

Gonzalo Herráiz Gastesi

Monitorización ambulatoria de presión arterial y riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Bueno Lozano, María Gloria
Samper Villagrasa, María Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL Y RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

Autor

Gonzalo Herráiz Gastesi

Director/es

Bueno Lozano, María Gloria
Samper Villagrasa, María Pilar

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2017

Tesis doctoral

**MONITORIZACIÓN AMBULATORIA
DE PRESIÓN ARTERIAL
Y RIESGO METABÓLICO
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS**

Gonzalo Herráiz Gastesi

DIRECTORES

M.G. Bueno Lozano, M.P. Samper Villagrasa

Marzo 2017

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



Universidad
Zaragoza

Tesis doctoral

**MONITORIZACIÓN AMBULATORIA
DE PRESIÓN ARTERIAL
Y RIESGO METABÓLICO
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS**

Gonzalo Herráiz Gastesi

DIRECTORES

M.G. Bueno Lozano, M.P. Samper Villagrasa

Marzo 2017

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA





**Universidad
Zaragoza**

Dña. Gloria Bueno Lozano, Doctora en Medicina y Profesor Titular de Pediatría del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza,

HACE CONSTAR:

Que D. Gonzalo Herráiz Gastesi, Licenciado en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado:

Monitorización ambulatoria de presión arterial y riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos

Revisado el contenido de la memoria, considera que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido públicamente al objeto de optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza

Zaragoza, a de marzo de 2017

Gloria Bueno Lozano



Universidad
Zaragoza

Dña. María Pilar Samper Villagrasa, Doctora en Medicina y Profesor Colaborador del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR:

Que D. Gonzalo Herráiz Gastesi, Licenciado en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado:

Monitorización ambulatoria de presión arterial y riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos

Revisado el contenido de la memoria, considera que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido públicamente al objeto de optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza

Zaragoza, a de marzo de 2017

María Pilar Samper Villagrasa

A mi familia

Cómo se dibuja un niño

Para dibujar un niño
hay que hacerlo con cariño.
Pintarle mucho flequillo,
-que esté comiendo un barquillo-;
muchas pecas en la cara
que se note que es un pillo;
-pillo rima con flequillo
y quiere decir travieso-.
Continuemos el dibujo:
redonda cara de queso.

Como es un niño de moda,
bebe jarabe de soda.
Lleva pantalón vaquero
con un hermoso agujero;
camiseta americana
y una gorrita de pana.
Las botas de futbolista
-porque chutando es artista-.
Se ríe continuamente,
porque es muy inteligente.
Debajo del brazo un cuento
por eso está tan contento.

Para dibujar un niño
hay que hacerlo con cariño.

(Gloria Fuertes)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gloria Bueno y a la Dra. Pilar Samper, Directoras de este trabajo, por toda la dedicación, esfuerzo y cariño que me han demostrado.

A las investigadoras principales del proyecto GENOBOX, Dra. Gloria Bueno, Dra. Rosaura Leis y Dra. Concepción Aguilera, por su apoyo en el desarrollo de la presente tesis doctoral.

Al personal del laboratorio de Bioquímica y Hormonas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, por su colaboración.

Al personal de la Unidad de Hipertensión del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por su colaboración y disponibilidad.

Al Dr. Luis Moreno, por sus indicaciones y consejos.

A la Dra. Alba Santaliestra, por su ayuda e infinita paciencia.

A mis “compañera de fatigas” Miriam Latorre y Marta Arqued.

A los niños y adolescentes que participaron en el estudio y a sus padres.

A mis padres, Antonio y Carmen, y a mis hermanos Ignacio e Isabel, por su ejemplo, ayuda y ánimo constante.

A mi mujer, Gloria, y a mis hijos, una y mil veces gracias por vuestro apoyo incondicional.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

I. INTRODUCCIÓN

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	1
1.1. Datos epidemiológicos	2
1.2. Dificultades para definir hipertensión arterial en niños y adolescentes	3
1.3. Valores de referencia en la evaluación de la presión arterial en niños y adolescentes	3
1.4. Definición de normotensión e hipertensión arterial	5
1.5. Indicaciones para la medición de la presión arterial	5
1.6. Técnicas, dispositivos y tipos de medida de presión arterial	6
2. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	
2.1. Concepto	8
2.2. Ventajas	8
2.3. Patrón circadiano de la presión arterial	9
2.4. Valores de referencia para la presión arterial ambulatoria en niños y adolescentes	10
2.5. Definición de hipertensión arterial mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA)	10
2.6. Indicaciones de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) en pediatría	12
3. LA OBESIDAD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA	
3.1. Importancia de la obesidad	15
3.2. Concepto de obesidad en la infancia y adolescencia	17
3.3. Prevalencia de la obesidad	19

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL, OBESIDAD Y RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

4.1. Relación entre la presión arterial y la obesidad	22
4.2. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular	22

II. JUSTIFICACIÓN

31

III. OBJETIVOS

35

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño y población a estudio	39
2. Normas éticas	42
3. Variables clínicas	43
4. Medida de la presión arterial	
4.1. Medida de la presión arterial clínica o casual	46
4.2. Medida de la presión arterial ambulatoria	46
4.2.1. Valoración de la presión arterial ambulatoria por periodos	48
4.2.2. Alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular	49
4.2.3. Clasificación de la presión arterial ambulatoria conforme al documento de la AHA 2014	50
5. Variables analíticas relacionadas con riesgo metabólico y riesgo cardiovascular	
5.1. Marcadores bioquímicos de riesgo metabólico	51
5.2. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular	53
6. Análisis estadístico de los datos	54

V. RESULTADOS59

1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA

1.1. Distribución por edad	59
1.2. Distribución por sexo	59
1.3. Distribución por estadio puberal	60
1.4. Características antropométricas	60

2. ANÁLISIS DE LA MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

2.1. Medida de la presión arterial clínica o casual	62
2.2. Medida de la presión arterial ambulatoria	63
2.2.1. Valoración de la presión arterial ambulatoria por periodos	63
2.2.2. Alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular	65
2.2.3. Aplicación de los criterios de la AHA 2014 para clasificar a la presión arterial ambulatoria	69

3. DATOS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON RIESGO METABÓLICO ...73

**4. VARIABLES DE RIESGO METABÓLICO, ADIPOQUINAS Y
MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LAS**

ALTERACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL (ANCOVA)75

4.1 Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y descenso nocturno de la presión arterial sistólica	76
4.2. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas	79
4.3. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en consulta	82

4.4. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en el periodo de noche.....	85
<u>VI. DISCUSIÓN</u>	91
<u>VII. CONCLUSIONES</u>	125
<u>VIII. ANEXOS</u>	129
<u>IX. BIBLIOGRAFÍA</u>	153

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

AHA: American Heart Association

ApoA-1: Apolipoproteína A-1

AVENA: Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes

BEARS: B=Bedtime Issues, E=Excessive Daytime Sleepiness, A=Night Awakenings,
R=Regularity and Duration of Sleep, S=Snoring

Carga de PA: Carga de presión arterial

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

cm: Centímetros

DS: Desviación típica o estándar.

Fourth report: Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents

GENOBOX: Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos

GPCOI: Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil

HCU: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

HDL: Colesterol de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

HTA de bata blanca: hipertensión de bata blanca

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IL-8: Interleuquina-8

IMC: Índice de masa corporal

Índice HOMA: Homeostatic Model Assessment Index

IOTF: International Obesity Task Force

JNC7: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

Kg: Kilos

LDL: Colesterol de baja densidad

Lp(a): Lipoproteína (a)

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MCP-1: Factor quimiotáctico de monocitos 1

MPO: Mieloperoxidasa

NAOS: Nutrición, Actividad Física y Obesidad:

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: Percentil

PA: presión arterial

PA ambulatoria: presión arterial ambulatoria

PA clínica: presión arterial clínica

PAD: presión arterial diastólica

PAI-1 total: Inhibidor de plasminógeno-1 total

PAS: presión arterial sistólica

PCR: Proteína C reactiva

Programa PERSEO: Programa Educativo de Referencia para la Salud y Ejercicio Físico contra la Obesidad.

RICARDIN: Riesgo Cardiovascular en la Infancia

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

sICAM: Molécula de adhesión intercelular soluble

SM: síndrome metabólico

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral-alfa

z: score standard deviation

I. INTRODUCCIÓN

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiometabólico. En el adulto representa, por sí misma, una enfermedad, además de ser un factor de riesgo para otras patologías (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal y retinopatía). El 12,8% de todas las muertes del mundo pueden estar relacionadas con la hipertensión. Además, está implicada en el 51% de las muertes por infarto y en el 45 % de los fallecimientos por alteraciones coronarias⁽¹⁾.

Antes de la década de los setenta, la hipertensión en niños y adolescentes se consideraba un hecho aislado. Publicaciones más recientes han modificado este criterio, demostrando que la prevalencia de HTA en niños está aumentando^(2, 3) y que las cifras de presión arterial (PA) en este grupo influyen en sus valores en la edad adulta. Es decir, los niños que presentan una PA elevada tienen más probabilidades de sufrir HTA cuando sean adultos⁽⁴⁻⁸⁾.

Este hecho indica la importancia de su revisión en el ejercicio profesional diario del pediatra, de ahí que la hipertensión constituya un excelente modelo de incorporación en la infancia de sistemas preventivos de enfermedades cardiovasculares del adulto⁽⁹⁾. Su inclusión en la asistencia pediátrica, junto con la publicación de valores de referencia relativos a la PA en niños^(10, 11), no sólo ha permitido detectar casos graves de HTA asintomática y previamente no diagnosticada, sino que ha confirmado que durante la infancia los incrementos moderados de PA son más frecuentes de lo que se creía, especialmente en adolescentes.

Varios factores pueden influir en los niveles de presión arterial: genéticos, desarrollo intrauterino, estatus socioeconómico y tabaquismo entre otros. Uno de los determinantes más importantes de PA en niños y adolescentes parece ser la obesidad⁽¹²⁾. Estudios recientes alertan de que, en las últimas décadas, el incremento en los valores de PA en niños y adolescentes se ha producido paralelamente al incremento del índice de masa corporal (IMC)^(2, 3). A partir de este hecho, numerosas publicaciones sugieren que el aumento en las cifras de HTA en niños y adolescentes se puede explicar, en parte, por la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta población^(2, 3, 13, 14). A pesar de todo, actualmente se considera que la prevalencia de HTA sigue estando infradiagnosticada en el niño y el adolescente obeso⁽¹⁵⁾.

1.1. Datos epidemiológicos

Datos publicados en 2003 estiman una prevalencia próxima a un 20% de HTA en la población adulta americana ⁽¹⁶⁾. Más recientemente, la “American Heart Association (AHA)” valora que, en Estados Unidos, el 33% de los adultos mayores de 20 años padece HTA⁽¹⁷⁾. En España, el estudio Di@bet.es⁽¹⁸⁾, diseñado para estimar la prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular, tras examinar una muestra de 5048 adultos ≥ 18 años, encuentra que el 42,6% de la población adulta española sería hipertensa (49,9% de varones frente al 37,1% de las mujeres).

En Estados Unidos, durante los años 1999-2008, se ha observado un incremento en la prevalencia de PA elevada (prehipertensión arterial e hipertensión arterial combinadas): desde el 15,8% al 19,2% en niños y desde el 8,2% al 12,6% en niñas ⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, una revisión sistemática y de metarregresión llevada a cabo por De Moraes et al ⁽¹⁴⁾ en países desarrollados y en desarrollo, mostraba cómo la prevalencia global de HTA, en el mismo periodo, había aumentado discretamente en varones (de 8,3% a 8,5%) y, en contra de las expectativas, había descendido en las niñas (de 7,8% a 7%).

En España no hay datos de prevalencia poblacional de HTA en niños y adolescentes, al menos con estudios extensos. En 2006, en un grupo de 592 niños en el que se determinó la PA en consulta se encontró que el 0,8% de la población estudiada padecía hipertensión⁽²⁰⁾. Años antes, Pardell ⁽²¹⁾ estimaba que la prevalencia de HTA en la población infantil española debía situarse en torno al 3%. La disparidad entre estas cifras se debe a las diferentes técnicas de medición de la presión arterial, y a la falta de consenso a la hora de establecer unos criterios unánimes para definir hipertensión arterial en niños y adolescentes.

1.2. Dificultades para definir hipertensión arterial en niños y adolescentes

La valoración de la cifras de PA en los niños y adolescentes ofrece algunas peculiaridades respecto a otras edades. En la población adulta, la definición de HTA es epidemiológica, de tal forma que los valores de punto de corte vienen determinados según el riesgo para desarrollar morbilidad. Además, la definición de HTA en adultos se basa en datos observacionales de más de un millón de personas que han podido demostrar una relación continua entre los valores crecientes de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), con la aparición de ictus e infarto de miocardio⁽²²⁾. Ello ha facilitado disponer no sólo de puntos de corte aceptados convencionalmente, sino estratificar los grados de hipertensión. Todo lo anterior es imposible en el niño donde la PA muestra una amplia distribución de sus valores, lo cual va en aumento conforme aumenta la edad ⁽²³⁾. Por esa razón una de las limitaciones más importantes cuando se estudia la HTA en niños es no hallar adecuados valores de referencia.

Muchas de las clasificaciones y recomendaciones dirigidas a niños se basan en consideraciones estadísticas y en extrapolaciones de los datos obtenidos en adultos, ya que, por el momento, es difícil establecer algún tipo de relación entre los valores de la PA y los episodios cardiovasculares, que se producen de forma aislada muchos años después⁽²⁴⁾. Por lo tanto, obtener una definición exacta de HTA en niños no es sencillo, y en la mayoría de las veces se parte de considerar que la PA en niños sanos muestra una distribución normal. El problema, entonces, es obtener una muestra poblacional de referencia, pues los resultados varían en función de la edad, la muestra seleccionada, el método de medida de la presión arterial, el número de lecturas, el número de medidas en consulta y las diferentes étnicas.

1.3. Valores de referencia en la evaluación de la presión arterial en niños y adolescentes

En 1977, la "Task Force Americana"⁽¹⁰⁾ correlacionó por primera vez las cifras de la PA con la edad y el tamaño corporal en niños y adolescentes. Diseñó unas tablas estandarizadas de percentiles de PA basadas en el sexo, la edad y la talla, proporcionando una clasificación más precisa de la PA. Estas tablas se fueron actualizando y superando en trabajos sucesivos. Destaca la actualización de la Task

Force de 1987⁽²⁵⁾, que posteriormente fue revisada y mejorada por el “*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*” (JNC7)⁽¹⁶⁾ en 2003. En el año 2004 se publicó en Estados Unidos el “*Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*” (*Fourth report*)⁽²⁶⁾, que contienen datos de más de 70 000 individuos entre 1 y 18 años de edad. Aportan percentiles de PA en función del sexo, el grupo de edad y de siete categorías de talla. La valoración de la misma se llevó a cabo mediante percentiles de talla, basados en las tablas de crecimiento de los “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) ⁽²⁷⁾.

En Europa, los valores de referencia de presión arterial para la infancia y adolescencia se establecieron por primera vez en 1991, tras agrupar los datos de 28 043 individuos⁽²⁸⁾. No incluyeron conjuntamente los datos relativos a la edad, el sexo y la talla. Posteriormente, en 1999, se obtuvieron valores de referencia para la población italiana a partir de datos obtenidos entre 11 519 niños en edad escolar (5–17 años), calculados en función de la edad, el sexo y la talla⁽²⁹⁾. Dos estudios más recientes proporcionan valores de referencia para población europea, pero basándose en el método oscilométrico con un modelo Dinamap 8100[®], con múltiples limitaciones^(30, 31).

En 1992, se publicó en España el primer trabajo relevante en esta materia. Este aportó unas tablas de referencia para niños de 1 a 18 años basadas en 15 estudios sobre niños españoles durante los años 1983 a 1987⁽³²⁾. Estas tablas ofrecen datos de PA de acuerdo con la edad y el sexo, sin tener en consideración la talla de los individuos. Posteriormente, gracias al estudio RICARDIN (Riesgo Cardiovascular en la Infancia)^(33, 34), en el que participaron niños de entre 6 y 18 años de edad, en siete comunidades autónomas españolas, contamos con unas tablas de referencia de PA estandarizadas, para la población infantil de nuestro país, con percentiles de PA para cada talla individual. Para niños por debajo de esa edad no disponemos de datos nacionales actualizados, por lo que el único estándar sigue siendo el americano, con los problemas que dicha extrapolación puede suponer.

Por todo lo anterior se entiende que, a nivel internacional, el “*Fourth report*”⁽²⁶⁾ continúa siendo el de referencia para la población infantil a la hora de estudiar la presión arterial tomada en la consulta.

1.4. Definición de normotensión e hipertensión arterial

El “Fourth report”⁽²⁶⁾ propone utilizar los siguientes términos:

Presión arterial normal

Se define como la presión arterial sistólica y diastólica que está por debajo del percentil 90 (<P90) para sexo, edad y altura en, al menos, tres medidas diferentes espaciadas en el tiempo.

Presión normal alta. Prehipertensión

El término *presión normal alta* corresponde a una PAS y/o PAD superior al P90, pero inferior al P95 (P90-P95). El “Fourth report” considera que este concepto es equiparable al punto de corte de 120/80 mmHg por encima del cual se denomina *prehipertensión* en el adulto. La “JNC7” considera esta situación como una indicación de riesgo mayor de desarrollar hipertensión, por lo que recomienda la aplicación de modificaciones en el estilo de vida en aquellos individuos que exceden los 120 mm Hg de sistólica⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, se recomienda que, al igual que en el adulto, los adolescentes con niveles inferiores al P95, pero iguales o superiores a 120/80 mmHg, aunque sea por debajo del P90, deben ser considerados como *prehipertensos*.

Hipertensión Arterial

Se define como un valor medio de presión arterial sistólica y/o diastólica igual o superior al percentil 95 (\geq P95) para sexo, edad y talla en, al menos, tres determinaciones diferentes y espaciadas en el tiempo.

1.5. Indicaciones para la medición de la presión arterial

La “American Heart Association” subraya la necesidad de medir la presión arterial a los niños mayores de 3 años, al menos una vez en cada revisión o visita médica⁽³⁵⁾. Esta recomendación viene justificada por las evidencias clínicas de que la hipertensión arterial esencial del adulto tiene su origen en la niñez⁽³⁶⁾. En los niños menores de 3 años de edad debe medirse solo en circunstancias especiales⁽²⁶⁾ (tabla 1).

Tabla.1 Indicaciones para la medida de presión arterial en niños menores de 3 años

Prematuridad	Muy bajo peso al nacimiento	Cuidados intensivos neonatales	Cardiopatía congénita
Infecciones urinarias recurrentes	Hematuria o proteinuria	Nefropatía o malformaciones urológicas	Neoplasias o Trasplante de médula ósea
Trasplantes de órganos sólidos	Antecedentes familiares de enfermedad renal congénita	Tratamiento con drogas que eleven la presión arterial	<u>Patologías sistémicas :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis • Esclerosis tuberosa • Hipertensión endocraneal

1.6. Técnicas, dispositivos y tipos de medida de presión arterial

-Técnica auscultatoria: es el principal método de medida y el más empleado habitualmente en la clínica. Continúa siendo el recomendado también en niños. Las tablas de presión arterial más utilizadas se basan en mediciones auscultatorias a partir de dispositivos denominados *manómetros*. Existen dos tipos: de mercurio, considerado el dispositivo estándar⁽³⁷⁾, y el aneroide. Debido a su toxicidad ambiental, el mercurio es cada vez menos utilizado en el ámbito sanitario. Los manómetros aneroides son bastante exactos cuando se calibran periódicamente⁽³⁸⁾ y se recomiendan cuando no hay disponibilidad de un dispositivo con columna de mercurio.

-Técnica oscilométrica (dispositivos electrónicos): Las ventajas de los dispositivos oscilométricos estriban en que son fáciles de usar y reducen el error del observador⁽³⁹⁾. La utilización de dispositivos oscilométricos automáticos se prefiere para las mediciones de PA en recién nacidos o lactantes, en los cuales la auscultación es difícil; también en las unidades de cuidados intensivos donde se requieren mediciones frecuentes. Una lectura mediante dispositivo oscilométrico, que muestra una elevación de la PA por encima del P90, debe ser repetida y confirmada mediante el método auscultatorio⁽²⁶⁾. Esta técnica también es empleada en la clínica, pero ofrece la ventaja de permitir

medidas ambulatorias, ya sea de manera aislada en domicilio como monitorizada durante un espacio marcado de tiempo. Los dispositivos oscilométricos miden la PA media y luego calculan, mediante algoritmos, la PAS y PAD⁽³⁹⁾. Los algoritmos utilizados por los fabricantes difieren de compañía a compañía, y de dispositivo a dispositivo⁽⁴⁰⁾, y no siempre son comparables con los valores obtenidos con el método auscultatorio⁽⁴¹⁾. Si se usa un medidor oscilométrico, el monitor deberá haber sido validado previamente.

Atendiendo al contexto en el que se practican las mediciones, disponemos de dos tipos principales de medida de la presión arterial⁽⁴²⁾:

Medida de la presión arterial clínica o casual: son las mediciones de presión arterial realizadas en la consulta o de manera aislada. Constituyen la base o cribado inicial para el diagnóstico de la hipertensión arterial.

Medida de la presión arterial ambulatoria o Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA): consiste en la realización de mediciones programadas de presión arterial mediante un dispositivo oscilométrico portátil, que el paciente lleva conectado, generalmente 24 horas, en su ambiente habitual (colegio, casa, sueño...).

2. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

2.1. Concepto

La Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) hace referencia al procedimiento en el que un dispositivo portátil de medición de la presión arterial graba la presión arterial durante un periodo de tiempo específico, generalmente 24 horas. Mediante mediciones y registros repetidos de la presión arterial, la MAPA permite computar la media de PA durante el día, la noche, y en las 24 horas, así como la toma de varias medidas útiles, para determinar el grado en el que la PA sobrepasa el límite superior de normalidad, sobre un periodo de tiempo determinado⁽⁴³⁾.

2.2. Ventajas

En la medida de la presión arterial casual o clínica intervienen puntualmente el médico, la enfermera/o o cualquier persona ajena o no al ámbito sanitario⁽⁴²⁾. Sin embargo, es sabido que todo observador influye en el sujeto estudiado, siendo frecuente objetivar discrepancias entre los niveles de PA en un mismo individuo, según la persona que los determine; o variaciones, que también pueden estar sujetas a las condiciones derivadas del propio individuo en ese momento. Es decir, la PA casual es un parámetro variable, fluctuante según la actividad del individuo y de difícil reproducibilidad en la consulta médica. Además, especialmente en los jóvenes, se da una gran variabilidad de la PA, por lo que el estado de PA vendrá mejor definido por la toma de múltiples medidas de PA.

A partir de esta apreciación, Lurbe et al demostraron en su estudio la superioridad de la MAPA, con respecto a la determinación de PA en consulta, para definir el fenotipo de PA en niños y adolescentes⁽⁴⁴⁾. En la publicación de 2016 de Halbach et al queda clara también la utilidad de la MAPA en niños, para caracterizar el perfil de PA y la efectividad de la medicación antihipertensiva en comparación con la medida de presión arterial clínica⁽⁴⁵⁾.

La MAPA, al valorar la PA múltiples veces durante un periodo de tiempo predefinido en el ambiente normal del paciente, tanto durante los periodos de vigilia como los del sueño, reduce la posibilidad de las elevaciones transitorias de la PA producidas por el

estrés. Esto permite evaluar no solo las elevaciones casuales durante el día, sino, también las alteraciones en el patrón circadiano de la PA a lo largo de las 24 horas^(46, 47).

Desde hace años la MAPA viene demostrando su utilidad en la evaluación y manejo de la HTA en adultos. Datos recientes sugieren que puede ser, incluso, superior a la PA casual para predecir morbilidad cardiovascular y mortalidad también en adultos⁽⁴⁸⁾.

En niños y adolescentes su empleo es más reciente, recomendándose su uso en la evaluación de HTA y riesgo cardiovascular en este grupo de edad⁽⁴⁹⁾ (50, 51). No se ha documentado la prevalencia de su uso en pediatría; sin embargo, la MAPA está ganando aceptación, sobre todo desde que, en 2008, la Academia Americana de Cardiología (AHA) publicara el primer documento de consenso con recomendaciones sobre su aplicación e interpretación en niños y adolescentes^(43, 52).

2.3. Patrón circadiano de la presión arterial

La PA es un dato que varía según la actividad física y mental realizadas. Por lo general, la curva de presión disminuye durante el descanso nocturno, llegando a su máximo descenso durante la fase del sueño profundo. La mayoría de los autores aceptan como normal un descenso de alrededor del 10-12% respecto a la PA diurna⁽⁵³⁾. La profundidad del descenso de la PA en reposo, con respecto a la actividad diurna (fenómeno “dipping”), se puede calcular a partir de la ecuación:

$$\text{PA media día-PA media noche /PA media día x 100}$$

A partir de este hecho puesto de manifiesto con la MAPA, se describen individuos con un descenso adecuado de la PA nocturna e individuos con una pérdida de este descenso nocturno de la PA. En terminología anglosajona, “dippers” y “no-dippers” Esta clasificación es muy importante porque tiene valor pronóstico. Diferentes estudios han confirmado que la pérdida de descenso nocturno de la presión arterial se asocia con un peor pronóstico cardiovascular, tanto en hipertensos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ como en la población general⁽⁵⁷⁾.

