronosticados como altos cuando en realidad son bajos, y uno sería pronosticado como bajo cuando en realidad es alto) y asigna correctamente los 55 pacientes restantes (asigna correctamente el 94,8% de los sujetos). Así podemos determinar que la sensibilidad de este modelo para predecir elevaciones de PACs es del 90,9% (IC95% 69,4-100%) y la especificidad del 95,7% (IC95% 88,9-100%).

En el análisis de la curva ROC, se observa que el área bajo la curva es de 0,979 (IC95% 0,942-1,000), lo cual indica que el modelo utilizado es altamente efectivo para identificar a aquellos individuos con un alto riesgo de presentar PASc elevada. Esto significa que el modelo tiene una gran capacidad para diferenciar correctamente entre quienes tienen y quienes no tienen riesgo de tener PASc

elevada. Además, se ha identificado un punto de corte óptimo: si la probabilidad calculada por el modelo es mayor de 0,584, se predice que la presión arterial sistólica central es alta. Este punto de corte maximiza conjuntamente la sensibilidad y especificidad del procedimiento diagnóstico asociado.

Figura 62. Probabilidades de presión sistólica central alta y curva ROC del modelo multivariante.



(AUC: área under de curve, área bajo la curva)

5.4.2. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO (VOP).

La distribución de la VOP en nuestra muestra se resume en la tabla 12.

De la misma manera que con las otras variables en un primer paso se realizó una correlación de Spearman para valorar la asociación de todas las variables con la VOP, que se muestra en la Tabla 30.

Tabla 30. Coeficiente de correlación con la VOP

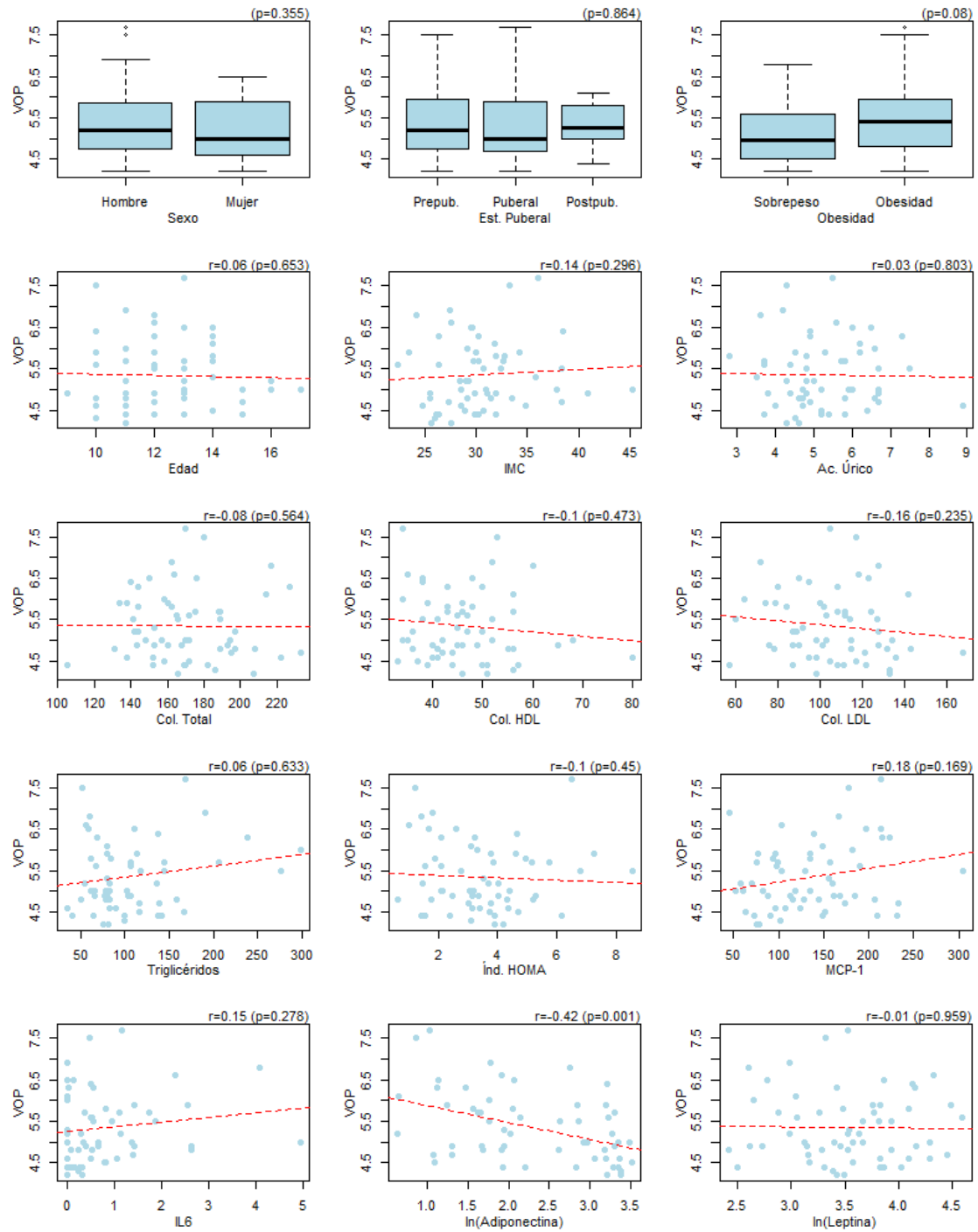
	r	IC95%		p-valor
Edad	0.060	-0.201	0.314	0.653
Índice de masa corporal	0.140	-0.123	0.384	0.296
Ácido úrico	0.034	-0.227	0.289	0.803
Colesterol total	-0.077	-0.329	0.185	0.564
Colesterol HDL	-0.096	-0.346	0.166	0.473
Colesterol LDL	-0.158	-0.400	0.104	0.235
Triglicéridos	0.064	-0.198	0.317	0.633
Índice HOMA	-0.101	-0.350	0.161	0.450
MCP-1	0.183	-0.079	0.421	0.169
IL-6	0.150	-0.122	0.402	0.278

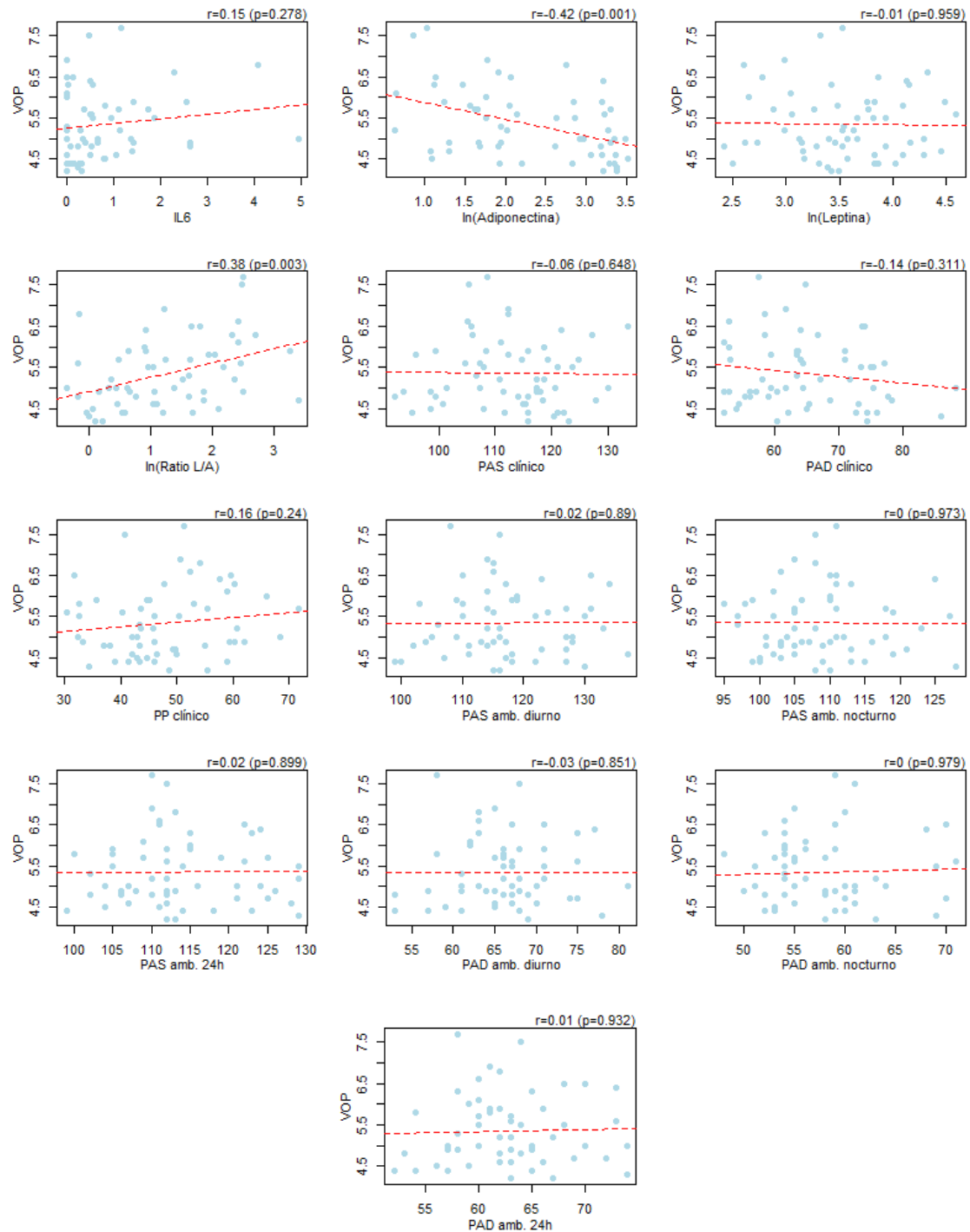
ln(Adiponectina)	-0.416	-0.609	-0.177	0.001
ln(Leptina)	-0.007	-0.265	0.252	0.959
ln(Ratio L/A)	0.385	0.140	0.585	0.003
PAS clínica	-0.061	-0.315	0.200	0.648
PAD clínica	-0.135	-0.380	0.128	0.312
Presión de pulso clínica	0.157	-0.106	0.399	0.240
PAS ambulatoria 24h	0.017	-0.242	0.274	0.899
PAS ambulatoria diurna	0.019	-0.241	0.276	0.890
PAS ambulatoria nocturna	0.005	-0.254	0.263	0.973
PAD ambulatoria 24h	0.012	-0.248	0.269	0.932
PAD ambulatoria diurna	-0.025	-0.282	0.235	0.851
PAD ambulatoria nocturna	0.003	-0.255	0.262	0.979

(r: coeficiente de correlación Spearman; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/adiponectina; PAS:presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

En la figura 63 se muestra de manera gráfica el grado de asociación de la PASc con las variables antropométricas, metabólicas y vasculares. Únicamente se observa una asociación negativa entre la adiponectina y la VOP ($r = -0,42$) y una asociación positiva entre la ratio L/A y la VOP ($r = 0,38$), siendo ambas estadísticamente significativas.

Figura 63. Relación con la VOP.





(VOP: velocidad de onda de pulso; est puberal: estadio puberal; prepub: prepuberal; postpub: post puberal; IMC: índice de masa corporal; ac, úrico :ácido úrico, col: colesterol triglicéridos, ind HOMA: índice Homeostasis, MCP-1, IL-6: interleukina-6; ln: logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; amd: ambulatoria; r: coeficiente de correlación, p: significación estadística).

En la tabla 31 (lado izquierdo) se muestra la regresión lineal univariable para valorar la relación del resto de variables con la VOP siendo esta, por lo tanto, la variable dependiente. Podemos ver que la adiponectina y la ratio de L/A se mantienen como variables relacionadas con la VOP de los pacientes incluidos en el estudio.

Se realizó un análisis de regresión lineal multivariable (tabla 31, lado derecho) para valorar hasta qué punto estas variables explican las variaciones de la VOP. Se utilizaron los datos recogidos en el análisis univariante a excepción de la IL-6 que no está presente en todos los niños estudiados y la PP clínica, que se eliminó del modelo para evitar problemas de colinealidad tal y como ya se ha comentado.

Según este análisis, únicamente el nivel de adiponectina es un factor significativo cuyas variaciones implican variaciones de la VOP. El modelo resultante presenta un coeficiente de determinación bajo ($R^2 = 0,179$) por lo que la adiponectina explica únicamente el 17,9% de la variabilidad total de la VOP.

Tabla 31. Modelo de regresión lineal univariante y multivariante para la VOP.

	Modelo univariante				Modelo multivariante				R^2
	b	IC95%		p-valor	b	IC95%		p-valor	
Sexo				0,355				0,479	
Niñas vs Niños	-0,206	-0,648	0,236						
Estadio puberal				0,864				0,687	
Puberal vs Pre/Post	-0,114	-0,605	0,377	0,644				0,411	
Puberal vs Pre/Post	-0,142	-0,785	0,502	0,661				0,602	
Obesidad				0,079				0,119	
Obesidad vs Sobrepeso	0,416	-0,050	0,882						
Edad	-0,014	-0,141	0,114	0,830				0,313	
Índice de masa corporal	0,013	-0,037	0,064	0,567				0,384	
Ácido úrico	-0,010	0,205	0,185	0,918				0,999	
Colesterol Total	-0,000	-0,009	0,008	0,962				0,794	
Colesterol HDL	-0,010	-0,035	0,014	0,404				0,538	
Colesterol LDL	-0,005	-0,015	0,005	0,332				0,366	
Triglicéridos	0,003	-0,001	0,007	0,172				0,335	
Índice HOMA	-0,028	-0,163	0,108	0,683				0,858	
MCP-1	0,003	-0,001	0,007	0,093				0,882	
ln(Adiponectina)	-0,403	-0,633	-0,172	0,001	-0,403	-0,633	-0,172	0,001	
ln(Leptina)	-0,038	-0,457	0,382	0,858				0,629	
ln(Ratio L/A)	0,343	0,123	0,564	0,003				0,629	
PAS clínica	-0,001	-0,025	0,022	0,910				0,985	
PAD clínica	-0,015	-0,039	0,010	0,228				0,899	
PAS ambulatoria 24h	0,001	-0,027	0,028	0,962				0,855	
PAS ambulatoria diurna	0,001	-0,024	0,026	0,915				0,809	

PAS ambulatoria nocturna	-0,001	-0,030	0,028	0,943				0,853	
PAD ambulatoria 24h	0,004	-0,039	0,047	0,853				0,360	
PAD ambulatoria diurna	-0,000	-0,040	0,039	0,990				0,492	
PAD ambulatoria nocturna	0,005	-0,036	0,046	0,807				0,329	
									0,179

(b: coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

Siguiendo este razonamiento, se ha intentado identificar cuáles son las variables que podrían ayudar a predecir la probabilidad de que un paciente tenga una VOP elevada. Para ello, se ha categorizado la muestra en aquellos con VOP normal (valores por debajo del percentil 75 según la población de referencia) y aquellos con VOP elevada (valores por encima del percentil 75 según la población de referencia).

Se ha realizado una regresión logística univariable, como se muestra en la tabla 32, en la que se ha observado que ninguna de las variables consideradas es un factor pronóstico significativo. Sin embargo, la obesidad (p-valor = 0,060), el nivel de triglicéridos (p-valor = 0,059) y el logaritmo neperiano de la ratio L/A (p-valor = 0,068) han estado cerca de alcanzar la significación estadística.

Tabla 32. Modelos de regresión logística univariantes para una VOP elevada

	OR	IC95%		p-valor
Sexo				0,267
Niñas vs Niños	0,551	0,193	1,579	
Estadio puberal				0,220
Post-puberal/Puberal vs Pre-puberal	0,513	0,177	1,490	
Obesidad				0,060
Obesidad vs Sobrepeso	3,178	0,952	10,603	
Edad	0,814	0,598	1,110	0,194
Masa grasa	1,001	0,939	1,067	0,967
Índice de masa corporal	1,016	0,903	1,143	0,789
Ácido úrico	1,125	0,713	1,776	0,612
Colesterol Total	0,998	0,978	1,018	0,834
Colesterol HDL	0,978	0,922	1,037	0,450
Colesterol LDL	0,985	0,961	1,009	0,217

Triglicéridos	1,011	1,000	1,023	0,059
Índice HOMA	1,186	0,858	1,639	0,302
MCP-1	1,005	0,995	1,014	0,326
IL-6	1,203	0,703	2,056	0,500
ln(Adiponectina)	0,602	0,325	1,113	0,105
ln(Leptina)	1,335	0,499	3,572	0,565
ln(Ratio L/A)	1,740	0,961	3,152	0,068
PAS clínica	1,012	0,957	1,069	0,683
PAD clínica	0,985	0,929	1,044	0,613
Presión de pulso clínica	1,024	0,970	1,081	0,392
PAS ambulatoria 24h	1,009	0,946	1,076	0,793
PAS ambulatoria diurna	1,019	0,961	1,080	0,525
PAS ambulatoria nocturna	0,993	0,928	1,064	0,848
PAD ambulatoria 24h	1,022	0,925	1,129	0,673
PAD ambulatoria diurna	1,026	0,953	1,125	0,592
PAD ambulatoria nocturna	1,007	0,916	1,108	0,883

(OR: odds ratio; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

5.4.3. PRESIÓN DE PULSO CENTRAL (PPC)

La distribución del PPc en nuestra muestra se resume en la tabla 12. Esta variable se obtiene de la diferencia entre la PAS central y la PAD central.

En un primer paso, para valorar la asociación de la PPc con el resto de las variables se realizó una correlación (correlación de Spearman) cuyos datos se muestran en la Tabla 33. Se observa una asociación positiva entre los valores de la PPc y los niveles de colesterol total ($r=0,328$), los niveles de colesterol LDL ($r=0,328$), así como con los valores de PAS y PAD ambulatorias ($r=0,263$ y $r=0,276$ respectivamente) (Figura 64).

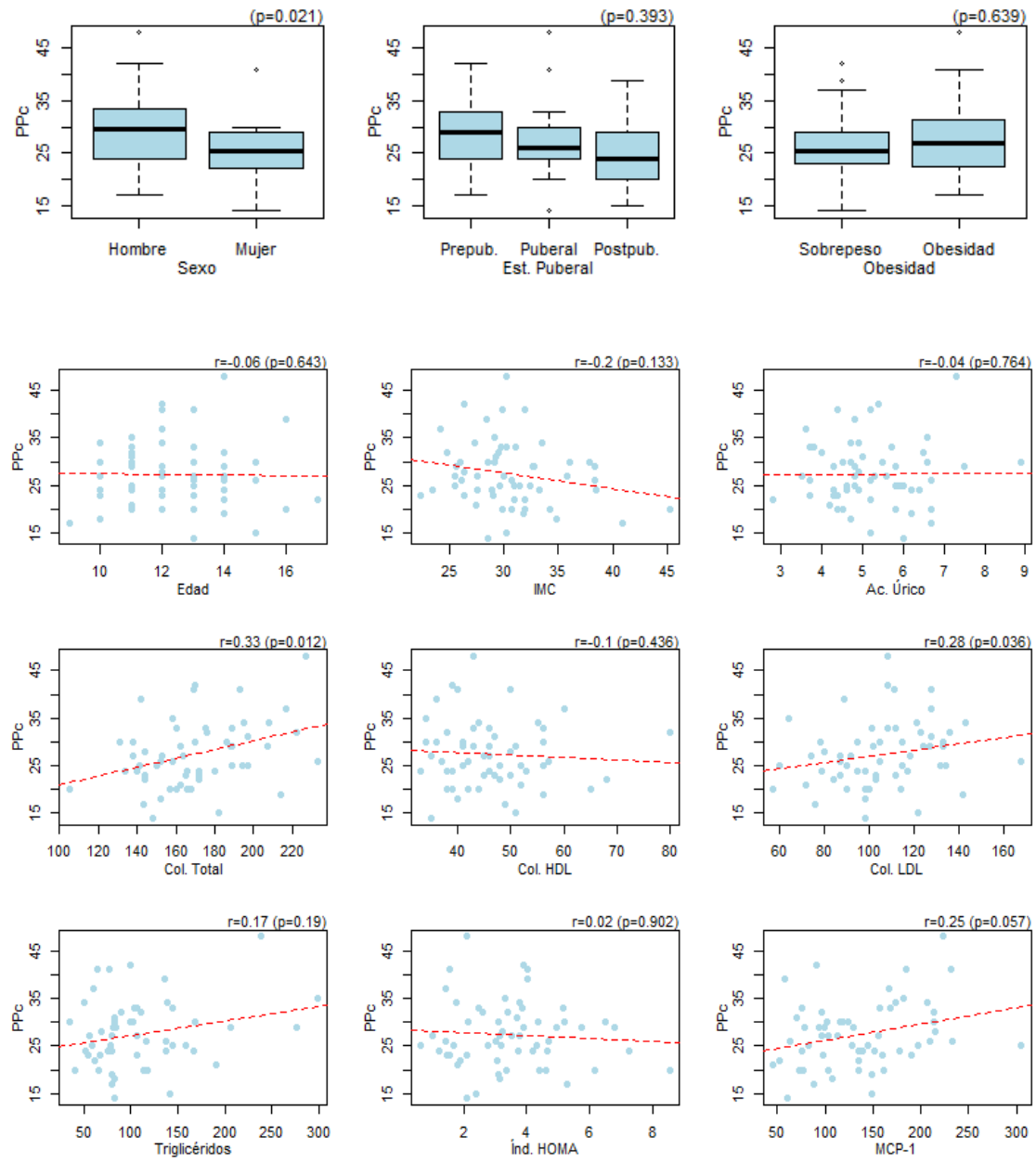
Tabla 33. Coeficiente de correlación con la presión de pulso central.

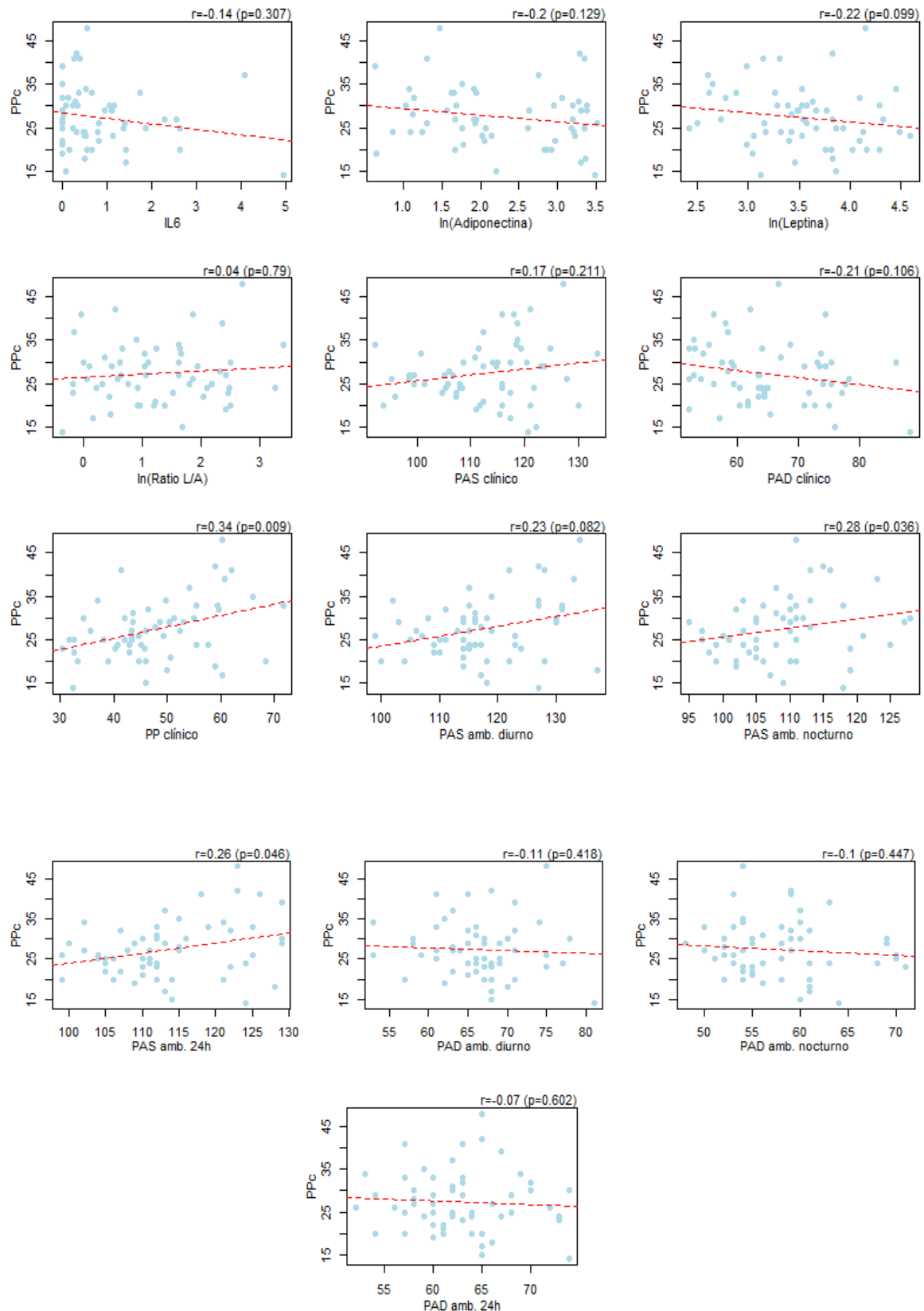
	r	IC95%		p-valor
Edad	-0.062	-0.315	0.199	0.643
Índice de masa corporal	-0.200	-0.435	0.062	0.133
Ácido úrico	-0.040	-0.296	0.220	0.764
Colesterol total	0.328	0.076	0.540	0.012
Colesterol HDL	-0.104	-0.353	0.158	0.436
Colesterol LDL	0.277	0.020	0.499	0.036

Triglicéridos	0.175	-0.088	0.414	0.190
Índice HOMA	0.017	-0.243	0.274	0.902
MCP-1	0.251	-0.008	0.478	0.057
IL-6	-0.142	-0.394	0.131	0.307
ln(Adiponectina)	-0.202	-0.437	0.060	0.129
ln(Leptina)	-0.218	-0.451	0.042	0.099
ln(Ratio L/A)	0.036	-0.225	0.291	0.790
PAS clínica	0.167	-0.096	0.407	0.211
PAD clínica	-0.214	-0.448	0.047	0.106
Presión de pulso clínica	0.340	0.089	0.550	0.009
PAS ambulatoria 24h	0.263	0.005	0.488	0.046
PAS ambulatoria diurna	0.231	-0.029	0.461	0.082
PAS ambulatoria nocturna	0.276	0.019	0.499	0.036
PAD ambulatoria 24h	-0.070	-0.322	0.192	0.602
PAD ambulatoria diurna	-0.108	-0.357	0.154	0.419
PAD ambulatoria nocturna	-0.102	-0.351	0.161	0.447

(rho: coeficiente de correlación Spearman; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/adiponectina; PAS:presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

Figura 64. Relación con la presión de pulso central.





(VOP: velocidad de onda de pulso; est puberal: estadio puberal; prepub: prepuberal; postpub: post puberal; IMC: índice de masa corporal; ac, úrico :ácido úrico, col: colesterol triglicéridos, ind HOMA: índice Homeostasis Model Assessment, MCP-1: , IL-6: interleukina-6; ln: logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica; amd: ambulatoria; r: coeficiente de correlación, p : significación estadística).

Posteriormente, se realizó una regresión lineal univariable ajustada para determinar que variables se relacionaban con los cambios en la PPc. Tal y como muestra la tabla 34 (lado izquierdo) se puede ver que tanto el sexo, el nivel de colesterol total, el nivel de MCP-1, la PPc y las PAS ambulatorias diurnas y durante las 24h están relacionados con la presión de pulso central de los pacientes incluidos en el estudio.

Para determinar hasta qué punto el conjunto de las variables analizadas en la tabla 34 (lado derecho) ha implicado una variabilidad significativa de la PPc, se ha llevado a cabo un análisis lineal multivariable. Se han incluido todas, a excepción de la IL-6 (ya que previamente se ha comentado que no en todos los pacientes se ha recogido esta variable) y la PP clínica, dado que son mediciones del mismo proceso, aunque en localizaciones diferentes. El análisis ha mostrado que el porcentaje de materia grasa, el colesterol total, el nivel de MCP-1, la PAD clínica, la PAS ambulatoria nocturna y la PAD ambulatoria nocturna son factores significativos en el modelo multivariante, explicando el 50,7% de la variabilidad de la PPc (coeficiente de determinación $R^2=0,507$). En la figura 65 se pueden observar los valores obtenidos en el grupo de estudio frente a los valores predichos con el modelo resultante tras la regresión múltiple, observándose una concordancia aceptable.

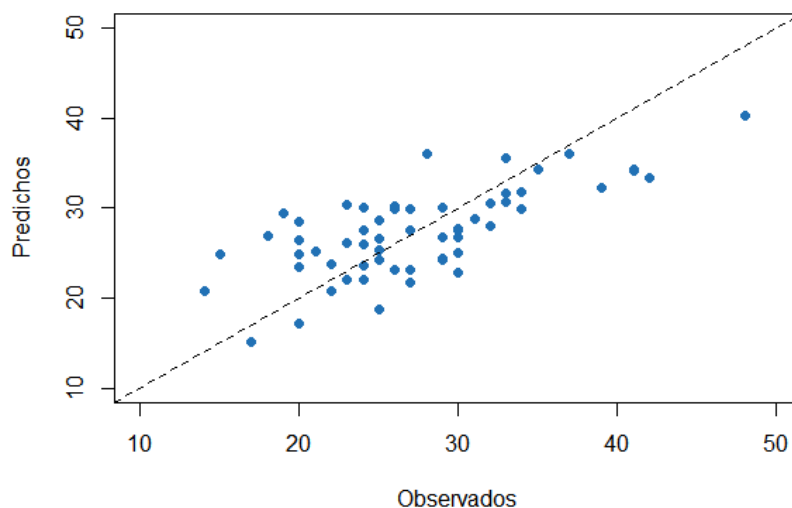
Tabla 34. Modelo de regresión lineal univariante y multivariante para la PPc

	Modelo univariante				Modelo multivariante				
	b	IC95%		p-valor	b	IC95%		p-valor	R ²
Sexo				0,021				0,176	
Niñas vs Niños	-4,142	-7,641	-0,642						
Estadio puberal				0,393				0,879	
Puberal vs Pre-puberal	-0,951	-4,938	3,035	0,634				0,743	
Post-puberal vs Pre-puberal	-3,591	-8,818	1,635	0,174				0,923	
Obesidad				0,639				0,014	
Obesidad vs Sobrepeso	0,928	-3,010	4,866		5,246	1,119	9,372		
Edad	-0,047	-1,096	1,001	0,928	1,057	0,048	2,067	0,040	
Índice de masa corporal	-0,329	-0,737	0,078	0,111				0,683	
Ácido úrico	0,064	-1,542	1,671	0,936				0,449	
Colesterol Total	0,093	0,028	0,159	0,007	0,069	0,014	0,124	0,015	
Colesterol HDL	-0,051	-0,252	0,150	0,612				0,052	
Colesterol LDL	0,064	-0,016	0,144	0,115				0,718	

Triglicéridos	0,030	-0,003	0,063	0,071				0,634	
Índice HOMA	-0,299	-1,412	0,814	0,593				0,253	
MCP-1	0,034	0,003	0,066	0,034	0,041	0,011	0,071	0,008	
ln(Adiponectina)	-1,524	-3,580	0,533	0,143				0,128	
ln(Leptina)	-2,090	-5,502	1,321	0,225				0,824	
ln(Ratio L/A)	0,667	-1,295	2,628	0,499				0,824	
PAS clínica	0,135	-0,057	0,327	0,164				0,236	
PAD clínica	-0,163	-0,363	0,037	0,109	-0,306	-0,507	-0,106	0,004	
PAS ambulatoria 24h	0,248	0,029	0,467	0,027				0,409	
PAS ambulatoria diurna	0,224	0,028	0,421	0,026				0,533	
PAS ambulatoria nocturna	0,206	-0,029	0,440	0,085	0,644	0,377	0,910	<0,001	
PAD ambulatoria 24h	-0,093	-0,444	0,259	0,600				0,834	
PAD ambulatoria diurna	-0,072	-0,396	0,252	0,658				0,852	
PAD ambulatoria nocturna	-0,122	-0,457	0,213	0,467	-0,560	-0,960	-0,161	0,007	
									0,507

(b: coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

Figura 65. Valores observados y predichos de PPc con el modelo multivariante.



5.4.4. ÍNDICE DE AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL (AIX %)

La distribución del Aix % en la muestra se ha resumido en la tabla 12. De la misma manera que con las otras variables, en un primer paso se ha realizado una correlación de Spearman para valorar la asociación de todas las variables con el Aix %, que se muestra en la tabla 35. Se ha observado una asociación positiva

entre los valores de Aix % y los niveles de colesterol HDL ($r= 0,268$), así como con los niveles de MCP-1 ($r= 0,340$).

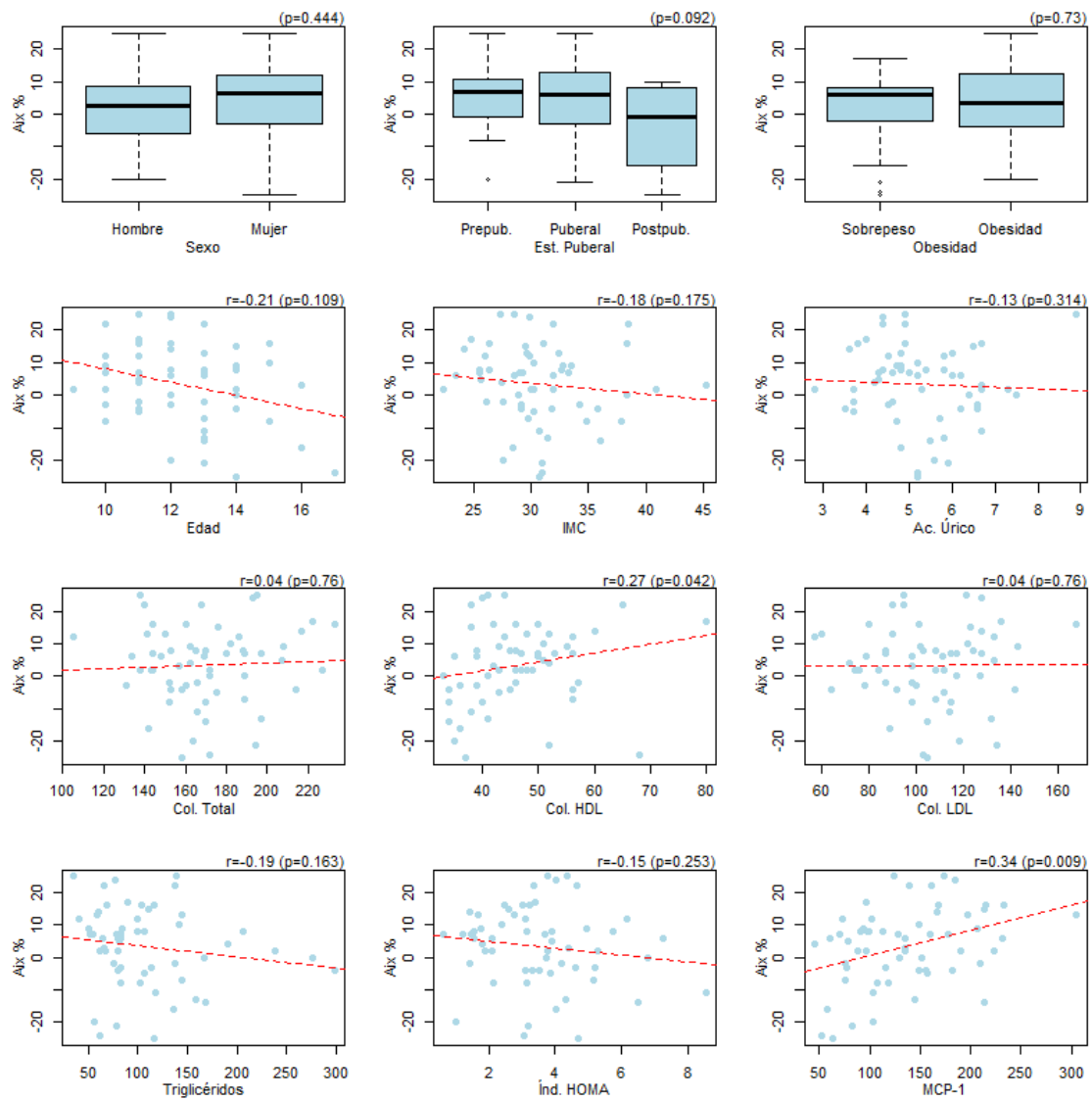
Tabla 35. Coeficiente de correlación del índice de aumento de la presión arterial central (Aix%)