2.4. Valores de referencia para la presión arterial ambulatoria en niños y adolescentes

Los valores de PA obtenidos mediante la MAPA difieren sustancialmente de los de las medidas casuales; por lo tanto, las comparaciones con valores normalizados de PA casual, como los del “*Fourth report*”⁽²⁶⁾, podrían derivar en una clasificación de la presión arterial en categorías erróneas^(58, 59). Los valores de referencia proporcionados por el “*Grupo de trabajo Alemán en Hipertensión Pediátrica*”, a partir de la Monitorización ambulatoria de PA en 1141 niños y adolescentes sanos, son considerados, en la actualidad, como los mejores datos disponibles para la MAPA pediátrica^(60, 61). Entre varios estudios de MAPA en controles sanos, este es el único que ha establecido percentiles normalizados para la distribución no gaussiana de la presión arterial de 24 horas en niños, de acuerdo con edad y sexo, utilizando el método de análisis LMS; donde L: grado de asimetría; M: mediana de distribución y S: coeficiente de variación⁽⁶⁰⁾. Más allá de estos datos, otros grupos, como el de O’Sullivan⁽⁶²⁾, Lurbe⁽⁶³⁾ o el de Varda et al⁽⁶⁴⁾, han monitorizado la presión arterial ambulatoria en población sana, aunque ninguno ha aportado valores normalizados útiles.

En 2008, con el objetivo de aclarar y reunir toda la evidencia existente sobre la MAPA en niños y adolescentes, la “*American Heart Association*” difundió unas guías⁽⁴³⁾ que posteriormente actualizó en 2014⁽⁵²⁾. Ambos documentos se basan en las publicaciones del “*Grupo de trabajo Alemán en Hipertensión Pediátrica*”^(60, 61), siendo el documento de la “*AHA 2014*”⁽⁵²⁾ el que presenta las tablas de consulta más claras y completas publicadas hasta el momento. Muestra tablas para ambos sexos con los percentiles 50, 75, 90, 95 y 99 para los valores medios de PAS, PAD de acuerdo con la talla y edad de los individuos, para los periodos de 24 horas, día y noche.

2.5. Definición de hipertensión arterial mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA)

Los rangos normalizados de PA ambulatoria deberían también ser validados conforme a su asociación con episodios clínicamente relevantes en la población de referencia, como son el daño en órganos diana y la morbi-mortalidad cardiovascular⁽⁴⁷⁾. En adultos, estas asociaciones han sido determinadas basándose en una creciente documentación de la evidencia. Los resultados en la población pediátrica son preclínicos, por lo que las

definiciones se basan en distribuciones poblacionales, siendo necesarios datos a partir de estudios longitudinales.

Por ahora, los distintos grupos^{(43) (52, 60, 61)} consideran, para asemejarlo con los criterios de la Task Force⁽²⁶⁾, el P95 como el límite a partir del cual se considera que el valor medio de PA obtenido mediante la MAPA, en un periodo determinado (24 horas, día o noche), está en rango de HTA. En un esfuerzo por ser consecuentes con las guías de los adultos de la “JNC7”⁽¹⁶⁾, clínicos expertos en el uso de la MAPA en niños y adolescentes empezaron a introducir sistemas de clasificación de la presión arterial. Cabe destacar la clasificación propuesta en 2004 por Lurbe⁽⁴⁷⁾, que para caracterizar a la presión arterial ambulatoria usa en conjunto, (1) el valor de la *PA clínica*, (2) el valor medio de la *PA ambulatoria* en un periodo determinado (24 horas, día o noche) y (3) la *carga de PA* del mismo periodo (24 horas, día o noche).

Se entiende como *carga de PA* el porcentaje de lecturas, en un periodo determinado, que exceden al P95 para sexo, edad y talla⁽⁶⁵⁾. Las *cargas de PA* que excedan el 25% generalmente se consideran anómalas, ya que se asocian a hipertrofia ventricular izquierda (HVI)^(66, 67).

La “AHA”, en sus documentos de 2008⁽⁴³⁾ y 2014⁽⁵²⁾, revisa y actualiza con la evidencia acumulada la guía de clasificación inicial de Lurbe, de tal manera que incluye una nueva guía, para fenotipar la presión arterial ambulatoria en los niños y adolescentes, renombrando y añadiendo nuevas categorías: normotensión arterial, hipertensión de bata blanca, prehipertensión, hipertensión enmascarada, hipertensión ambulatoria e hipertensión ambulatoria severa. Además, en la última actualización de 2014 se introducen algunos nuevos ajustes:

- Se revisa el concepto de prehipertensión de acuerdo con la definición actual dada por el “*Fourth Report*”⁽²⁶⁾ de tal manera que: a) el valor de la PA en consulta debe ser \geq P90 o $>$ 120/80 mmHg, b) el valor de la media de PA ambulatoria en un periodo concreto $<$ P95 y c) la carga de PA en el mismo periodo \geq 25%.
- Tiene también en cuenta la presión arterial diastólica, además de la presión arterial sistólica, tanto para la PA clínica como para la PA ambulatoria. Algunas guías de clasificación previas proponen que los niños sometidos a MAPA deberían ser clasificados, exclusivamente, a partir de la PAS de consulta y ambulatoria. Sin embargo, en el uso clínico rutinario de la MAPA, es evidente

que algunos niños presentan hipertensión diastólica aislada. La HTA diastólica en la MAPA ha mostrado que podría indicar potencialmente la presencia de causas secundarias subyacentes de HTA⁽⁶⁸⁾. Esto concordaría con un reciente estudio multicéntrico, que muestra una alta prevalencia de la elevación de PAD en niños con HTA secundaria⁽⁶⁹⁾. Estos datos sugieren que es importante incorporar también la PAD en la clasificación.

- Se enfatiza en la necesidad de evaluar la PA en el periodo de noche, además de en el periodo de día, por las implicaciones pronósticas que supone la HTA nocturna⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

2.6. Indicaciones de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) en pediatría

Por todo lo expuesto anteriormente, la MAPA va ser imprescindible en el diagnóstico de *alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular* como son:

- La ausencia de un adecuado descenso nocturno de la presión arterial (<10%) (fenómeno “*no-dipping*”).
- Las *cargas de presión arterial anómalas o elevadas* ($\geq 25\%$).

Además de para valorar estas alteraciones, la MAPA puede ser útil para diagnosticar niños con hipertensión de bata blanca (HTA de bata blanca) e hipertensión enmascarada; entidades que pasan desapercibidas en la medida de presión arterial clínica⁽⁷⁴⁾.

Se entiende como *HTA de bata blanca* aquella situación en la que los niveles de PA clínica están en rango de hipertensión, pero son normales si la determinación se realiza fuera de un entorno sanitario.

Se define como *hipertensión enmascarada* aquella situación en la que la *presión arterial clínica* es normal, pero resulta elevada en los registros ambulatorios.

Es importante clasificar bien a los individuos, porque hay indicios de que estas dos entidades pueden suponer cierto riesgo cardiovascular según datos publicados para el adulto⁽⁵²⁾.

La guía de la AHA 2014⁽⁵²⁾ sugiere como indicaciones para el uso rutinario de la MAPA:

- Confirmar el diagnóstico de HTA en un paciente diagnosticado de HTA a partir de la medida de presión arterial clínica: determina si se trata de HTA de bata blanca o HTA ambulatoria.
- Evaluar la presencia de HTA enmascarada cuando hay factores de riesgo para sospechar la presencia HTA, pero en la medición de presión arterial clínica los valores son de normotensión o prehipertensión.
- Evaluar los patrones de presión arterial en pacientes de alto riesgo: determinar la variación circadiana anormal en la presión arterial, como es un inadecuado descenso nocturno de la presión arterial o la hipertensión arterial nocturna aislada en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, trasplante de órgano sólido y obesidad severa, con o sin alteraciones nocturnas en la respiración.
- Evaluar la gravedad y persistencia de la elevación de la presión arterial en pacientes con alto riesgo de daño en órganos diana por hipertensión arterial.
- Evaluar la efectividad de la terapia antihipertensiva.
- Confirmar el control de la presión arterial en pacientes en tratamiento, especialmente en aquellos con formas secundarias de HTA.
- Evaluar una posible HTA resistente a fármacos.
- Determinar si los síntomas se pueden atribuir a una hipotensión iatrogénica por fármacos.

De manera adicional, la AHA 2014⁽⁵²⁾ nombra una serie de patologías en las que la MAPA ha demostrado ser especialmente útil:

- HTA secundaria: carga de PA elevada, inadecuado descenso nocturno de la presión arterial.
- Enfermedad renal crónica: prevalencia de HTA, hipertensión enmascarada, asociación con cambios en órganos diana.
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2: inadecuado descenso nocturno de la presión arterial, hipertensión arterial nocturna aislada, asociación con microalbuminuria y cambios vasculares.
- Obesidad: hipertensión enmascarada, correlación entre IMC y la gravedad de la HTA, inadecuado descenso nocturno de la presión arterial, asociación con daño en órganos diana.

- Apnea del sueño: gravedad de la HTA, inadecuado descenso nocturno de la presión arterial, hipertensión arterial nocturna aislada.
- Síndromes genéticos: (neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Turner, síndrome de Williams): patrón anormal de la presión arterial indicando una causa secundaria de hipertensión arterial, especialmente estenosis de la arteria renal y coartación de aorta.
- Pacientes hipertensos en tratamiento: respuesta a los antihipertensivos, y /o a los cambios en los estilos de vida.

En definitiva, dado que una toma aislada de presión arterial en consulta ofrece importantes limitaciones, la MAPA está siendo cada vez más empleada sobre todo en grupos de riesgo. Cuando se registra una única medida de presión arterial en la consulta, a pesar de que se haya podido realizar perfectamente desde un punto de vista técnico, puede estar sesgada al no disponer de información relativa a todo el día y verse condicionada por múltiples factores. La MAPA minimiza al máximo los errores que se puedan cometer en la toma aislada de la PA en consulta, y dado el dinamismo y su aplicación al paciente realizando su actividad diaria, permite la toma de múltiples medidas en distintos momentos consiguiendo minimizar la reacción de alerta ante la toma de la presión arterial por parte del personal sanitario. Además hay que resaltar el valor pronóstico que la MAPA ofrece en comparación con la medida aislada de presión arterial. En pacientes con circunstancias de base que puedan condicionar riesgo cardiovascular, será de máxima importancia detectar de manera fiable la presencia de alteraciones en la presión arterial. Esto explica por qué la MAPA surge en adultos primero, y comprobada su eficacia, se ha aplicado en niños y adolescentes después. Sin embargo, aunque son muchos los estudios que sugieren la utilización de la MAPA en determinados grupos de riesgo, no existe consenso en cuál es la mejor estrategia para interpretar sus resultados en la infancia. De ahí la necesidad de realizar más estudios en estas edades.

3. LA OBESIDAD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

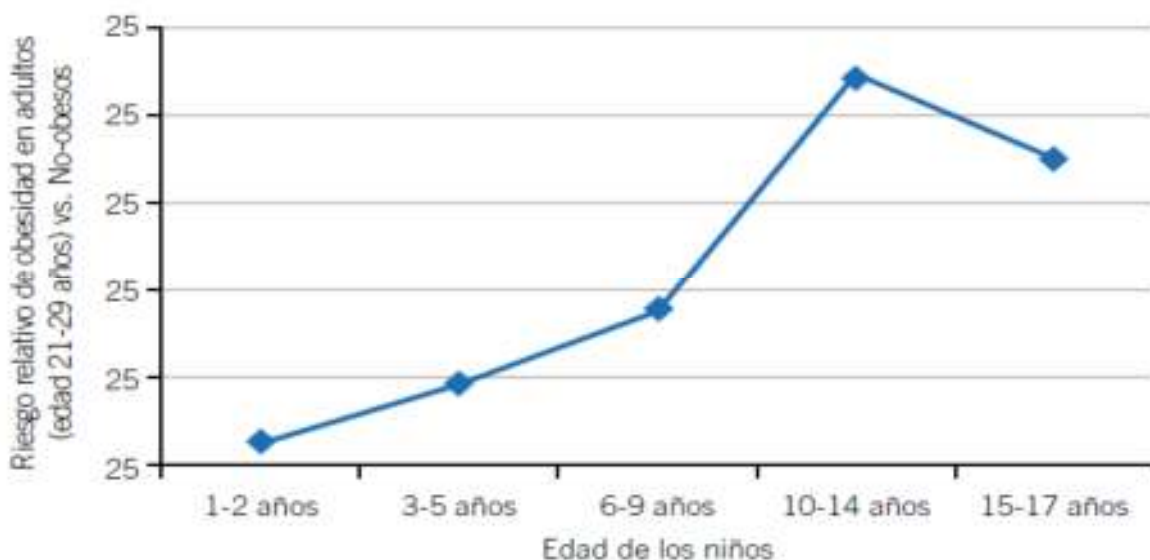
3.1. Importancia de la obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal y excesiva de grasa, manifiestada por un exceso de peso y volumen corporales, que puede ser perjudicial para la salud⁽⁷⁵⁾. La obesidad es considerada en sí misma como una enfermedad crónica, pero también como un importante factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades responsables de una elevada morbilidad en la edad adulta⁽⁷⁶⁾.

Según datos de la OMS⁽⁷⁷⁾, en Europa, el sobrepeso y la obesidad fueron responsables del 80% de los casos de diabetes tipo 2, del 35% de la cardiopatía isquémica y del 55% de la enfermedad hipertensiva en los adultos, causando aproximadamente un millón de muertes al año. La obesidad en el adulto puede tener su origen en etapas más tempranas de la vida, como indican numerosas publicaciones que han demostrado la tendencia de la obesidad infantojuvenil a perpetuarse en la edad adulta⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾.

En la figura 1 puede observarse cómo la probabilidad de que la obesidad infantil persista en la edad adulta aumenta con la edad, con un agudo incremento en el periodo peri-puberal⁽⁷⁸⁾.

Figura.1 Riesgo relativo de ser un adulto obeso (21-29 años) si se es obeso en la infancia⁽⁷⁸⁾



Christakis, en su publicación de 2007, concluye que cuando la obesidad se inicia en la segunda década de la vida, constituye un factor predictivo de obesidad adulta, y si continúa en el tiempo, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en general⁽⁸²⁾. Así mismo, se ha constatado la asociación entre un IMC elevado en la infancia-adolescencia y una mayor incidencia de enfermedad isquémica coronaria en la edad adulta^(83, 84) e incluso de mortalidad⁽⁸⁵⁾.

Destaca en este sentido el extenso trabajo publicado en 2007, a partir de una cohorte de 139 857 niños y 136 978 niñas escolares de 7 a 13 años de edad, nacidos en la ciudad de Copenhage entre 1930 y 1976, en los que se midió su crecimiento y el IMC, así como la presencia de enfermedad coronaria a partir de los 25 años de edad⁽⁸³⁾. Sus resultados mostraron que el riesgo de un evento cardiovascular en el adulto aumentaba significativamente por cada unidad de incremento del IMC (Z-score) entre los 7 y los 13 años, y este efecto se incrementaba al avanzar la edad del niño, siendo algo menos evidentes los resultados en las niñas.

Dada la relación directa de la salud del adulto con la salud del niño es necesario establecer estrategias de prevención e intervención en la infancia y adolescencia. En esta línea, se han elaborado diversos documentos y estrategias para combatir la epidemia de la obesidad. En 2004, la OMS aprobó la Estrategia Global sobre Dieta y Actividad Física, instando a los estados miembros a la implantación de planes nacionales de actuación⁽⁸⁶⁾. Posteriormente, en 2006 se confeccionó la Carta Europea contra la obesidad⁽⁸⁷⁾, y en 2007 la Comisión de las Comunidades Europeas de la OMS publicó el Libro Blanco “Estrategia para Europa sobre los problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad”⁽⁸⁸⁾.

En nuestro país, desde 2004, el Ministerio de Sanidad y Consumo lleva a cabo la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Obesidad)⁽⁸⁹⁾ con un programa específico dirigido de manera prioritaria a la intervención en el medio escolar; es el Programa PERSEO (Programa Educativo de Referencia para la Salud, Ejercicio Físico y contra la Obesidad)⁽⁹⁰⁾ implantado en diferentes provincias españolas entre los seis y los diez años con resultados muy favorables. Contamos con otros programas, como el estudio *Evasyon*⁽⁹¹⁾, que es un programa educacional (nutricional y de actividad física) y multidisciplinar, dirigido específicamente a adolescentes con sobrepeso y obesidad, a

partir de los resultados obtenidos del estudio AVENA⁽⁹²⁾, pero limitado a cinco ciudades españolas (Granada, Madrid, Pamplona, Santander y Zaragoza). Todas estas iniciativas para controlar el aumento en la prevalencia de la obesidad tienen como limitación su imposibilidad para continuar en el tiempo por falta de inversión económica.

3.2. Concepto de obesidad en la infancia y adolescencia

No existe unanimidad a la hora de establecer criterios para definir la obesidad en la infancia con base en el aumento del tejido graso corporal y su relación con los efectos en la salud.

En la práctica clínica, la estimación del contenido graso corporal se realiza a partir del índice de masa corporal que es el cociente entre el peso (kilogramos) y la talla (metros) al cuadrado. Varios grupos de expertos han recomendado el IMC como el mejor parámetro antropométrico para la evaluación de la obesidad en los niños y adolescentes entre 2 y 18 años, ya que se puede obtener fácilmente y tiene una buena correlación con el porcentaje de grasa corporal, especialmente en los valores extremos altos⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. El IMC relacionado con la edad y el sexo es un indicador aceptado para la estimación de la obesidad en niños de 2 a 18 años, tanto para estudios epidemiológicos como para el cribado clínico⁽⁹⁶⁾. Sin embargo, en la actualidad existe controversia sobre cuál de los diversos estándares de crecimiento infantiles debe ser utilizado y qué puntos de corte establecer para el diagnóstico de la obesidad y el sobrepeso⁽⁹⁷⁾.

En 1997, la OMS⁽⁹⁸⁾, atendiendo a criterios de riesgo para la salud, definió a partir de los 18 años el sobrepeso como un IMC ≥ 25 kg/m², y la obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m². Sobre este consenso, un grupo de trabajo organizado por la “*International Obesity Task Force*” (IOTF) propuso que los puntos de corte en adultos se extrapolaran a valores de índice de masa corporal en menores de 18 años^(99, 100). Con este objetivo, un estudio internacional, llevado a cabo por Cole et al en 2000⁽¹⁰¹⁾, estableció para cada sexo y para cada una de las edades (2 - 18 años) los valores del índice de masa corporal, equivalentes a los valores de IMC= 25 kg/m² e IMC= 30 kg/m² a los 18 años. Para ello tomaron muestras representativas de poblaciones de EE.UU., Brasil, Reino Unido, Hong Kong, Singapur y Holanda y combinaron los datos. En una siguiente edición, en 2007, incluso definieron los valores de índice de masa corporal en menores de 18 años, equivalentes a los valores de índice de masa corporal en adultos, para

definir normopeso (IMC igual o superior a 18 kg/m² e inferior a 25 kg/m²) y delgadez (IMC menor a 18 kg/m²)⁽¹⁰²⁾. En 2012 se publicó una actualización y revisión de los dos trabajos previos⁽¹⁰³⁾. Los trabajos de Cole et al⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾ ⁽¹⁰³⁾ sirven para clasificar y comparar datos a nivel internacional, pero tienen como limitación que no permiten estratificar el grado de obesidad, pues el método estadístico no cuenta con medias y desviaciones típicas para cada edad y sexo

También a nivel internacional contamos con los estándares de la OMS⁽¹⁰⁴⁾ que emplean la distribución de percentiles del IMC y que ya han sido aceptados e incorporados a la práctica clínica en 125 países. Es el único estándar publicado basado en el seguimiento longitudinal del crecimiento infantil de niños sanos, hijos de madres también sanas y no fumadoras, que han llevado una alimentación ideal (lactancia materna durante un mínimo de 4 meses).

En los niños americanos normalmente se usa la distribución de percentiles del IMC, en función del sexo y la edad, creadas por el “*CDC 2000 growth charts*”⁽¹⁰⁵⁾.

Tanto la OMS como Estados Unidos definen el sobrepeso como un IMC situado entre el percentil 85 y el 95, y la obesidad como un IMC igual o mayor del percentil 95.

En nuestro país se han publicado diversos valores de referencia para la población española, principalmente los de la fundación Orbegozo en los años 1988⁽¹⁰⁶⁾, 1998 y 2002⁽¹⁰⁷⁾. Estos últimos han vuelto a ser actualizados recientemente por Carrascosa y su grupo, siendo los de uso más extendido en el momento actual porque reflejan datos actualizados de la población infantil española⁽¹⁰⁸⁾.

Por otro lado, la “*Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil*” (GPCOI)⁽¹⁰⁹⁾, publicada en 2009, recomienda la utilización de los estándares de Hernández de 1988⁽¹⁰⁶⁾, por estar realizados antes del aumento de la prevalencia de obesidad en nuestro entorno, para definir sobrepeso y obesidad en la población infantil española. De esta manera, define sobrepeso como valores de IMC comprendidos entre los percentiles 90 y 97, específicos para edad y sexo, según los valores de referencia en las tablas de Hernández 1988⁽¹⁰⁶⁾ y considera obesidad, cuando los valores de IMC son iguales o mayores al percentil 97⁽¹⁰⁶⁾.

Según el estudio transversal español de crecimiento⁽¹¹⁰⁾ en la infancia y la adolescencia, valores superiores al percentil 85 podrían utilizarse para definir el sobrepeso en varones y mujeres; y valores superiores al percentil 95 definirían obesidad en ambos sexos. Estas tablas no representan los valores estándar que suponen un desarrollo óptimo, sino que se tratan de puntos de referencia establecidos a partir de una población determinada e en edades puberales puede que la obesidad quede algo infradiagnosticada. No obstante, son el resultado de un trabajo longitudinal y/o transversal con niños procedentes de varias comunidades, y han proporcionado las referencias más actualizadas sobre datos de crecimiento en nuestro medio. Este estudio, además de representar una muestra suficiente y actualizada, ofrece media y desviación típica para edad y sexo, lo que permite estratificar el grado de obesidad. A pesar de todo, en España no existe uniformidad en las diferentes comunidades autónomas en la utilización de estándares para el control del crecimiento de la población infantil.

En el año 2005, el “*Grupo de trabajo de obesidad infantil de la Task Force Americana*” manifestó que, en términos de resultados de salud, no encontraba suficiente evidencia para decidir si es mejor definir la obesidad infantil atendiendo a los percentiles de IMC o a los valores de IMC que se corresponden con las cifras de corte en la edad adulta⁽¹¹¹⁾.

Existen, por lo tanto, muchas y diferentes propuestas, guías y recomendaciones, pero el problema básico es la falta de evidencia para establecer una definición precisa de obesidad en la infancia.

3.3. Prevalencia de la obesidad

A pesar de que las cifras son difíciles de estimar y comparar, por los problemas metodológicos en la definición de obesidad y las diferentes características genéticas, socioeconómicas y culturales de las poblaciones estudiadas, su elevada prevalencia y la tendencia a su incremento hasta fechas recientes, en los países desarrollados es un hecho plenamente comprobado.

Con visión de futuro, autores como Bibbins et al⁽⁸⁴⁾ prevén que la obesidad de los adolescentes del año 2000, proyectada 35 años en el futuro, arrojaría un aumento en la prevalencia de la obesidad de hasta el 30-37% en los hombres y del 34-44% en las

mujeres, estimando que para el año 2035 la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares aumentaría hasta cifras del 5-16%, con más de 100 000 casos atribuibles al incremento de la obesidad.

Los datos de la “*IOTF*” americana, correspondientes a 2010, estimaron que la obesidad había alcanzado proporciones epidémicas mundiales: 1000 millones de adultos padecían sobrepeso y alrededor de 475 millones eran obesos. Así mismo, la “*IOTF*” estima que hasta 200 millones de niños en edad escolar (5-17 años) presentaban sobrepeso u obesidad. A eso tendríamos que añadir que, según la OMS, en 2010 alrededor de 43 millones de niños menores de 5 años tenían exceso de peso.

En la Unión Europea, aproximadamente el 60% de los adultos y más del 20% de los niños en edad escolar tienen sobrepeso o son obesos. Esto equivale a unos 260 millones de adultos y más de 12 millones de niños⁽¹¹²⁾. Sin embargo, en estudios realizados en países desarrollados, se aprecia que, en los últimos 10-15 años, ha habido una disminución o estabilización, todavía no explicada, en la prevalencia de obesidad⁽¹¹³⁾.

Según datos de la “*World Obesity Federation*” en 2016, España se encuentra entre los países europeos con una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en la infancia, tanto en la etapa de 5-10 años de edad como la de 14-17 años de edad⁽¹¹⁴⁾. A nivel nacional, la prevalencia varía según el lugar y el momento en el que se han realizado los estudios y los patrones de referencia utilizados. A gran escala, y en momentos diferentes, España dispone de tres importantes estudios: Paidos 1984⁽¹¹⁵⁾, *RICARDIN* 1992⁽¹¹⁶⁾ y *enKID* 1998-2000⁽¹¹⁷⁾. Según sus resultados, la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes españoles se ha duplicado. El IMC medio ha aumentado 0,7 kg/m² y 2,7 kg/m² en niños de 10 y 13 años, respectivamente. Todo ello condiciona que las expectativas de futuro para la población adulta se consideren como muy negativas⁽¹¹⁷⁾.