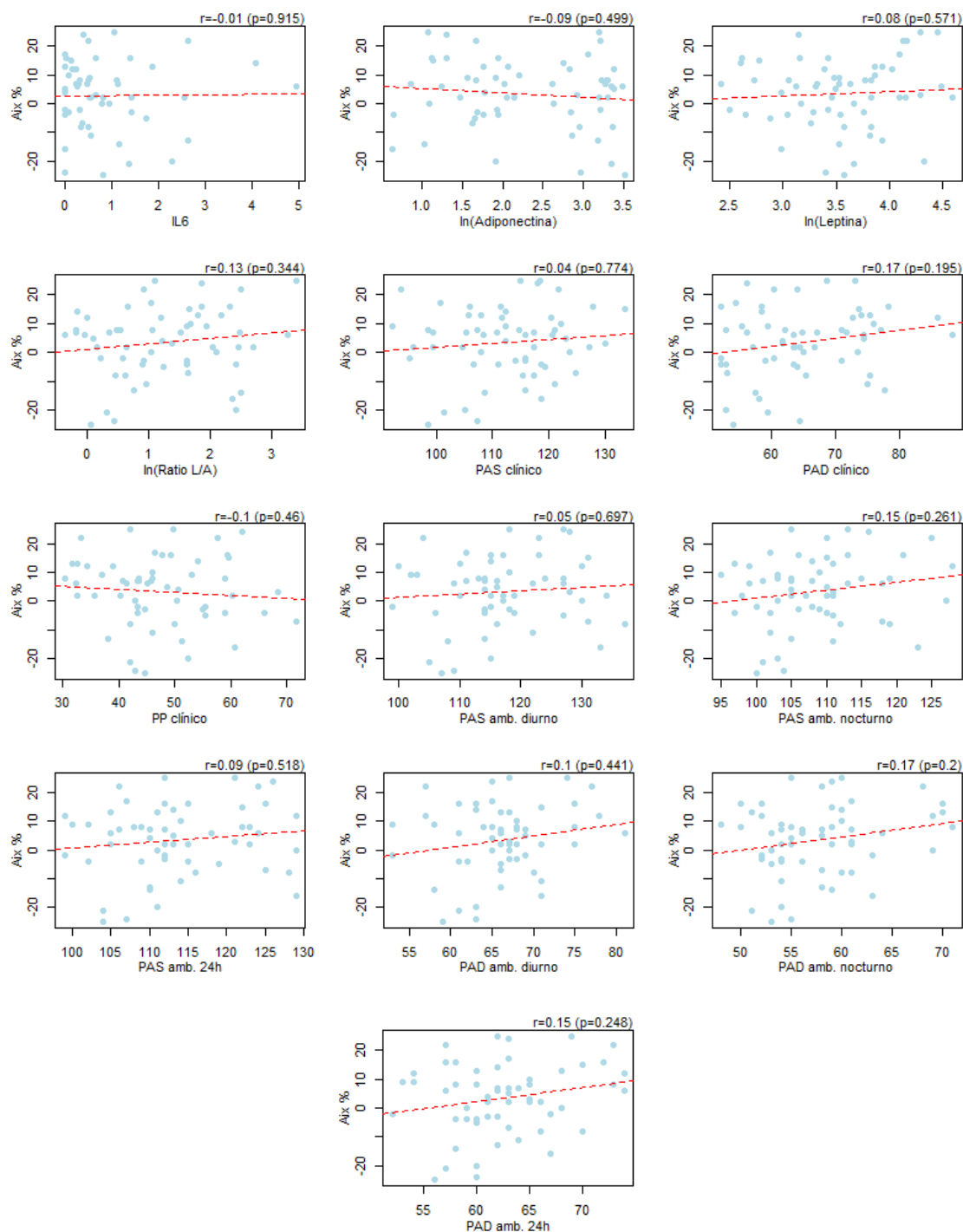
	r	IC95%		p-valor
Edad	-0,212	-0,446	0,049	0,109
Índice de masa corporal	-0,181	-0,419	0,081	0,175
Ácido úrico	-0,134	-0,380	0,128	0,314
Colesterol total	0,041	-0,220	0,296	0,760
Colesterol HDL	0,268	0,010	0,492	0,042
Colesterol LDL	0,041	-0,220	0,296	0,760
Triglicéridos	-0,186	-0,424	0,076	0,163
Índice HOMA	-0,152	-0,395	0,110	0,253
MCP-1	0,340	0,090	0,550	0,009
IL-6	-0,015	-0,282	0,254	0,915
ln(Adiponectina)	-0,090	-0,341	0,172	0,499
ln(Leptina)	0,076	-0,186	0,328	0,571
ln(Ratio L/A)	0,127	-0,136	0,373	0,344
PAS clínica	0,039	-0,222	0,294	0,774
PAD clínica	0,173	-0,090	0,413	0,195
Presión de pulso clínica	-0,099	-0,348	0,164	0,460
PAS ambulatoria 24h	0,087	-0,176	0,337	0,518
PAS ambulatoria diurna	0,052	-0,209	0,306	0,697
PAS ambulatoria nocturna	0,150	-0,013	0,393	0,261
PAD ambulatoria 24h	0,154	-0,109	0,397	0,248
PAD ambulatoria diurna	0,103	-0,159	0,352	0,441
PAD ambulatoria nocturna	0,171	-0,092	0,411	0,200

(rho: coeficiente de correlación Spearman; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

En la figura 66 podemos ver de manera gráfica el grado de asociación del Aix% con el resto de variables antropométricas, metabólicas y de fenotipo vascular.

Figura 66. Relación con el índice de aumento de la presión arterial central (Aix%)





(Aix %: índice aumento, VOP: velocidad de onda de pulso; est puberal: estadio puberal; prepub: prepuberal; postpub: post puberal; IMC: índice de masa corporal; ac, úrico: ácido úrico, col: colesterol triglicéridos, ind HOMA: índice de evaluación del modelo de la homeostasis MCP-1; IL-6: interleukina-6; ln: logaritmo; ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica; amd: ambulatoria; r: coeficiente de correlación, p: significación estadística).

En la tabla 36 (lado izquierdo) se muestran los modelos de regresión lineal univariante para valorar la relación del resto de variables con el Aix% (se considera variable dependiente). Según observamos, la edad de los pacientes incluidos predice el Aix%, a menor edad mayores cifras de Aix%. Los niveles de

MCP-1 también se asocian de manera significativa, encontrando niveles más elevados de Alx% en pacientes con valores altos de MCP-1.

Se ha realizado un análisis de regresión lineal multivariable (tabla 36, lado derecho) para evaluar hasta qué punto estas variables explican las variaciones de la VOP. Se han utilizado los datos recogidos en la tabla 40, aunque, como se ha mencionado anteriormente, se han excluido los datos de la IL-6 y de la PP clínica. Se ha encontrado que el sexo, la edad, el nivel de colesterol HDL, el nivel de MCP-1 y la PAS ambulatoria de 24 horas son factores significativos en el modelo multivariante. El modelo resultante presenta un coeficiente de determinación de 0,420, lo que indica que estas variables explican el 42,0% de la variabilidad total del índice de aumento de la presión arterial central.

Tabla 36. Modelo de regresión lineal univariante y multivariante para el índice de aumento de la PA central (Alx%)

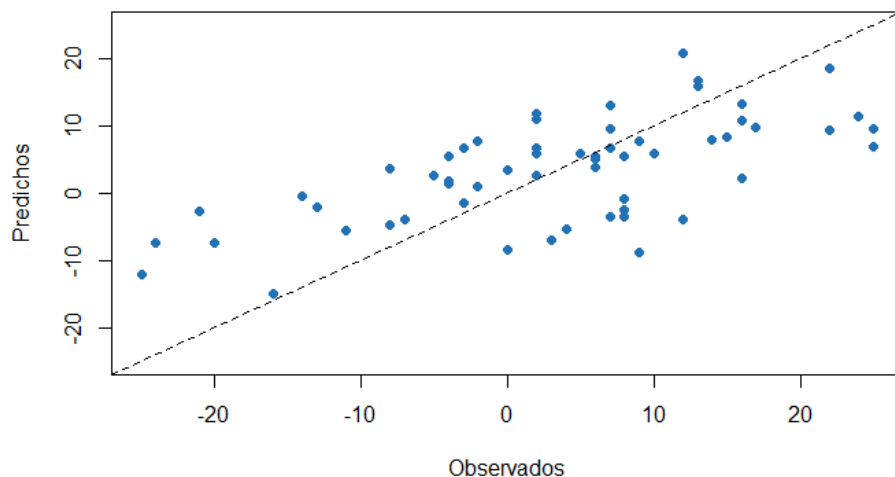
	Modelo univariante				Modelo multivariante				
	Coef.	IC95%		p-valor	Coef.	IC95%		p-valor	R ²
Sexo				0,444				0,016	
Niñas vs Niños	2,450	-3,912	8,811		6,617	1,275	11,960		
Estadio puberal				0,092				0,932	
Puberal vs Pre-puberal	-0,537	-7,303	6,228	0,874				0,669	
Post-puberal vs Pre-puberal	-9,317	-18,187	-0,448	0,040				0,847	
Obesidad				0,326				0,644	
Obesidad vs Sobrepeso	3,369	-3,446	10,185						
Edad	-2,028	-3,772	-0,284	0,023	-2,218	-3,682	-0,754	0,004	
Índice de masa corporal	-0,325	-1,046	0,397	0,371				0,679	
Ácido úrico	-0,559	-3,354	2,235	0,690				0,781	
Colesterol Total	0,024	-0,098	0,146	0,695				0,861	
Colesterol HDL	0,272	-0,072	0,616	0,118	0,294	0,009	1,321	0,044	
Colesterol LDL	0,006	-0,137	0,149	0,933				0,816	
Triglicéridos	-0,033	-0,092	0,025	0,257				0,584	
Índice HOMA	-1,035	-2,959	0,889	0,286				0,589	
MCP-1	0,078	0,025	0,132	0,005	0,102	0,055	0,149	<0,001	
ln(Adiponectina)	-1,517	-5,146	2,113	0,406				0,475	
ln(Leptina)	1,561	-4,448	7,569	0,605				0,810	
ln(Ratio L/A)	1,845	-1,550	5,241	0,281				0,423	

PAS clínica	0,129	-0,209	0,467	0,447				0,111	
PAD clínica	0,273	-0,076	0,622	0,123				0,539	
PAS ambulatoria 24h	0,193	-0,202	0,588	0,332	0,810	0,299	1,321	0,002	
PAS ambulatoria diurna	0,111	-0,246	0,467	0,537				0,999	
PAS ambulatoria nocturna	0,270	-0,144	0,683	0,197				0,630	
PAD ambulatoria 24h	0,487	-0,113	1,088	0,110				0,696	
PAD ambulatoria diurna	0,391	-0,164	0,947	0,164				0,914	
PAD ambulatoria nocturna	0,472	-0,101	1,044	0,104				0,791	
									0,42

(b: coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

En la figura 67 se pueden observar los valores obtenidos frente a los valores predichos con el modelo construido. Existe una gran dispersión de los datos en relación con el ajuste obtenido, lo que impide asegurar que el modelo capture toda la variabilidad del Aix % para los niños incluidos en el estudio o que los valores predichos por el modelo sean adecuados.

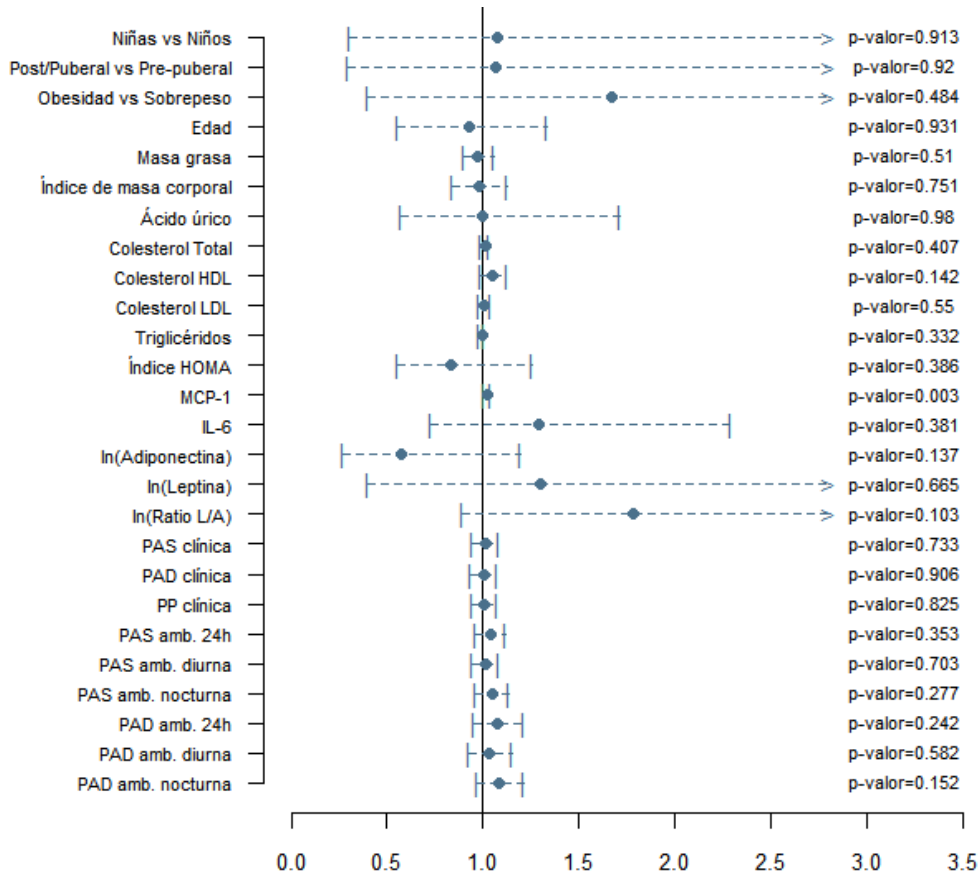
Figura 67. Valores observados y predichos de Aix % con el modelo multivariante.



Para seguir analizando las relaciones de las variables con el Aix%, se ha intentado identificar cuáles de ellas podrían ayudar a predecir qué pacientes presentarán niveles de Aix%, según edad y sexo, por encima del percentil 75 de la distribución de la población de referencia. Para ello, se ha realizado una regresión logística univariable (tabla 37, lado izquierdo), en la que se ha observado que únicamente el nivel de MCP-1 es un factor de riesgo para presentar un Aix% por encima del percentil 75.

En la figura 68 se muestran de manera gráfica las odds ratio estimadas, confirmando que sólo la elevación de los valores de MCP-1 implica un mayor riesgo de presentar valores de Aix % aumentados.

Figura 68. Razones de probabilidad estimadas para el el índice de aumento de la PA central Aix%



Continuando con el análisis, se ha realizado una regresión logística multivariable para establecer un modelo que permita predecir la probabilidad de que un niño con exceso de peso presente valores aumentados ($p > 75$) de Aix% (tabla 37, lado derecho). Se ha encontrado que, en el modelo final, solo se mantienen el nivel de MCP-1 y la PAS ambulatoria durante las 24 horas. Esto indica que los pacientes con elevación de estas dos variables tendrán un mayor riesgo de presentar valores elevados de Aix% y, por lo tanto, una mayor rigidez arterial.

Tabla 37. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para el índice de aumento de la PA central (Aix%)

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor
Sexo				0,913				0,205
Niñas vs Niños	1,071	0,310	3,698					
Estadio puberal				0,920				0,749
Post /Puberal vs Pre	1,067	0,301	3,785					
Obesidad				0,484				0,810
Obesidad vs Sobrepeso	1,667	0,398	6,974					
Edad	0,931	0,560	1,334	0,931				0,354
Índice de masa corporal	0,977	0,845	1,129	0,751				0,202
Ácido úrico	0,993	0,577	1,710	0,980				0,653
Colesterol Total	1,010	0,987	1,034	0,407				0,880
Colesterol HDL	1,051	0,984	1,123	0,142				0,063
Colesterol LDL	1,009	0,981	1,037	0,550				0,911
Triglicéridos	0,993	0,979	1,007	0,332				0,094
Índice HOMA	0,835	0,555	1,256	0,386				0,872
MCP-1	1,023	1,008	1,038	0,003	1,026	1,009	1,043	0,002
ln(Adiponectina)	0,572	0,274	1,194	0,137				0,931
ln(Leptina)	1,298	0,399	4,223	0,665				0,620
ln(Ratio L/A)	1,782	0,890	3,568	0,103				0,698
PAS clínica	1,012	0,947	1,081	0,733				0,797
PAD clínica	1,004	0,937	1,076	0,906				0,239
PAS ambulatoria 24h	1,037	0,960	1,121	0,353				0,965
PAS ambulatoria diurna	1,014	0,946	1,086	0,703				0,896
PAS ambulatoria nocturna	1,045	0,965	1,132	0,277				0,944
PAD ambulatoria 24h	1,074	0,953	1,211	0,242				0,601
PAD ambulatoria diurna	1,031	0,924	1,152	0,582				0,849
PAD ambulatoria nocturna	1,084	0,971	1,210	0,152	1,146	0,994	1,321	0,060

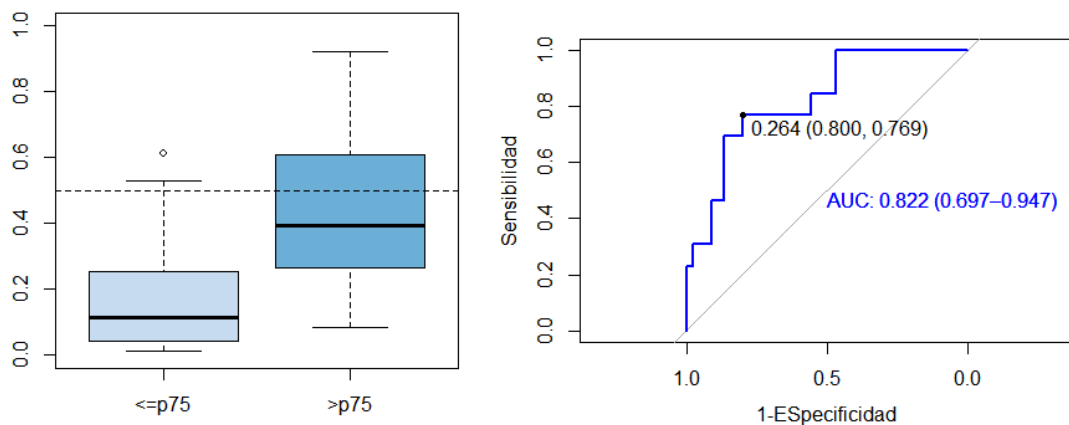
(OR: odds ratio; IC : intervalo de confianza; p-valor: significación estadística con respecto a la H nula de que no hay asociación. IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; MCP-1: monocyte chemoattractant protein; IL-6: interleukina 6; ln logaritmo; ratio L/A : ratio leptina/ adiponectina; PAS:presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica)

Al aplicar este modelo en la población estudiada, se observa en la figura 69 que el modelo fallaría en la predicción del Aix% en 12 pacientes (3 serían pronosticados

como valores altos cuando en realidad son bajos, y 9 serían pronosticados como valores bajos cuando en realidad son altos). Sin embargo, asigna correctamente a los 46 pacientes restantes, lo que equivale a un 79,3% de aciertos. Este modelo predictivo tendría una sensibilidad baja del 31% (IC95% 6-56%) y una especificidad aceptable del 93% (IC95% 86-100%).

En la curva ROC calculada, se constata un área bajo la curva de 0,822 (IC95% 0,697-0,947), lo que indica que el modelo tiene una capacidad moderada para clasificar a los sujetos con alto riesgo de tener elevación del Aix%. El punto de corte óptimo para predecir una elevación del Aix % por encima del p75 se ha identificado en una probabilidad mayor de 0,264, lo que maximiza conjuntamente la sensibilidad y la especificidad del procedimiento diagnóstico asociado.

Figura 69. Probabilidad de Aix% y curva ROC del modelo multivariante.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

6.1.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La obesidad infantil se considera una enfermedad crónica y compleja, que puede ser causada por múltiples factores y mecanismos (339). Es una preocupación creciente, ya que en España se estima que el 34,6% de los niños presenten exceso de peso, ya sea obesidad o sobrepeso (340). Se ha demostrado que la obesidad infantil se asocia con cambios vasculares adversos en la edad adulta que comienzan a desarrollarse desde edades tempranas. Estos parecen determinados, entre otras cosas, por el estado metabólico del paciente a su vez marcado por la cantidad de masa grasa, su localización, su funcionalidad y su estado inflamatorio (lipoinflamación). La masa grasa ha pasado a ser un órgano metabólicamente activo que determina gran parte del riesgo cardiovascular (272).

Es crucial definir y calcular uniformemente el exceso de peso para comparar estudios o poblaciones diversas. Actualmente, las definiciones de sobrepeso y obesidad infantil no predicen morbilidad, por lo que se emplea la cuantificación de grasa corporal, mediante métodos indirectos como el IMC y técnicas más precisas como la impedanciometría. En este estudio se han empleado tanto el IMC como la impedanciometría. El IMC es una herramienta ampliamente utilizada en la investigación científica para definir la obesidad. Sin embargo, la impedanciometría ofrece una estimación más precisa de la cantidad de grasa corporal de cada paciente, lo que permite una evaluación más detallada y exacta de su conexión con alteraciones vasculares o inflamatorias.

Cabe destacar que, en los niños el índice de masa corporal (IMC) varía según el sexo y aumenta con la edad. Esto hace que no se empleen valores absolutos, sino curvas percentiladas o puntuaciones Z en función de una determinada población de referencia. En el caso de este estudio se han elegido las tablas de la OMS para la clasificación del exceso de peso, que incluyen poblaciones diversas y son recomendadas por la Sociedad Española de Pediatría, para proporcionar una base comparativa más adecuada.

6.1.2. DETERMINACIÓN DE ADIPOQUINAS Y FACTORES DE INFLAMACIÓN

Desde hace años el tejido adiposo se entiende como un órgano endocrino en sí mismo, que se relaciona con los demás órganos y tejidos mediante la producción y liberación de diversos péptidos y citoquinas conocidos como adipoquinas. Dos de las adipoquinas más estudiadas son la leptina y la adiponectina, y la relación entre ambas (L/A).

Varios estudios han demostrado que, en niños y adolescentes con obesidad, los niveles reducidos de adiponectina están inversamente relacionados con la cantidad de grasa visceral(341)). Ocurre lo contrario con la leptina, cuyo aumento se relaciona con un mayor contenido de grasa (342). Además, concentraciones plasmáticas más bajas de adiponectina se asocian con una agrupación de factores de riesgo, resistencia a la insulina e hipertensión en la población pediátrica(343)(344). Se ha sugerido que la alteración del patrón de adipoquinas en la infancia podría predecir el desarrollo de aterosclerosis en la edad adulta(345).

En ambientes metabólicos desfavorables el tejido graso además secreta una serie de moléculas inflamatorias, como el MCP-1, conduciendo a una inflamación crónica o lipoinflamación (263). Se ha demostrado que el aumento de MCP-1 conduce a la infiltración de monocitos en la pared arterial, y se ha sugerido como un paso crucial en el desarrollo de la disfunción endotelial(315) que favorecerá la rigidez arterial y el desarrollo de HTA.

Los métodos ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) son ampliamente utilizados para la determinación de adipoquinas y factores inflamatorios. Se basan en la capacidad de los anticuerpos específicos para detectar y cuantificar las moléculas de interés. En el caso de las adipoquinas y MCP1, se emplean kits de ELISA comerciales que contienen anticuerpos específicos para cada molécula. Son relativamente sencillos de realizar, suelen ser rápidos, sensibles y permiten una cuantificación precisa en un amplio rango de concentraciones. Es particularmente útil debido a su alta especificidad. La mayoría de los kits comerciales están validados con técnicas de referencia. Este es el método que se ha elegido para realizar el análisis de adipoquinas y factores de la inflamación en este estudio.

No obstante, cabe mencionar que existen otros métodos alternativos para determinar estas moléculas como la técnica de inmunocromatografía. Es una opción rápida y portátil que utiliza anticuerpos acoplados a partículas coloreadas. Estas pruebas proporcionan resultados visuales y cualitativos, pero su sensibilidad y especificidad pueden ser ligeramente inferiores a los ensayos ELISA.

Además, se han desarrollado métodos basados en la tecnología de microarrays, que permiten la detección simultánea de múltiples biomarcadores en una sola muestra, pero no están disponibles para su uso clínico.

6.1.3. PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA Y AMBULATORIA DE 24 HORAS

Exista una firme evidencia científica sobre la relación clara entre la elevación de la PA en niños y el desarrollo de HTA y daño en órganos diana en la vida adulta

(346,347)(347). Se enfatiza la necesidad de realizar mediciones de PA desde etapas tempranas de la vida (61)(348).

La técnica más común para medir la PA es el método oscilométrico, valorado por su sencillez y reproducibilidad. Sin embargo, la medición clínica de la PA puede ser limitada por su variabilidad, que se ve afectada por factores emocionales y físicos, tales como el fenómeno de bata blanca, donde la presión del paciente aumenta debido a la ansiedad de la medición(61) .

Para mejorar la precisión en la medición de la PA, se utiliza la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), que registra la PA durante un periodo completo de 24 horas, ofreciendo una imagen más precisa del comportamiento de la PA en condiciones normales de la vida. Esta técnica revela la variabilidad intrínseca y circadiana de la PA, asociada con mayores riesgos de complicaciones cardiovasculares y renales (349).

La MAPA se ha mostrado en comparación con la PA clínica, más reproducible en estudios pediátricos y con mayor relación con LOD. Existen tablas de referencia que ajustan los valores de referencia de PA a factores como la altura y el sexo para periodos diurnos y nocturnos (61)(350). La aceptación general por parte de los pacientes es buena, siempre y se realice una adecuada preparación y explicación (75).

Por lo tanto, la combinación de mediciones clínicas y ambulatorias de la PA ofrece una visión integral de los patrones de presión arterial en niños y adolescentes, ayudando a identificar diferentes fenotipos de HTA, como la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada. Esto proporciona una base sólida para la evaluación y manejo de la hipertensión desde una edad temprana, mejorando las intervenciones y los resultados a largo plazo.

6.1.4. RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial proporciona información relevante sobre la función vascular. Se estima principalmente a lo largo de un segmento arterial mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP). Aunque existen numerosos métodos y dispositivos para calcular la rigidez arterial, la VOP carótido-femoral medida mediante tonometría por aplanamiento se considera el “gold standard” (204). Es una técnica no invasiva, reproducible y determina uno de los pocos parámetros de envejecimiento vascular para los cuales las técnicas clínicamente aplicables han demostrado una excelente precisión.

Investigaciones previas han demostrado que la rigidez arterial, evaluada a través de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral (VOP cf), es un predictor fiable de enfermedad cardiovascular e HTA en etapas tempranas de la vida(351). Los estudios longitudinales aportan evidencia de que el desarrollo de rigidez

arterial en la infancia no solo desempeña un papel central en la salud cardiovascular del adulto, sino que también tiene relación con el daño en los órganos diana en esas etapas precoces(352). Urbina et al demostraron que los niños con las arterias más rígidas asociaban un aumento en la masa ventricular izquierda y una función ventricular izquierda reducida en comparación con niños con medidas de rigidez más favorables (353)(46). Estudios en niños con enfermedad renal crónica resaltan la alteración temprana de la función del endotelio, donde marcadores de disfunción endotelial se asocian con un aumento en la rigidez arterial (47). Uno de los mayores estudios longitudinales para investigar el cambio en la rigidez arterial a lo largo del desarrollo encontró que la progresión de la distensibilidad aórtica y carotídea desde la infancia hasta la adolescencia se relaciona con cambios en la masa ventricular izquierda (354). Por lo tanto, el análisis de la rigidez vascular es una herramienta valiosa para determinar el fenotipo vascular.

Sin embargo, existen una serie de limitaciones como es la necesidad de la realización de la prueba por una persona entrenada para ello, que esté capacitada técnicamente para obtener mediciones precisas y fiables. La correcta colocación del tonómetro y la calidad de las señales registradas requieren un nivel importante de experiencia por parte del explorador en la población pediátrica, debido al pequeño tamaño de las arterias y la inquietud natural de los niños durante el procedimiento. Además, existe cierta variabilidad en las mediciones de la VOP debido a factores como la frecuencia cardíaca y la presión arterial en el momento de la evaluación.

La interpretación de las mediciones también puede ser un inconveniente debido a la falta de valores de referencia específicos. La interpretación de los resultados debe considerar factores como la edad, el sexo y el tamaño corporal del paciente. Aunque existen valores de referencia establecidos, los datos disponibles son heterogéneos, tanto en las técnicas empleadas como en el diseño de los estudios, que en su mayoría se basan en muestras reducidas y recogidas en un único centro. Esta variabilidad puede dificultar la comparación con otros grupos de pacientes y la generalización de los resultados a poblaciones con distintas características (42).

En este proyecto de investigación se han tomado como referencia para el análisis de la PA central los datos de Stoner et al (355) y para el análisis de la VOPcf los de Elmenhorst et al (356) dada la similitud que presenta la muestra analizada con los pacientes incluidos en este estudio. En el caso del Alx se ha tomado la población de referencia propuesta por Hidvégi (354).(357) Se ha tomado como punto de corte el percentil 75, estableciendo que valores por encima del p >75 según la población de referencia se consideran elevados. Se ha establecido el mismo punto de corte para el Alx. En el caso de la PAS central se ha tomado como punto

de corte el percentil 50 porque separa la muestra en dos grupos más equilibrados y con al menos 10 sujetos en cada grupo que el percentil 75.

En resumen, la valoración de la rigidez arterial en niños presenta ventajas significativas, como la evaluación temprana de la salud cardiovascular y la detección de daño vascular precoz.

6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La prevalencia de la HTA en poblaciones pediátricas, particularmente entre niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, representa un desafío creciente para la salud pública global. Este trabajo se ha centrado en investigar la hipótesis de que las variaciones de ciertas moléculas inflamatorias y de las adipocinas pueden servir como predictores significativos de cambios en los valores de la PA, detectando alteraciones precoces relacionadas con el envejecimiento vascular precoz. Se analiza la relación entre las adipocinas (en este caso leptina y adiponectina) y otras citoquinas proinflamatorias y alteraciones de la elasticidad vascular.

La relación entre la inflamación sistémica, alteraciones en el perfil de adipocinas y el incremento en la rigidez arterial ofrece una ventana de oportunidad para abordar la HTA desde una perspectiva integral, considerando tanto factores metabólicos como vasculares.

Investigaciones previas han demostrado que el estado inflamatorio crónico asociado con la obesidad contribuye al desarrollo de HTA y aterosclerosis, principalmente a través de la disfunción endotelial y el aumento de la rigidez arterial (358)(359)(360)(345) Estudios en adolescentes sanos han sugerido que la rigidez arterial en las primeras etapas puede ser un precursor causal de la HTA en los adultos jóvenes(361).

Los adipocitos, en particular, desempeñan un papel crucial en este proceso, dado su papel activo en la secreción de citoquinas proinflamatorias y adipocinas, las cuales han sido vinculadas a la regulación de la presión arterial y a la salud vascular(362)

6.2.1. RELACIÓN DE MCP-1/CCL2 CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD

En este estudio se encuentra una asociación entre la molécula de inflamación MCP-1 y tres de los valores que se obtienen al realizar la tonometría por aplanamiento: el índice de aumento Alx, la presión arterial central y la PP central. A continuación, se recuerda brevemente la significación de estos términos para apreciar mejor la importancia de los hallazgos.

El Alx es una medida que refleja la rigidez arterial y la resistencia de los vasos sanguíneos. Se calcula como el porcentaje de aumento de la PP causado por las ondas de pulso reflejadas que regresan al corazón durante la sístole, en relación

con la presión de pulso central. Un Aix más alto indica una mayor rigidez arterial, lo que significa que las ondas de pulso reflejadas regresan al corazón más rápidamente, aumentando la PAS central y la carga de trabajo del corazón. La PAS central, por lo tanto, es un medidor de la presión en la aorta y las arterias cercanas al corazón. Es un indicador más preciso del estrés sobre el corazón que la presión arterial braquial (PA clínica)(363). La PAS central es influenciada por el Aix, ya que un aumento en la rigidez arterial (indicado por un Aix más alto) puede elevar la PAS central. El Aix también está directamente relacionado con la PP central, ya que expresa cómo las ondas reflejadas contribuyen a la presión de pulso central aumentándola). Por lo tanto, el Aix, la PAS central y el aumento de la PP central están interrelacionados y son indicadores importantes del RCV. Una mayor rigidez arterial (indicada por un Aix alto) y una PAS central elevada están asociadas con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares(364).

Así pues, la relación fuertemente positiva entre MP-1 y las mediciones comentadas destaca el papel significativo de la inflamación en la patogénesis de la lesión endotelial y por lo tanto del envejecimiento acelerado de las arterias. El MCP-1 juega un papel crucial en este proceso al promover la migración de monocitos a la pared arterial, donde pueden diferenciarse en macrófagos y participar en la formación de la placa aterosclerótica(365)(366). La presencia de estas células inflamatorias en el endotelio puede provocar cambios estructurales y funcionales, incluyendo la pérdida de elasticidad, lo que contribuye a un aumento del Aix, de la PAS central, y la PP central.

La elevación del MCP1 es la única variable que mantiene una relación positiva con las tres mediciones realizadas con el tonómetro de manera constante. En el caso de la PAS central, cabe destacar que es una asociación tan fuerte que permite construir un modelo predictivo con adecuados valores de sensibilidad y especificidad. Este modelo se basa en que la elevación de MCP-1 junto con la elevación de PAS ambulatoria es capaz de predecir una PAS central elevada. Lo mismo ocurre en el caso del Aix, ya que al realizar la regresión logística se pudo desarrollar un modelo estadístico en el que la elevación del MCP-1 y de la PAS ambulatoria predicen elevaciones en el Aix. En este caso el modelo tenía menor potencia estadística que en el caso de PAS central, pero es significativo en ambos casos.

Expresado de otra manera, en los sujetos con obesidad participantes en este estudio con una elevación de MCP-1 y una PAS ambulatoria elevada, ante la posibilidad de tener alteraciones de la PAS central y el Aix, se beneficiarán de realizarles una tonometría por aplanamiento para así valorar la elasticidad vascular.

Hasta la fecha, la literatura científica sobre la relación entre la rigidez arterial y el aumento de MCP-1 en niños es limitada. Si bien se reconoce la asociación entre

alteraciones en los niveles de MCP-1 y alteraciones metabólicas(263)(367), la vinculación específica con la rigidez arterial ha sido explorada sólo en un reducido número de estudios. Por ejemplo, en el estudio de Maggio et al(368) no se encontró relación entre el MCP-1 y la rigidez arterial, únicamente observaron mejoría en los niveles de MCP-1 tras realizar una intervención en hábitos de la familia. En otro estudio realizado por Zineh et al (369) se investigó la relación entre las concentraciones séricas de MCP-1 y la rigidez arterial en niños con diabetes tipo 1. Se encontró una elevación de MCP-1 en niños con diabetes tipo 1, reflejando un estado proinflamatorio, pero no se encontró una asociación directa con medidas de rigidez arterial (Aix) como si se ha demostrado en este estudio. Como se puede observar, en la población pediátrica y adolescente, los resultados son mixtos y podrían estar influenciados por condiciones específicas como la obesidad y la resistencia a la insulina. El estudio actual no identificó anomalías metabólicas de relevancia en la cohorte examinada, lo cual sugiere que la ausencia de dichos factores de confusión permite observar con mayor claridad la asociación positiva entre la rigidez arterial y los niveles de MCP-1.

Contrariamente, en la población adulta, se ha documentado consistentemente una correlación entre los niveles de MCP-1 y la rigidez arterial, así como entre MCP-1 y la HTA lo que apoya la validez de los resultados obtenidos. Gökaslan et al (370) exploraron la relación entre la rigidez aórtica, la inflamación y la HTA de inicio temprano. Los niveles plasmáticos de IL-6 y MCP-1, así como los valores de VOP, fueron significativamente más altos en pacientes con HTA en comparación con los controles normotensos, hallándose una correlación positiva entre MCP-1 y VOP.

También se encontró asociación entre la elevación de MCP-1 e HTA en un trabajo realizado por Kriel et al (366), siendo el MCP-1 predictor significativo para la elevación de PA. Hallazgos similares se encuentran en otros estudios (371).

Por lo tanto, los resultados obtenidos evidencian una relación entre el aumento del MCP-1 y las medidas de rigidez arterial y refuerzan las observaciones previas en poblaciones adultas. Así mismo, resulta novedoso ya que esta correlación no había sido ampliamente documentada en niños hasta ahora.

Dada esta conexión, se sugiere que el MCP-1 podría servir como un biomarcador prometedor para identificar a pacientes en riesgo de desarrollar envejecimiento vascular prematuro o incremento en la rigidez arterial.

6.2.2. RELACIÓN DE LA ADIPONECTINA CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD

En esta investigación, se ha encontrado una relación negativa entre la adiponectina y la VOP, un marcador establecido de rigidez arterial y un predictor conocido de RCV.

Para contextualizar estos resultados, cabe recordar que la adiponectina juega un rol protector esencial en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y vascular, ya que tiene efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y mejora la sensibilidad a la insulina. Niveles bajos de esta adipoquina han sido asociados con disfunción endotelial y envejecimiento vascular (372). Así mismo, un aumento en la VOP señala una mayor rigidez arterial, vinculándose directamente con un elevado riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

Dentro de este estudio, se ha identificado una correlación significativamente inversa entre los niveles de adiponectina y la VOP, así como una correlación positiva inicial entre la VOP y la ratio L/A. Esta observación es concordante, dado que una reducción en los niveles de adiponectina resulta en un aumento de la ratio L/A, explicando así la existencia de esta relación positiva. No obstante, al aplicar el análisis multivariable, la única asociación que persiste con significancia estadística es la negativa entre la adiponectina y la VOP. El nivel de adiponectina es un predictor independiente de los cambios en la VOP, incluso después de ajustar por factores como edad, género, cambios en la presión arterial sistólica, control de la presión arterial y resistencia a la insulina (HOMA).

Relación de niveles bajos de adiponectina e HTA en adultos

En adultos, la evidencia es robusta y apunta hacia una clara asociación entre bajos niveles de adiponectina y el incremento en el riesgo de HTA y rigidez arterial (293). Un metaanálisis que incluyó a más de 17,000 sujetos reveló que aquellos con HTA tenían niveles significativamente más bajos de adiponectina comparados con individuos con PA normal (373). Otros estudios corroboran estos hallazgos, destacando la relevancia de la adiponectina en la progresión de la rigidez arterial en poblaciones adultas.

Youn et al (374) demostraron la asociación de la adiponectina con la progresión de la rigidez arterial en sujetos hipertensos durante un seguimiento de 2 años. Zachariah et al (375), utilizando datos del estudio Framingham, encontraron que la PAM estaba inversamente asociada con los niveles de adiponectina, aunque no identificaron una asociación directa con la rigidez aórtica. Estos hallazgos son coherentes con investigaciones adicionales que han vinculado la hipoadiponectinemia no solo con la HTA, como en el estudio Framingham, sino también con un incremento en la rigidez arterial ((49)(376)(377)(292)).

Relación de niveles bajos de adiponectina e HTA en niños

Las investigaciones realizadas en poblaciones pediátricas han obtenido resultados **menos consistentes**.