De acuerdo con los valores de referencia de Hernández 1988⁽¹⁰⁶⁾, los resultados del estudio *enKid* estimaron una prevalencia de obesidad del 13,9% y un 12,4% de sobrepeso, lo que tipifica un 26.3% de la población española entre los 2 y 24 años con sobrecarga ponderal. La obesidad fue más elevada en el subgrupo de los hombres (15,6%) en comparación con las mujeres (12,0%). Entre los varones, las tasas de

prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años; sin embargo, en las mujeres este aumento aparece entre los 18 y los 24 años⁽¹¹⁷⁾.

En 2012, Sánchez-Cruz⁽¹¹⁸⁾ estudió una muestra de 978 niños y niñas, con edades entre 8 y 17 años, aplicando las referencias de la OMS. Encontró una proporción de sobrepeso del 26% (más en varones que en mujeres) y de obesidad del 12,6% (similar en ambos sexos), lo que representaba un total del 38,6% de exceso de peso. En el grupo comprendido entre los 8 y los 13 años, el exceso de peso superó el 45%, mientras que para el grupo de 14 a 17 años el exceso de peso fue del 25,5%. Según sexos, al estratificar los datos la prevalencia de exceso de peso fue mayor en los varones (41,5%), respecto las mujeres (35,8%).

En el estudio ALADINO 2013⁽¹¹⁹⁾ se evidenció una prevalencia global de sobrepeso del 24,6% y de obesidad del 18,4% para niños entre 7 y 8 años. La prevalencia total de exceso de peso alcanzó el 43%. Se encontraron diferencias significativas entre sexos, siendo el exceso de peso en niñas un 40,4% (24,9% sobrepeso + 15,5% obesidad), y en niños un 45,6% (24,2% sobrepeso + 21,4% obesidad) utilizando los estándares de la OMS. Las cifras de sobrepeso y obesidad en niños y niñas de 7 y 8 años fueron ligeramente menores en 2013 que en los resultados para los mismos grupos de edad y sexo del estudio ALADINO 2011, por lo que los autores establecieron que la prevalencia de este trastorno parecía estabilizarse. Esta tendencia deberá confirmarse en próximos estudios diseñados con la misma metodología

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL, OBESIDAD Y RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

4.1. Relación entre la presión arterial y la obesidad

La hipertensión se encuentra entre uno de los problemas relacionados con el exceso de adiposidad⁽¹²⁰⁾. El aumento de peso en pacientes normotensos, incluso durante cortos periodos de tiempo, aumenta las cifras de PA, de igual modo que una disminución de peso se corresponde con un descenso paralelo de los valores de PA. Se ha observado cómo en un gran número de obesos hipertensos se normalizan sus cifras de PA con moderadas reducciones de peso, lo cual corrobora la relación existente entre la obesidad y la HTA⁽¹²¹⁾.

La asociación entre el exceso de peso y la HTA en niños se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios, independientemente del grupo étnico al que pertenecieran. En prácticamente todos estos estudios se han encontrado valores más elevados de PA y/o mayor prevalencia de HTA en los sujetos obesos comparados con los no obesos⁽¹²²⁻¹²⁵⁾. Así se comprobó en un trabajo en adolescentes obesos, desarrollado en Canadá, donde estos presentaban valores de PA más elevados que sus homólogos no obesos⁽¹²⁶⁾; y en un estudio en una escuela de EE UU que observaba una asociación entre la alta prevalencia de HTA e IMC elevado⁽¹²⁷⁾. Rosner et al, en una muestra de 47 000 niños, encontraron que el riesgo de tener valores más elevados de PA era significativamente más alto en aquellos niños con IMC mayores, en comparación con aquellos cuyo IMC era más bajo, con independencia de la étnia, género o edad⁽¹²⁸⁾. Resultados similares obtuvieron los grupos de Freedman⁽¹²³⁾ y de Sorof⁽¹²⁵⁾. Además, un estudio longitudinal a partir de la base de datos de la “*National High Blood Pressure Education Program childhood Blood Pressure*” mostró cómo un IMC elevado se relaciona con una tasa más elevada de progresión de prehipertensión a hipertensión arterial⁽¹²⁹⁾.

4.2. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular

La obesidad de distribución central se asocia a hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica, estados proinflamatorio y protrombótico, lo que se ha venido a denominar síndrome metabólico. El síndrome

metabólico (SM) se define por lo tanto como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y de diabetes tipo 2. Su diagnóstico implica aumentar en cinco veces el riesgo de padecer diabetes tipo 2, y en dos o tres veces el de enfermedad cardiovascular⁽¹³⁰⁾.

Aunque está más ampliamente documentado en adultos, como apuntan Olza et al⁽¹³¹⁾, la existencia de SM ya puede demostrarse en la infancia. Para su diagnóstico en la infancia y adolescencia no existen criterios claramente definidos. Ante la evidencia de que cada uno de los factores involucrados tiene la tendencia de mantenerse a lo largo de la edad pediátrica hasta llegar a la edad adulta, se ha propuesto extrapolar los criterios de los adultos a los niños, ajustando los correspondientes valores pediátricos, para edad y sexo.

Muchos grupos de expertos, como la “OMS”, el “*National Cholesterol Education Program*”, la “Federación Internacional de Diabetes”(IDF)⁽¹³²⁾ y la “*Asociación Americana de Cardiología*” han sugerido diferentes criterios para definir el síndrome metabólico en los más jóvenes. De entre las muchas clasificaciones, destacan las propuestas por Cook⁽¹³³⁾ en 2003 y la IDF⁽¹³²⁾ en 2007. Las diferencias entre las mismas vienen determinadas, entre otros aspectos, por el punto de corte para hablar de dislipidemia y por si la alteración hidrocarbonada se mide por glucemia en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa. La propuesta más reciente, la de la IDF⁽¹³²⁾, considera que los niños obesos con edad inferior a 10 años no tendrían criterios de SM. Contradiendo la teoría de la IDF, en el trabajo publicado en 2011 por Olza et al⁽¹³¹⁾ quedó demostrado que en niños prepúberes con obesidad la presencia de síndrome metabólico es una realidad.

La hipertensión arterial es un importante componente del síndrome metabólico. En todas las definiciones de SM la hipertensión está incluida. Emplean la medida de presión arterial clínica, no la ambulatoria, y los valores o puntos de corte para definir HTA varían de una clasificación a otra. Para Cook⁽¹³³⁾ la cifras debían ser $\geq P90$ mientras que para la IDF⁽¹³²⁾ éstas debían ser $\geq 130/85$ mmHg o tratarse de un paciente hipertenso en tratamiento. En el estudio de Tapia et al⁽¹³⁴⁾ con 97 niños entre 6-14 años (IMC $\geq P95$), donde objetivó una prevalencia de SM del 18,6%, comprobó dentro de los diagnosticados de SM que la prevalencia de hipertensión sistólica fue del 40,2% y de hipertensión diastólica el 22,7%. Consideró como HTA valores $\geq P90$ según RICARDIN II⁽¹¹⁶⁾. La mayoría de los estudios coinciden en que los sujetos que presentan HTA tienen con más frecuencia alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o dislipemia⁽¹³⁵⁾. En

estudios clásicos se puso de manifiesto que los pacientes hipertensos mostraban con más frecuencia curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia. Incluso el propio Reaven⁽¹³⁵⁾, impulsor del concepto de SM, defiende que la HTA es una manifestación más de la resistencia insulínica, sobre la base de tres observaciones. La primera es que las alteraciones metabólicas no aparecen en las formas de HTA secundarias; la segunda, que las alteraciones no mejoran cuando se controlan las cifras de PA; por último, pueden empeorar con algunos tratamientos antihipertensivos.

Otros parámetros mencionados en las distintas clasificaciones de síndrome metabólico son el índice de masa corporal y el perímetro de cintura. Está bien establecido que la asociación de la obesidad con el SM y el riesgo cardiovascular se encuentra muy estrechamente relacionada con el patrón corporal de distribución grasa, y sobre todo con la adiposidad central o visceral^{(136, 137) (138)}. Una estimación indirecta del contenido de la grasa abdominal puede obtenerse con la medida del perímetro de la cintura. Por este motivo se aconseja su medida rutinaria en todos los niños y adolescentes obesos, y se incluye como uno de los criterios para definir el SM⁽¹³⁶⁾.

Se le ha concedido tanta importancia a la medición del perímetro de cintura que, la IDF en 2007, considerando que el IMC es un indicador poco sensible para evaluar la distribución grasa, y que la sensibilidad a insulina en los niños y adolescentes obesos con un IMC similar se encuentra significativamente más reducida en aquellos que tienen un mayor contenido de grasa visceral, recomienda la medición del perímetro de cintura en los pacientes pediátricos y adolescentes con riesgo de insulinoresistencia; y lo incluyen como criterio imprescindible para diagnosticar SM en edad pediátrica⁽¹³²⁾.

La ausencia de uniformidad de criterios para definir el SM en la infancia y la adolescencia justifica la amplia variabilidad comunicada en su prevalencia. Según la definición empleada, esta puede oscilar entre el 3% y el 14%. Se ha comprobado que la prevalencia de SM en poblaciones pediátricas afectadas de sobrepeso es del 6%, y que para las que presentan obesidad puede variar entre el 20 y el 40%, estando esta prevalencia directamente relacionada con el grado de obesidad⁽¹³⁹⁾. Como apuntan Olza y su grupo⁽¹³¹⁾, el porcentaje de niños obesos prepúberes en España con síndrome metabólico varía del 7,6 al 30,8% en función de la definición empleada.

Para disminuir esta disparidad en los porcentajes, se está desarrollando un instrumento diagnóstico que detecte de manera precoz a aquellos niños y adolescentes con alteraciones metabólicas denominado “MetS score”. Los valores y puntos de corte están ajustados por edad y sexo y no son extrapolados a partir de datos de adultos⁽¹⁴⁰⁾. Un grupo español incluso demostró la asociación de esta nueva escala diagnóstica de síndrome metabólico con algunos marcadores de inflamación, daño endotelial y riesgo cardiovascular⁽¹⁴¹⁾.

Anteriormente, la inflamación era entendida exclusivamente como un mecanismo de defensa a corto plazo que se caracterizaba por una respuesta del cuerpo frente a agentes externos o propios⁽¹⁴²⁾. Era considerada como una respuesta adaptativa en la que se producía la reparación de tejidos mediante señales complejas de células y órganos con el objetivo de recuperar la homeostasis perdida. Sin embargo, en los últimos años se están empezando a observar la presencia en individuos de un estado inflamatorio crónico que supone una desregulación del proceso metabólico.

Esta condición de inflamación crónica de bajo grado mantenida en el tiempo se relaciona con enfermedades metabólicas y, especialmente, con enfermedades cardiovasculares⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾. Parece ser que la obesidad, concretamente el exceso de adiposidad, puede ser uno de los principales desencadenantes de este estado inflamatorio crónico⁽¹⁴⁶⁾.

En individuos obesos, la función endocrina se encuentra afectada y los adipocitos y macrófagos contribuyen a la producción de citoquinas proinflamatorias y otras moléculas relacionadas con el metabolismo inflamatorio⁽¹⁴⁷⁾. Durante la obesidad, la función inmune también se puede ver comprometida, pudiendo a su vez derivar en un estado inflamatorio crónico a través de respuestas inmunes adaptativas e innatas⁽¹⁴⁸⁾.

Además del tejido adiposo, hay otros lugares críticos, particularmente el hígado, que parecen estar relacionados con la inflamación crónica. Es por ello que la inflamación se relaciona con desordenes metabólicos⁽¹⁴⁵⁾ y con enfermedades cardiovasculares⁽¹⁴⁹⁾. Los estudios muestran que el estado inflamatorio asociado a la obesidad puede encontrarse presente, incluso, en niños y adolescentes⁽¹⁵⁰⁾.

La evidencia sugiere que la inflamación tiene un papel importante en el origen y en el desarrollo de la aterosclerosis⁽¹⁵¹⁾, especialmente en sus estados iniciales, ya que

desencadena la formación de la placa y su desarrollo a placa compleja⁽¹⁴⁹⁾. La aterosclerosis puede derivar en futuras enfermedades cardiovasculares como enfermedades de las arterias coronarias. Por otro lado, la placa aterosclerótica creada puede contribuir a su vez a la cascada de producción de más componentes pro-inflamatorios que liberan compuestos protrombóticos y procoagulantes que pueden precipitar la formación de trombos⁽¹⁴⁴⁾. La aterosclerosis puede por lo tanto tener su origen en la infancia⁽¹⁴⁹⁾ relacionándose con factores de riesgo prematuros⁽¹⁵²⁾, aunque los síntomas puedan aparecer varios años después⁽¹⁵³⁾.

Además de la contribución a las enfermedades cardiovasculares, la inflamación parece tener un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina⁽¹⁵⁴⁾. En sujetos obesos, la respuesta inflamatoria puede dar lugar a señales alteradas en las rutas metabólicas inhibiendo directamente los receptores de insulina⁽¹⁵⁵⁾. Incluso, algunos estudios han llegado a relacionar la inflamación con la incidencia de diabetes y con el riesgo de desarrollarla^(156, 157).

De entre todos los marcadores inflamatorios disponibles para valorar la inflamación, la proteína C reactiva (PCR) es el marcador más comúnmente usado, tanto para investigaciones clínicas como para estudios epidemiológicos. Sin embargo, la PCR no siempre se asocia con aterosclerosis medida con técnicas de imagen⁽¹⁵⁸⁾. Hay otros parámetros que también se emplean para evaluar el estado inflamatorio, ya que el metabolismo de varios de estos biomarcadores pueden compartir rutas metabólicas o verse también alterados. Entre otros, algunos de estos marcadores inflamatorios empleados son la mieloperoxidasa (MPO), la molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM) y la homocisteína.

También se evalúan adipoquinas o adipocitoquinas, que son proteínas metabólicamente activas cuya síntesis tiene lugar en el adipocito y que desempeñan una función muy importante en la regulación de procesos metabólicos, tanto locales como sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina (autocrina y paracrina). Niveles elevados de adipoquinas como la resistina se han asociado con estados de inflamación crónica y aterosclerosis⁽¹⁵⁹⁾, junto con una disminución de los niveles de adiponectina⁽¹⁵⁰⁾. Sin embargo, en otras adipoquinas que se han ido investigando en los últimos años, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)^(150, 160), el marcador quimioattractivo de los macrófagos de tipo 1 (MCP-1)⁽¹⁶¹⁾, los hallazgos son contradictorios.

Un hecho de gran importancia a considerar es la persistencia de los componentes del síndrome metabólico y de los parámetros inflamatorios y adipoquinas en el tiempo. “*The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*”⁽¹⁶²⁾ demostró la persistencia de los componentes del SM seis años después de su primera evaluación, y el “*Bogalusa Heart Study*” mostró que el 60% de los niños clasificados como de alto riesgo lo seguían siendo ocho años después⁽¹⁶³⁾. Los datos sugieren la importancia de diagnosticar estas alteraciones lo más precozmente posible, para poder implementar intervenciones tempranas que modifiquen su evolución, evitando la aparición de enfermedades cardiovasculares o de diabetes en adultos jóvenes. El mejor conocimiento de los parámetros metabólicos, las adipoquinas y marcadores inflamatorios así como establecer su relación con las alteraciones de presión arterial en niños obesos, puede contribuir a identificar a los individuos de riesgo.

II. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial está infradiagnosticada en la edad infantil y para su diagnóstico es imprescindible contar con una herramienta útil y fiable. La medida clínica de la presión arterial es un estimador puntual e imperfecto de dicha variable biológica. En adultos, la monitorización ambulatoria de presión arterial durante 24 horas ha resultado ser, con diferencia, la mejor herramienta clínica para estimar la presión arterial del individuo. Los valores promedio de 24 h, diurnos y nocturnos, obtenidos mediante esta técnica, tienen una mayor capacidad para predecir el daño orgánico y el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular en adultos.

En los últimos años, la monitorización ambulatoria de presión arterial se ha ido adaptando técnicamente a los niños y adolescentes; su uso se ha empezado a extender para contrarrestar el efecto que el ambiente de la consulta puede ejercer sobre los valores de la presión arterial en los pacientes más jóvenes, y para poder valorar mejor las fluctuaciones circadianas de la presión arterial. Por falta de estudios, no existen datos de referencia suficientes en la población pediátrica. Esta situación agrava la complejidad de establecer puntos de corte, que correlacionen valores en la presión arterial ambulatoria con futuras alteraciones cardiovasculares.

Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar hipertensión arterial en el adulto es la obesidad. En la infancia, la prevalencia de obesidad ha ido en aumento en las últimas décadas por lo que resultaría interesante conocer, también en niños, la influencia del exceso de peso con respecto a la presión arterial. En este contexto, la monitorización ambulatoria de presión arterial podría ser especialmente útil en la valoración de la presión arterial en este grupo de niños al caracterizar mejor este parámetro. Hay indicios de que la monitorización ambulatoria podría detectar precozmente alteraciones no diagnosticables en la medida aislada en la consulta, pero falta un mayor número de estudios al respecto en niños.

La hipertensión arterial constituye, además, en el grupo de niños y adolescentes obesos, uno de los componentes del síndrome metabólico que además se ha relacionado con modificaciones en los niveles de adipoquinas y de otros marcadores inflamatorios asociados a riesgo cardiovascular.

Por todas estas circunstancias, un diagnóstico precoz de las alteraciones en la presión arterial puede ser de enorme importancia en la valoración y seguimiento de estos niños. La detección de estos signos precoces de hipertensión arterial permitirían, incluso, establecer un tratamiento mejor enfocado en estos niños.

En definitiva, son necesarios más estudios que profundicen en la posible relación existente entre la monitorización ambulatoria de presión arterial, riesgo metabólico y marcadores de inflamación asociadas a la obesidad infantil.

III. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la utilidad de la monitorización ambulatoria de presión arterial para la detección de alteraciones en la presión arterial en niños y adolescentes obesos.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de hipertensión arterial medida en consulta en niños obesos frente a un grupo control de niños con normopeso.
- Estudiar la prevalencia de hipertensión arterial tomada mediante monitorización ambulatoria de presión arterial según los diferentes periodos del registro de 24 horas, (24 horas, día y noche), en niños obesos frente a un grupo control de niños con normopeso.
- Evaluar la prevalencia de alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular en niños obesos, frente a un grupo control de niños con normopeso.
- Clasificar la presión arterial ambulatoria de acuerdo con los nuevos criterios de la AHA 2014 en los diferentes periodos del registro de 24 horas, (24 horas, día y noche) en niños obesos, frente a un grupo control de niños con normopeso.
- Establecer relaciones entre las alteraciones de presión arterial encontradas, perfil metabólico, adipocinas y marcadores inflamatorios asociados a riesgo cardiovascular, en los individuos estudiados.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

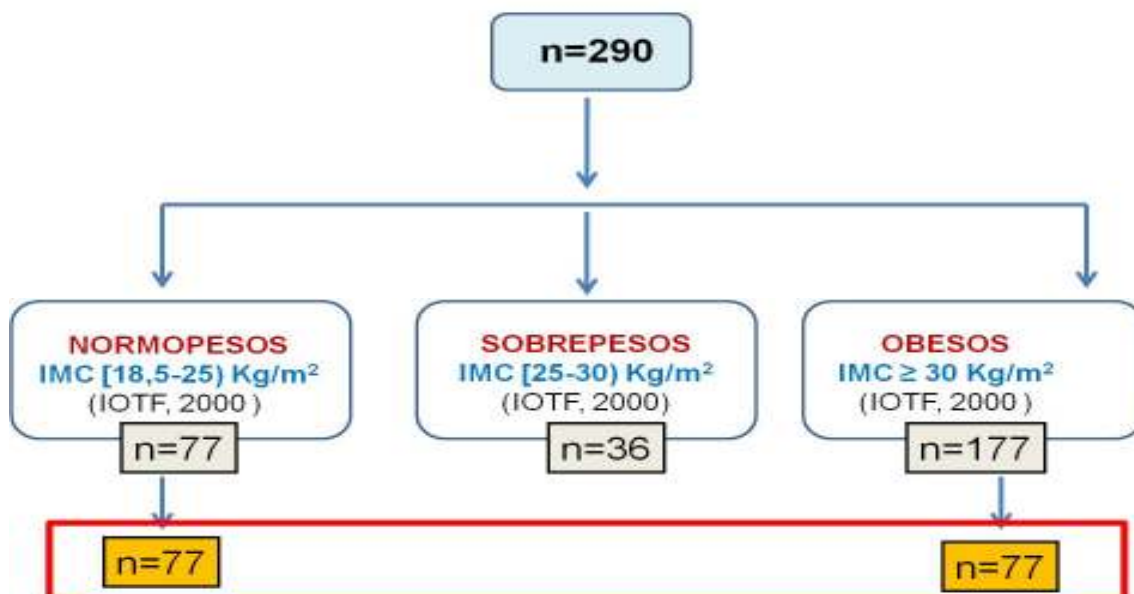
1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo de tipo caso-control de niños y adolescentes obesos y no obesos (normopesos). La población seleccionada procede de la cohorte de niños participantes en el proyecto multicéntrico GENOBOX (“Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos”), reclutada en Zaragoza. El proyecto GENOBOX fue subvencionado entre los años 2011 y 2014 por el Ministerio Español de Ciencia e Innovación y el Instituto de Salud Carlos III, con N° de expediente PI11/01425. Se adjunta dictamen de su aprobación en Anexo 1. También se adjunta en Anexo 2 certificado del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud donde consta la pertenencia del doctorando al equipo investigador.

En Zaragoza se reclutaron, entre casos y controles, un total de 290 individuos los cuales fueron clasificados en normopesos, sobrepesos u obesos según las referencias de la International Obesity Task Force (IOTF)⁽¹⁰¹⁾. El diseño del estudio incluyó dicho criterio por la posibilidad de comparar los resultados con otras cohortes de ámbito internacional. El grupo de casos se conformó originalmente a partir de 177 niños y adolescentes de ambos sexos. Todos ellos habían sido remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCU) para valoración de exceso de peso, evidenciándose un IMC igual o superior al punto de corte correspondiente a 30 kg/m², de acuerdo con las referencias establecidas por la IOTF⁽¹⁰¹⁾.

Desde los distintos Centros de Atención Primaria, pertenecientes al Área de Salud del HCU, fueron remitidos para formar parte del grupo control 113 niños y adolescentes voluntarios, que acudían a controles del niño sano. Estos 113 sujetos, al ser explorados por un mismo observador y con el mismo instrumental, resultaron ser: 77 normopesos (IMC igual o superior a 18 kg/m² e inferior a 25 kg/m² según criterios de la IOTF^(101, 102)), y 36 sobrepesos (IMC mayor o igual a 25 Kg/m² y menor de 30 Kg/m² según IOTF⁽¹⁰¹⁾). Para el estudio final se excluyeron a los individuos con sobrepeso y, con objeto de obtener dos grupos de estudio homogéneos, se aparearon a los individuos restantes según edad, sexo y estadio puberal, obteniéndose una muestra final de 77 niños y adolescentes obesos, enfrentados a 77 individuos con normopeso según IOTF(figura1). A partir de esta muestra se llevó a cabo el estudio.

Figura. 1



Los **criterios de inclusión** fueron:

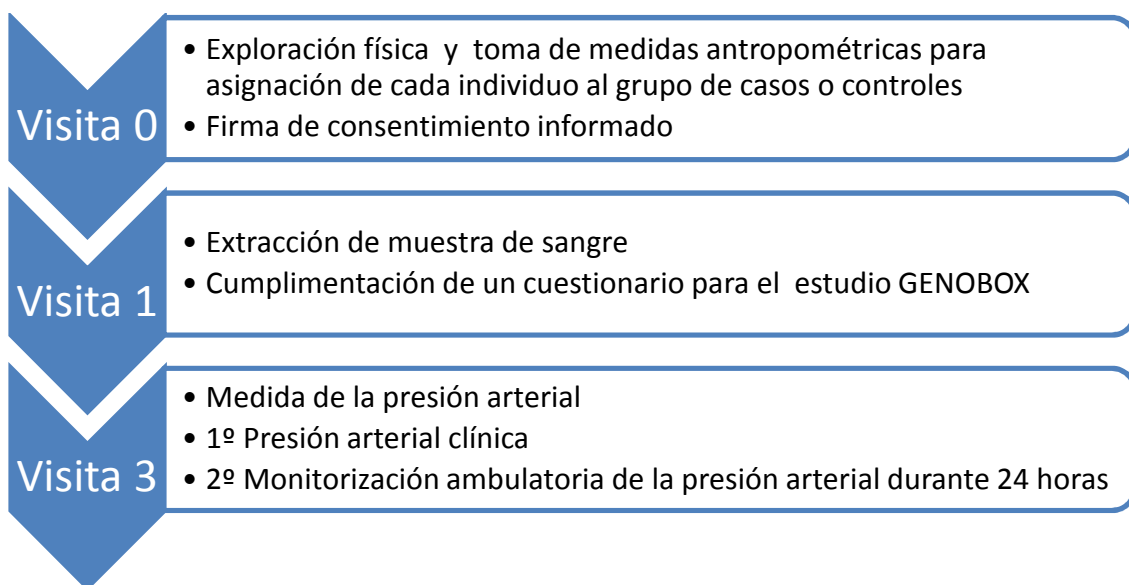
- *Grupo de Controles*: Índice de masa corporal igual o superior a 18 kg/m² e inferior a 25 kg/m² según criterios de la IOTF^(101, 102).
- *Grupo de Casos*: Índice de masa corporal igual o superior al punto de corte correspondiente a 30 kg/m², de acuerdo con las referencias establecidas por la International Obesity Task Force (IOTF)⁽¹⁰¹⁾.
- Edad ≥ 7 años y hasta 15 años.
- Etnia caucásica

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Niños con edades inferiores a los 7 años, ya que se consideraron demasiado pequeños para cooperar en la realización de la MAPA.
- Niños cuyo IMC no cumpliera criterios de obesidad o normopeso según la definición marcada.
- Niños y adolescentes con HTA secundaria de cualquier etiología.
- Presentar proceso infeccioso activo o enfermedad inflamatoria crónica en curso.
- Padecer diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 u otras) o dislipemias.
- Tomar algún fármaco antihipertensivo o que pudiera alterar la presión arterial, glucemia, lípidos o el metabolismo.