Brambilla et al (378) demostraron que, en una población de niños con normopeso y obesidad que incluyó tanto sujetos con HTA como normotensos, la adiponectina estaba significativa e inversamente asociada con la presencia de HTA, incluso después del ajuste por clase de peso, índice HOMA y presencia de pubertad. De este estudio surgió un concepto importante, que la presencia simultánea de las dos condiciones patológicas como son la obesidad y la HTA se asoció con un patrón metabólico más negativo en comparación con la presencia de sólo obesidad o sólo HTA.

Esta observación fue posteriormente confirmada por Yin et al. quienes mostraron que, en una población de niños con obesidad, la presencia de HTA se asociaba con una reducción significativa en los niveles plasmáticos de adiponectina (379). De la misma manera, en un grupo de 240 niños mexicanos se observó que los niveles séricos de adiponectina, pero no los de otras adipocitoquinas, estaban inversamente asociados con valores altos de PA (380).

En un estudio similar al de esta investigación, ya que también incluían pacientes con obesidad, estudiaban la relación entre la adiponectina con la rigidez arterial Beauloye et al (381) demostraron que las concentraciones plasmáticas de adiponectina estaban inversa e independientemente relacionadas con el grosor intima-media carotídeo, después del ajuste por estadio de Tanner y IMC.

Sin embargo, existen también estudios específicos en poblaciones pediátricas en los que no se encuentra asociación clara entre adiponectina y rigidez arterial o lesión endotelial, aunque si con alteraciones metabólicas que impliquen aumento de RCV.

En el estudio realizado por de Arnaiz et al (382) se encontró que los niveles de adiponectina se correlacionaron inversamente con parámetros antropométricos de obesidad y resistencia a la insulina y directamente con niveles de HDL, pero no con aterosclerosis subclínica medida mediante el grosor intima-media carotídeo y la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial.

Un estudio en 225 adolescentes con diabetes tipo 1 no encontró una relación significativa entre los niveles de adiponectina y la VOP o el Aix. Inicialmente, se observó una correlación con la distensibilidad braquial, pero tras el ajuste por otros factores, la adiponectina dejó de ser un predictor significativo. Los principales determinantes de mayor rigidez arterial fueron la edad, el sexo masculino, la presión arterial, la obesidad y el colesterol total(383).

Utilizando medidas ecográficas de rigidez aórtica, distensibilidad y elasticidad, Galler et al. (295) no encontraron una relación entre la adiponectina en plasma y estas medidas de función arterial en pacientes con diabetes tipo 1.

Estos dos últimos estudios se realizaron en pacientes con diabetes tipo 1. Los hallazgos discrepantes podrían deberse a los efectos de confusión de la disfunción renal en personas con diabetes tipo 1, ya que la función renal es un determinante importante de las concentraciones de adiponectina y de la función vascular.

La ausencia de asociación en este grupo de pacientes comparado con los del estudio realizado, sugiere que la contribución de la adiponectina a la rigidez arterial puede estar enmascarada por otros factores de RCV en personas con diabetes tipo 1.

Llevar a cabo investigaciones como la descrita en esta tesis, en la que se explora el papel de la adiponectina en la regulación de la función endotelial y la inflamación en el contexto de la obesidad puede ser fundamental para entender mejor esta relación.

En este trabajo de investigación, donde la mayoría de los sujetos incluidos son normotensos, tanto por determinación de PA clínica como por MAPA, el factor de confusión de la elevación de la PA no está. Por ello, es posible que se haya detectado la relación entre niveles bajos de adiponectina y marcadores precoces de lesión vascular, como el incremento de la VOP. Esto, podría interpretarse como una indicación de que la disminución en los niveles de adiponectina es uno de los primeros signos de compromiso endotelial, presentándose antes de que el daño sea evidente en el árbol vascular a través de métodos de medición convencionales, como es la medida de la PA clínica o incluso la ambulatoria (que tiene mayor relación que la PA clínica con el desarrollo de lesión de órgano diana), resaltando la singularidad de la adiponectina como un biomarcador temprano de daño vascular precoz.

Estos hallazgos se alinean con otros existentes en la literatura, destacando la adiponectina como un factor protector contra la rigidez arterial y un biomarcador de salud cardiovascular. Este papel protector se ve comprometido en condiciones de obesidad, donde los niveles de adiponectina disminuyen, potenciando el riesgo de desarrollar patología vascular (260).

Por lo tanto, se puede concluir por los datos de este estudio que la adiponectina en niños con obesidad puede ser un marcador útil en la identificación temprana de pacientes con un envejecimiento vascular acelerado, al presentar una VOP y por tanto mayor rigidez arterial.

Esta situación podría hacer que estos pacientes tuvieran un riesgo mayor de desarrollar HTA en la etapa adulta. Aunque para poder comprobar el significado a largo plazo, sería necesario realizar más estudios longitudinales para evaluar

cómo los cambios en los niveles de adiponectina en niños y adolescentes con obesidad afectan a la rigidez arterial y el RCV a largo plazo. Sin embargo, ya hay algunos estudios que apuntan en esta dirección. Estudios longitudinales como el Bogalusa Heart Study (384), que incluye a más de 1052 adultos seguidos durante 26 años, indican que la obesidad infantil (IMC) predice el riesgo cardiovascular adulto, sugiriendo que los bajos niveles de adiponectina pueden desempeñar un papel crucial en la asociación entre el IMC infantil y el grosor íntima-media carotídeo del adulto, ya que se encontró asociación significativa entre el IMC en la infancia y el grosor de la íntima media del adulto sólo en los pacientes con niveles de adiponectina bajos.

Complementariamente, el estudio publicado por Saarikoski et al. (345) profundiza en esta línea de investigación, examinando la relación entre los niveles bajos de adiponectina en la infancia y la adolescencia y el aumento del grosor íntima-media en la edad adulta. Se observó que los cambios en los niveles de adiponectina estaban inversamente correlacionados con la progresión del grosor íntima-media, sugiriendo un vínculo potencial entre la alteración de la adiponectina en etapas precoces y la salud vascular en la vida posterior.

Estos hallazgos apoyan los resultados obtenidos en la investigación del presente estudio ya que la disminución en épocas precoces de la vida podría servir de marcador precoz de RCV en la época adulta.

6.2.3. RELACIÓN DE LA LEPTINA CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD

En el análisis de la interacción entre los parámetros vasculares y la leptina no se encontró una relación significativa.

Los mecanismos que subyacen a la relación entre la grasa corporal y la PA no se comprenden completamente, pero parece que un mecanismo importante puede involucrar a la leptina. La leptina sérica es una hormona que se elabora y secreta desde el tejido adiposo y está vinculada al IMC (270). Aumenta la activación del sistema nervioso simpático (SNS) en numerosos órganos como los riñones y los vasos sanguíneos. Se han demostrado efectos simpatoexcitatorios de la leptina en modelos animales, en los cuales la infusión de leptina ha demostrado aumentar la presión arterial (385)(386).

Se ha propuesto como un mediador potencial entre el tejido adiposo y la HTA aunque la literatura muestra hallazgos contradictorios respecto a esta asociación. En la población adulta existe un claro predominio de los estudios que sugieren una asociación positiva entre los niveles de leptina, la PA y la HTA (387)(388), pero en la mayoría, si no en todos ellos, el efecto confusor del % de masa grasa sigue siendo un factor importante. En cuanto a la cardiopatía isquémica (CI), los resultados hasta el momento son también no concluyentes. Varios estudios han

descrito niveles más altos de leptina en pacientes con CI comparados con sujetos de control (389). Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación o incluso han demostrado una relación inversa(390)(391). En este sentido, el metaanálisis más reciente refleja una asociación inversa entre leptina y CI, la cual no se mantuvo significativa tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular adicionales, como el IMC, lípidos y la PAS. En cohortes prospectivas, los niveles de leptina se asociaron con eventos cardíacos adversos mayores a corto plazo (a los 2 años)(276) pero no a largo plazo (a los 7 y a los 12 años)(392)(282). De manera similar, los resultados de estudios que investigan el grosor íntima-media carotídeo son inconsistentes, algunos de ellos describen asociaciones positivas (393) y otros no encuentran asociaciones (394). Lo mismo ocurre en aquellos que analizan parámetros de rigidez vascular(395)

El número de estudios que analizan la asociación entre la leptina y la PA o rigidez arterial en población pediátrica o adolescente es mucho menor y los resultados son también contradictorios. Un estudio de seguimiento en adolescentes varones japoneses de Hirose et al, observó que, aunque los niveles séricos de leptina estaban significativamente asociados con la PAS, esta asociación ya no existía después de ajustar por el IMC (396). Otro estudio transversal realizado en Brasil (397) concluyó que la leptina estaba correlacionada positivamente con la PAS y la PAD en niños y adolescentes con obesidad, pero no se realizaron ajustes por peso corporal o IMC. El Estudio del Corazón de los Niños de Taipei (398) observó una asociación positiva entre la leptina plasmática y la PA, pero una asociación inversa entre estas dos después de ajustar por IMC. En otro estudio realizado en una población escolar de Japón se examina la mediación de la leptina en la asociación entre la obesidad y la HTA (399)). Sus principales hallazgos fueron que tanto el IMC como la leptina estaban significativamente asociados con la PA y que el índice de masa grasa también estaba fuertemente asociado con los niveles de leptina en suero, pero observaron como la asociación entre la masa grasa y la PA desapareció después de ajustar por leptina, sugiriendo que la leptina media esta asociación actuando como un vínculo entre la adiposidad corporal y el aumento de la PA. En el estudio realizado por Singhal et al.(400) examinaron la relación entre la leptina y la distensibilidad arterial medida por ecografía en 294 adolescentes sanos con varios rangos de peso. Encontraron que altas concentraciones de leptina se asociaban con una disminución de la distensibilidad arterial. Esta asociación se mantuvo incluso después de ajustar por la masa grasa, la PA, y otros factores metabólicos e inflamatorios sugiriendo un efecto directo y negativo en la salud CV. Por otro lado, Ding (290) et al investigan la asociación entre adipocinas y riesgo de HTA en niños y adolescentes con obesidad pero metabólicamente sanos . A través del análisis de datos de una cohorte de Beijing (Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome Study) el estudio encuentra que los individuos con obesidad pero metabólicamente sanos presentan niveles

elevados de leptina y una relación L/A más alta, junto con niveles reducidos de adiponectina, comparados con el grupo de normopeso y metabólicamente sanos. Describen una asociación significativa entre estas anomalías en las adipoquinas y un incremento en el riesgo de desarrollar HTA. Sin embargo, Zachariah et al (401) obtuvieron resultados muy diferentes. Demostraron en un estudio transversal similar al realizado en nuestra investigación que la leptina se asocia de manera inversa a la PPc y a medidas de flujo retrógrado. No encontraron asociación significativa con la VOP. Paradójicamente, estos hallazgos señalan un rol potencialmente benéfico de la leptina en la rigidez vascular aórtica tras ajustar por obesidad, aunque sí parece favorecer la rigidez de pequeñas arterias. Este grupo encontró hallazgos similares en un estudio realizado anteriormente (375) en el que se detecta relación inversa.

Tanto los estudios realizados en población pediátrica como en población adulta coinciden en la importancia de controlar el papel confusor de los niveles de adiposidad. Según que variable se emplee para su medición, ya sea peso, IMC, o % de masa grasa se puede comprobar como los resultados son muy variables y deja entrever una relación compleja.

En el caso de la investigación realizada la homogeneidad de la muestra, constituida íntegramente por pacientes con exceso de peso y niveles elevados de leptina (56 pacientes presentaban niveles por encima del percentil 97), y el número de pacientes incluidos limita la capacidad de detectar variaciones asociadas a la rigidez vascular que podrían ser más evidentes en una muestra más heterogénea con pacientes normopeso.

Por lo tanto, los hallazgos de este estudio sugieren que el papel de la leptina como predictora de la rigidez vascular puede ser menos evidente en poblaciones pediátricas con exceso de peso y abre una puerta para futuras investigaciones en la que se incluyan pacientes con diferentes rangos de adiposidad.

6.2.4. RELACIÓN DE LA RATIO LEPTINA / ADIPONECTINA (L/A) CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD

En el estudio realizado, aunque no se encontró una relación directa entre la leptina y la rigidez arterial, los resultados revelaron una relación débil entre la ratio de L/A y la VOP que desaparece al ajustar por otros factores. Este hallazgo es relevante ya que la ratio de L/A ha sido identificado en estudios anteriores como un indicador valioso que no solo refleja la salud metabólica y la función del tejido graso, sino que también indica el balance entre los procesos inflamatorios y antiinflamatorios en el organismo (307).

En estudios previos ha demostrado ser un fuerte predictor de resistencia a la insulina independientemente de otros factores (308). Además, se ha constatado

que si hay una mejoría de estado de salud metabólico con un cambio de peso significativo la ratio L/A desciende (301). De la misma manera, se ha observado su asociación con la rigidez vascular en investigaciones llevadas a cabo en poblaciones adultas. En un estudio realizado por Norata et al que investiga la relación entre la ratio L/A y el grosor de la íntima-media carotídea (IMT) en adultos sanos observan que la ratio L/A es un fuerte predictor independiente del IMT, superando a cada una de las adipoquinas por separado en su correlación con el grosor de la íntima-media(402). Kotani et al encuentran hallazgos similares en un grupo de pacientes con DM tipo 1.(403) Kapelle et al comparan adultos con eventos CV con controles y comprueban que el cociente L/A permaneció como un predictor independiente de estos(404).

Tal y como se ha comentado previamente, la homogeneidad de la muestra estudiada puede suponer una limitación a la hora de encontrar una asociación más fuerte. El hecho de haber encontrado una asociación débil entre la ratio L/A y la VOP sugiere una posible conexión que podría comprobarse al aumentar el número de muestra e incluyendo sujetos con distintos grados de obesidad.

6.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Estudios descriptivos indican que entre el 10-15% de los niños con obesidad desarrollan HTA. La razón por la cual algunos de estos niños desarrollan HTA mientras que otros no, es un campo de estudio en expansión. Una posible hipótesis es que exista un subgrupo de niños con un perfil de citoquinas más desfavorable, lo que podría acelerar el envejecimiento endotelial y favorecer el desarrollo de rigidez vascular, y con el tiempo, HTA.

Gracias a la determinación de citoquinas como la adiponectina y la MCP-1, podemos identificar a este subgrupo de niños con obesidad que, al presentar un perfil desfavorable de estas moléculas, merecen una evaluación más profunda y un seguimiento más estrecho con una intervención más intensiva. Estos niños podrían tener una afectación vascular más avanzada, lo que podría incrementar su RCV.

La molécula MCP-1, involucrada en la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de monocitos en las áreas de inflamación de los vasos sanguíneos, muestra una relación positiva con la PA central y otras medidas de rigidez arterial, como la PP y el Aix. Este vínculo sugiere que la inflamación vascular podría desempeñar un papel en el inicio y la progresión de la HTA en niños y adolescentes con obesidad. La elevación de MCP-1 podría ser un indicador temprano de disfunción endotelial y un precursor de la HTA, permitiendo la identificación de niños en riesgo mucho antes de la manifestación clínica de la enfermedad. Esto abre una ventana de oportunidad para intervenciones preventivas y terapéuticas que pueden alterar la trayectoria de la enfermedad.

Por otro lado, la relación negativa entre la adiponectina y la VOP, un marcador establecido de rigidez arterial sugiere que niveles elevados de esta adipoquina podrían conferir cierta protección contra la rigidez de las arterias. La adiponectina, conocida por sus efectos antiinflamatorios y vasoprotectores, podría desempeñar un papel crucial en la preservación de la elasticidad arterial. Niveles más bajos de adiponectina en niños y adolescentes con obesidad podrían ser un indicador temprano de deterioro de la función arterial, lo que aumenta el riesgo de HTA y el RCV en etapas posteriores de la vida.

Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos podrían tener potencial traslación clínica si estudios sucesivos presentan resultados en la misma línea. La evaluación rutinaria de la adiponectina y la MCP-1 en poblaciones pediátricas con obesidad podría permitir la identificación de un subgrupo de niños con un perfil desfavorable de citoquinas, que presentan un riesgo más alto de desarrollar HTA y rigidez arterial. Además, la posibilidad de identificar a estos sujetos mediante determinaciones sencillas y asequibles de biomarcadores en sangre, utilizando kits comerciales, ofrece una ventaja clínica notable. Este subgrupo podría beneficiarse de una evaluación más exhaustiva, un seguimiento más estrecho y una intervención más intensiva, dado que podrían tener una afectación vascular más avanzada, lo que incrementa sustancialmente su RCV.

En resumen, la comprensión profunda de la relación entre estos biomarcadores y la HTA desde una etapa temprana proporciona una herramienta útil para la medicina preventiva en pediatría. A medida que avanzamos hacia una era de medicina personalizada, la incorporación de biomarcadores como la adiponectina y la MCP-1 en la práctica clínica podría mejorar significativamente la detección temprana, la prevención y el manejo de la HTA en niños y adolescentes con obesidad, contribuyendo a una reducción sustancial del RCV en la vida adulta.

6.4. LIMITACIONES

Una limitación importante del estudio incluye su diseño transversal, que impide inferencias causales. Así mismo, pueden existir factores de confusión no medidos que hayan afectado los resultados descritos. Por ejemplo, la etapa puberal no se evaluó y pudo haber afectado los niveles de adipoquinas.

Otra de las limitaciones es que incluye sólo a pacientes con sobrepeso y obesidad sin la presencia de un grupo de control de peso normal. Esta omisión puede introducir sesgos en la interpretación de los resultados. Al incluir solo a pacientes con obesidad, el estudio se centra en una población donde se espera que las adipoquinas estén alteradas, lo que podría magnificar la asociación entre estos biomarcadores y los parámetros vasculares estudiados. Sin un grupo control de peso normal, no podemos concluir en nuestra muestra si las asociaciones detectadas en el perfil vascular y de citoquinas observadas son propias de sujetos con la enfermedad obesidad o podrían

detectarse también en sujetos normopeso. Sin embargo, otros estudios en los que sí se incluye población control, están en línea con nuestros resultados. La inclusión de un grupo de control con peso normal permitiría diferenciar los efectos específicos del sobrepeso y la obesidad en los parámetros vasculares y biomarcadores de aquellos relacionados con el desarrollo normal de pacientes normopeso.

Además de las limitaciones ya mencionadas, hemos de considerar el impacto del número de pacientes incluidos en el estudio, que consta de solo 60 participantes con sobrepeso y obesidad. No constituye un grupo representativo de la población general, y además todos ellos han sido reclutados en la Unidad de RCV por lo que pueden tener características clínicas particulares.

Un tamaño de muestra reducido limita la potencia estadística del estudio y puede conducir a una menor capacidad para detectar diferencias significativas o tendencias en los datos. Sin embargo, debido a la complejidad del estudio, se ha tenido que limitar el reclutamiento a una muestra de conveniencia.

Por lo tanto, sería beneficioso aumentar el tamaño de la muestra y asegurar una selección de participantes que refleje de manera más precisa la diversidad dentro de la población de niños y adolescentes incluyendo también pacientes con normopeso.

6.5. FORTALEZAS

La fortaleza principal de este estudio radica en su exhaustivo enfoque metodológico, caracterizado por un fenotipado vascular completo realizado en cada paciente. Dicho fenotipado incluyó análisis detallados de la hemodinámica de presión (PA y MAPA) y flujo (tonometría por aplanamiento), que juntos proporcionan una visión integrada y profunda de la función vascular en adolescentes.