- Haber realizado actividad física superior a dos horas en las 24 horas previas a la obtención de muestras.
- Que en la monitorización de presión arterial de 24 horas el participante no presente al menos una lectura válida/hora.
- Que el descanso nocturno no sea adecuado o el participante no duerma durante la noche (según apreciación subjetiva anotada en un diario).

Protocolo del estudio:



Con respecto a la *visita 3*, pocos días después de la extracción de sangre (< 1 semana), se procedió a la medida de la presión arterial. Previo a la colocación del dispositivo para la monitorización ambulatoria de la presión arterial, se verificó la medida de la presión arterial clínica mediante esfigmomanómetro de mercurio. Tras la misma, se procedió a la monitorización ambulatoria de la presión arterial mediante la colocación de un monitor automático oscilométrico durante 24 horas en un día de escolarización normal. Se entregó al participante un “diario” donde debía anotar las incidencias y horarios de la jornada. Durante 24 horas el sujeto debe hacer vida normal y, concluido el tiempo, debía regresar a la Unidad y devolver el dispositivo con el “diario” para el procesamiento de datos y su interpretación.

2. NORMAS ÉTICAS

- Este trabajo cumple con las normas éticas para la realización de trabajos de investigación, vigentes en el momento de su diseño. A todos los participantes se les aplicaron las normas éticas de actuación formuladas en la declaración de Helsinki de 1964 (modificadas en Junio de 2000), siendo debidamente informados los padres y los niños, tanto de las exploraciones que iban a ser realizadas como de su objetivos y resultados.
- Antes del estudio, se explicó detalladamente en qué consistía el mismo y se pidió la conformidad previa por escrito por parte de cada participante ≥ 12 años y siempre de su padre/madre o tutor/a. Se adjuntan los modelos de hojas informativas y consentimiento informado empleados en Anexo 3.
- Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Acta nº 07/2012), considerando que sigue los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica (Anexo 4).
- El estudio ha contado con la aprobación, por parte de la Dirección Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa y del Área de Salud correspondiente, para realizar las pruebas complementarias y acceder a las Historias Clínicas de los participantes (Anexo 5).

3. VARIABLES CLÍNICAS

3.1. Edad: a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha en que se realiza el estudio; se calculó la edad decimal incluyendo un decimal.

3.2. Sexo: varón o mujer.

3.3. Estadio puberal: en la evaluación del desarrollo puberal se emplearon los estadios de Tanner⁽¹⁶⁴⁾. Con estos datos, se ha dividido a la población de estudio en 3 grupos:

- Estadio de Tanner I: prepúberes.
- Estadios de Tanner II y III: pubertad en curso.
- Estadios de Tanner IV y V: final de la pubertad.

3.4. Antropometría: realizada siempre por el mismo observador entrenado. Se determinaron las siguientes variables antropométricas:

3.5.1. Peso: mediante báscula electrónica (SOEHNLE PROFESSIONAL 2755), con una precisión de 100g. Para la medición, el niño debía estar de pie, descalzo, en ropa interior y colocado encima de la báscula sin otro punto de apoyo⁽¹⁶⁵⁾. El valor obtenido se expresó en Kilos (Kg) y con una cifra decimal.

3.5.2. Peso-z-score: se calculó la puntuación z del peso, acorde con edad y sexo, para conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que un individuo se separa de la media según la fórmula:

$$z = \frac{\text{peso} - \text{peso}_{50}}{DS}$$

donde, z: "score standard deviation"; peso_{50} : media de la talla para edad y sexo; DS: desviación típica o estándar. Para el cálculo de esta variable se emplearon como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988⁽¹⁰⁶⁾. Se hizo referencia a dicho estudio por recomendaciones de la "Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil" (GPCOI) ⁽¹⁰⁹⁾. El valor obtenido se expresó en desviaciones estándar.

3.5.3. Talla: se empleó un tallímetro modelo HOLTAIN LIMITED CRYMMICH, PEMBS, U.K con una precisión de 0,1 cm. La técnica correcta requiere colocar al sujeto de pie, descalzo, con la cabeza colocada de tal forma que el plano de Frankfurt sea horizontal,

con los pies juntos, las rodillas en extensión y los talones, las nalgas y la espalda estén en contacto con la pieza vertical del aparato medidor⁽¹⁶⁵⁾. El valor obtenido se expresó en centímetros (cm) con una cifra decimal.

3.5.4. Talla-z-score: se calculó la puntuación z de la talla, conforme a edad y sexo, para conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que un individuo se separa de la media según la fórmula:

$$z = \frac{\text{talla} - \text{talla}_{50}}{DS}$$

donde, z: "score standard deviation"; talla_{50} : media de la talla para edad y sexo; DS: desviación típica o estándar. Para el cálculo de esta variable se emplearon como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988⁽¹⁰⁶⁾. El resultado se expresó en desviaciones estándar.

3.5.5. Índice de masa corporal (IMC): se calculó relacionando el peso y la altura mediante la fórmula de Quetelet.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla(m}^2\text{)}}$$

El valor obtenido se expresó con una cifra decimal en Kg/m^2

- La **obesidad** se definió como un IMC igual o superior al punto de corte correspondiente a 30 kg/m^2 , de acuerdo con las referencias establecidas IOTF⁽¹⁰¹⁾.
- La **normalidad en el peso** se definió como un IMC igual o superior a 18 kg/m^2 e inferior a 25 kg/m^2 según criterios de la IOTF^(101, 102).

3.5.6. IMC-z-score: se calculó la puntuación z del IMC, acorde con edad y sexo, para conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que un individuo se separa de la media según la fórmula:

$$z = \frac{\text{IMC} - \text{IMC}_{50}}{DS}$$

donde, z: "score standard deviation"; IMC: índice de masa corporal; IMC_{50} : media de IMC para edad y sexo; DS: desviación típica o estándar.

Para el cálculo de esta variable se emplearon, como referencia, las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988⁽¹⁰⁶⁾. El resultado se expresó en desviaciones estándar.

3.5.7. Perímetro de cintura: se midió con una cinta métrica milimetrada inextensible (Seca 201), en la línea horizontal que se encuentra equidistante entre la última costilla y la cresta iliaca. Los individuos debían encontrarse en bipedestación, con el abdomen relajado, los brazos colgando junto a los costados y con los pies juntos. Se tomaron dos medidas consecutivas, y el valor medio de ambas fue considerado como valor definitivo. El resultado obtenido se expresó en centímetros (cm) y con una cifra decimal.

4. MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

4.1. Medida de la presión arterial clínica o casual

La *presión arterial clínica* se determinó mediante un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando en cada caso un manguito adecuado al perímetro braquial de cada niño. Para ello se siguieron las recomendaciones publicadas por la “*Task Force for Blood Pressure in Children*” en 2004⁽²⁶⁾. La anchura del manguito del esfigmomanómetro debía suponer al menos el 40% del perímetro del brazo en el punto medio entre el olecranon y el acromion, y la longitud comprender el 80–100% del perímetro del brazo. Estos aspectos requerían que la proporción ancho-largo del manguito fueran 1:2 (4 x 8 cm, 6 x 12 cm, 9 x 18 cm, 10 x 24 cm).

La presión arterial se determinó en el brazo derecho relajado y estando la fosa cubital a la altura del corazón. En cada caso, la *PA clínica* se tomó el mismo día y previa a la monitorización ambulatoria, considerándose en cada paciente la media de tres determinaciones, tomadas con el niño en posición sentada, relajado y con un intervalo de cinco minutos entre cada una de las medidas. El manguito se infló a una presión entre 20-30 mmHg por encima del punto en que desaparecen las pulsaciones radiales. A partir de ese momento se deshinchó de forma lenta y progresiva, a razón de 2-3 mmHg/segundo para permitir una lectura precisa. La PAS se cualificó en base a la fase I de Korotkoff, que corresponde al inicio de la pulsación de la arteria, mientras que la PAD correspondería a la desaparición de los ruidos de Korotkoff (fase V).

Para definir a la ***HTA clínica o casual*** se tomaron como referencia las tablas del “*Fourth report*”⁽²⁶⁾. Se definió de manera separada para la PAS y para la PAD. Se consideró que un individuo presentaba una PAS o una PAD clínica en rango de HTA cuando el valor de las PAS o de la PAD era igual o superior al percentil 95 ($\geq P95$) para sexo, edad y talla.

4.2. Medida de la presión arterial ambulatoria

Tras la toma de la *presión arterial clínica*, el registro ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas se practicó mediante un monitor oscilométrico validado modelo Spacelabs 90207 (Redmond, Washington, USA)⁽¹⁶⁶⁾ (imagen 1) de 340 gramos de

peso, incluyendo baterías. Con una velocidad de deshinchado de 8 mm/segundo, el equipo de monitorización consta de:

- Manguitos adecuados.
- Módulo portátil, que incorpora un compresor de aire y la 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 PC.

Imagen 1.



Procedimiento: la monitorización ambulatoria de PA se realizó, en todos los casos, en un día de actividad escolar normal, aconsejando evitar deportes de contacto o ejercicios físicos violentos para rentabilizar al máximo el test. Se proporcionó al paciente un diario para recoger su actividad durante la jornada, las horas y condiciones del sueño, así como cualquier otra incidencia del periodo que pueda tener relación con las cifras de PA (Anexo 6). En cada caso se utilizó un manguito adecuado al perímetro braquial de cada niño, seleccionando uno de los tres tamaños suministrados por el fabricante (10x13 cm, 13x24 cm, 24x32 cm), extendiéndolo completamente alrededor del brazo no dominante, cubriendo al menos 2/3 de la longitud del brazo. La monitorización se efectuó a lo largo de 24 horas, considerándose el *periodo día* o de *actividad* al comprendido entre las 9:00 y las 22:59 horas, y el *periodo noche* o de *sueño*, al comprendido entre las 23:00 y las 9:00 horas del día siguiente. Las mediciones se

programaron cada 20 minutos en el *periodo día* y cada 30 minutos en el *periodo noche*. En el *periodo día* 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.

Análisis de los datos: Para el análisis de los datos se consideraron separadamente el *periodo 24 horas*, el *periodo día* y el *periodo noche*.

Tras analizar, en una primera fase, los valores medidos de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de los tres periodos, el software procesa estos parámetros de tal manera que informa del número total de lecturas válidas y el porcentaje de lecturas erróneas. Para que, en su conjunto, un estudio se considerara como interpretable o válido, debía cumplir:

- Mínimo una lectura válida por hora, incluso durante el sueño.
- Para un informe completo de 24 horas, al menos de 40 a 50 lecturas en total deben ser válidas. En su defecto, entre un 65-75% de todas las posibles lecturas deben ser válidas.

A nivel individual, se consideraron como lecturas erróneas las que poseían una o más de las siguientes características:

- PAS > 220 mmHg o < 60 mmHg
- PAD > 120 mmHg o < 35 mmHg
- PAD > PAS

Tras obtener un estudio de MAPA válido, se llevaron a cabo los siguientes análisis de la presión arterial ambulatoria:

4.2.1. Valoración de la presión arterial ambulatoria por periodos

- Se evaluó el *valor medio de la presión arterial sistólica* y el *valor medio de la presión arterial diastólica* en los periodos de *24 horas*, *día* y *noche*, ambos expresados en milímetros de mercurio (mmHg).
- Se definió **hipertensión ambulatoria**, en un periodo concreto (24H, día o noche), de manera separada para la PAS y la PAD. Se consideró que un

individuo presentaba una PAS o una PAD ambulatoria en rango de hipertensión cuando el valor medio de las PAS o de la PAD, respectivamente, era igual o superior al percentil 95 ($\geq P95$) según sexo y estatura del niño, de acuerdo con las tablas de la AHA 2014 para un periodo concreto⁽⁵²⁾.

4.2.2. Alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular

-Descenso nocturno de la presión arterial:

- Se calculó el valor del descenso nocturno de la presión arterial (“*dipping*”) para la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, y se expresó en porcentaje (%). Se calculó mediante la fórmula:

$$(PA \text{ media día} - PA \text{ media noche}) \div (PA \text{ media día}) \times 100.$$

- Se consideró que el descenso de la presión arterial era inadecuado cuando la media de la PA sistólica o diastólica no descendía durante el sueño, al menos, un 10% de la mostrada en vigilia; de tal manera que los individuos quedaron clasificados en “*no-dippers*” cuando el descenso fue $< 10\%$.

-Cargas de presión arterial:

- La *carga de PA* se calculó para la PAS y la PAD en los tres periodos estudiados (*24 horas, día y noche*). Se definió como el porcentaje de lecturas de PAS o bien de PAD, en un periodo determinado, que exceden al P95 para sexo y talla⁽⁶⁵⁾ de acuerdo con las tablas de la AHA 2014⁽⁵²⁾. Se consideró anormal o elevada cuando el número de lecturas por encima del P95 era igual o superior al 25% del número total de lecturas del periodo valorado^(66, 67).

4.2.3. Clasificación de la presión arterial ambulatoria conforme al documento de la AHA 2014

Se clasificó la *presión arterial ambulatoria* de acuerdo con la clasificación propuesta por el documento de la AHA 2014⁽⁵²⁾. Para el presente estudio se aplicó en tres periodos diferenciados: *periodo de 24 horas*, *periodo de día* y *periodo de noche*. Para obtener el perfil de cada individuo, este documento combina el valor de la *presión arterial clínica* con el valor medio de la *presión arterial ambulatoria*, en un periodo concreto, junto con la *carga de presión arterial* para el mismo periodo.

Tabla. 1: Clasificación de la presión arterial ambulatoria

<u>CLASIFICACIÓN</u>	PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA SISTÓLICA O DIASTÓLICA (VALOR MEDIO)	CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA O DIASTÓLICA (%)
Normotensión arterial	< P 90	< P 95	<25
HTA de bata blanca	≥P 95	<P 95	<25
Prehipertensión	≥P90 o > 120/80	<P 95	≥25
Hipertensión	< P95	>P 95	≥25
Hipertensión	>P 95	>P 95	25-50
Hipertensión	>P 95	>P 95	>50

HTA de bata blanca: hipertensión de bata blanca; P: percentil

Interpretación: para valorar la *presión arterial clínica* se emplean como referencia los datos normalizados del “*Fourth Report*”⁽²⁶⁾, mientras que en el caso de los valores medios de la *presión arterial sistólica o diastólica ambulatoria* y las *cargas de presión arterial*, el documento propone emplear los datos normalizados de la *AHA 2014*⁽⁵²⁾. Se utilizan las tablas de referencia tanto para el *periodo de día*, de *noche* como para el *periodo de 24 horas*.

Los autores advierten que, a aquellos pacientes con carga de PA elevada, pero con valores medios de PA ambulatoria y de consulta normales (<P90) o compatibles con hipertensión (≥P95), no se les puede asignar una clasificación específica de PA ambulatoria, basados en la evidencia actual y el consenso de expertos. Estos pacientes, “sin clasificar”, deberán ser evaluados caso por caso, teniendo en cuenta la presencia de causas secundarias de HTA o factores de riesgo cardiovascular.

5. VARIABLES ANALÍTICAS RELACIONADAS CON RIESGO METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La extracción de sangre venosa se practicó por la mañana, tras un ayuno de 8 horas, en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Se realizó por personal cualificado y con amplia experiencia. Las muestras se extrajeron de vía venosa antecubital.

Los parámetros valorados fueron los siguientes:

5.1. Marcadores bioquímicos de riesgo metabólico

analizados en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”:

- **Glucemia basal:** se determinó mediante prueba enzimática, empleando hexoquinasa. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal. Se consideraron los valores de la American Diabetes Association (ADA)⁽¹⁶⁷⁾ para definir normalidad.

- **Insulina basal:** se analizó mediante el dispositivo IMMULITE 2000 de Siemens, consistente en un inmunoensayo de quimioluminiscencia. El resultado obtenido fue expresado en uU/mL con un decimal.

A partir de las dos variables anteriores, se investigó la resistencia a la insulina calculando el índice de insulinoresistencia propuesto por Matthews⁽¹⁶⁸⁾, conocido como “*Homeostatic Model Assessment Index*” (Índice HOMA), mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice HOMA} = \text{insulina basal } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia basal } (\text{mmol/L}) / 22,6$$

- **Leptina:** se determinó mediante un ELISA automatizado, en el analizador Best 2000[®]. El resultado obtenido fue expresado en ng/mL con un decimal.
- **Colesterol total:** se determinó mediante el método enzimático colorimétrico. El método se basa en que la intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determinó midiendo el aumento de la absorbancia. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal. De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio que

excluían a individuos con dislipemias, se consideraron anormales valores por encima de 200 mg/dl⁽¹⁶⁹⁾.

- **Triglicéridos:** se cuantificó mediante un test enzimático colorimétrico. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal. De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio que excluían a individuos con dislipemias, se consideraron anormales valores por encima de 150 mg/dl⁽¹⁶⁹⁾.
- **Colesterol de alta densidad (HDL):** cuantificado mediante test colorimétrico enzimático homogéneo. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal. De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio que excluían a individuos con dislipemias, se consideraron anormales valores por debajo de 35 mg/dl⁽¹⁶⁹⁾.
- **Colesterol de baja densidad (LDL):** Se calculó a partir de las cifras de colesterol total, HDL y triglicéridos, mediante la fórmula:

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$$

El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal. De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio que excluían a individuos con dislipemias, se consideraron anormales valores por encima de 130 mg/dl⁽¹⁶⁹⁾.

- **Apolipoproteína A-1 (ApoA-1):** Se calculó mediante prueba inmunoturbidimétrica. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal.
- **Lipoproteína(a) (Lp(a)):** Se calculó mediante prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas. El resultado obtenido se expresó en mg/dL con un decimal.

La glucemia, el colesterol total, los triglicéridos, el HDL, el LDL, la ApoA-1 y la Lp(a) fueron cuantificados mediante el analizador automático COBAS e702 de Roche.

En general, los rangos de normalidad de las variables se establecieron para cada edad y sexo según los criterios de calidad internos y externos del laboratorio del Hospital.

5.2. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular

Las alícuotas de plasma para adipoquinas y otros marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular fueron centrifugadas inmediatamente tras su extracción, y congeladas a -80°C hasta su envío y análisis en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada.

La detección simultánea de la mayoría de estos parámetros se llevo a cabo utilizando los kits LINCOpex™ de anticuerpos monoclonales humanos (Linco Research, St Charles, MO, USA) sobre un dispositivo Luminex® 200™ System (Luminex Corporation, Austin, TX, USA). Esta metodología permite el análisis cuantitativo, mediante ELISA, de varios biomarcadores utilizando una cantidad de muestra muy reducida (25-50 microlitros de plasma o suero)⁽¹⁷⁰⁾. Los tres tipos de kits empleados y los analitos determinados en cada uno de ellos se detallan en la Tabla.2.

Tabla 2. Kits LINCOpex y parámetros analizados

TIPO DE KIT LINCOpex	PARÁMETRO	UNIDADES
Human adipokine Panel A	Adiponectina	mg/L
	Resistina	µg/L
	Inhibidor de plasminógeno-1 total (PAI-1 total)	µg/L
Human adipokine Panel B	Interleuquina-8 (IL-8)	pg/mL
	Factor quimiotáctico de monocitos 1 (MCP-1)	pg/mL
	Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa)	pg/mL
Human Cardiovascular Disease Panel 1	Mieloperoxidasa (MPO)	ng/mL
	Molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM)	ng/mL

Además de estos parámetros, también fueron valoradas la Proteína C reactiva (PCR) y la homocisteína.

La **PCR** se determinó mediante inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas (Dade Behring Inc., Deerfield, IL, USA), y el resultado obtenido se expresó en mg/dL.

La **homocisteína** se determinó mediante el ensayo enzimático “*enzyme cycling assay*” y el resultado obtenido se expresó en µmol/L.

Todos los resultados obtenidos se expresaron con un decimal.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el estudio estadístico de los datos se empleó la versión 22.0 del programa estadístico SPSS para Windows.

La valoración de la distribución normal de variables cuantitativas se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov⁽¹⁷¹⁾. Si según el test las variables continuas de la muestra seguían una distribución normal, se utilizaron test paramétricos; mientras que en aquellos casos donde las variables cuantitativas no eran normales, ni se pudieron normalizar, se aplicaron contrastes no paramétricos.

Estadística descriptiva:

Se realizó en primer lugar un estudio descriptivo de cada una de las variables recogidas de la muestra. Las variables cuantitativas se resumen como media, desviación típica, mínimo y máximo; mientras que las características de la muestra se resumen como frecuencias relativas de cada categoría para las variables cualitativas.

Estadística analítica o inferencial

Se aplicó estadística analítica a partir del contraste de hipótesis, con el objetivo de establecer diferencias entre dos o más grupos de individuos con respecto a una misma variable. Para ello se construyó una Hipótesis Alternativa (H1), que es la que queremos demostrar, y una Hipótesis Nula (H0), que es la opuesta. El grado de significación estadística se fijó en una $p < 0,05$.

Para la comparación de medias de las variables cuantitativas se empleó la prueba **T Student** cuando las variables tenían una distribución normal, y mediante el test de **U Mann-Withney** cuando las variables no tenían una distribución normal.

La comparación de proporciones de las variables cualitativas se analizó mediante el test de la **Chi-cuadrado**.

ANCOVA

Se practicó un análisis ANCOVA para comparar los valores medios de los parámetros de riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular entre grupos. Los grupos se conformaron a partir del IMC de los sujetos y de los parámetros de PA en los que las alteraciones fueron más prevalentes. El análisis se ajustó por las covariables sexo y estadio de Tanner.

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA

La muestra definitiva del estudio quedó constituida por 144 niños y adolescentes que, a su vez, de acuerdo con los criterios de inclusión marcados, se subdivide en:

- Grupo de controles: compuesto por 77 individuos normopesos.
- Grupo de casos: constituido por 77 individuos diagnosticados de obesidad.

1.1. Distribución por edad

Como se observa en la tabla I, la edad media en ambos grupos fue de 11,5 años, con una desviación típica de 2,1 años. La edad de los niños con IMC entre 18 y 25 kg/m² (normopesos) osciló entre los 7,6 años y los 15 años. En el caso de los individuos cuyo IMC era ≥ 30 kg/m², el intervalo de edad fue de los 7,1 años hasta los 14,7 años. No se han observado diferencias significativas en la edad media de ambos grupos ($p=0,833$).

Tabla I. Distribución por edad

	NORMOPESOS (n=77)		OBESOS (n=77)		p
	Media (DT)	mínimo-Máximo	Media (DT)	mínimo-Máximo	
Edad (años)	11,5 (2,1)	7,6-15	11,6 (2,1)	7,1-14,7	0,833

p: nivel de significación; DT: desviación típica

1.2. Distribución por sexo

En la tabla II se observa cómo tanto el grupo de los individuos normopesos como el grupo de los diagnosticados de obesidad se componen de 41 varones (53,3%) y 36 mujeres (46,7%). La distribución por sexos fue idéntica entre el grupo de individuos clasificados como normopesos y el grupo de obesos.

Tabla. II Distribución por sexo

		NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)
		Número (%)	Número (%)
Sexo	Varón	41 (53,3)	41 (53,3)
	Mujer	36 (46,7)	36 (46,7)

#:porcentaje de individuos

1.3. Distribución por estadio puberal

La distribución de acuerdo con el desarrollo puberal de los participantes fue similar entre los dos grupos. Analizando los datos de la tabla III, se observa, tanto en normopesos como en obesos, que el mayor porcentaje de individuos se encuentran con pubertad en curso al estar clasificados en el estadio de Tanner II-III el 39% de los individuos normopesos y el mismo porcentaje de obesos. Les suceden en frecuencia los individuos clasificados como prepúberes (estadio de Tanner I), que suponen el 33,7% de los individuos pertenecientes al grupo de normopesos y el mismo porcentaje de los diagnosticados de obesidad. El perfil menos prevalente en nuestra muestra fue el de los adolescentes al final de la pubertad o estadio de Tanner IV-V, que se dio en el 27,3% de los normopesos y también de los individuos pertenecientes al grupo de obesos. No hay diferencias significativas.

Tabla III. Distribución por estadio puberal

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)
	Número (%)	Número (%)
Estadio de Tanner I	26 (33,7)	26 (33,7)
Estadio de Tanner II-III	30 (39)	30 (39)
Estadio de Tanner IV-V	21 (27,3)	21 (27,3)

%;porcentaje de individuos

1.4. Características antropométricas

En cuanto a las variables antropométricas, en la tabla IV se observa cómo el valor medio del peso, la talla, el IMC y también del perímetro de cintura fue mayor en el grupo de obesos que en el de normopesos.

El valor medio del peso en normopesos fue de 41,1 Kg, y en obesos fue de 68,7 Kg ($p < 0,001$). El intervalo de peso en los controles osciló desde los 21,9 Kg hasta los 69,1 Kg, y en los casos desde los 33,8 Kg hasta los 118,1 Kg.

El valor medio de la talla en los individuos diagnosticados de normalidad en el peso fue de 148,5 cm, con un intervalo entre 124 cm y 180 cm. En los individuos afectados de obesidad, el valor medio de la talla fue de 153,2 cm, oscilando entre 127 cm y 183 cm. La diferencia entre los grupos fue significativa ($p < 0,05$).