Además, el estudio se distingue por su enfoque en la interacción de las moléculas inflamatorias y adipocinas, abordando cómo estos factores se correlacionan con el daño vascular subclínico antes de la manifestación de alteraciones clínicas evidentes. Al profundizar en los mecanismos por los cuales los parámetros inflamatorios contribuyen al envejecimiento vascular precoz y, consecuentemente, al aumento del riesgo de desarrollar HTA, se ofrece una base sólida para el desarrollo de estrategias preventivas dirigidas a mitigar los efectos adversos de la obesidad pediátrica en la salud cardiovascular.

La inclusión de un espectro tan amplio de exploraciones refleja la complejidad y la interdisciplinariedad necesarias para llevarlas a cabo. Este enfoque meticuloso y comprensivo en la evaluación de cada paciente subraya la relevancia clínica y científica del estudio. Todo ello ha sido posible gracias a su realización en una unidad especializada, dotada de tecnología avanzada y un equipo altamente capacitado con amplia experiencia.

Es importante destacar que, aunque el tipo de muestra homogénea se ha mencionado como una posible limitación del estudio, también puede considerarse una fortaleza. A pesar de que sólo se incluyeran niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, se lograron detectar diferencias significativas en los niveles de adipoquinas. Este hallazgo posee un alto valor clínico, ya que refleja de manera más precisa la realidad de la práctica clínica y asistencial.

La capacidad de identificar alteraciones en las adipoquinas permite detectar un subgrupo de pacientes con mayor RCV dentro de una población que ya presenta un riesgo elevado debido al exceso de masa grasa. Estos pacientes podrían beneficiarse de evaluaciones más detalladas, como el fenotipado vascular, para confirmar la presencia de daño vascular temprano.

6.6. SUGERENCIAS PARA NUEVAS INVESTIGACIONES

Los hallazgos de esta investigación subrayan la importancia de las adipoquinas y las moléculas inflamatorias, como el MCP-1, la adiponectina y la ratio L/A, en el contexto de la evaluación del RCV en poblaciones pediátricas con sobrepeso y obesidad. La asociación entre el aumento de MCP-1 y medidas de rigidez arterial y elevación de las presiones centrales, junto con la relación entre adiponectina y ratio L/A y VOP, ofrece nuevas perspectivas sobre cómo estos biomarcadores pueden contribuir al desarrollo temprano de HTA y rigidez arterial.

Futuras investigaciones deben enfocarse en estudios longitudinales para evaluar los cambios en los niveles de estos biomarcadores a lo largo del tiempo y ver qué pacientes acaban desarrollando HTA y presentan un aumento del RCV. Este tipo de estudios permitirían conocer el valor pronóstico a medio y largo plazo de las alteraciones observadas en el presente trabajo de investigación.

Por otro lado, evaluar los cambios de estos marcadores como respuesta a la pérdida de peso como resultado de una intervención permitiría conocer su consistencia como marcadores de riesgo.

Estos resultados, permitirían identificar precozmente a niños con obesidad con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, que requerirían una intervención más intensiva y una mayor concienciación de la familia, al tener evidencia de su peor pronóstico.

Este enfoque contribuirá a mejorar el conocimiento sobre la hipertensión arterial pediátrica y el envejecimiento vascular precoz, permitiendo avanzar en estrategias de detección temprana y prevención del riesgo cardiovascular en la edad adulta. Además, podría favorecer un uso más eficiente de los recursos, orientándolos hacia los pacientes con obesidad y mayor riesgo.

6.7. POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS

En el caso de que en estudios sucesivos se confirmaran los resultados obtenidos en esta tesis, se podría plantear en el contexto de unidades especializadas en el manejo de niños y adolescentes con obesidad, proponer un protocolo de evaluación que incluyera las determinaciones analizadas en este estudio.

Este protocolo incluiría la realización de una determinación de adipoquinas en la fase inicial de la evaluación. Dependiendo de los resultados obtenidos, se podría considerar la realización de estudios adicionales para evaluar la rigidez arterial, un indicador temprano de riesgo cardiovascular.

Se propone que a los pacientes con sobrepeso u obesidad evaluados en consultas especializadas de centros de referencia se les realice una evaluación inicial que, además de incluir las determinaciones metabólicas convencionales, contemple la medición de los niveles de MCP-1, adiponectina, leptina y el índice Leptina/Adiponectina (L/A). Los resultados de la determinación de adipoquinas guiarán las decisiones clínicas posteriores y la necesidad de ampliar las exploraciones complementarias:

- Pacientes con niveles elevados de MCP-1: Dado que este biomarcador ha demostrado estar significativamente asociado con un aumento de la rigidez arterial, se recomienda realizar un estudio de fenotipado vascular, que incluya la medición de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y la presión arterial sistólica central (PAsC). Esto permitirá identificar la presencia de rigidez arterial
- Pacientes con niveles bajos de adiponectina: La adiponectina ha mostrado una correlación inversa con la VOP, lo que sugiere que niveles reducidos podrían reflejar un mayor riesgo de rigidez arterial. En estos casos, también se recomienda llevar a cabo un estudio de rigidez arterial para detectar de manera temprana posibles alteraciones vasculares.
- Pacientes con una ratio Leptina/Adiponectina elevado: una ratio L/A elevado podría indicar un estado proinflamatorio y un riesgo de daño endotelial. Estos pacientes deberían ser considerados para estudios adicionales que evalúen la rigidez arterial.

Este protocolo se propone como una guía para unidades especializadas que cuenten con los medios adecuados para su implementación. Su objetivo es facilitar la detección temprana de la rigidez arterial y otros indicadores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. De este modo, podría contribuir a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo y orientar intervenciones preventivas tempranas que

ayuden a mejorar su pronóstico a largo plazo.

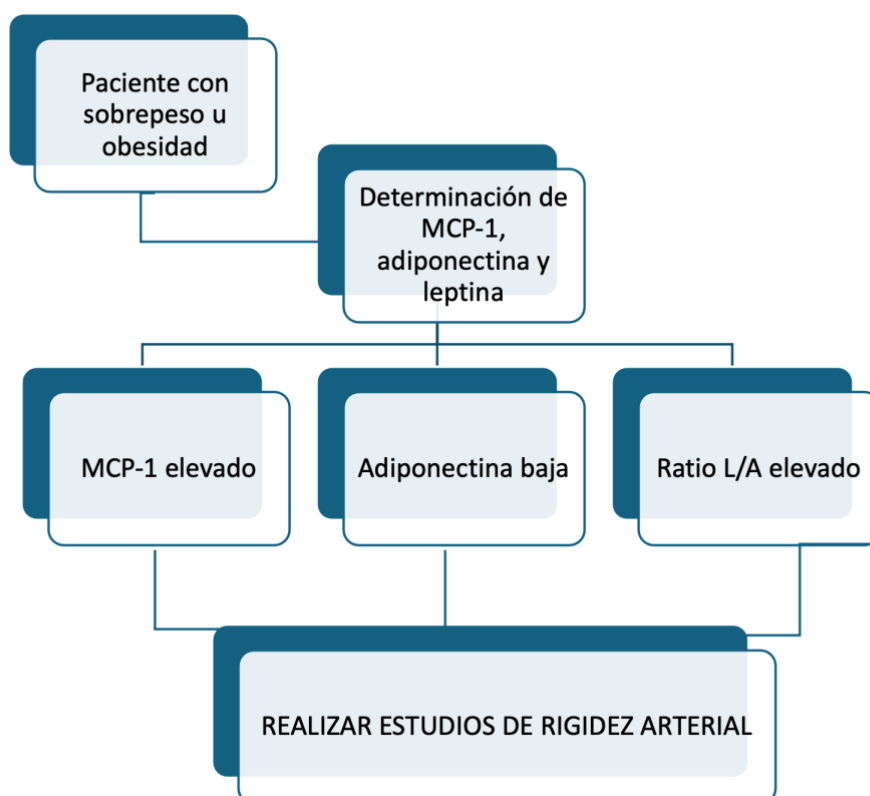


Figura 70. Diagrama de flujo propuesto para aplicar en la práctica clínica en centros especializados

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El presente estudio aporta una aproximación holística a la valoración del fenotipo vascular de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, en el que junto a parámetros clásicos de fenotipo vascular como es la medida de presión arterial periférica (clínica y ambulatoria de 24 horas), se estudia la presión arterial central y la elasticidad aórtica y se correlaciona con adipocinas y parámetros inflamatorios.
2. Al comparar las variables estudiadas según el sexo, se observaron valores significativamente más elevados de presión arterial, tanto periférica como central, en varones. No obstante, no se encontraron diferencias en los parámetros de elasticidad vascular, ni en los niveles de adipocinas o moléculas relacionadas con la inflamación.
3. A mayor grado de obesidad, se observan presiones periféricas clínicas más elevadas, aunque sin diferencias significativas en las mediciones ambulatorias. Asimismo, se identifica una tendencia no significativa hacia un aumento de la presión arterial central y una disminución de la elasticidad vascular. También se evidencia una tendencia a una ratio leptina/adiponectina menos favorable, sin que se detecten diferencias en los factores de riesgo metabólicos clásicos.
4. La mayoría de los pacientes presentan valores de leptina y de la ratio L/A por encima del percentil 50, podría estar relacionado con un estado proinflamatorio y metabólicamente desfavorable asociado con la obesidad.
5. Se identifica una relación positiva entre el MCP-1 y parámetros clave de rigidez arterial como la presión arterial sistólica central, el índice de aumento y la presión de pulso central, lo que subraya el papel de MCP-1 como un posible biomarcador en la evaluación de alteraciones vasculares precoces.
6. Existe una asociación inversa entre la adiponectina y la VOP, lo que indica que niveles más bajos de adiponectina pueden reflejar una menor elasticidad arterial y podría contribuir a un envejecimiento vascular acelerado.
7. No se ha encontrado relación significativa entre los niveles de leptina y los parámetros de rigidez arterial en la población estudiada. Estos hallazgos sugieren que el papel de la leptina como predictor de la rigidez vascular podría ser menos evidente en niños con obesidad.

8. No obstante, al analizar la relación leptina/adiponectina, se observa una correlación positiva débil. Este hallazgo podría respaldar el papel de la adiponectina como biomarcador en la identificación de niños y adolescentes con obesidad que presentan una mayor rigidez arterial.
9. La determinación de los parámetros inflamatorios descritos, junto con el fenotipado vascular en aquellos casos que presenten alteraciones en dichos parámetros, permitiría identificar precozmente a pacientes con sobrepeso y obesidad que tienen un riesgo cardiovascular elevado, incluso antes de que se manifiesten alteraciones en parámetros hemodinámicos tradicionales como la presión arterial.
10. En base a los resultados del estudio, se expone un protocolo de actuación. Este protocolo, sólo sería aplicable en la actualidad en unidades altamente especializadas, y tendría que ser validado con poblaciones más numerosas.
11. Los hallazgos de esta investigación contribuyen al desarrollo de metodologías que faciliten la detección de alteraciones subclínicas del fenotipo vascular en niños y adolescentes con obesidad. La identificación de estos niños con mayor riesgo permitiría realizar intervenciones intensivas pudiendo contribuir a cambiar el curso de la enfermedad desde etapas precoces antes de que se hubiera producido un daño irreversible.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(2):165–82.
2. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in Blood Pressure among Children and Adolescents. *J Am Med Assoc*. 2004;291(17):2107–13.
3. Hao G, Wang X, Treiber FA, Harshfield G, Kapuku G, Su S. Blood pressure trajectories from childhood to young adulthood associated with cardiovascular risk. *Hypertension*. 2017;69(3):435–42.
4. Shen W, Zhang T, Li S, Zhang H, Xi B, Shen H, et al. Race and Sex Differences of Long-Term Blood Pressure Profiles from Childhood and Adult Hypertension: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(1):66–74.
5. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *Circulation*. 2013;128(3):217–24.
6. Litwin M, Feber J. Origins of primary hypertension in children: Early vascular or biological aging? *Hypertension*. 2020;1400–9.
7. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*. 2018 May 1;105:10–8.
8. Higaki A, Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Innate and Innate-Like Immune System in Hypertension and Vascular Injury. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Jan 1;21(1).
9. Litwin M, Feber J, Niemirska A, Michałkiewicz J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(2):185–94.
10. Hall JEG y Hall. *Tratado de fisiología médica* (13a. ed.). Spain BEHS, editor. 2016.
11. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: Association with target-organ damage. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(8):1151–5.
12. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput [Internet]*. 2009 [cited 2025 Jan 16];47(2):131–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543011/>
13. London GM, Guérin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *Journal of Hypertension, Supplement*. 1999;17(2).
14. Guyton A, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Medica (Tratado de fisiología médica)*. Vol. 13. 2016. 2924 p.
15. Julius S. Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J*. 1988;116(2 PART 2):611–6.

16. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens*. 1988;6(10):763–77.
17. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Medical Clinics of North America*. 1997;81(5):1165–98.
18. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1996 Oct;10(10):633–9.
19. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–63.
20. Salvi P. *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*. 2nd Editio. Heidelberg, Germany: Springer; 2017.
21. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 1];23(6 Pt 2):878–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8206621/>
22. Vlachopoulos, C., O'Rourke, M., & Nichols WW. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. CRC Press. 2011;6th.
23. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):878–83.
24. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Omboni S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11(1):89–98.
25. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep 14;66(3):698–722.
26. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb;113(5):664–70.
27. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434–9.
28. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–63.
29. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Nov 14;39(43):3847–54.
30. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*. 2001;38(6):1461–6.

31. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007–21.
32. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, Shimada K, Kario K, et al. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122–33.
33. Izzo JL. Brachial vs. central systolic pressure and pulse wave transmission indicators: A critical analysis. *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jul 1];27(12):1433–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25233859/>
34. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):1–8.
35. Peter M. Nilsson, Pierre Boutouyrie SL. Vascular aging A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54:3–10.
36. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: From arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438–45.
37. Muth BJ, Brian MS, Chirinos JA, Lennon SL, Farquhar WB, Edwards DG. Central systolic blood pressure and aortic stiffness response to dietary sodium in young and middle-aged adults. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017;11(10):627–34.
38. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):547–52.
39. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 27;350(9082):953–5.
40. Laogun AA, Gosling RG. In vivo arterial compliance in man. *Clin Phys Physiol Meas*. 1982;3(3):201–12.
41. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019 Jan 1;65(1):108–18.
42. Climie RE, Park C, Avolio A, Mynard JP, Kruger R, Bruno RM. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. *Heart Lung Circ*. 2021;30(11):1613–26.
43. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636–46.
44. Owen CG, Rudnicka AR, Nightingale CM, Mullen R, Barman SA, Sattar N, et al. Retinal arteriolar tortuosity and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic population study of 10-year-old children; the Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Aug;31(8):1933–8.
45. Lona G, Hauser C, Köchli S, Infanger D, Endes K, Faude O, et al. Blood Pressure Increase and Microvascular Dysfunction Accelerate Arterial Stiffening in Children: Modulation by Physical Activity. *Front Physiol*. 2020 Dec 17;11.

46. Mehta S, Khoury PR, Madsen NL, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Arterial Thickness and Stiffness Are Independently Associated with Left Ventricular Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jan 1;31(1):99–104.
47. Urbina EM. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jul 1;31(7):1061–70.
48. Mikola H, Pahkala K, Ronnema T, Viikari JSA, Niinikoski H, Jokinen E, et al. Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension*. 2015 Jan 20;65(1):146–52.
49. Bielecka-Dabrowa A, Bartłomiejczyk MA, Sakowicz A, Maciejewski M, Banach M. The Role of Adipokines in the Development of Arterial Stiffness and Hypertension. *Angiology*. 2020;71(8):754–61.
50. Liao D. Arterial stiffness and the development of hypertension. *Ann Med*. 2000;32(6):383–5.
51. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426–31.
52. Kaess BM, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. and Incident Hypertension. 2012;308(9):875–81.
53. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2013;62(5):934–41.
54. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):802–12.
55. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: Relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555–617.
56. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: A meta-analysis using the international database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes population. *Hypertension*. 2012;59(3):564–71.
57. Safar E. Large conduit arteries in hypertension: role of the vascular renin-angiotensin system. 1988;77(5):947–54.
58. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, Kułaga K, Gurzkowska B, Gózdź M, et al. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens*. 2012;30(10):1942–54.
59. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in Blood Pressure among Children and Adolescents. *J Am Med Assoc*. 2004;291(17):2107–13.
60. 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;44(4):555–576.

61. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Vol. 34, Journal of Hypertension. 2016. 1887–1920 p.
62. Lurbe i Ferrer E. Examining hypertension in children and adolescents: Clinical implications of the differences between the European and American Guidelines. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(4):255.e1-255.e5.
63. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
64. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019 Dec 1;173(12):1154–63.
65. Xi B, Zhang T, Li S, Harville E, Bazzano L, He J, et al. Can Pediatric Hypertension Criteria Be Simplified?: A Prediction Analysis of Subclinical Cardiovascular Outcomes from the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2017;69(4):691–6.
66. Hardy ST, Urbina EM. Blood Pressure in Childhood and Adolescence. *Am J Hypertens*. 2021;34(3):242–9.
67. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876–85.
68. Gidding SS. Editorial: Measuring children's blood pressure matters. *Circulation*. 2008;117(25):3163–4.
69. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171–80.
70. Kharbanda EO, Asche SE, Dehmer SP, Sinaiko AR, Ekstrom HL, Trower N, et al. Impact of updated pediatric hypertension guidelines on progression from elevated blood pressure to hypertension in a community-based primary care population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 May 1;21(5):560–5.
71. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: Some methodological issues. *Am J Epidemiol*. 2008;167(6):653–66.
72. Flynn JT. Hypertension in the neonatal period. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2).
73. Sinaiko A. Measurement of blood pressure in children. *Am J Hypertens*. 14(9):976–977.
74. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatric Nephrology*. 1997;11(3):366–72.
75. Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C, Torro MI, Alvarez V, Redon J. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. *Am J Hypertens*. 1999;12(9 Pt 1):929–33.
76. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(10):1929–37.