El valor medio del IMC en los individuos del grupo control fue de 18,2 kg/m², y en los casos fue de 28,8 kg/m²(p<0,001). El valor del IMC en los normopesos osciló desde los 14,2 kg/m² hasta los 23,1 kg/m², y en los obesos desde los 20,3 kg/m² hasta los 45 kg/m².

El valor medio del perímetro de cintura en los participantes clasificados como normopesos fue de 63,2 cm, siendo significativamente menor que en los obesos, que presentaron un valor medio de 86 cm (p<0.001). El límite para esta variable en los normopesos osciló entre 52 cm y 85,6 cm, mientras que en los obesos se encontró entre 57,5 cm y 118 cm.

Tabla IV. Características antropométricas

IMC:Índice de masa corporal; P. cintura: perímetro de cintura; DE: desviación estándar según Hernández 1988; p:nivel de significación. DT: desviación típica

	NORMOPESOS (n=77)		OBESOS (n=77)		p
	Media (DT)	mínimo-Máximo	Media (DT)	mínimo-Máximo	
Peso (Kg)	41,1 (11.5)	21,9-69,1	68.7 (17,5)	33,8-118,1	<0,001
Peso (DE)	0,3 (0,8)	-1,6-2,6	4,2 (1,6)	1,8-12,1	<0,001
Talla(cm)	148,5(13,6)	124-180	153,2(12,7)	127-183	0,027
Talla (DE)	0,5 (1,1)	-1,8-3,1	1,2 (1,1)	-1,8-3,7	<0,001
IMC(Kg/m ²)	18,2 (2.3)	14,2-23,1	28,8 (3,9)	20,3-45	<0,001
IMC (DE)	-0,1 (0,7)	-2-1,3	4,1 (1,3)	0,8-10,7	<0,001
P. cintura(cm)	63,2 (7)	52-85,6	86 (9.6)	57,5-118	<0,001

2. ANÁLISIS DE LA MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

2.1. Medida de la presión arterial clínica o casual

Globalmente, las cifras más elevadas de presión arterial clínica fueron observadas en el grupo de los obesos. Entre los pacientes afectados de obesidad, el valor medio de la PAS clínica fue de 112,5 mmHg, mientras que entre los normopesos fue de 102,2 mmHg. En el caso de la PAD clínica, el valor medio en el grupo de los obesos fue de 65,1 mmHg, y el valor medio en el grupo control fue de 62,3 mmHg. Las diferencias observadas entre el grupo de casos y el grupo de controles, en relación con los valores medios de la PAS y la PAD tomadas en la consulta, fueron significativas ($p < 0,001$) (tabla V).

Tabla V. Valores de la presión arterial clínica o casual

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	Media (DT)	Media (DT)	p
Presión arterial sistólica (mmHg)	102,2 (14,4)	112,5 (14,1)	<0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	62,3 (8,6)	65,1 (8,7)	<0,001

DT: desviación típica; p: nivel de significación

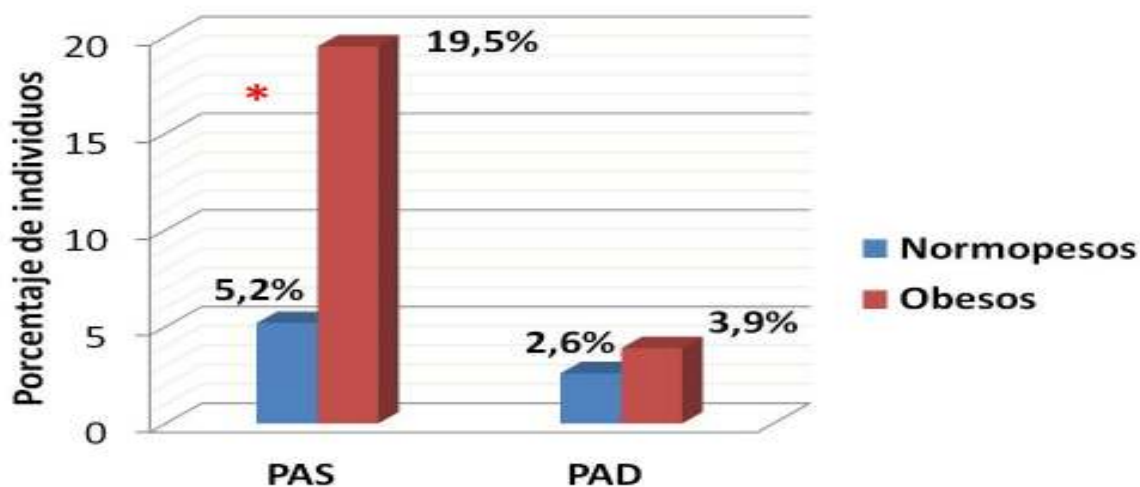
Para valorar la prevalencia de HTA, a partir de la medida de presión arterial tomada en la consulta (HTA clínica), la HTA se definió de manera separada para la PAS y para la PAD. Dentro del grupo de los normopesos, el 5,2% fue diagnosticado de HTA clínica en el registro de PAS, y el 2,6% en el de PAD. En cuanto a los individuos con diagnóstico de obesidad, el 19,5% presentó HTA sistólica clínica, mientras que la HTA diastólica clínica se detectó en el 3,9% de ellos. Al analizar las diferencias entre ambos grupos, se observó que exclusivamente la diferencia es significativa con respecto a la prevalencia de HTA sistólica clínica (19,5% de los obesos con respecto al 5,2% de los normopesos; $p=0,007$) (tabla VI y figura 1).

Tabla VI. Prevalencia de hipertensión arterial clínica o casual

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
HIPERTENSIÓN CLÍNICA	Número (%)	Número (%)	p
Presión arterial sistólica	4 (5,2)	15 (19,5)	0,007
Presión arterial diastólica	2 (2,6)	3 (3,9)	0,649

p: nivel de significación

Figura 1. Prevalencia de hipertensión arterial clínica o casual



* $p < 0,05$; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

2.2. Medida de la presión arterial ambulatoria

2.2.1. Valoración de la presión arterial ambulatoria por periodos

En la medida de la presión arterial ambulatoria a lo largo de 24 horas (MAPA) se consideraron tres periodos de estudio diferentes: *periodo de 24 horas*, *periodo de día* y *periodo de noche*.

Como se observa en la tabla VII, en el *periodo de 24 horas* el valor medio de la PAS fue superior en los individuos afectados de obesidad (109,5 mmHg) que en los normopesos (102,9 mmHg). Lo mismo sucede con la PAD, siendo el valor medio en los obesos de 61,4 mmHg mientras que en el grupo control fue de 59,8 mmHg.

En el *periodo de día*, los obesos presentaron unas cifras medias de PAS de hasta 113,9 mmHg, que no fueron superadas por los 107,9 mmHg de media de los participantes con un peso normal. Con respecto a la PAD, y también en el *periodo de día*, el grupo de casos presentó un valor medio de 65,6 mmHg, que fue superior a los 64,2 mmHg de los controles.

En el *periodo de noche*, el valor medio de la PAS en obesos fue de 102,8 mmHg, superando a los 94,9 mmHg de los normopesos. El valor medio de la PAD en el grupo

de obesos en el *periodo de sueño* fue de 54,3 mmHg, mientras que en normopesos fue de 52,6 mmHg.

Globalmente, a lo largo de los tres periodos se observa cómo los valores medios de la PAS son unos 6-7 mmHg superiores en el grupo de obesos que en el de normopesos. En el caso de la PAD, la diferencia es 1-2 mmHg superior en obesos con respecto a los controles. De todas las diferencias observadas entre obesos y normopesos a lo largo de la tabla VIII, son exclusivamente significativas las que se dan con respecto a la PAS en los tres periodos ($p < 0,001$).

Tabla VII. Valores de la presión arterial ambulatoria por periodos

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
	Media(DT)	Media(DT)	p
PERIODO DE 24 HORAS			
Presión arterial	102,9 (9,7)	109,5 (9,5)	<0,001
Presión arterial	59,8 (5,2)	61,4 (5,7)	0,080
PERIODO DE DÍA			
Presión arterial	107,9 (8,7)	113,9 (8,7)	<0,001
Presión arterial	64,2(5,1)	65,6 (6,6)	0,117
PERIODO DE NOCHE			
Presión arterial	94,9 (10,9)	102,8(10,3)	<0,001
Presión arterial	52,6 (6,5)	54,3 (5,9)	0,096

DT: desviación típica; p: nivel de significación

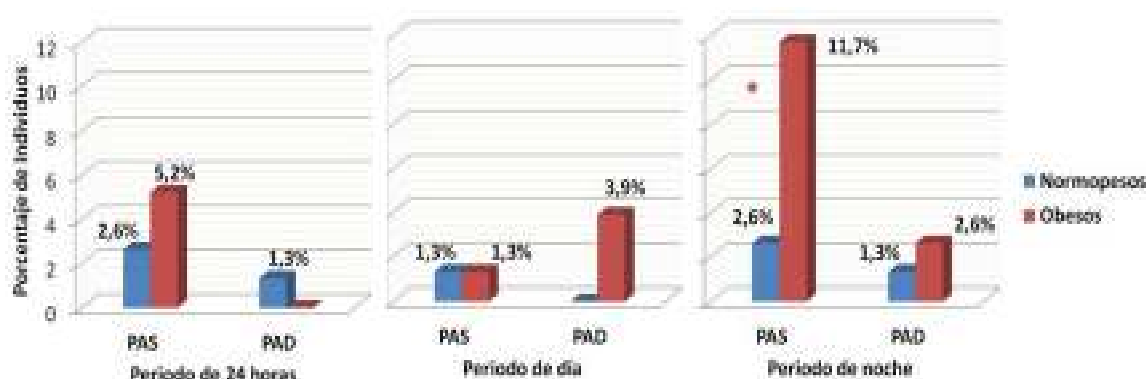
Para valorar la prevalencia de HTA ambulatoria, se definió ésta de manera separada en la PAS y en la PAD, y se consideraron a su vez tres periodos diferenciados. Como se observa en la tabla VIII y en la figura 2, en los normopesos la prevalencia de HTA, tanto en el *periodo de 24 horas* como en el de *noche*, fue del 2,6% para la PAS y del 1,3% para la PAD. En el *periodo de día*, el 1,3% fue diagnosticado de hipertensión sistólica. En el caso de los obesos, en el *periodo de 24 horas* se registró el 5,2% de los individuos como hipertensos en la PAS; en el *periodo de día*, el 1,3% en la PAS y el 3,9% en la PAD. En el *periodo de noche*, el 11,7% resultaron hipertensos sistólicos y el 2,6% diastólicos. Al comparar ambos grupos, la única diferencia significativa se encuentra con respecto a la PAS nocturna, donde el 11,7% de individuos obesos son hipertensos con respecto al 2,6% de los normopesos ($p=0,029$).

Tabla VIII. Prevalencia de hipertensión arterial ambulatoria por periodos

		NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	p
		Número(%)	Número(%)	
HTA	PERIODO DE 24 HORAS			
	Presión arterial sistólica	2 (2,6)	4 (5,2)	0,405
	Presión arterial diastólica	1 (1,3)	-	0,316
	PERIODO DE DÍA			
	Presión arterial sistólica	1 (1,3)	1 (1,3)	0,311
	Presión arterial diastólica	-	3 (3,9)	0,316
	PERIODO DE NOCHE			
	Presión arterial sistólica	2 (2,6)	9 (11,7)	0,029
Presión arterial diastólica	1 (1,3)	2 (2,6)	0,560	

HTA: hipertensión arterial; p: nivel de significación

Figura 2. Prevalencia de la hipertensión arterial ambulatoria por periodos



* p<0,05; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

2.2.2. Alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular

-Descenso nocturno de la presión arterial

La monitorización de la presión arterial durante 24 horas permite valorar cómo es el descenso de la presión arterial durante el descanso nocturno de los individuos. En la tabla IX se muestra el valor del descenso nocturno de la presión arterial a nivel global dentro de cada grupo (normopesos y obesos). Se observa cómo el valor medio del descenso nocturno de la PAS es más acentuado en los individuos normopesos (12,1%) que en los que padecen obesidad (9,8%). La diferencia entre ambos grupos es significativa (p<0,001). En cuanto al descenso nocturno de la PAD, el valor medio es

más pronunciado en el grupo control (18,1%) en comparación con el de los casos (16,9%), pero esta diferencia no es significativa ($p= 0,374$).

Tabla IX. Valor del descenso nocturno de la presión arterial (“Dipping”)

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
DIPPING	Media(DT)	Media(DT)	p
Presión arterial sistólica (%)	12,1 (6,1)	9,8 (5,3)	<0,001
Presión arterial diastólica	18,1 (7,7)	16,9 (8,3)	0,374

DT: desviación típica; p: nivel de significación

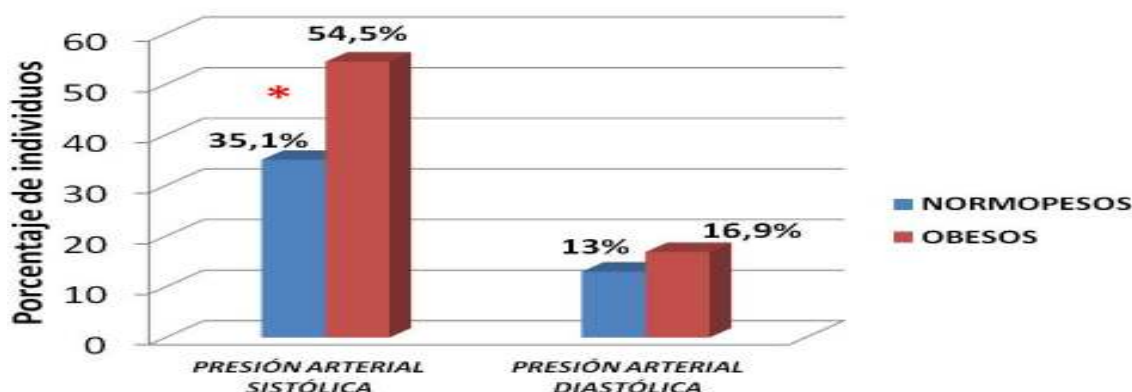
En la tabla X y figura 3 se expone la prevalencia de individuos en los que se produce un descenso nocturno insuficiente (<10%) de la presión arterial sistólica o diastólica, y que quedan clasificados como “no-dippers”. El 35,1% de los normopesos no realizan un adecuado descenso nocturno de la PAS. El 13% de los normopesos son “no-dippers” para la PAD. En el caso de los sujetos con diagnóstico de obesidad, hasta el 54,5% presentaron un descenso nocturno insuficiente de la PAS, mientras que para la PAD fueron el 16,9%. Al comparar entre normopesos y obesos, se observa que esta diferente prevalencia entre los obesos que no realizan un adecuado descenso de la PAS (54,5%), con respecto al porcentaje de los normopesos que tampoco lo hacen (35,1%), es significativa ($p=0,015$).

Tabla X. Prevalencia de individuos “no-dippers”

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
NO-DIPPER	Número (%)	Número (%)	p
Presión arterial sistólica	27(35,1)	42(54,5)	0,015
Presión arterial diastólica	10(13)	13(16,9)	0,498

p:nivel de significación

Figura 3. Prevalencia de individuos “no-dippers”



*p<0,05

A continuación se analizaron los valores medios de descenso nocturno de la presión arterial en los individuos clasificados como “no-dippers”, según el grupo al que pertenecen (normopesos u obesos). Entre los normopesos, se observa que en el registro de PAS los “no-dippers” presentan un valor medio de descenso nocturno de 6,7%. En el registro de la PAD, para los controles “no-dippers” el valor es de 6,9%. En el grupo de participantes diagnosticados de obesidad, el valor medio de descenso nocturno de la presión arterial sistólica fue de 5,7%. Con respecto al descenso nocturno de la presión arterial diastólica en obesos, el valor medio fue de 5,1%. Al comparar los valores medios de descenso nocturno de la PA del grupo de normopesos con el de obesos, se observaron diferencias significativas exclusivamente con respecto al descenso de la presión arterial sistólica ($p < 0,001$) (tabla XI).

Tabla XI. Descenso nocturno de la presión arterial en individuos “no-dippers”

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
“NO- DIPPERS”	Media(DT)	Media(DT)	p
Presión arterial sistólica (%)	6,7 (2,5)	5,7 (2,7)	<0,001
Presión arterial diastólica (%)	6,9 (2,4)	5,1 (3,5)	0,196

DT: desviación típica; p: nivel de significación

-Cargas de presión arterial

A partir del análisis de la monitorización ambulatoria de presión arterial, se objetivan los periodos con mayor porcentaje de medidas de presión arterial en rango de hipertensión arterial. En la tabla XII y en la figura 4, se ve la prevalencia de individuos de la muestra

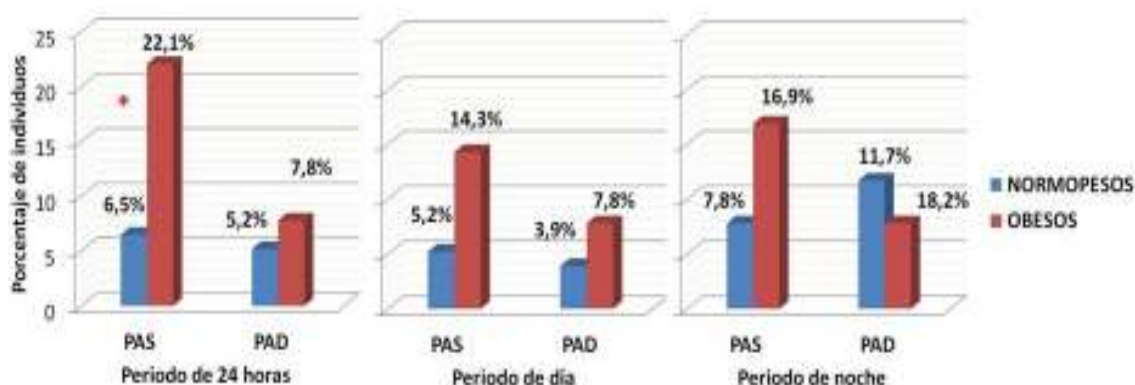
cuyo número de lecturas de PAS o PAD por encima del P95, representa $\geq 25\%$ del total de lecturas de un periodo concreto. Globalmente, el porcentaje de individuos con cargas de PA elevadas fue mayor entre los obesos que en los individuos con un IMC considerado normal. Dentro del grupo de los obesos, el 22,1% presentaron una carga de PAS elevada en el *periodo de 24 horas* constituyendo la alteración en la carga más prevalente. En el caso de los diagnosticados como normopesos, el 6,5% presentaron una carga de PAS elevada en el mismo periodo y registro. Esta diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p=0,006$). Así mismo, el 18,2% de los obesos mostraron una carga diastólica elevada en el *periodo de noche*: el 16,9% cargas sistólicas elevadas en la noche y el 14,3% en el *día*.

Tabla XII. Cargas de presión arterial elevada según el periodo estudiado

	NORMOPESOS (n=77)	OBESOS (n=77)	
	Número (%)	Número (%)	p
PERIODO DE 24 HORAS			
Presión arterial sistólica	5(6,5)	17(22,1)	0,006
Presión arterial diastólica	4(5,2)	6(7,8)	0,513
PERIODO DE DÍA			
Presión arterial sistólica	4(5,2)	11(14,3)	0,057
Presión arterial diastólica	3(3,9)	6(7,8)	0,303
PERIODO DE NOCHE			
Presión arterial sistólica	6(7,8)	13(16,9)	0,086
Presión arterial diastólica	9(11,7)	14(18,2)	0,258

p: nivel de significación

Figura 4. Cargas de presión arterial elevada según el periodo estudiado



* $p<0,05$; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

2.2.3. Aplicación de los criterios de la AHA 2014 para clasificar a la presión arterial ambulatoria

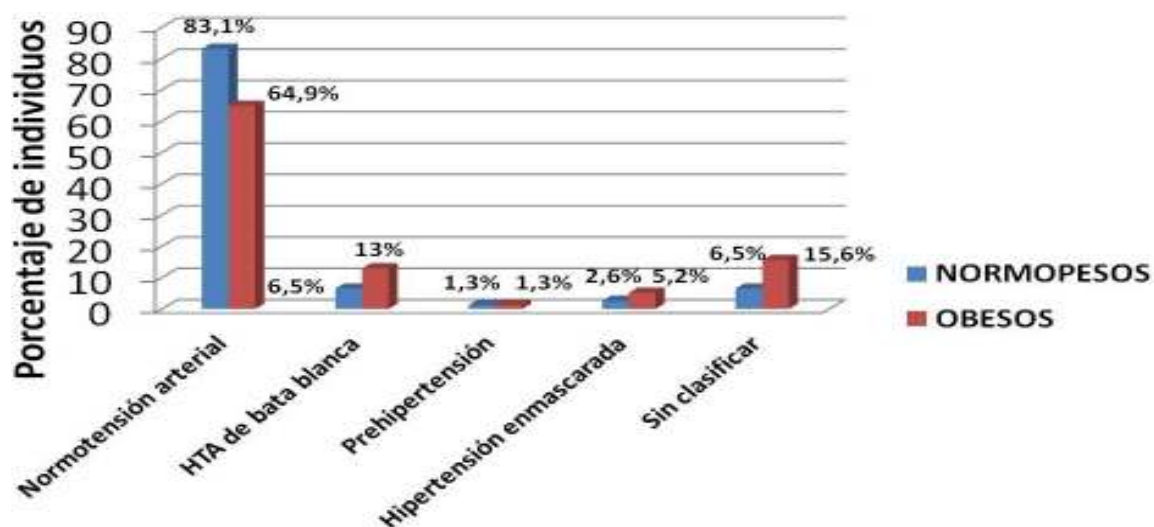
A continuación, se muestra la clasificación de los individuos estudiados al aplicar los criterios de la AHA 2014 combinando el valor de la presión arterial clínica, el valor medio de la presión arterial ambulatoria en un periodo concreto, y la carga de presión arterial para el mismo periodo. Los periodos valorados han sido *24 horas*, *día* y *noche*. En el *periodo de 24 horas*, como se comprueba en la tabla XIII y figura 5, la mayor parte de los individuos clasificados como normopesos son normotensos (83,1%). Dentro de los normopesos, les suceden con la misma prevalencia los individuos diagnosticados como hipertensos de bata blanca (6,5%) y los que quedan sin clasificar (6,5%). En el mismo grupo y periodo son diagnosticados de hipertensión enmascarada el 2,6%, y de prehipertensión el 1,3%. En el caso de los individuos con un IMC ≥ 30 Kg/m², en el *periodo de 24 horas* el 64,9% son normotensos y el 15,6% no se pueden clasificar con los criterios propuestos. En este mismo grupo son diagnosticados de HTA de bata blanca el 13%, de HTA enmascarada el 5,2% y de prehipertensión el 1,3%.

Tabla XIII. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del *periodo de 24 horas*

	NORMOPESOSO (n=77)	OBESOS (n=77)	
PERIODO DE 24 HORAS	Número (%)	Número (%)	p
Normotensión arterial	64 (83,1)	50 (64,9)	0,139
HTA de bata blanca	5 (6,5)	10 (13)	
Prehipertensión	1 (1,3)	1 (1,3)	
Hipertensión enmascarada	2 (2,6)	4 (5,2)	
Hipertensión ambulatoria	-	-	
Hipertension ambulatoria	-	-	
Sin clasificar	5(6,5)	12 (15,6)	

HTA de bata blanca: hipertensión de bata blanca; p: nivel de significación

Figura 5. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del periodo de 24 horas



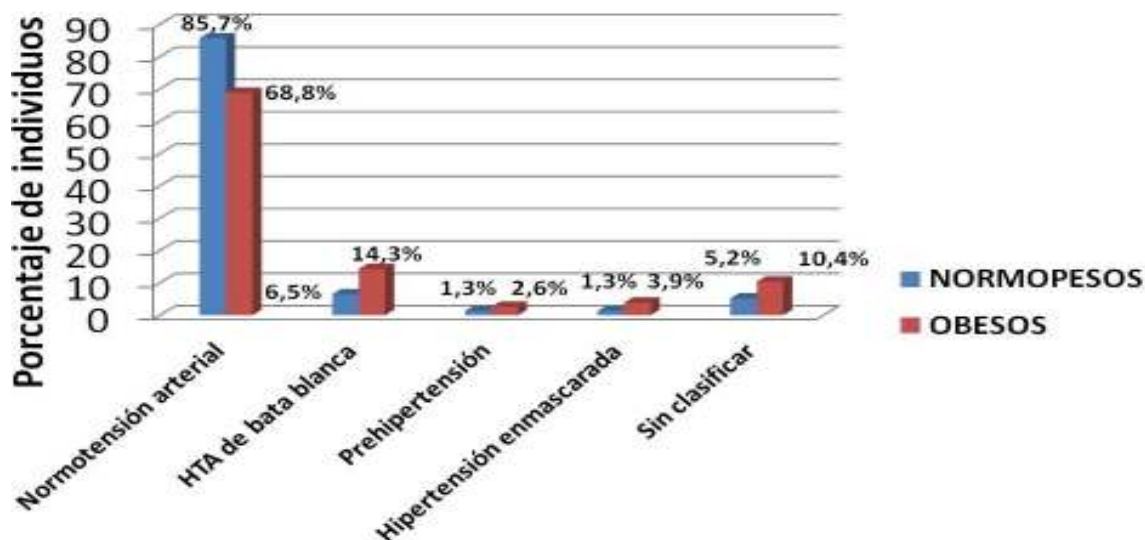
En el *periodo de día*, según se observa en la tabla XIV y figura 6, dentro del grupo de los controles el 85,7% es diagnosticado de normotensión. Le suceden en frecuencia los individuos con HTA de bata blanca (6,5%), los que quedan sin clasificar (5,2%), y por último, los que presentan prehipertensión (1,3%) e hipertensión enmascarada (1,3%). En el mismo periodo, y en el caso de los participantes con obesidad, se diagnosticó normotensión en el 68,8% de los sujetos. Le sigue la hipertensión de bata blanca en el 14,3% de los sujetos obesos. Los individuos “sin clasificar” suponen el 10,4% de los obesos, con hipertensión enmascarada el 3,9%, y con diagnóstico de prehipertensión el 2,6%.

Tabla XIV. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del periodo de día

	NORMOPESOSO (n=77)	OBESOS (n=77)	
PERIODO DE DÍA	Número (%)	Número (%)	p
Normotensión arterial	66 (85,7)	53 (68,8)	0,175
HTA de bata blanca	5 (6,5)	11 (14,3)	
Prehipertensión	1 (1,3)	2 (2,6)	
Hipertensión enmascarada	1 (1,3)	3 (3,9)	
Hipertensión ambulatoria	-	-	
Hipertensión ambulatoria severa	-	-	
Sin clasificar	4 (5,2)	8 (10,4)	

HTA de bata blanca: hipertensión de bata blanca; p: nivel de significación

Figura 6. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del periodo de día



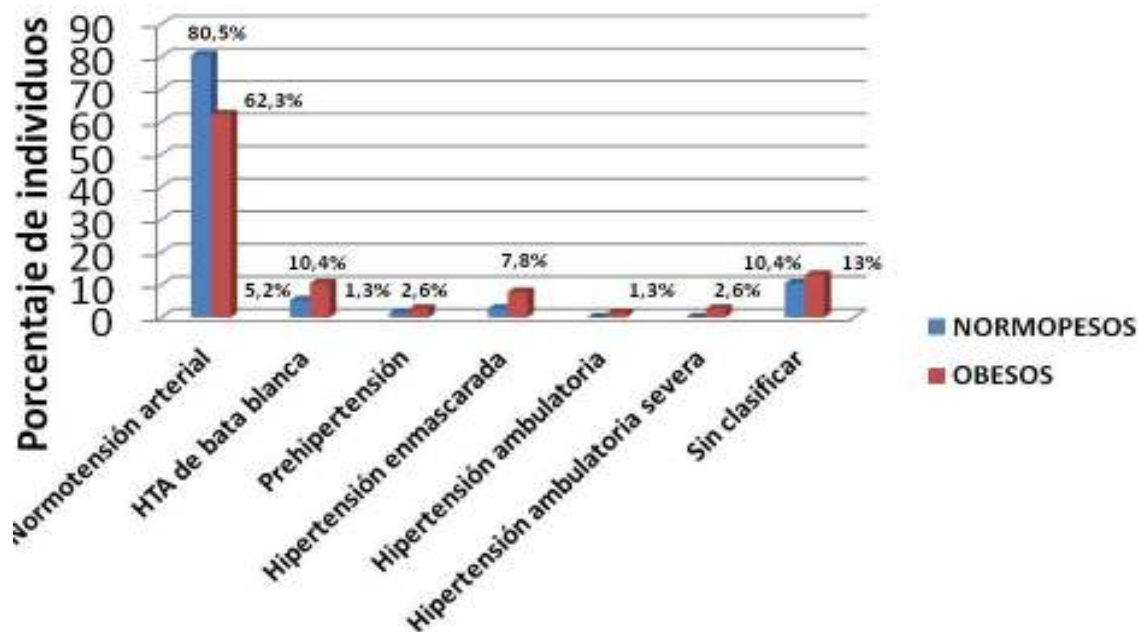
En el *periodo de noche*, y entre los participantes clasificados como controles, el 80,5% son diagnosticados de normotensión, mientras que el 10,4% de los individuos de este grupo no pueden ser clasificados conforme a ninguno de los diagnósticos propuestos. El resto de normopesos son categorizados como hipertensos de bata blanca (5,2%), afectados de hipertensión enmascarada (2,6%) y prehipertensos (1,3%). Dentro del grupo de obesos, en el *periodo de noche* se diagnostica normotensión en el 62,3% de los sujetos, y queda sin clasificar el 13%. Se diagnostica hipertensión enmascarada en el 7,8% de los obesos, y prehipertensión en el 2,6%. Solamente en el *periodo de noche*, y exclusivamente en el grupo de obesos, se diagnosticó hipertensión ambulatoria (1,3%) e hipertensión ambulatoria severa (2,6%) (tabla XV y figura 7).

Tabla XV. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del periodo de noche

	NORMOPESOSO (n=77)	OBESOS (n=77)	
PERIODO DE NOCHE	Número (%)	Número (%)	p
Normotensión arterial	62 (80,5)	48 (62,3)	0,193
HTA de bata blanca	4 (5,2)	8 (10,4)	
Prehipertensión	1 (1,3)	2 (2,6)	
Hipertensión enmascarada	2 (2,6)	6 (7,8)	
Hipertensión ambulatoria	-	1 (1,3)	
Hipertensión ambulatoria severa	-	2 (2,6)	
Sin clasificar	8 (10,4)	10 (13)	

HTA de bata blanca: hipertensión de bata blanca; p: nivel de significación

Figura 7. Criterios de la AHA 2014 en la presión arterial del periodo de noche



A nivel global, tras aplicar los criterios de la AHA 2014, la mayor parte de los normopesos y obesos resultaron normotensos. El resto de alteraciones fueron más prevalentes en obesos, en comparación con normopesos en los tres periodos; pero las diferencias entre los grupos no fueron significativas ($p > 0,05$).

3. DATOS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON RIESGO METABÓLICO

A continuación se evaluaron algunos parámetros bioquímicos relacionados con riesgo metabólico en la muestra estudiada. En la tabla XVI, se observan los valores medios de estos marcadores, diferenciando normopesos y obesos. Comparando entre grupos, los valores medios de la insulina basal, el índice HOMA y la leptina fueron significativamente superiores en los individuos diagnosticados de obesidad que en aquellos con un IMC dentro de la normalidad. En el caso de la leptina, el valor medio en obesos (42,17 ng/mL) cuadruplicó al de los normopesos (8,69 ng/mL). En cuanto al colesterol y sus fracciones, no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a las cifras de colesterol total; y los valores de triglicéridos y de LDL fueron significativamente superiores en obesos con respecto al grupo de los individuos con normalidad en el peso. Los niveles medios de HDL y de Apo-a1 fueron significativamente superiores en los controles con respecto al grupo de casos ($p < 0,001$).

Tabla XVI. Marcadores bioquímicos de riesgo metabólico

	NORMOPESOS (n=77)		OBESOS (n=77)		p
	Media (DT)	mínimo-Máximo	Media (DT)	mínimo-Máximo	
Glucemia basal (mg/dL)	86,2 (6,2)	74-109	88,5 (6,7)	76-109	0,073
Insulina basal (uU/mL)	10,5 (4,8)	1,1-23,2	21,5 (10,1)	7,2-58,3	<0,001
Índice HOMA	2,2 (1,1)	0,2-5,2	4,7 (2,2)	1,4-12,2	<0,001
Leptina (ng/mL)	8,6 (8,5)	0,2-40,2	42,1 (22,2)	4,2-134,4	<0,001
Colesterol total (159,7 (30,1)	98-293	159,8 (20,1)	93-215	0,969
Triglicéridos (mg/dL)	59,9 (25,7)	25-146	87,3 (38,6)	27-220	<0,001
HDL (mg/dL)	63,8 (15,4)	35-110	49,1 (11,6)	27-78	<0,001
LDL (mg/dL)	83,9 (23,9)	35,4-180,2	93,3 (24,1)	33,4-145,8	0,016
ApoA-1(mg/dL)	162,1 (30,1)	104-265	136 (22,4)	95-195	<0,001
Lp(a)(mg/dL)	27 (33,9)	0,7-147	34,1 (35,6)	0,7-153	0,107

HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; ApoA-1: apolipoproteína A-1; Lp(a):lipoproteína(a); DT: desviación típica; p: nivel de significación

También se analizaron adipoquinas y otros marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular, como quedan expuestos en la tabla XVII. Se observa cómo la mayoría de estos parámetros presentaron en obesos unos valores medios superiores con respecto a los normopesos, y que estas diferencias, a excepción de en la homocisteína, fueron significativas. Los valores medios de la resistina y de la adiponectina fueron significativamente superiores en el grupo de los sujetos clasificados como normopesos cuando era comparados con los individuos con diagnóstico de obesidad.

Tabla XVII. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular

	NORMOPESOS (n=77)		OBESOS (n=77)		p
	Media (DT)	mínimo-Máximo	Media (DT)	mínimo-Máximo	
PCR (mg/dL)	0,1 (0,2)	0,1-1,6	0,2 (0,3)	0,1-1,4	<0,001
IL-8 (pg/mL)	1,6 (1,2)	0,4-6,1	3,9 (4,1)	0,5-26,6	<0,001
MCP-1 (pg/mL)	77,7 (25,1)	26,2-179,7	136,4 (70,1)	35,7-328,4	<0,001
TNF-alfa (pg/mL)	2 (1,3)	0,2-8,4	5,6 (4,3)	1-18,4	<0,001
PAI-1-total (µg/L)	20,1 (16,1)	4,8-65	35,6 (18,7)	7,1-82,5	<0,001
MPO (ng/mL)	55,4 (78,1)	2,6-548,8	283,9 (794,5)	3,8-4089,5	0,014
sICAM (ng/mL)	92,3 (66,8)	31,9-500,5	101,4 (32,4)	38,7-219,5	<0,001
Resistina (µg/L)	34 (16,6)	4,9-102	27,1 (13,1)	11-71,7	0,015
Adiponectina (mg/L)	13,9 (8,3)	1,5-37,7	10 (5,4)	1,1-23,9	0,006
Homocisteína (µmol/L)	7,8 (2,1)	4,5-13,7	9,2 (7,5)	4,5-60,8	0,418

PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleuquina-8; MCP-1: Factor quimioatáctico de monocitos 1; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa; PAI-1-total: inhibidor de plasminógeno 1 total; MPO: mieloperoxidasa; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble;DT: desviación típica; p: nivel de significación

4. VARIABLES DE RIESGO METABÓLICO, ADIPOQUINAS Y MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL(ANCOVA)

A continuación se exponen los resultados del estudio estadístico ANCOVA, realizado con el objetivo de definir el perfil clínico y analítico de riesgo metabólico de los individuos, en función de si presentan alguna de las alteraciones de presión arterial más prevalentes. El análisis se ajustó por las covariables sexo y estadio de Tanner.

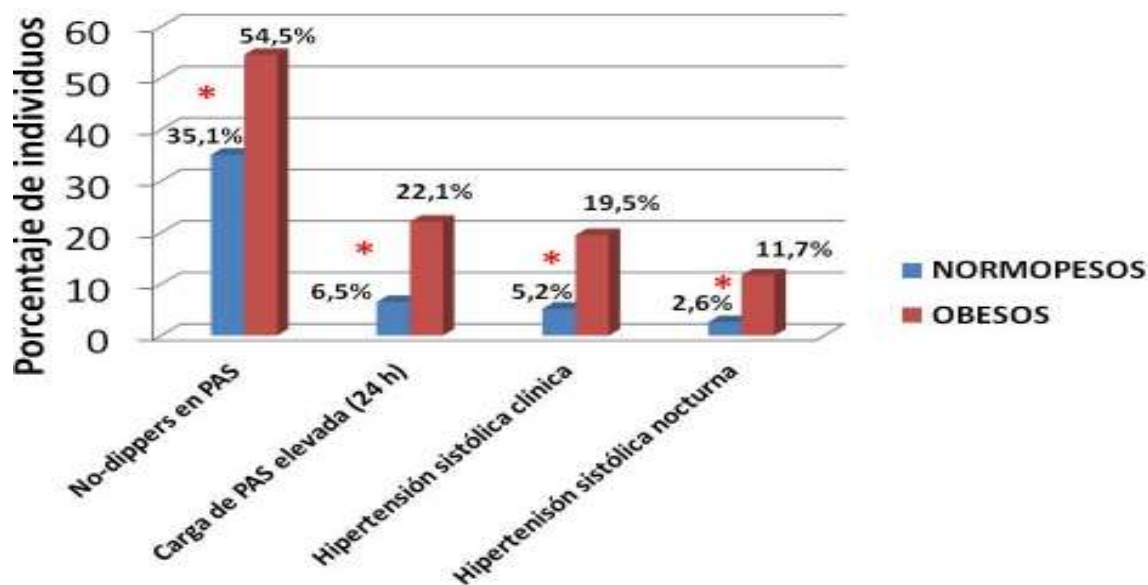
El análisis ANCOVA nos permite comparar los valores medios de cada una de las variables antropométricas y analíticas relacionadas con riesgo cardiovascular entre grupos. Para cada análisis se conformaron 4 grupos o perfiles, a partir del IMC de los sujetos (normopesos y obesos) y la existencia o no de alteraciones en los parámetros de presión arterial que con más frecuencia se han producido en la muestra.

Por orden, los parámetros de PA que con más frecuencia presentaron alteraciones fueron: el descenso nocturno de la PAS, la carga de PAS en el periodo de 24 horas, la PAS clínica y la PAS nocturna (tabla XVIII). En la Figura 8 se expone la prevalencia de las alteraciones en estos parámetros.

Tabla XVIII. Grupos para cada análisis ANCOVA según índice de masa corporal y alteraciones en la presión arterial

	NORMOPESOS		OBESOS	
Descenso nocturno de la presión arterial sistólica	1.Dipper	2.No-dipper	3.Dipper	4.No-dipper
Carga de la presión arterial sistólica en 24 horas	1.<25%	2.≥25%	3.<25%	4.≥25%
Presión arterial sistólica clínica	1.Normotenso	2.Hipertenso	3.Normotenso	4.Hipertenso
Presión arterial sistólica nocturna	1.Normotenso	2.Hipertenso	3.Normotenso	4.Hipertenso

Figura 8. Alteraciones más frecuentes en la presión arterial

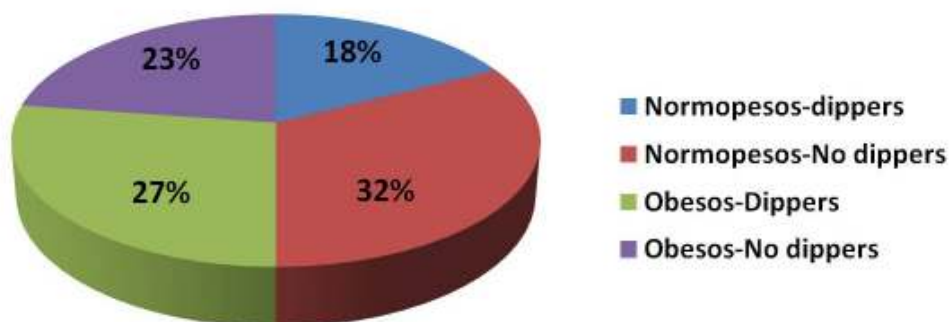


* $p < 0,05$; No-dippers en PAS: no-dippers en presión arterial sistólica; Carga de PAS (24h): carga de presión arterial sistólica elevada en el periodo de 24 horas.

4.1. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y descenso nocturno de la presión arterial sistólica

Conforme al patrón de descenso nocturno de la presión arterial sistólica, y atendiendo al IMC de los individuos, la muestra queda subdivida en 4 grupos con los siguientes perfiles: Normopesos-Dippers ($n=27$); Normopesos-No dippers ($n=50$); Obesos-Dippers ($n=42$) y Obesos-No dippers ($n=35$) (figura 9).

Figura 9. Índice de masa corporal y descenso nocturno de la presión arterial sistólica ($n=144$)



Como se aprecia en la tabla XIX, los valores de IMC, perímetro de cintura, insulina e índice HOMA fueron significativamente superiores en el grupo de obesos dippers y no dippers con respecto a los normopesos que presentan un suficiente descenso nocturno de presión arterial sistólica y de igual manera con respecto a los que no. El valor más elevado de estas variables se encontró en el grupo de los obesos con un descenso nocturno insuficiente de la presión arterial sistólica.

El valor de Apo-a1 tanto en el grupo de obesos dippers como en el de no-dippers, fue significativamente inferior con respecto a los dos grupos de normopesos; correspondiendo el valor más bajo al grupo de obesos-no dippers.

Los niveles más bajo de HDL se encontraron en el grupo de obeso-no dippers, siendo esta diferencia significativa con respecto a los normopesos, realicen o no el descenso nocturno de la presión arterial. También fueron significativamente inferiores los niveles de HDL del grupo de obesos-dippers con respecto a los dos grupos de normopesos, aunque con menor diferencia.

Los niveles más elevados de LDL se detectaron entre los obesos que realizan un adecuado descenso de la PAS, mientras que los valores medios más bajos se obtuvieron en el grupo de los normopesos-no dippers. La diferencia entre ambos grupos fue significativa.

Los participantes afectos de obesidad, y que además no realizan un descenso adecuado de la PAS, pertenecen al grupo con los niveles medios de triglicéridos más elevados, siendo la diferencia significativa con respecto a los obesos que sí que realizan un adecuado descenso de la PAS y a los normopesos, independientemente de cómo sea su descenso de la PAS.

El valor medio más elevado de leptina se objetivó en el grupo de sujetos con diagnóstico de obesidad y que, además, presentan un descenso nocturno de la PAS <10%. Este valor de leptina fue significativamente más elevado que en los obesos dippers y que en los normopesos, independientemente de cómo fuera su descenso de la PAS. Aunque no tanto como en los obesos-no dippers, en el grupo de obesos-dippers se aprecia un valor medio elevado de leptina, que es significativamente superior al de los normopesos, sin importar cómo sea su descenso de la PAS.

Tabla XIX. Riesgo metabólico y descenso nocturno de la presión arterial sistólica (ANCOVA)

	1. Normopesos-Dippers (n=27)		2. Normopesos-No Dippers (n=50)		3. Obesos-Dippers (n=42)		4. Obesos-No Dippers (n=35)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
IMC (Kg/m ²)	18,2 ^{b,c}	17,4;19	18,1 ^{d,e}	16,99;19,12	28,1 ^{b,d}	27,1;29	29,3 ^{c,e}	28,5;30,2	<0,001
Perímetro cintura (cm)	62,7 ^{b,c}	60,7;64,7	63,9 ^{d,e}	61,20;66,75	85,1 ^{b,d}	82,6;87,5	86,7 ^{c,e}	84,5;88,9	<0,001
HDL (mg/dL)	63,7 ^{b,c}	59,9;67,4	64,1 ^{d,e}	58,96;69,16	49,6 ^{b,d}	45,2;54,1	48,5 ^{c,e}	44,4;52,5	<0,001
LDL (mg/dL)	87	80,4;93,7	78 ^d	68,9;87	95,6 ^d	87,7;103,5	91,4	84,2;98,6	0,029
Triglicéridos (mg/dL)	59,4 ^c	50,4;68,5	60,6 ^e	48,3;72,9	75,3 ^f	64,5;86,1	97,3 ^{c,e,f}	87,4;107,1	<0,001
ApoA-1 (mg/dL)	159,5 ^{b,c}	152,4;166,6	165,5 ^{d,e}	156;175,1	137,9 ^{b,d}	130,2;145,6	134,7 ^{c,e}	125,9;143,4	<0,001
Insulina (uU/mL)	9,7 ^{b,c}	7,6;11,9	11,9 ^{d,e}	9,1;14,7	20,9 ^{b,d}	18,6;23,2	22,1 ^{c,e}	19,5;24,7	<0,001
Índice HOMA	2 ^{b,c}	1,6;2,5	2,5 ^{d,e}	1,9;3,2	4,6 ^{b,d}	4,1;5,1	4,8 ^{c,e}	4,2;5,4	<0,001
Leptina (ng/mL)	7,5 ^{b,c}	2,8;12,1	10,5 ^{d,e}	4,1;16,9	36,1 ^{b,d,f}	30,6;41,5	48,1 ^{c,e,f}	42,8;53,5	<0,001

IMC: índice de masa corporal; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; ApoA-1: apolipoproteína A-1; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación.

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p < 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p < 0,05).

^dLa diferencia entre los grupos 2 y 3 es significativa (p < 0,05).

^eLa diferencia entre los grupos 2 y 4 es significativa (p < 0,05).

^fLa diferencia entre los grupos 3 y 4 es significativa (p < 0,05).

Los individuos obesos presentaron unos niveles inferiores de adiponectina en comparación con los normopesos. Los valores más bajos correspondieron al grupo de los obesos que realizan un adecuado descenso nocturno de la PAS siendo su valor significativamente inferior con respecto al de los normopesos-nodippers. El valor de la adiponectina en el grupo de los obesos-no dippers fue significativamente inferior con respecto a los normopesos-no dippers. Entre los normopesos, las cifras de adiponectina del grupo de los no dippers fueron significativamente superiores con respecto a los dippers .

Los individuos obesos y con un adecuado descenso de la PAS presentaron los niveles más elevados de IL-8 y MCP-1, resultando significativamente superiores con respecto a los valores mostrados por los individuos normopesos, independientemente de que fueran dippers o no-dippers. Los mismos marcadores resultaron elevados en los obesos-no dippers, siendo también la diferencia significativa con respecto a los dos grupos de normopesos.

El grupo de individuos diagnosticados de obesidad y con un patrón de descenso nocturno de la PAS <10% presentaron los niveles más elevados de TNF-alfa y PAI-total. Al comparar el valor de estos marcadores con los otros grupos, se objetiva que la diferencia es significativa con respecto a los normopesos, sea o no suficiente su descenso de la PAS. En el caso de los obesos-dippers, estos valores también fueron significativamente superiores a los de los dos grupos de normopesos (tabla XX).

Tabla XX. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y descenso nocturno de presión arterial sistólica (ANCOVA)

	1.Normopesos-Dippers (n=27)		2.Normopesos-No Dippers (n=50)		3.Obesos-Dippers (n=42)		4.Obesos-No Dippers (n=35)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
Adiponectina(mg/l)	12,2 ^a	10,3;14,1	17,1 ^{a,d,e}	14,5;19,6	9,1 ^d	6,8;11,3	10,8 ^e	8,7;12,9	<0,001
Resistina	34,8	30,5;39,1	32,3	26,4;38,2	27,1	21,8;32,2	27,3	22,4;32,2	0,057
PCR (mg/dl)	0,1	0,1;0,2	0,1	0,1;0,3	0,2	0,1;0,3	0,3	0,2;0,4	0,061
IL-8 (pg/ml)	1,9 ^{b,c}	1,1;2,7	1,2 ^{d,e}	0,1;2,4	4 ^{b,d}	3;5	3,8 ^{c,e}	2,9;4,8	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	79,2 ^{b,c}	64,7;93,6	75,1 ^{d,e}	55,4;94,7	146,8 ^{b,d}	129,4;164,2	127,3 ^{c,e}	111,1;143,5	<0,001
TNF-ALFA (pg/ml)	2,3 ^{b,c}	1,4;3,2	1,4 ^{d,e}	0,2;2,5	5,1 ^{b,d}	4;6,1	6,1 ^{c,e}	5,1;7	<0,001
PAI-1 total (µg/l)	21,9 ^{b,c}	16,9;26,8	16,7 ^{d,e}	10,1;23,5	34,1 ^{b,d}	28,1;40,1	36,8 ^{c,e}	31,3;42,4	<0,001
MPO (ng/ml)	51,2	109,3;211,8	64,5	154,23;283,24	386,2	192,3;580,1	194,1	13,7;374,6	0,050
sICAM (ng/ml)	87,6	72,4;102,8	100,5	79,89;121,22	101,7	83,4;120	101,4	84,4;118,5	0,548

PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleuquina-8; MCP-1: Marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo 1; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa; PAI-1-total: inhibidor de plasminógeno 1 total; MPO: mieloperoxidasa; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación

^aLa diferencia entre los grupos 1 y 2 es significativa (p < 0,05).

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p < 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p < 0,05).

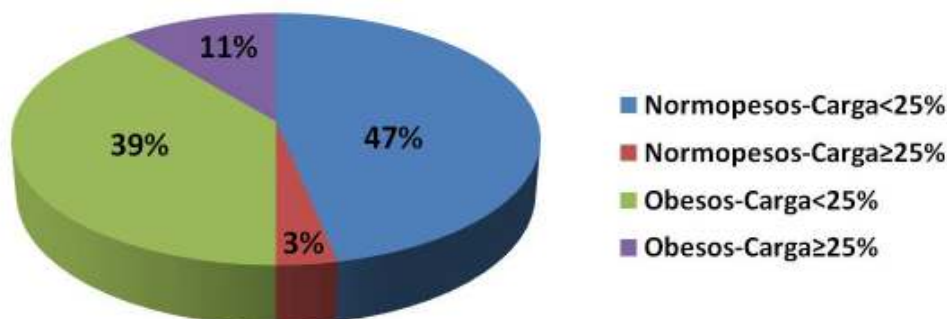
^dLa diferencia entre los grupos 2 y 3 es significativa (p < 0,05).

^eLa diferencia entre los grupos 2 y 4 es significativa (p < 0,05).