77. Toka O, Tank J, Schächterle C, Aydin A, Maass PG, Elitok S, et al. Clinical effects of phosphodiesterase 3A mutations in inherited hypertension with brachydactyly. *Hypertension*. 2015;66(4):800–8.
78. Bähring S, Kann M, Neuenfeld Y, Gong M, Chitayat D, Toka HR, et al. Inversion region for hypertension and brachydactyly on chromosome 12p features multiple splicing and noncoding RNA. *Hypertension*. 2008;51(2 PART 2):426–31.
79. Lurbe Empar, Wühl Elke. *Hypertension in Children and Adolescents: New Perspectives*. 1st ed. 20. Springer International Publishing AG,. Cham: Springer International Publishing AG; 2019. (Updates in hypertension and cardiovascular protection).
80. Litwin M, Michałkiewicz J, Gackowska L. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):331–9.
81. Litwin M, Feber J, Ruzicka M. Vascular Aging: Lessons From Pediatric Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(5):642–9.
82. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence. *Pediatrics*. 2008;122(2):238–42.
83. Redwine KM, Acosta AA, Poffenbarger T, Portman RJ, Samuels J. Development of hypertension in adolescents with pre-hypertension. *Journal of Pediatrics*. 2012;160(1):98–103.
84. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(7):961–6.
85. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbička A, Rajszyś P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: Controlled study. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(7):767–74.
86. Chiolerio A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens*. 2007;25(11):2209–17.
87. Leiba A, Twig G, Vivante A, Skorecki K, Golan E, Derazne E, et al. Prehypertension among 2.19 million adolescents and future risk for end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2017;35(6):1290–6.
88. Lee RMKW, Dickhout JG, Sandow SL. Vascular structural and functional changes: Their association with causality in hypertension: Models, remodeling and relevance. *Hypertension Research*. 2017;40(4):311–23.
89. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. Vol. 10, *Integrated Blood Pressure Control*. 2017. p. 33–9.
90. Chirico D, Wade TJ, Cairney J, Klentrou P, O’Leary DD. Evidence of a hyperkinetic state in children with elevated blood pressure. *Ann Hum Biol*. 2015;42(3):246–52.
91. Litwin M, Simonetti GD, Niemirska A, Ruzicka M, Wühl E, Schaefer F, et al. Altered cardiovascular rhythmicity in children with white coat and ambulatory hypertension. *Pediatr Res*. 2010;67(4):419–23.

92. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *Journal of Pediatrics*. 2002;140(6):660–6.
93. Litwin M, Śladowska J, Antoniewicz J, Niemirska A, Wierzbicka A, Daszkowska J, et al. Metabolic Abnormalities, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in Children With Primary Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(8):875–82.
94. Alper AB, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005;45(1):34–8.
95. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens*. 2018;36(9):1840–6.
96. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Smith GD. Does Breast-Feeding in Infancy Lower Blood Pressure in Childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation*. 2004;109(10):1259–66.
97. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Smith GD. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: Findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation*. 2004;110(16):2417–23.
98. Thomas P, Dasgupta I. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(4):549–60.
99. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: Meta-analysis of controlled trials. *Hypertension*. 2006;48(5):861–9.
100. Theodore W. Kurtz, M.D., Hamoudi A. Al-Bander, M.D., and R. Curtis Morris, Jr. MD. Salt-Sensitive Essential Hypertension in Men. *N Engl J Med*. 1987;317:1043–8.
101. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, Siani A, Venezia A, Versiero M, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: Results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25(7):1465–71.
102. Yang Q, Zhang Z, Kuklina E V., Fang J, Ayala C, Hong Y, et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;130(4):611–9.
103. Correia-Costa L, Cosme D, Nogueira-Silva L, Morato M, Sousa T, Moura C, et al. Gender and obesity modify the impact of salt intake on blood pressure in children. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(2):279–88.
104. Falkner B, Kushner H, Khalsa DK, Canessa M KS. Sodium sensitivity, growth and family history of hypertension in young blacks. *J Hypertens*. (5):S381-3.
105. De Moraes ACF, Carvalho HB, Siani A, Barba G, Veidebaum T, Tornaritis M, et al. Incidence of high blood pressure in children - effects of physical activity and sedentary behaviors: the IDEFICS study: High blood pressure, lifestyle and children. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:165–70.
106. Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep 18;30(9):1389–96.

107. Falkner B, Lurbe E. Primordial prevention of high blood pressure in childhood an opportunity not to be missed. *Hypertension*. 2020;1142–50.
108. Couch SC, Saelens BE, Levin L, Dart K, Falciglia G, Daniels SR. The efficacy of a clinic-based behavioral nutrition intervention emphasizing a DASH-type diet for adolescents with elevated blood pressure. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):494–501.
109. National Academies of Sciences E and MH and MDF and NBC to R the DRI for S and P, Oria M, Harrison M, Stallings VA. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. *Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium*. 2019 Mar 5;
110. Marshall TA, Curtis AM, Cavanaugh JE, Warren JJ, Levy SM. Child and Adolescent Sugar-Sweetened Beverage Intakes Are Longitudinally Associated with Higher Body Mass Index z Scores in a Birth Cohort Followed 17 Years. *J Acad Nutr Diet*. 2019 Mar 1;119(3):425–34.
111. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu C yuan. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):807–13.
112. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn L V., Feig DI, Anderson CAM, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 May 9;135(19):e1017–34.
113. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020 Dec 1;54(24):1451–62.
114. Cesa CC, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Barbiero SM, de Oliveira Petkowicz R, Eibel B, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in children: meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med (Baltim)*. 2014 Dec 1;69:54–62.
115. Macdonald-Wallis C, Solomon-Moore E, Sebire SJ, Thompson JL, Lawlor DA, Jago R. A longitudinal study of the associations of children's body mass index and physical activity with blood pressure. *PLoS One*. 2017 Dec 1;12(12).
116. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res*. 2018 Jul 1;164:149–57.
117. Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016 Aug 25;9:281–310.
118. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(11):1549–61.
119. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 15;169(8):950–6.
120. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):83–6.

121. Mu M, Wang SF, Sheng J, Zhao Y, Li HZ, Hu CL, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: A meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(2):99–113.
122. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, Andersen PK, Baker JL, Bengtsson C, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: Meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 nordic studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(6):634–45.
123. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, Aguilar F, Redon J. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension*. 2014;63(6):1326–32.
124. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics*. 2003;111(2):252–7.
125. Edstedt Bonamy AK, Källén K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2012;129(5):1199–204.
126. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430–6.
127. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226–34.
128. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):265–74.
129. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):907–15.
130. Schoenardie BO, Guimarães VB, Procianoy RS, Silveira RC. Systemic Arterial Hypertension in Childhood: A Challenge Related to the Increasing Survival of Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2019;36(10):1072–8.
131. Solís A, Cerda J, González C. Ambulatory blood pressure monitoring in school children with a history of extreme prematurity. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(1):18–23.
132. Schoenardie BO, Guimarães VB, Procianoy RS, Silveira RC. Systemic Arterial Hypertension in Childhood: A Challenge Related to the Increasing Survival of Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2019;36(10):1072–8.
133. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, Fallaha C, Girard-Bock C, et al. Kidney size, renal function, ang (angiotensin) peptides, and blood pressure in young adults born preterm the HAPI study. *Hypertension*. 2018;72(4):918–28.
134. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*. 2002;105(9):1088–92.
135. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension*. 2000;36(5):790–4.
136. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 1):451–6.

137. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro I, Fayos JL, Aguilar F, De Llano JM, et al. First-year blood pressure increase steepest in low birthweight newborns. *J Hypertens*. 2007;25(1):81–6.
138. Lurbe E, Torro I, Rodríguez C, Alvarez V, Redón J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension*. 2001;38(3):389–93.
139. Lurbe E, Torró I, Alvarez V, Aguilar F, Redon J. The impact of birth weight on pulse pressure during adolescence. *Blood Press Monit*. 2004;9(4):187–92.
140. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, Aguilar F, Redon J. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension*. 2014;63(6):1326–32.
141. O'Brien E, Atkins N, Mee F, O'malley K. Evaluation of blood pressure measuring devices. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15(6):1087–97.
142. Charbonnier FM. AAMI/ANSI standard for automatic or advisory external defibrillators. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standards Institute. *J Electrocardiol*. 1993;26(Suppl):147-50.
143. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505–26.
144. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G. STRIDE BP: an international initiative for accurate blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2020 Mar 1;38(3):395–9.
145. Graham RM, Zusman RM. Whole-Day Blood Pressure HYPERTENSION CLINICAL. 1986;288–98.
146. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(1):7–16.
147. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002;39(4):903–8.
148. The ESCAPE Trial Group*. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med*. 2009;361:1:1639–50.
149. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Vol. 34, *Journal of Hypertension*. 2016. 1887–1920 p.
150. Flynn, Joseph T. Daniels, Stephen R.; Hayman, Laura L.; Maahs, David M.; McCrindle, Brian W.; Mitsnefes, Mark; Zachariah, Justin P.; Urbina, Elaine M.; Flynn, Joseph T.; Daniels, Stephen R.; Hayman, Laura L.; Maahs, David M.; McCrindle, Brian W.; Zachariah, Ju EM. Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2014;63(5):1116–1135.

151. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
152. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
153. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
154. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jan 24];36(3):472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5796427/>
155. Flynn, Joseph T. Daniels, Stephen R.; Hayman, Laura L.; Maahs, David M.; McCrindle, Brian W.; Mitsnefes, Mark; Zachariah, Justin P.; Urbina, Elaine M.; Flynn, Joseph T; Daniels, Stephen R; Hayman, Laura L; Maahs, David M; McCrindle, Brian W; Zachariah, Ju EM. Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2014;63(5):1116–1135.
156. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2023 May 3];20(10):1995–2007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359978/>
157. Staessen J, Bulpitt CJ, Brien EO, Cox J, Fagard R. The Diurnal Blood Pressure Profile. *Am J Hypertens*. 1992;5:386–92.
158. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505–26.
159. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Taconis J, Alvarez V, et al. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(11):797–805.
160. Flynn, Joseph T. Daniels, Stephen R.; Hayman, Laura L.; Maahs, David M.; McCrindle, Brian W.; Mitsnefes, Mark; Zachariah, Justin P.; Urbina, Elaine M.; Flynn, Joseph T; Daniels, Stephen R; Hayman, Laura L; Maahs, David M; McCrindle, Brian W; Zachariah, Ju EM. Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2014;63(5):1116–1135.
161. Westerståhl M, Forss M, Persson L, Bouma K, Gustavsson T, Wühl E, et al. Hypertension outcomes and cardiovascular status in young adults with childhood-diagnosed white coat hypertension. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):113–4.

162. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493–8.
163. Swartz SJ, Srivaths PR, Croix B, Feig DI. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the initial evaluation of hypertension in children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1177–81.
164. Lubrano R, Paoli S, Spiga S, Falsaperla R, Vitaliti G, Gentile I, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis of hypertension in children. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(10):780–4.
165. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth (*Journal of Hypertension* (2006) 24 (1557-1564)). *J Hypertens*. 2007;25(1):258.
167. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: Importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 I):855–60.
168. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon P, Redon J. Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth. *J Hypertens*. 2016;34(7):1389–95.
169. Westerståhl M, Forss M, Persson L, Bouma K, Gustavsson T, Wühl E, et al. Hypertension outcomes and cardiovascular status in young adults with childhood-diagnosed white coat hypertension. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):113–4.
170. Páll D, Juhász M, Lengyel S, Molnár C, Paragh G, Fülesdi B, et al. Assessment of target-organ damage in adolescent white-coat and sustained hypertensives. *J Hypertens*. 2010;28(10):2139–44.
171. Marc B. Lande, Cecilia C. Meagher, Susan Gross Fisher, Puneet Belani, Hongyue Wang, Megan Rashid. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. *J Pediatr*. 2008;153(1):50-54,.
172. Litwin M, Niemirska A, Ruzicka M, Feber J. White coat hypertension in children: not rare and not benign? *Journal of the American Society of Hypertension*. 2009;3(6):416–23.
173. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(3):461–7.
174. Lubrano R, Paoli S, Spiga S, Falsaperla R, Vitaliti G, Gentile I, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis of hypertension in children. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(10):780–4.
175. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493–8.
176. So HK, Yip GWK, Choi KC, Li AM, Leung LCK, Wong SN, et al. Association between waist circumference and childhood-masked hypertension: A community-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016 Apr;52(4):385–90.

177. Samuel JP, Bell CS, Hebert SA, Varughese A, Samuels JA, Tyson JE. Office blood pressure measurement alone often misclassifies treatment status in children with primary hypertension. *Blood Press Monit.* 2017;22(6):328–32.
178. Chaudhuri A, Sutherland SM, Begin B, Salsbery K, McCabe L, Potter D, et al. Role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in children on dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6(4):870–6.
179. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Ambulatory blood pressure in prehypertensive children and adolescents. *Pediatric Nephrology.* 2012;27(8):1361–7.
180. Mitsnefes, M.M., Pierce, C., Flynn J et al. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):63–166.
181. So HK, Yip GWK, Choi KC, Li AM, Leung LCK, Wong SN, et al. Association between waist circumference and childhood-masked hypertension: A community-based study. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(4):385–90.
182. Centra JC, Roberts G, Opie G, Cheong J, Doyle LW. Masked hypertension in extremely preterm adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(11):1060–5.
183. Babinska K, Kovacs L, Janko V, Dallos T, Feber J. Association between obesity and the severity of ambulatory hypertension in children and adolescents. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2012;6(5):356–63.
184. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(1):137–44.
185. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2180–5.
186. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2004 Apr 15 [cited 2022 Jul 18];169(8):950–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764433/>
187. Di Salvo G, Castaldi B, Baldini L, Gala S, Del Gaizo F, D’Andrea A, et al. Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: Impact on left ventricular geometry and function. *J Hum Hypertens.* 2011;25(12):739–45.
188. Lurbe E, Thijs L, Torro MI, Alvarez J, Staessen JA, Redon J. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension.* 2013;62(2):410–4.
189. Urbina EM, Williams R V., Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009 Nov;54(5):919–50.
190. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–605.

191. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016 May 1;32(5):669–79.
192. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
193. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236–41.
194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10–5.
195. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318–27.
196. Cai TY, Meroni A, Dissanayake H, Phang M, Avolio A, Celermajer DS, et al. Validation of a cuff-based device for measuring carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2020 Apr 1;34(4):311–8.
197. Large artery damage: measurement and clinical importance. *Manual of Hypertension of The European Society of Hypertension*. 2008 Sep 11;172–9.
198. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 1];32(5):669–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118294/>
199. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J*. 1991;121(5):1460–70.
200. Reusz GS, Bárczi A, Dégi A, Cseppekál O, Kis É, Szabó Á, et al. Distance measurement for pulse wave velocity estimation in pediatric age: Comparison with intra-arterial path length. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 23];303:15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464365/>
201. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605.
202. Reusz GS, Bárczi A, Dégi A, Cseppekál O, Kis É, Szabó Á, et al. Distance measurement for pulse wave velocity estimation in pediatric age: Comparison with intra-arterial path length. *Atherosclerosis*. 2020 Jun 1;303:15–20.
203. Mora-Urda AI, Molina M del CB, Mill JG, Montero-López P. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Healthy Spanish Children: Reference Percentile Curves. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Mar 1;19(3):227–34.
204. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–8.

205. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values.' *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–50.
206. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445–52.
207. Van Der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000;35(2):637–42.
208. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000;36(6):952–6.
209. Mynard JP, Kondiboyina A, Kowalski R, Cheung MMH, Smolich JJ. Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. *Front Physiol*. 2020 Aug 27;11.
210. Crilly M, Coch C, Bruce M, Clark H, Williams D. Indices of cardiovascular function derived from peripheral pulse wave analysis using radial applanation tonometry: a measurement repeatability study. *Vasc Med*. 2007;12(3):189–97.
211. Hermida Amejeiras DrA, Enrique Lopez Paz DrJ, Calvo Gómez DC. Medida no invasiva de la presión arterial central mediante tonometría por aplanamiento. Análisis de la onda de pulso. *Galicia Clínica*. 2012;73(4):161.
212. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J*. 1993;14(2):160–7.
213. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FCP, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1827–36.
214. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens*. 2004 Nov;17(11 Pt 1):1059–67.
215. Cai TY, Haghighi MM, Roberts PA, Mervis J, Qasem A, Butlin M, et al. Assessment of Central Arterial Hemodynamics in Children: Comparison of Noninvasive and Invasive Measurements. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 1;34(2):163–71.
216. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–60.
217. Hermida Amejeiras DrA, Enrique Lopez Paz DrJ, Calvo Gómez DC. Medida no invasiva de la presión arterial central mediante tonometría por aplanamiento. Análisis de la onda de pulso. *Galicia Clínica*. 2012;73(4):161.

218. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard B V., Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: The Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2010;28(2):384–8.
219. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012 Aug 29;308(9):875–81.
220. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation*. 2005;112(10):1486–93.
221. Haluska BA, Jeffries L, Carlier S, Marwick TH. Measurement of arterial distensibility and compliance to assess prognosis. *Atherosclerosis*. 2010 Apr;209(2):474–80.
222. Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Katz R, O’Leary DH, Polak JF, et al. Relationship of carotid distensibility and thoracic aorta calcification: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2009 Dec;54(6):1408–15.
223. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Nov 14;39(43):3847–54.
224. Chirinos JA. Deciphering Systolic-Diastolic Coupling in the Intact Heart. *Hypertension*. 2017 Apr 1;69(4):575–7.
225. Kobayashi S, Yano M, Kohno M, Obayashi M, Hisamatsu Y, Ryoike T, et al. Influence of aortic impedance on the development of pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation*. 1996;94(12):3362–8.
226. Zamani P, Bluemke DA, Jacobs DR, Duprez DA, Kronmal R, Lilly SM, et al. Resistive and pulsatile arterial load as predictors of left ventricular mass and geometry: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2015 Jan 20;65(1):85–92.
227. Hoffman JIE, Buckberg GD. The myocardial oxygen supply:demand index revisited. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1).
228. Litwin M, Niemirska A, Śladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(6):811–9.
229. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of Blood Pressure to Predict Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. *Journal of Pediatrics*. 2008;152(1).
230. Kavey REW. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: Predictors and prevalence. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(5):453–7.
231. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *The Lancet*. 2003;290(17):2271–6.
232. Pruetten CS, Fivush BA, Flynn JT, Brady TM. Effects of obesity and race on left ventricular geometry in hypertensive children. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(10):2015–22.

233. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: A matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40–4.
234. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *The Lancet*. 2003;290(17):2271–6.
235. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):839–46.
236. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):802–7.
237. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. 2017 Apr 1;30(4):400–8.
238. Sanders PW. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(1):54–60.
239. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):592–6.
240. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):200–4.
241. Henskens LHG, Kroon AA, Van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EHBM, Fuss-Lejeune MMJJ, Hofman PAM, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008 Dec;52(6):1120–6.
242. Poels MMF, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, Van Der Lugt A, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2637–42.
243. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, Tsao C, Satizabal CL, Vasan RS, et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016 Sep 1;47(9):2256–61.
244. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):541–9.
245. Lucas I, Puteikis K, Sinha MD, Litwin M, Merkevicus K, Azukaitis K, et al. Knowledge gaps and future directions in cognitive functions in children and adolescents with primary arterial hypertension: A systematic review. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Oct 20 [cited 2025 Jan 30];9:973793. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9631488/>
246. Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jun 1;83:1–13.

247. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008 Sep;6(9):1819–23.
248. Niemirska A, Litwin M, Antoniewicz J, Jurkiewicz E, Kościeszka I, Sladowska J, et al. [Fat tissue distribution and metabolic alterations in boys with primary hypertension] - PubMed. *Przegl Lek.* 2006;63 suppl:49–53.
249. Grundy SM. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine.* 2016;64(6):1082–6.
250. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;89(6):2548–56.
251. Schwalie PC, Dong H, Zachara M, Russeil J, Alpern D, Akchiche N, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots. *Nature.* 2018;559(7712):103–8.
252. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):1–11.
253. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE, Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity Find the latest version : Review series Adipose tissue remodeling and obesity. 2011;121(6):2094–101.
254. Clair, Crewe. An old perspective on a new problem. *J Clin Invest.* 2017;7(1).
255. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(4):242–58.
256. Rosen ED. Two paths to fat. *Nat Cell Biol.* 2015;17(4):360–1.
257. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):343–68.
258. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(4):277–87.
259. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* 2014;40(1):16–28.
260. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res.* 2021;136–49.
261. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783–7.
262. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martínez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity.* 2010;18(12):2288–94.
263. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipokines in healthy and obese children. *An Pediatr (Engl Ed).* 2013;78(3):189.e1-189.e15.
264. Kim J young, Wall E Van De, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Kim & Scherer 2007, JCI. Expansión TA y sensibilización ins.pdf. *Journal of Clinical Investigation.* 2007;117(9):2621–37.

265. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152–62.
266. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1648–97.
267. Gurovich AN, Braith RW. Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: Are they ready for the clinic. *Hypertension Research.* 2011;34(2):166–9.
268. Dallongeville J, Fruchart J Charles, Auwerx J. Discovery of Leptin Modulators. *Perspective.* 1998;41(27).
269. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997;82(9):2904–10.
270. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: An update on leptin in energy balance. *Journal of Clinical Investigation.* 2011;121(6):2087–93.
271. Schwartz MW, Niswender KD. Adiposity signaling and biological defense against weight gain: Absence of protection or central hormone resistance? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;89(12):5889–97.
272. Walter Suárez-Carmona, Antonio Jesús Sánchez-Oliver JAGJ. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista chilena de nutrición.* 2017;44(3):226–33.
273. Unger RH. Hyperleptinemia: Protecting the heart from lipid overload. *Hypertension.* 2005;45(6):1031–4.
274. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - From friend to foe for cardiovascular function. *Journal of Endocrinology.* 2004;181(1):1–10.
275. Jamar G, Caranti DA, de Cassia Cesar H, Masquio DCL, Bandoni DH, Pisani LP. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017;108:477–82.
276. Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, Piira OP, Hedberg P, Junttila J, et al. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Ann Med.* 2017;49(5):448–54.
277. Buck CO, Li N, Eaton CB, Kelsey KT, Cecil KM, Kalkwarf HJ, et al. Neonatal and Adolescent Adipocytokines as Predictors of Adiposity and Cardiometabolic Risk in Adolescence. *Obesity.* 2021;29(6):1036–45.
278. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006 Jul 3;116(7):1784–92.
279. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* 2016 May 10;23(5):770–84.
280. Singhal A, Farooqi S, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation.* 2002;106(15):1919–24.

281. Gonzalez M, Lind L, Söderberg S. Leptin and endothelial function in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):485–90.
282. Seven E, Husemoen LLN, Wachtell K, Ibsen H, Linneberg A, Jeppesen JL. Overweight, adipocytokines and hypertension: a prospective population-based study. *J Hypertens*. 2014;32(7):1488–94.
283. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RGP, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):388–92.
284. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens*. 2005 Jul;19(7):535–41.
285. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525–44.
286. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14;278(11):9073–85.
287. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013 Aug;2(3):133–41.
288. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr 1;46(4):459–69.
289. Silha J V., Krsek M, Skrha J V., Sucharda P, Nyomba BLG, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct;149(4):331–5.
290. Ding W, Cheng H, Chen F, Yan Y, Zhang M, Zhao X, et al. Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Epidemiol*. 2018;28(1):19–26.
291. AP D, AR B, J Z, H H, A A, CN R. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab*. 2012;2(2).
292. Shih CH, Hsu BG, Hou JS, Wu DA, Subeq YM. Association of Low Serum Adiponectin Levels with Aortic Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Med*. 2019;8(6):887.
293. Sabbatini AR, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(3):435–44.
294. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2009;302(2):179.

295. Galler A, Heitmann A, Siekmeyer W, Gelbrich G, Kapellen T, Kratzsch J, et al. Increased arterial stiffness in children and adolescents with type 1 diabetes: No association between arterial stiffness and serum levels of adiponectin. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):38–46.
296. Rivera P, Martos-Moreno G, Barrios V, Suárez J, Pavón FJ, Chowen JA, et al. A novel approach to childhood obesity: circulating chemokines and growth factors as biomarkers of insulin resistance. *Pediatr Obes*. 2019;14(3).
297. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes*. 2013;2013.
298. Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, Hong OK, Son HS, Chang SA. The relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1803–12.
299. Cheng KH, Hsi E, Liu CC, Huang CN, Lee YC, Chu CS, et al. The Associations of Novel Vitamin D3 Metabolic Gene CYP27A1 Polymorphism, Adiponectin/Leptin Ratio, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Taiwanese Males. *Int J Endocrinol*. 2015 Jan 5;2015.
300. Masquio DCL, de Piano-Ganen A, Oyama LM, Campos RM da S, Santamarina AB, de Souza GI de MH, et al. The role of free fatty acids in the inflammatory and cardiometabolic profile in adolescents with metabolic syndrome engaged in interdisciplinary therapy. *J Nutr Biochem*. 2016 Jul 1;33:136–44.
301. Masquio DCL, De Piano A, Sanches PL, Corgosinho FC, Campos RMS, Carnier J, et al. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):55–64.
302. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:313–36.
303. Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005;54(3):281–6.
304. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism*. 2006 Sep;55(9):1248–54.
305. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1784–92.
306. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab*. 2016 May;23(5):770–84.
307. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018;7(1):57–62.
308. Zaletel J, Pongrac Barlovic D, Prezelj J. Adiponectin-leptin ratio: A useful estimate of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(8):514–8.

309. Papaioannou HI, Stakos DA, Tziakas DN, Chalikias G, Tsigalou C, Kartali S, et al. Plasma leptin and adiponectin concentrations in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Jul 6];24(5–6):313–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21823529/>
310. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Nov 26];155(3):429–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16914597/>
311. Hamann TV, Mørk FCB, Jensen AK, Jørgensen NR, Heidemann MS, Schou AJ, et al. Reference serum percentile values of adiponectin, leptin, and adiponectin/leptin ratio in healthy Danish children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 16];82(4):267–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35574945/>
312. Martí-Masanet M, Codoñer-Franch P, Orden S, Álvarez Á, Esplugues J V., Martí-Cabrera M. Leukocyte–Endothelium Interaction Is Associated with Fat Mass in Children. *Journal of Pediatrics*. 2020;221:181–187.e1.
313. Melgarejo E, Medina MÁ, Sánchez-Jiménez F, Urdiales JL. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 May;41(5):998–1001.
314. Mikolajczyk TP, Szczepaniak P, Vidler F, Maffia P, Graham GJ, Guzik TJ. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther*. 2021 Jul 1;223.
315. Parissis JT, Korovesis S, Giazitzoglou E, Kalivas P, Katritsis D. Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. *Int J Cardiol*. 2002;83(1):13–21.
316. Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder RE, et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(5):995–1000.
317. Mirhafeza SR, Mohebbati M, Disfani MF, Karimian MS, Ebrahimi M, Avan A, et al. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(9):614–23.
318. Chen FQ, Wang J, Liu XB, Ma XY, Zhang X Bin, Huang T, et al. Levels of inflammatory cytokines in type 2 diabetes patients with different urinary albumin excretion rates and their correlation with clinical variables. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
319. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Apr 26];85(9):660–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18026621/>
320. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2022 Nov 8];310(20):2191–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>

321. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* [Internet]. 2000 May 6 [cited 2024 Jul 28];320(7244):1240–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797032/>
322. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 6];86(10):4615–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11600512/>
323. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 6];50(11):2444–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11679420/>
324. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Jul 6];90(1):10–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613503/>
325. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Jul 6];122(1):198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596007/>
326. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2023 Jul 6];42(3):247–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900431/>
327. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens*. 2018;36(9):1840–6.
328. Álvarez J, Aguilar F, Lurbe E. Blood pressure measurement in children and adolescents: key element in the evaluation of arterial hypertension. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Jul 15];96(6):536.e1-536.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659490/>
329. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015;238(1):9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005>
330. Stoner L, Lambrick DM, Westrupp N, Young J, Faulkner J. Validation of oscillometric pulse wave analysis measurements in children. *Am J Hypertens*. 2014;27(6):865–72.
331. Hidvégi E V., Illyés M, Molnár FT, Cziráki A. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2015 Aug 9 [cited 2022 Dec 9];29(8):495–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500901/>
332. Rajzer MW, Wojciechowska W, Kloczek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 6];26(10):2001–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806624/>

333. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 1];30(3):445–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278144/>
334. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis É, Cherif AB, Thaleb A, et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010;56(2):217–24.
335. Marrodán Serrano M, Mesa Santurino M, Alba Díaz JA, Ambrosio Soblechero B, Barrio Caballero PA, Drak Hernández L, et al. Diagnóstico de la obesidad, actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2006;65(1):5–14. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-diagnosis-obesidad-actualizacion-criterios-su-articulo-13090892>
336. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Vol. 34, *Journal of Hypertension*. 2016. 1887–1920 p.
337. Hidvégi E V., Illyés M, Molnár FT, Cziráki A. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2015 Aug 9 [cited 2023 Jul 6];29(8):495–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500901/>
338. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jul 1;9(7):418.
339. World Obesity Atlas 2023 | World Obesity Federation [Internet]. [cited 2025 Feb 7]. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
340. Medina-Bravo P, Meza-Santibáñez R, Rosas-Fernández P, Galván-Duarte R, Saucedo-García R, Velázquez-López L, et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2011;42(2):115–21.
341. Zhang M, Cheng H, Zhao X, Hou D, Yan Y, Cianflone K, et al. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. *Child Obes*. 2017 Jun 1;13(3):213–21.
342. Nappo A, González-Gil EM, Ahrens W, Bammann K, Michels N, Moreno LA, et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Jun 1;27(6):543–51.
343. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and cardiovascular risk. From pathophysiology to clinic: Focus on children and adolescents. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13).
344. Saarikoski LA, Juonala M, Huupponen R, Viikari JSA, Lehtimäki T, Jokinen E, et al. Low serum adiponectin levels in childhood and adolescence predict increased

- intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med*. 2017 Jan 2;49(1):42–50.
345. Urbina EM, Khoury PR, Bazzano L, Burns TL, Daniels S, Dwyer T, et al. Relation of Blood Pressure in Childhood to Self-Reported Hypertension in Adulthood. *Hypertension*. 2019 Jun 1;73(6):1224–30.
 346. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2025 Feb 7];386(20):1877. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9563825/>
 347. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011 Feb 26;342(7795):483.
 348. Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022 Jul 1;79(7):E114–24.
 349. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995–2007.
 350. Agbaje AO, Barker AR, Mitchell GF, Tuomainen TP. Effect of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Dysglycemia, Insulin Resistance, and Dyslipidemia: a Temporal Causal Longitudinal Study. *Hypertension*. 2022 Mar 1;79(3):667–78.
 351. Urbina EM, Lande MB, Hooper SR, Daniels SR. Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *J Pediatr*. 2018 Nov 1;202:14–22.
 352. Urbina EM, Dolan LM, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Kimball TR. Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young adults. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):715–21.
 353. Mikola H, Pakkala K, Ronnema T, Viikari JSA, Niinikoski H, Jokinen E, et al. Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension*. 2015 Jan 20;65(1):146–52.
 354. Stoner L, Lambrick DM, Westrupp N, Young J, Faulkner J. Validation of oscillometric pulse wave analysis measurements in children. *Am J Hypertens*. 2014;27(6):865–72.
 355. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9–16.
 356. Hidvégi E V., Illyés M, Molnár FT, Cziráki A. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood. *J Hum Hypertens*. 2015 Aug 9;29(8):495–501.
 357. Ryder JR, Northrop E, Rudser KD, Kelly AS, Gao Z, Khoury PR, et al. Accelerated early vascular aging among adolescents with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10):1–12.

358. Cote AT, Phillips AA, Harris KC, Sandor GGS, Panagiotopoulos C, Devlin AM. Obesity and arterial stiffness in children: Systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):1038–44.
359. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 1;23(2).
360. Haley JE, Woodly SA, Daniels SR, Falkner B, Ferguson MA, Flynn JT, et al. Association of Blood Pressure-Related Increase in Vascular Stiffness on Other Measures of Target Organ Damage in Youth. *Hypertension.* 2022;79(9):2042–50.
361. Hendarto A, Nagrani DG, Meiliana A, Sastroasmoro S, Sjarif DR, Rupérez FJ, et al. Adiponectin and progression of arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2015;8(3):316–9.
362. Harbin MM, Hultgren NE, Kelly AS, Dengel DR, Evanoff NG, Ryder JR. Measurement of Central Aortic Blood Pressure in Youth: Role of Obesity and Sex. *Am J Hypertens.* 2018 Nov 13;31(12):1286–92.
363. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res [Internet].* 2021 Apr 2 [cited 2024 Feb 29];128(7):864–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793325/>
364. Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res.* 2017 May 1;119:404–11.
365. Kriel JI, Fourie CMT, Schutte AE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Large Artery Structure and Function in Young Individuals: The African-PREDICT Study. *J Clin Hypertens.* 2017;19(1):67–74.
366. Rivera P, Martos-Moreno G, Barrios V, Suárez J, Pavón FJ, Chowen JA, et al. A combination of circulating chemokines as biomarkers of obesity-induced insulin resistance at puberty. *Pediatr Obes.* 2021;16(2):1–10.
367. Maggio ABR, Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Galan K, Montecucco F, Mach F, et al. Serum cardiovascular risk biomarkers in pre-pubertal obese children. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(9).
368. Zineh I, Beitelshes AL, Silverstein JH, Haller MJ. Serum monocyte chemoattractant protein-1 concentrations associate with diabetes status but not arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):465–7.
369. Gökaslan S, Özer Gökaslan Ç, Demirel E, Çelik S. Role of aortic stiffness and inflammation in the etiology of young-onset hypertension. *Turk J Med Sci.* 2019;49(6):1748–53.
370. Tucci M, Quatraro C, Frassanito MA, Silvestris F. Deregulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in arterial hypertension: role in endothelial inflammation and atheromasia. *J Hypertens.* 2006;24(7):1307–18.
371. Balsan GA, Da Costa Vieira JL, De Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2015 Jan 1;61(1):72–80.

372. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32.
373. Youn JC, Kim C, Park S, Lee SH, Kang SM, Choi D, et al. Adiponectin and progression of arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):316–9.
374. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D, et al. Circulating Adipokines and Vascular Function: Cross-Sectional Associations in a Community-Based Cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294–300.
375. Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2005 Dec;18(12 Pt 1):1543–8.
376. Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas I, et al. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2011 Sep;25(9):554–9.
377. Brambilla P, Antolini L, Street ME, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi MG, et al. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens*. 2013 Feb;26(2):257–64.
378. Yin C, Chu H, Li H, Xiao Y. Plasma Sfrp5 and adiponectin levels in relation to blood pressure among obese children. *J Hum Hypertens*. 2017 Apr 1;31(4):284–91.
379. Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Moran M, Mondragón-González R, Wachter NH, Guerrero-Romero F. Adipocytokines and High Blood Pressure in Mexican Children. *Endocr Res*. 2019 Oct 2;44(4):159–67.
380. Beauloye V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025–32.
381. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):138–44.
382. Shah AS, Dolan LM, Lauer A, Davis C, Dabelea D, Daniels SR, et al. Adiponectin and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012 Aug;25(7–8):717–21.
383. Du Y, Zhang T, Sun D, Li C, Bazzano L, Qi L, et al. Effect of Serum Adiponectin Levels on the Association Between Childhood Body Mass Index and Adulthood Carotid Intima-Media Thickness. *Am J Cardiol*. 2018 Mar 1;121(5):579–83.
384. Ben-Zvi D, Savion N, Kolodgie F, Simon A, Fisch S, Schäfer K, et al. Local Application of Leptin Antagonist Attenuates Angiotensin II-Induced Ascending Aortic Aneurysm and Cardiac Remodeling. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 1;5(5).
385. Kain D, Simon AJ, Greenberg A, Zvi D Ben, Gilburd B, Schneiderman J. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).

386. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, Laramie JM, Yu K, Leiendecker-Foster C, et al. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension*. 2009 Mar;53(3):473–9.
387. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):623–8.
388. Shanker J, Rao VS, Ravindran V, Dhanalakshmi B, Hebbagodi S, Kakkar V V. Relationship of adiponectin and leptin to coronary artery disease, classical cardiovascular risk factors and atherothrombotic biomarkers in the IARS cohort. *Thromb Haemost*. 2012 Sep;108(4):769–80.
389. Hoefle G, Saely CH, Risch L, Rein P, Koch L, Schmid F, et al. Leptin, leptin soluble receptor and coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2007 Aug;37(8):629–36.
390. Yang L, Sun J, Zhao M, Liang Y, Bovet P, Xia B. Elevated blood pressure in childhood and hypertension risk in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38(12):2346–55.
391. Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, Qasim AN, Reilly MP, Blumenthal RS, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2015 Mar 1;239(1):67–72.
392. Tsai JP, Wang JH, Chen ML, Yang CF, Chen YC, Hsu BG. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 5;16(1).
393. Bevan S, Meidtner K, Lorenz M, Sitzler M, Grant PJ, Markus HS. Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1510–4.
394. Vadacca M, Zardi EM, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Arcarese L, et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern Emerg Med*. 2013 Dec;8(8):705–12.
395. Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index, blood pressure and metabolic parameters in Japanese male adolescents and middle-aged men. *Clin Sci*. 2001;100(2):145–50.
396. Gonzaga NC, Medeiros CC, De Carvalho DF, Alves JG. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(9):707–12.
397. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM. Obesity, leptin and blood pressure among children in Taiwan: the Taipei Children's Heart Study. *Am J Hypertens*. 2001 Feb 1;14(2):135–40.
398. Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Iki M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure. *Medicine (United States)*. 2019;98(12):1–5.
399. Singhal A, Farooqi S, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1919–24.

400. Zachariah JP, Wang Y, Newburger JW, Deferranti SD, Mitchell GF, Vasan RS. Biological Pathways in Adolescent Aortic Stiffness. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6).
401. Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P, et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke.* 2007;38(10):2844–6.
402. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kurozawa Y. Leptin: Adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: Relationship of the index to carotid intima-media thickness [2]. *Diabetologia.* 2005 Dec 1;48(12):2684–6.
403. Kappelle PJWH, Dullaart RPF, Van Beek AP, Hillege HL, Wolffenbuttel BHR. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: A prospective nested case–control study. *Eur J Intern Med.* 2012 Dec 1;23(8):755–9.

ANEXO 1. APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 26 de noviembre de 2021 el Proyecto de Investigación:

Título:	Fenotipo vascular y marcadores de inflamación en niños y adolescentes con sobrepeso		
I.P.:	Ana de Blas Zapata	Servicio/Unidad	Pediatría

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:121/2021
Protocolo: Versión V1; 17/09/2021
HIP+CI: Versión V1; 17/09/2021
Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIC, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)
Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)
Vocales:
Dr. ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)
Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)
Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)
Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)
Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)
Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)
Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)
Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)
Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)
Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)
Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéuticos de Atención Primaria)
Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)
Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI (Especialista en Otorrinolaringología)
Dr. PEREZ SILVESTRE, JOSE (Especialista en Medicina Interna)
Dra GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)
Dña. MARTI MONROS, ANNA (Enfermera)
Dña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)
Dña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)
Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)
Secretaría Técnica: BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 29 de noviembre de 2021

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
 CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA CEIm