4.2. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas

De acuerdo con si presentan una carga de presión arterial elevada ($\geq 25\%$) o normal ($< 25\%$), con respecto al registro de presión arterial sistólica de 24 horas, y atendiendo al IMC de los individuos, la muestra queda subdivida en 4 grupos con los siguientes perfiles: Normopesos-Carga $< 25\%$ (n=72); Normopesos-Carga $\geq 25\%$ (n=5); Obesos-Carga $< 25\%$ (n=60) y Obesos- Carga $\geq 25\%$ (n=17) (figura.10).

Figura 10. Índice de masa corporal y carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas (n=144)



Los obesos que en el periodo de 24 horas presentan una carga de PAS $\geq 25\%$, mostraron los valores medios más elevados de IMC, perímetro de cintura, insulina, índice HOMA y leptina. Les siguieron los obesos con carga de PAS normal. Al comparar las diferencias entre grupos, se observa que éstas fueron significativas entre los obesos con carga elevada y los normopesos, sea cual sea su carga, y entre los obesos con carga normal y los normopesos, independientemente de que sus cargas de presión arterial sistólicas estén elevadas o no.

El valor más bajo de HDL se encontró entre los individuos con diagnóstico de obesidad y que en el periodo de 24 horas presentan $\geq 25\%$ del total lecturas de PAS en rango de HTA. Al compararlo con los individuos normopesos con una carga normal de PAS, se observa que la diferencia entre los valores de HDL fue significativa. Los niveles medios más elevados de HDL se detectaron en los normopesos con carga no elevada, y al comparar la diferencia con el grupo de obesos con carga no patológica, ésta resultó significativa.

Los dos grupos de obesos presentaron los niveles más elevados de triglicéridos, siendo la diferencia significativa con respecto al grupo de normopesos con carga de PAS < 25%. Dentro de los obesos, el grupo que presentó una trigliceridemia más alta fue el de aquellos con carga de PAS $\geq 25\%$ en el periodo de 24 horas. Los valores medios más bajos de Apo-a1 se detectaron entre los dos grupos de individuos obesos, siendo también la diferencia significativa con respecto al grupo de normopesos con carga de

PAS < 25%. Dentro de los obesos, el grupo que presentó un valor de Apo-a1 más bajo fue el de aquellos con carga de PAS \geq 25% en el periodo de 24 horas (tabla XXI).

Tabla XXI. Riesgo metabólico y carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas (ANCOVA)

	1. Normopesos-Carga <25% (n=72)		2. Normopesos-Carga \geq 25% (n=5)		3. Obesos-Carga < 25% (n=60)		4. Obesos-Carga \geq 25% (n=17)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
IMC (Kg/m ²)	18,2 ^{b,c}	17,6;18,9	17,1 ^{d,e}	14,6;19,6	28,5 ^{b,d}	27,8;29,2	29,7 ^{c,e}	28,3;31,1	<0,001
Perímetro cintura (cm)	63,1 ^{b,c}	61,4;64,8	63,4 ^{d,e}	56,9;69,8	85,4 ^{b,d}	83,6;87,3	87,9 ^{c,e}	84,3;91,4	<0,001
HDL (mg/dL)	64,6 ^{b,c}	61,6;67,7	51,8	40,1;63,5	49,9 ^b	46,6;53,3	45,7 ^c	39,3;52,1	<0,001
LDL (mg/dL)	83,7	78,2;89,3	85,5	64,2;106,7	93,7	87,6;99,8	91,8	80,2;103,3	0,110
Triglicéridos (mg/dL)	59,1 ^{b,c}	51,3;66,7	72,7	43,3;102,2	86,6 ^b	78,1;95,1	89,7 ^c	73,7;105,7	<0,001
ApoA-1 (mg/dL)	163,3 ^{b,c}	157,5;169,1	138,4	116,5;160,3	138,3 ^b	131,8;144,8	130,4 ^c	118,5;142,3	<0,001
Insulina (uU/mL)	10,5 ^{b,c}	8,7;12,2	11,1 ^{d,e}	4,4;17,8	21,1 ^{b,d}	19,1;23,1	22,8 ^{c,e}	19,2;26,5	<0,001
Índice HOMA	2,2 ^{b,c}	1,8;2,6	2,3 ^{d,e}	0,8;3,8	4,6 ^{b,d}	4,1;5,1	5,1 ^{c,e}	4,2;5,9	<0,001
Leptina (ng/mL)	8,5 ^{b,c}	4,5;12,6	7,9 ^{d,e}	10,9;26,8	41,7 ^{b,d}	37,3;46,2	44,2 ^{c,e}	35,4;52,9	<0,001

IMC: índice de masa corporal; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; ApoA-1: apolipoproteína A-1; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación.

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p < 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p < 0,05).

^dLa diferencia entre los grupos 2 y 3 es significativa (p < 0,05).

^eLa diferencia entre los grupos 2 y 4 es significativa (p < 0,05).

Los obesos con carga de PAS <25% en el periodo de 24 horas presentaron un valor de adiponectina significativamente inferior al de los normopesos con carga de PAS < 25%. Estos últimos presentaron el valor más elevado de adiponectina de todos los grupos.

En el grupo de obesos con carga de PAS \geq 25% en el periodo de 24 horas fue donde se encontraron los valores más elevados de IL-8, TNF-alfa y PAI-1 total. Sus valores fueron significativamente superiores con respecto a los del grupo de normopesos con carga <25%. Los valores de estas mismas variables fueron también significativamente superiores en el grupo de obesos con carga <25% con respecto a los normopesos con carga <25%.

Con respecto a la MCP-1, el valor más elevado se dio entre los obesos con una carga de PAS <25% siendo su valor significativamente superior con respecto al del grupo de normopesos con carga de PAS < 25%. También fue significativa la superioridad del valor de la MCP-1 del grupo de obesos con carga elevada con respecto a los normopesos con carga normal (tabla XXII).

Tabla XXII. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas (ANCOVA).

	1. Normopesos-Carga <25% (n=72)		2. Normopesos-Carga ≥ 25% (n=5)		3. Obesos-Carga < 25% (n=60)		4. Obesos-Carga ≥25% (n=17)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
Adiponectina(mg/l)	14,2 ^b	12,6;15,8	7,1	0,7;14,8	9,9 ^b	8,1;11,7	10,2	6,7;13,7	0,002
Resistina	33,8 ^b	30,3;37,4	35,8	18,5;53,1	26,2 ^b	22,3;30,2	30,6	22,8;38,4	0,045
PCR (mg/dl)	0,1	0,1;0,2	0,2	-0,1;0,6	0,2	0,1;0,3	0,3	0,2;0,5	0,065
IL-8 (pg/ml)	1,7 ^{b,c}	1;2,3	1,3	-1,9;4,7	3,8 ^b	3,1;4,6	4,3 ^c	2,8;5,8	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	77,5 ^{b,c}	65,6;89,5	83,4	25,1;141,7	138,3 ^b	124,8;151,8	129,1 ^c	102,9;155,3	<0,001
TNF-ALFA (pg/ml)	2 ^{b,c}	1,3;2,7	1,4	-2;4,9	5,5 ^b	4,7;6,3	5,7 ^c	4,1;7,3	<0,001
PAI-1 total (µg/l)	19,8 ^{b,c}	15,7;23,8	27,6	7,7;47,5	35,1 ^b	30,5;39,7	37,3 ^c	28,4;46,2	<0,001
MPO (ng/ml)	58,8	-72,6;190,4	-	-	339,8	191,5;488	71,3	-217;359,8	0,050
sICAM (ng/ml)	91,6	79,1;104,1	105,1	44,1;166	101,8	87,7;115,8	100,8	73,4;128,1	0,724

PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleuquina-8; Marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo 1; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa; PAI-1-total: inhibidor de plasminógeno 1 total; MPO: mieloperoxidasa; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación

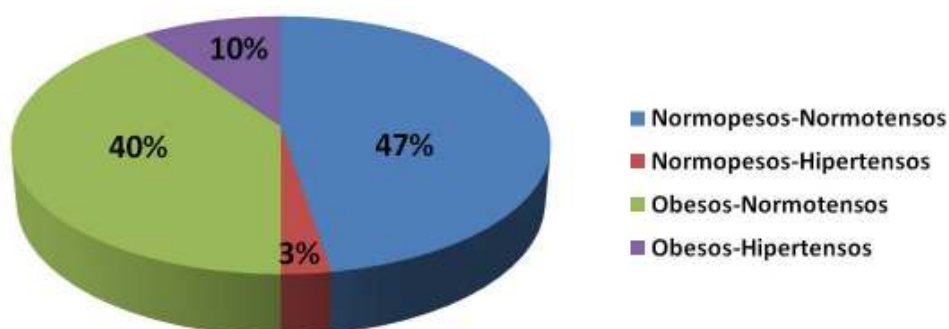
^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p < 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p < 0,05).

4.3. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en consulta

De acuerdo con si son normotensos o hipertensos con respecto al registro de presión arterial sistólica de consulta, y atendiendo al IMC de los individuos, la muestra queda subdividida en 4 grupos con los siguientes perfiles: Normopesos-normotensos (n=73); Normopesos-hipertensos (n=4); Obesos-normotensos (n=62) y Obesos-hipertensos (n=15) (figura 11).

Figura 11. Índice de masa corporal y presión arterial sistólica en consulta (n=144)



Los valores medios más elevados de IMC, perímetro de cintura, insulina, índice HOMA y leptina, así como el más bajo de HDL, se presentaron en el grupo de individuos diagnosticados de obesidad y que mostraron, en la determinación de presión arterial de consulta, cifras compatibles con hipertensión arterial sistólica clínica. Las diferencias fueron significativas entre los normopesos-normotensos con respecto a los obesos, independientemente de que fueran diagnosticados de hipertensión sistólica clínica o no. También las diferencias fueron significativas entre los normopesos con hipertensión sistólica clínica y los obesos, tuvieran o no cifras sistólicas en consulta compatibles con hipertensión.

Los obesos con hipertensión sistólica clínica presentaron el valor medio de triglicéridos en sangre más elevado de todos los grupos, siendo esta diferencia significativa con respecto a los individuos normopesos, fueran o no hipertensos. Los obesos-normotensos presentaron un valor medio de triglicéridos significativamente superior al de los normopesos-normotensos.

Los valores más bajos de ApoA-1 correspondieron a los dos grupos de obesos. El grupo de obesos-hipertensos presentó el valor más bajo de ApoA-1. Ambos grupos de obesos, normotensos e hipertensos, mostraron un valor de ApoA-1 significativamente inferior con respecto al grupo de los individuos con un IMC normal y un registro de PA en consulta sin alterar (tabla XXIII).

Tabla XXIII. Riesgo metabólico y presión arterial sistólica en consulta (ANCOVA)

	1. Normopesos-Normotensos (n=73)		2. Normopesos-Hipertensos (n=4)		3. Obesos-Normotensos (n=62)		4. Obesos-Hipertensos (n=15)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
IMC (Kg/m ²)	18,2 ^{b,c}	17,5; 18,8	17,3 ^{d,e}	14,5; 20,1	28,3 ^{b,d}	27,6; 29,1	30,3 ^{c,e}	28,9; 31,8	<0,001
Perímetro cintura (cm)	63,2 ^{b,c}	61,6; 64,9	61,5 ^{d,e}	54,2; 68,7	85,3 ^{b,d}	83,5; 87,1	88,7 ^{c,e}	85; 92,4	<0,001
HDL (mg/dL)	63,5 ^{b,c}	60,4;66,6	69,3 ^{d,e}	55,9;82,6	49,2 ^{b,d}	45,9;52,6	48,1 ^{c,e}	41,2;54,9	<0,001
LDL (mg/dL)	83,6	78,1;89,1	89,3	65,5;113	91,4	85,4;97,3	101,1	89;113,3	0,044
Triglicéridos (mg/dL)	60,8 ^{b,c}	53,2;68,4	43,1 ^e	10,3;76	84,6 ^b	76,4; 92,8	98,3 ^{c,e}	81,5;115,2	<0,001
ApoA-1 (mg/dL)	161,6 ^{b,c}	155,8;167,5	161,9	136,8;187,1	138,2 ^b	125,3;151,1	136,1 ^c	129,5;142,6	<0,001
Insulina (uU/mL)	10,6 ^{b,c}	8,9; 12,4	8,6 ^{d,e}	1,2; 16,1	20,7 ^{b,d}	18,8; 22,6	24,4 ^{c,e}	20,5;28,4	<0,001
HOMA	2,2 ^{b,c}	1,8; 2,6	1,9 ^{d,e}	0,2; 3,5	4,5 ^{b,d}	4,1; 4,9	5,6 ^{c,e}	4,7; 6,4	<0,001
Leptina (ng/mL)	8,6 ^{b,c}	4,6;12,6	7,2 ^{d,e}	11,7;26,2	41,4 ^{b,d}	37;45,8	45,6 ^{c,e}	36,8;54,4	<0,001

IMC: índice de masa corporal; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; ApoA-1: apolipoproteína A-1; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación.

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa ($p < 0,05$).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa ($p < 0,05$).

^dLa diferencia entre los grupos 2 y 3 es significativa ($p < 0,05$).

^eLa diferencia entre los grupos 2 y 4 es significativa ($p < 0,05$).

El grupo con el valor medio de adiponectina más bajo fue el de los obesos-normotensos, cuyo valor resultó significativamente inferior al de los participantes clasificados como normopesos, y que además eran normotensos para la PAS tomada en consulta. Estos últimos presentaron el valor medio de adiponectina más elevado de los cuatro grupos.

De entre todos los grupos, los valores medios más elevados de IL-8, MCP-1, TNF-alfa y PAI-total, los presentaron los individuos con diagnóstico de obesidad e hipertensión sistólica clínica; siendo las cifras significativamente superiores con respecto a las del grupo de normopesos-normotensos. Estas variables también fueron significativamente superiores en el grupo de obesos-normotensos con respecto al grupo de normopesos-normotensos (tabla XXIV).

Tabla XXIV. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en consulta (ANCOVA)

	1. Normopesos-Normotensos (n=73)		2. Normopesos-Hipertensos (n=4)		3. Obesos-Normotensos (n=62)		4. Obesos-Hipertensos (n=15)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
Adiponectina(mg/l)	14,1 ^b	12,5;15,7	10,1	2,1;17,9	9,8 ^b	8,1;11,6	10,6	7,1;14,1	0,006
Resistina	33,9	30,4;37,5	33,8	16,3;51,4	26,7	22,7;30,8	28,7	20,9;36,5	0,065
PCR (mg/dl)	0,1	0,1;0,2	0,1	-0,3;0,3	0,2	0,1;0,3	0,3	0,2;0,5	0,053
IL-8 (pg/ml)	1,6 ^{b,c}	0,9;2,3	2,9	-0,3;6,2	3,5 ^b	2,8;4,3	5,2 ^c	3,8;6,7	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	76,7 ^{b,c}	64,8;88,6	103	44,3;161,6	133,8 ^b	120,4;147,3	145,7 ^c	119,7;171,8	<0,001
TNF-ALFA (pg/ml)	1,9 ^{b,c}	1,2;2,6	2,9	-0,5;6,4	5,4 ^b	4,6;6,2	6,1 ^c	4,6;7,7	<0,001
PAI-1 total (µg/l)	20,1 ^{b,c}	16,1;24,2	19,3	-0,7;39,5	34,9 ^b	26;43,8	35,7 ^c	31,1;40,3	<0,001
MPO (ng/ml)	54,6	-78,1;187,2	90,5	-562,8;744	269,4	119,6;419,2	334,8	44,4;625,3	0,116
sICAM (ng/ml)	93,1	80,7;105,6	68,1	6,8;129,4	99,6	85,6;113,7	108,6	81,4;135,9	0,550

PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleuquina-8; Marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo 1; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa; PAI-1-total: inhibidor de plasminógeno 1 total; MPO: mieloperoxidasa; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación

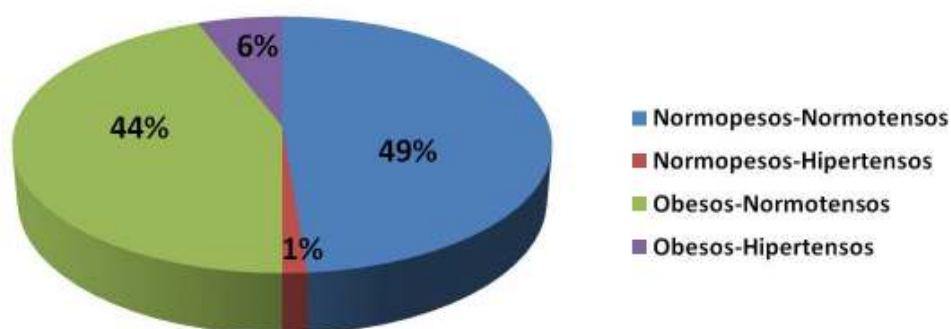
^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa ($p < 0,05$).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa ($p < 0,05$).

4.4. Riesgo metabólico, adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en el *periodo de noche*

De acuerdo con si son normotensos o hipertensos con respecto al registro de presión arterial sistólica del *periodo de noche*, y atendiendo al IMC de los individuos, la muestra queda subdividida en 4 grupos con los siguientes perfiles: Normopesos-normotensos (n=75) Normopesos-hipertensos (n=2); Obesos-normotensos (n=68) y Obesos-hipertensos (n=9)(figura 12).

Figura 12. Índice de masa corporal y presión arterial sistólica en el *periodo de noche* (n=144)



Los individuos obesos, y con diagnóstico de hipertensión sistólica nocturna, presentaron los valores medios más elevados de IMC y de perímetro de cintura. Las diferencias con respecto a estas variables fueron significativas al comparar a los normopesos-normotensos con los individuos obesos, independientemente de que fueran diagnosticados de hipertensión sistólica en el *periodo de noche* o no. También encontramos diferencias significativas al comparar estas variables antropométricas entre los normopesos diagnosticados de hipertensión sistólica nocturna con respecto a los obesos de los dos grupos.

El grupo de niños y adolescentes obesos, y que fueron diagnosticados de hipertensión sistólica nocturna, presentaron los valores más bajos de HDL y Apo-A1, así como los más elevados de triglicéridos, insulina e índice HOMA. Al establecer comparaciones con el resto de los grupos, se constató que los valores de estas variables fueron significativamente inferiores (HDL y Apo-A1) y superiores (triglicéridos, insulina, HOMA) con respecto al grupo de normopeso-normotensos para la PAS de noche. Así mismo también se observó como los niveles de HDL y APO-A1 fueron significativamente superiores en el grupo de obesos-normotensos con respecto a los normopesos-

normotensos. Los valores de triglicéridos, insulina e índice HOMA fueron significativamente más elevados en el grupo de obesos normotensos al ser comparados con sus homólogos normopesos.

El grupo con la cifra más elevada de leptina fue el de los obesos-hipertensos. Al comparar su valor con el resto, se observó que la diferencia era significativamente superior con respecto a los dos grupos de normopesos independientemente de si eran hipertensos o no. El grupo de obesos sin cifras de presión arterial en rango patológico presentó unos valores de leptina significativamente superiores a los del grupo de normopesos-normotensos (tabla XXV).

Tabla XXV. Riesgo metabólico y presión arterial sistólica en el periodo de noche(ANCOVA).

	1.Normopesos-Normotensos (n=75)		2.Normopesos-Hipertensos (n=2)		3.Obesos-Normotensos (n=68)		4.Obesos-Hipertensos (n=9)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
IMC (Kg/m ²)	18,2 ^{b,c}	17,5;18,8	17,1 ^{d,e}	13,2;21,1	28,6 ^{b,d}	28;29,3	29,6 ^{c,e}	27,7;31,4	<0,001
Perímetro cintura (cm)	63,1 ^{b,c}	61,4;64,6	68,3 ^{d,e}	58,2;78,4	85,5 ^{b,d}	83,8;87,2	89,6 ^{c,e}	84,9;94,4	<0,001
HDL (mg/dL)	64,3 ^{b,c}	61,3;67,3	50,5	26,1;63	49,1 ^b	46;52,3	48,1 ^c	39,4;56,7	<0,001
LDL (mg/dL)	83,7	78,2;89,1	90,7	57,3;124,1	94,1	88,4;99,8	86,9	71,2;102,5	0,077
Triglicéridos (mg/dL)	58,7 ^{b,c}	51,2;66,1	60,8	53,2;68,4	85,8 ^b	78;93,6	98,4 ^c	76,9;119,9	<0,001
ApoA-1 (mg/dL)	162,8 ^{b,c}	157,2;168,5	119,6	85,1;154,1	136,9 ^b	130,3;142,5	136,4 ^c	129,1;141,5	<0,001
Insulina (uU/mL)	10,3 ^{b,c}	8,6;12,1	16,6	6,1;27,1	21,4 ^b	19,6;23,2	21,7 ^c	16,7;26,6	<0,001
Índice HOMA	2,2 ^{b,c}	1,8;2,6	3,4	1;5,8	4,6 ^b	4,2;5,1	4,8 ^c	3,7;6	<0,001
Leptina (ng/mL)	8,5 ^{b,c}	4,6;12,4	8,1 ^e	-24;40,2	40,9 ^b	36,8;45	56,1 ^{c,e}	43;69,1	<0,001

IMC: índice de masa corporal; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; ApoA-1: apolipoproteína A-1; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación.

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p< 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p< 0,05).

^dLa diferencia entre los grupos 2 y 3 es significativa (p< 0,05).

^eLa diferencia entre los grupos 2 y 4 es significativa (p< 0,05).

El valor de la adiponectina en el grupo de los obesos normotensos en el registro sistólico nocturno fue significativamente inferior con respecto al grupo de normopesos normotensos.

El grupo de obesos que resultaron normotensos en el registro de PAS de noche, presentaron valores medios de IL-8, MCP-1 y PAI-1 total significativamente superiores a los de sus homólogos normopesos.

El valor medio de TNF-alfa fue significativamente superior en los dos grupos de obesos con respecto al grupo de normopeso-normotensos. El valor más alto de TNF-alfa se objetivó en el grupo de obesos-hipertensos (tabla XXVI).

Tabla XXVI. Adipoquinas y marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y presión arterial sistólica en el periodo de noche (ANCOVA)

	1. Normopeso-normotensos (n=75)		2. Normopeso-hipertensos (n=2)		3. Obesos-normotensos (n=68)		4. Obesos-Hipertensos (n=9)		p
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC	
Adiponectina (mg/l)	14,1 ^b	12,5;15,7	8,1	-1,4;17,7	9,9 ^b	8,2;11,5	11,2	6,1;16,4	0,005
Resistina	33,7 ^b	30,3;37,2	40,1	19,2;61,1	26,1 ^b	22,3;29,7	37,6	26,4;48,8	0,011
PCR (mg/dl)	0,1	0,1;0,2	0,1	-0,5;0,6	0,2	0,2;0,3	0,3	0,1;0,5	0,110
IL-8 (pg/ml)	1,7 ^b	1;2,3	1,2	-2,8;5,4	3,8 ^b	3,1;4,6	4,5	2,3;6,7	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	77,2 ^b	65,4;89,1	95,9	24,8;166,9	139,1 ^b	126,5;151,5	112,3	74,3;150,3	<0,001
TNF-ALFA (pg/ml)	2 ^{b,c}	1,3;2,7	1,1	-3,2;5,3	5,2 ^b	3; 7,5	5,6 ^c	4,8; 6,3	<0,001
PAI-1 total (µg/l)	19,7 ^b	15,6;23,7	34,3	10,1;58,6	35,4 ^b	31,1;39,7	36,9	23,9;49,9	<0,001
MPO (ng/ml)	57,9	-73,5;189,3	-	-	303,2	163,7;442,6	101,8	-321,2;524,9	0,087
sICAM (ng/ml)	92,2	79,8;104,6	89,7	15;164,4	101,6	88,4;114,8	101,1	61,1;141,1	0,768

PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleuquina-8; Marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo 1; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa; PAI-1-total: inhibidor de plasminógeno 1 total; MPO: mieloperoxidasa; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación

^bLa diferencia entre los grupos 1 y 3 es significativa (p < 0,05).

^cLa diferencia entre los grupos 1 y 4 es significativa (p < 0,05).

VI. DISCUSIÓN

La prevalencia de hipertensión arterial en niños y adolescentes está aumentando conforme lo está haciendo también la de la obesidad infantil. El diagnóstico temprano de la elevación de la presión arterial en el niño y adolescente obeso es de gran interés para la implantación de medidas precoces en este grupo de individuos. En varios estudios se ha descrito una relación significativa entre el IMC y el riesgo de desarrollar hipertensión en niños^(125, 172). El estudio Muscatine del año 1986 incluyó el seguimiento anual de 2.925 niños y adolescentes con edades entre 6 y 18 años y observó cómo la obesidad se asociaba con cambios en la PA, de tal manera que niños inicialmente no obesos, si al cabo de los años asociaban obesidad, mostraban valores de PAS mayores que aquellos que permanecían no obesos. Los valores de PAD se comportaban de forma similar, aunque las diferencias eran menores. De la misma manera, aquellos niños que inicialmente eran obesos y en los que posteriormente se produjo una pérdida progresiva de peso, mostraban una disminución concomitante de los valores de PA, tanto de presión arterial sistólica como diastólica⁽¹⁷³⁾. Sin embargo, son pocos los trabajos en lo que se han evaluado las diferencias en la presión arterial entre niños y adolescentes obesos y normopesos atendiendo a los distintas formas de medición de la presión arterial (clínica y ambulatoria) y periodos (24 horas, día y noche).

La monitorización ambulatoria de presión arterial durante 24 horas (MAPA) ha demostrado su utilidad en adultos para la evaluación de alteraciones en la presión arterial, al informar de los cambios que experimenta ésta durante las 24 horas del día. Es una técnica que permite la toma de PA en el medio habitual y en las condiciones cotidianas del individuo. Los primeros estudios con MAPA provienen de los años 1980 y fueron realizados en la edad adulta. Su incorporación al campo pediátrico ha sido más reciente, cuando se consiguió una reducción del tamaño de los equipos, se observó que era una técnica bien tolerada y se empezó a contar con valores de referencia adecuados para la edad infantil⁽⁶³⁾.

En el presente estudio, se marcó como objetivo general evaluar la utilidad de la MAPA en la detección de alteraciones en la presión arterial en niños y adolescentes obesos. Para ello se escogió una muestra de 144 niños y adolescentes compuesta por normopesos (n=77) y obesos (n=77), de raza caucásica y con edades comprendidas entre 7 y 15 años.

La condición de obesidad se estableció a partir del IMC, dado que es el parámetro más utilizado en la actualidad para determinar el exceso de grasa corporal, y aceptado como indicador para la estimación de sobrepeso y de obesidad en niños de 2 a 18 años ⁽⁹⁶⁾. El IMC es un buen parámetro para estimar el riesgo cardiovascular como lo evidenció el trabajo del grupo Bogalusa, en el que se estudiaba la relación del IMC para la edad con un conjunto de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes, encontrando una asociación no lineal y significativa entre dicho riesgo y cifras de IMC elevadas ⁽¹⁷⁴⁾⁾(6). En el presente trabajo se utilizó como criterio de inclusión los valores de referencia propuestos por Cole et al^(101, 102) equivalentes a los puntos de corte de los adultos, para poder comparar los resultados con estudios internacionales.

Al tratarse de dos grupos (normopesos y obesos) apareados por edad, sexo, y estadio puberal no existen diferencias significativas con respecto a estas variables. La distribución por sexo fue prácticamente homogénea (53,3% varones y 46,7% mujeres en cada grupo). La mayor parte de los individuos se encontraban con la pubertad en curso (39% con Tanner II-III en cada grupo). Por todo esto, se puede afirmar que son dos grupos homogéneos, con diferencias derivadas únicamente de su antropometría.

Presión arterial clínica o casual

En primer lugar, se evaluó la presión arterial clínica. Globalmente considerados, los valores medios de la PAS y PAD en la medida de la presión arterial de consulta fueron significativamente más elevados en los niños y adolescentes obesos que en sus homólogos normopesos. Resultados similares se observaron en el estudio publicado en 2014 en Dinamarca por Hvidt et al⁽¹⁷⁵⁾ que también analizaron un grupo de obesos y otro de normopesos de entre 10-18 años de edad, (criterio de obesidad: $IMC \geq P95$ para edad y sexo de acuerdo con las tablas de referencia para niños daneses). Las diferencias metodológicas con el estudio danés, sobre todo en lo que respecta a la edad y estadio madurativo, pueden explicar que los valores de la presión arterial sean algo más elevados en el trabajo de Hvidt (PAS clínica: 107 mmHg y 111 mmHg en controles y casos respectivamente y PAD clínica: 59 mmHg y 62 mmHg en controles y casos respectivamente).

Al considerar la medida de presión arterial en la consulta y calcular la prevalencia de hipertensión en cada registro (PAS y PAD por separado) destaca, en el grupo de los

obesos, la prevalencia de hipertensión sistólica clínica (19,5%) que es significativamente mayor con respecto a los normopesos. El número de individuos que resultan hipertensos para la PAD de consulta en comparación es reducido. Este hecho es importante, porque la evolución clínica de la hipertensión de la obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de hipertensión sistólica aislada^(176, 177). Una situación similar encontraron en su estudio con niños obesos Ruiz Pons et al⁽¹⁷⁸⁾, donde la forma más frecuente de hipertensión en consulta también fue la hipertensión sistólica clínica, aunque con una mayor prevalencia: 47% de los niños obesos. Sorof et al⁽¹⁷⁹⁾ sin embargo, comunica una menor prevalencia con respecto a esta alteración: 11% de los obesos.

La diferencia con respecto a las prevalencias expuestas podría ser explicada, en parte, por los distintos grupos de edad y criterios de obesidad empleados en estos dos trabajos: niños de 7-15 años e $IMC \geq P97$ según las tablas de Hernández et al⁽¹⁰⁶⁾ en el trabajo de Ruiz Pons, y niños de 12-16 años e $IMC \geq P95$ con respecto a Rosner et al⁽¹⁸¹⁾ en el de Sorof. En la presente investigación, y en las comentadas, se consideró el percentil 95 como el punto de corte para definir a la HTA clínica⁽²⁶⁾. Es importante matizar que el valor de la presión arterial clínica, tanto en el presente trabajo como en el de Ruiz Pons, fue obtenido en una única visita (media de 3 mediciones consecutivas en la misma visita). En un principio esta medida no debería ser suficiente para indicar que un individuo tiene hipertensión clínica, ya que la medida no fue comprobada en posteriores visitas. La Task Force⁽²⁶⁾ recomienda tomar tres medidas de presión arterial en serie, separadas por una o dos semanas, para poder considerar a un niño o adolescente como hipertenso. Esto se debe a que la presión arterial tiende a decrecer en las sucesivas medidas debido a un efecto de acomodación y regresión a la media. Sorof et al⁽¹⁷⁹⁾ enfatizan la importancia de realizar estas 3 mediciones de presión arterial seriadas en el tiempo, y es así como obtuvieron sus correspondientes cifras de hipertensión en consulta.

La presente investigación y los dos estudios comentados tienen en común que, utilizando el mismo punto de corte ($P95$) para definir la HTA clínica⁽²⁶⁾, concluyen que la forma más frecuente de hipertensión en obesos en consulta es la HTA sistólica clínica. La presente investigación, además, comparte con la de Ruiz Pons el mismo rango de edad de la muestra (7-15 años), y que la medida de PA fue tomada en una única visita. Las diferencias vienen marcadas por los distintos criterios de obesidad empleados en los dos estudios comentados y por el rango de edad (12-6 años) del estudio de Sorof.

Este último autor refleja con sus datos que, en individuos con sospecha de hipertensión clínica, van a ser necesarias tres medidas de presión arterial en serie, separadas por una o dos semanas para no derivar en un sobrediagnóstico. La actual investigación contó con un grupo control homogéneo, lo que permitió demostrar que la prevalencia de alteraciones en la presión arterial en consulta fue significativamente superior en el grupo de obesos.

Presión arterial ambulatoria por periodos

Las medidas obtenidas con la MAPA poseen un valor pronóstico superior a las obtenidas en la consulta por el método convencional, y tienen una mejor correlación con las repercusiones orgánicas de la HTA. Los estudios que han demostrado la superioridad de la monitorización ambulatoria han sido realizados en poblaciones con características basales muy diferentes. En el año 2002, un estudio demostró en adolescentes y adultos jóvenes, (15-35 años) con diabetes mellitus tipo 1, que el aumento de la PA nocturna, detectada por monitorización ambulatoria continua, predice el desarrollo de microalbuminuria⁽⁷²⁾. Unos años más tarde, el mismo grupo estudió la prevalencia, persistencia y significado clínico de la HTA enmascarada en jóvenes (6-18 años), encontrando que este tipo de HTA es causa de daño en órgano diana y que un porcentaje cercano al 40% durante su seguimiento, por medio de la monitorización ambulatoria, presentaron un aumento anormal de la PA ambulatoria del periodo día⁽¹⁸²⁾. Existen también otros trabajos más recientes que respaldan lo hallado por los anteriores como el publicado en 2012 por Fujita y su grupo⁽¹⁸³⁾.

Respecto al valor pronóstico de la PA ambulatoria en niños y adolescentes, el ensayo clínico ESCAPE confirmó que un control estrecho de la PA, proporcionado por la monitorización ambulatoria, retrasa la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes pediátricos⁽¹⁸⁴⁾.

En nuestro estudio, que incluye niños entre 7 y 15 años, a lo largo de los tres periodos estudiados (*24 horas, día y noche*), los valores medios de presión arterial sistólica y diastólica fueron superiores en el grupo de obesos con respecto a los normopesos. Las diferencias resultaron significativas exclusivamente en los registros de presión arterial sistólica. En el estudio de caso-control presentado en 2014 por Tekin y su grupo⁽¹⁸⁵⁾ con una muestra de 38 obesos/38 normopesos de 9-17 años de edad, empleando como criterio de obesidad los puntos de corte de la IOTF⁽¹⁰¹⁾, también se observó que

los valores de la PAS a lo largo de los 3 periodos era significativamente superior en obesos con respecto a normopesos. Los valores de PAS en obesos fueron muy similares a los de nuestro estudio: 108,3 mmHg en el *periodo de 24 horas*; 111,4 mmHg en el *periodo de día* y 103,6 mmHg en el *periodo de noche*. En el estudio de Tekin et al⁽¹⁸⁵⁾ los valores de PAD en el *periodo de 24 horas* y en el *periodo de día* además de ser superiores en obesos con respecto a los normopesos, lo fueron de manera significativa. Este último hallazgo no ha podido ser corroborado en la presente investigación.

En la medida ambulatoria de presión arterial, la forma más frecuente de hipertensión en el grupo de niños y adolescentes obesos fue la hipertensión arterial sistólica en el periodo de noche, cuya prevalencia fue significativamente superior con respecto a los normopesos. Estos resultados concuerdan con los de otros trabajos como el de Ruiz Pons et al⁽¹⁷⁸⁾ y el de Tekin et al⁽¹⁸⁵⁾, en los que comunican que la elevación de la PAS en periodo de noche fue la forma más frecuente de hipertensión ambulatoria en niños y adolescentes obesos empleando los criterios del grupo Alemán⁽⁶⁰⁾.

Ruiz Pons et al⁽¹⁷⁸⁾, en su grupo de 119 niños obesos (IMC > P97 para edad y sexo según Hernández 1988⁽¹⁰⁶⁾) de 7-15 años, comunican una prevalencia de HTA sistólica nocturna del 33%; superior al 11,7% de la presente investigación. En el trabajo de Tekin et al⁽¹⁸⁵⁾, que sí contaba con grupo control, la prevalencia de hipertensión nocturna en obesos fue mayor que la referida en los resultados del presente trabajo y que en el de Ruiz Pons. El grupo de Tekin contabilizó una prevalencia de HTA sistólica nocturna del 34,2% en normopesos y del 44,7% en obesos, sin embargo la diferencia no fue significativa.

Concluimos que la presente investigación y los dos estudios comentados tienen en común que, utilizando similares tablas para definir la HTA ambulatoria en los distintos periodos, (las tablas de la AHA 2014 se basan en las del grupo Alemán), determinan que la forma más frecuente de hipertensión en la medida ambulatoria de la presión arterial es la HTA sistólica nocturna. Tekin comparte el mismo criterio para definir obesidad que el presente estudio (IOTF), mientras que Ruiz Pons se basa en Hernández 1988⁽¹⁰⁶⁾. Además de este último aspecto, la disparidad en las cifras entre estudios podría deberse a los distintos tamaños muestrales y a los heterogéneos intervalos de edad (Ruiz Pons: 119 obesos de 7-15 años y Tekin 38 obesos de 9-17 años). La aportación de la actual investigación es que ha contado con un grupo control

homogéneo que permite confirmar que en obesos con edad comprendidas entre 7 y 15 años la hipertensión sistólica nocturna es significativamente más prevalente que en niños con normopeso.

La hipertensión nocturna tiene unas implicaciones pronósticas significativas en determinados pacientes, como aquellos con enfermedad renal crónica o diabetes^(70, 71, 186, 187). Así mismo, es considerada como uno de los predictores más significativos de eventos cardiovasculares en adultos hipertensos⁽¹⁸⁸⁾. Por todo esto, podemos afirmar que se trata de un hallazgo de importancia.

En la investigación objeto de este trabajo, la prevalencia de hipertensión arterial en el resto de periodos no ha sido relevante. Después de la hipertensión sistólica nocturna, las formas más frecuentes de hipertensión en obesos fueron: la HTA sistólica en el periodo de 24 horas y la HTA sistólica en el periodo de día. Las diferencias con respecto a los normopesos no fueron significativas.

Descenso nocturno de la presión arterial

El ritmo circadiano fisiológico de la presión arterial en individuos sanos da lugar a unos valores medios de presión arterial durante el sueño por lo menos un 10-15% menores que los valores medios de presión arterial durante el día; es lo que se denomina fenómeno «dipping».

En adultos, la ausencia de disminución en la PA nocturna se ha asociado con un mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y de complicaciones cardiovasculares. Verdecchia et al⁽¹⁸⁹⁾, demostraron en adultos que cualquier grado de «dipping» de la PA sistólica se asociaba con un menor riesgo de eventos cardiovasculares comparado con los sujetos que no hacían el descenso fisiológico. El descenso de las presiones arteriales diastólicas no disminuye el riesgo cardiovascular, comparado con la falta de «dipping».

En niños, sin embargo, no existen suficientes datos para interpretar la importancia de la elevación de la PA nocturna y/o de la atenuación del descenso nocturno de la PA. Además, la definición aceptada de hipertensión ambulatoria en la población pediátrica sólo incluye el aumento de las presiones arteriales durante el día⁽⁴⁷⁾.

Lurbe et al⁽⁷²⁾ observaron que un aumento de la PA podría constituir la manifestación más temprana detectada de alteración de la regulación de la PA en pacientes con diabetes tipo 1, que precede al desarrollo de microalbuminuria y nefropatía. Posteriormente el grupo de Ettinger et al⁽⁷¹⁾, en una muestra de adolescentes con diabetes mellitus tipo 2, observó que los descensos nocturnos de las presiones sistólicas y diastólicas eran menores, aunque no significativos, con respecto a un grupo control que no había desarrollado la diabetes aunque tenían factores de riesgo para ello.

Seeman et al⁽¹⁹⁰⁾ demostraron que, en los niños con hipertensión secundaria, el descenso nocturno de la PA era mucho menor que en aquellos con hipertensión primaria, y que el fenómeno de no «dipping» diastólico sólo se observaba en la hipertensión secundaria y no en la primaria. Sin embargo, en 2006, en un estudio sobre prevalencia de hipertensión, hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada en adolescentes obesos, se encontró que el descenso nocturno fisiológico de la PA se mantenía y era comparable en todos los grupos según diferentes grados de obesidad, tanto para las presiones sistólicas como diastólicas⁽²⁰⁾. A diferencia del adulto obeso, en el que el descenso nocturno de la PA, en muchas ocasiones, no se produce, los autores de este último estudio argumentan que en el niño obeso podría estar preservada debido posiblemente a diferencias en el grado de activación simpática.

En nuestro estudio, el valor medio del descenso nocturno de la PAS fue significativamente más acentuado en los normopesos que en los obesos. Sucede lo mismo con la PAD, pero la diferencia no fue significativa. Analizando los resultados de otros trabajos publicados, destaca en 2015 la publicación de Shikha et al⁽¹⁹¹⁾ donde comparan tres grupos de individuos: normopesos, obesos y diabéticos tipo 2. Los valores del descenso nocturno de la PAS fueron: 11,8% en normopesos, 10,8% en obesos y 8,2% en diabéticos tipos 2. Para la PAD, los resultados fueron: 21,2% en normopesos, 16,4% en obesos y 16,9% en diabético tipo 2. Con lo que respecta a los normopesos y obesos, los valores fueron muy similares a los hallados por nosotros, salvo que las diferencias significativas correspondieron al registro diastólico y no al sistólico.

Desatacó en la actual investigación la prevalencia de individuos obesos “no-dippers” para la presión arterial sistólica, constituyendo con diferencia la alteración de presión arterial más frecuente, y significativamente más prevalente con respecto a los normopesos. En un trabajo realizado con 119 niños de 7-15 años diagnosticados de

obesidad, (IMC > P97 para edad y sexo según Hernández 1988⁽¹⁰⁶⁾) se detectó un insuficiente descenso nocturno en el 47% de los individuos siendo también la alteración de la PA más frecuente⁽¹⁷⁸⁾ aunque la cifra fue algo inferior a la de nuestros resultados. Además, en este último estudio, este fenómeno se correlacionó con el grado de obesidad (z-score de IMC) y de insulinoresistencia (índice HOMA)⁽¹⁷⁸⁾.

La ausencia de un adecuado descenso nocturno de la presión arterial se ha relacionado en varios estudios con la posibilidad de trastornos del sueño^(192, 193). Aunque no se obtuvo una historia detallada sobre los patrones de sueño, sí que existía un diario de incidencias ocurridas durante el descanso nocturno. De hecho fueron apartados del presente estudio aquellos registros de MAPA con cifras nocturnas fuera de rango o acompañados de anotaciones en el diario del paciente haciendo alusión a una mala calidad del sueño. Algunos autores han sugerido utilizar un instrumento llamado BEARS (*B=Bedtime Issues, E=Excessive Daytime Sleepiness, A=Night Awakenings, R=Regularity and Duration of Sleep, S=Snoring*)^(194, 195). El BEARS se dirige a los 5 principales campos del sueño, lo que proporciona una simple pero comprensible visión de conjunto de los principales desordenes del sueño que afectan a niños de 2 a 18 años. En adultos, el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es reconocido como un factor de riesgo para desarrollar hipertensión arterial⁽¹⁹⁶⁾. En niños y adolescente, esta relación es menos evidente. Se han realizado estudios al respecto en niños para comprobar si existe alguna relación entre las alteraciones en el patrón del sueño y el desarrollo de hipertensión arterial. En 2006 Leung et al⁽¹⁹⁷⁾, en un grupo de niños de 6-15 años de edad roncadores nocturnos sometidos a MAPA de 24 horas y a polisomnografía, demostraron que un índice de desaturación de oxígeno elevado se correlacionaba con una elevación de la PAD durante el periodo de noche. En estos individuos diagnosticados de síndrome de apnea obstructiva Leung et al, encontraron que, en el subgrupo de obesos, el 11% eran hipertensos diurnos y el 54,5%, hipertensos nocturnos. Un grupo de investigadores chinos en 2014 evidenciaron en niños normopesos una elevación en las cifras de presión arterial inversamente proporcionales a la duración y a la calidad del sueño. Sin embargo, en el estudio publicado en 2014 por Westerstahl et al⁽¹⁹⁸⁾ en niños obesos prepúberes y en el inicio de la pubertad, se concluye que la ausencia del descenso nocturno no se veía relacionada con alteraciones respiratorias derivadas del descanso nocturno (polisomnografía), por lo que los mecanismos relacionados con el “*no-dipping*” en los niños más jóvenes podrían ser diferentes en comparación con los adolescentes y los adultos. Probablemente, la presencia de un síndrome de apnea obstructiva en el niño obeso agrava las

fluctuaciones fisiológicas del patrón circadiano de la PA, sin que tenga que constituir necesariamente la causa primaria de éstas. La evidencia científica de estos estudios permite abrir líneas de investigación futuras, que relacionen la monitorización ambulatoria de presión arterial con el síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños obesos.

Cargas de presión arterial

En adultos, las cargas de presión arterial elevadas han sido consideradas, por varios autores, como un predictor de daño hipertensivo en órganos diana^(67, 199). En 2002, Sorof et al⁽⁶⁶⁾ demostraron que las cargas de presión arterial por encima del 25% en niños y adolescentes ya se asocian a hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio de Sorof et al⁽⁶⁶⁾ queda demostrado que estas alteraciones pasarían inadvertidas mediante la medida exclusiva de la presión arterial en consulta. Sin embargo, son pocos los estudios en pediatría en los que quede constancia del análisis de esta variable. En el presente trabajo, los niños obesos estudiados mostraron una mayor prevalencia de cargas de presión arterial elevadas que los niños con normopeso a lo largo de los 3 periodos (24 horas, día y noche). Destaca la carga elevada de la PAS en el periodo de 24 horas, donde la prevalencia de obesos con esta alteración fue significativamente superior que en los niños con normopeso. En 2009 el grupo coreano liderado por Kim⁽²⁰⁰⁾ presentó un trabajo en el que había seleccionado a niños de 7-18 años, normopesos y obesos (IMC \geq P95 tablas de niños coreanos). Analizó la prevalencia de individuos con cargas de presión arterial por encima del 25% (PA >P95 de acuerdo con las tablas de PA de niños coreanos). En sus resultados, los normopesos que presentaron cargas de PA \geq 25% fueron el 12,5% y los obesos el 37% ($p<0,05$) en el periodo de día. En el periodo de noche, los normopesos fueron el 16,6% y los obesos el 26% ($p>0,05$). Estos datos son algo superiores a los mostrados en nuestros resultados, pudiendo deberse a las diferencias metodológicas empleadas.

Criterios de la AHA 2014 para clasificar a la presión arterial ambulatoria

Con la intención de asemejarse a los sistemas de clasificación de los adultos, y a partir de toda la evidencia acumulada sobre presión arterial ambulatoria en pediatría, la AHA en 2014⁽⁵²⁾ propuso una nueva clasificación al respecto. En la definición de cada categoría de presión arterial ambulatoria, la nueva clasificación precisa de la medición

aislada en consulta, la medida de la PA ambulatoria en un periodo determinado y, a diferencia de otras clasificaciones, añade también la carga de presión arterial para el mismo periodo. Los nuevos criterios de 2014 incluyen varios aspectos novedosos, como la consideración de la PAD y el periodo nocturno o la revisión del concepto de prehipertensión.

Normotensión. Al igual que en otros estudios⁽²⁰⁾, tras aplicar a lo largo de los 3 periodos (24 horas, día y noche) los estrictos criterios de la *AHA 2014*⁽⁵²⁾, la categoría más prevalente fue la *normotensión*, tanto en normopesos como en obesos, aunque fue menos prevalente en los segundos. No se encontraron diferencias significativas, seguramente a causa del tamaño muestral.

Hipertensión de bata blanca. Con respecto a la HTA de bata blanca, se ha sugerido que la variabilidad en la elevación de PA, ocasionada de manera transitoria por el estrés, podría no ser completamente benigna. En adultos con MAPA normal, pero PA en consulta elevada, la situación se asocia con daño de órganos diana y eventos cardiovasculares⁽²⁰¹⁾. De hecho, la HTA de bata blanca podría representar un estadio fisiopatológico intermedio entre la normotensión y la hipertensión⁽²⁰²⁾. El daño en órgano diana y alteraciones de la presión arterial podría también desarrollarse en jóvenes con HTA de bata blanca⁽²⁰³⁻²⁰⁶⁾. Sorof et al⁽²⁰⁷⁾ han sugerido que el uso de la MAPA para descartar HTA de bata blanca debería limitarse a pacientes con HTA en consulta leve o moderada ya que los pacientes con niveles más elevados de PA en consulta son más propensos a ser realmente hipertensos.

Una amplia variabilidad en la cifra de la prevalencia de HTA de bata blanca ha sido notificada en la literatura según qué criterios se han seguido en la clasificación y qué periodo se ha marcado. En un estudio publicado en 2000 por Sorof et al⁽²⁰⁸⁾ a partir de una muestra de 115 niños y niñas que habían presentado HTA en consulta (\geq P95)⁽²⁰⁹⁾, se exponen, para la misma muestra, distintas prevalencias del mismo diagnóstico (HTA de bata blanca) según con qué criterios se interpreta la presión arterial ambulatoria. Si la media de PAS y/o PAD de 24 horas era interpretada como $<$ P95 según los criterios de la Task Force de 1993⁽²⁰⁹⁾, contabilizaba una prevalencia del 62%, mientras que si la media de PAS y/o PAD 24 horas era $<$ P95 según las tablas del grupo Alemán⁽⁶¹⁾, la prevalencia se reducía al 56%. Si además se tenían en cuenta las cargas de presión arterial ($<$ 25%), la prevalencia se reducía al 35%. En definitiva, Sorof demostró que la prevalencia era más baja cuanto más estricto fuera el criterio para clasificar a la HTA de

bata blanca. Al contrario que en nuestro estudio, donde se analiza la HTA de bata blanca en el periodo de 24 horas, día y noche, Sorof se limita a evaluarla en el periodo de 24 horas y no diferencia entre obesos y normopesos. En el presente trabajo, en el periodo de 24 horas la hipertensión de bata blanca supuso la segunda categoría más frecuente (sin considerar a los individuos “sin clasificar”: 13% de los obesos y 6,5% de los normopesos ($p > 0,05$)).

En el estudio de Stabouli et al⁽²¹⁰⁾ se presentó a un grupo de niños, 62 normopesos y 23 obesos (IMC \geq P95 según CDC⁽¹⁰⁵⁾) con hipertensión clínica según criterios del “Fourth report”⁽²⁶⁾. Se evaluó cuántos de ellos presentaban además cifras medias de PA en el periodo de día, en rango de normotensión ($<$ P95 para sexo y edad según Whul⁽⁶⁰⁾), resultando hipertensos de bata blanca el 9,6% de los normopesos y el 21,7% de los obesos ($p < 0,001$). Estas cifras fueron algo superiores a las de nuestro estudio (6,5% en normopesos y 14,3% en obesos en el periodo de día, sin diferencias significativas).

En un estudio en atletas varones adolescentes, el 88% presentaron HTA de bata blanca⁽²¹¹⁾, mientras que según un estudio de 1071 niños de 9-10 años elegidos al azar en Islandia tan sólo lo hicieron el 0,6%⁽²¹²⁾. Otros estudios han cifrado la prevalencia de HTA bata blanca en niños con diabetes tipo 1 en un 32%⁽²¹³⁾.

Hipertensión enmascarada. La presencia de HTA enmascarada podría sospecharse cuando la aparición clínica (hipertrofia ventricular izquierda) no fuera acorde con la PA en consulta, ya que en pacientes pediátricos hay datos que sugieren que la HTA enmascarada predice el daño del órgano diana y viceversa^(182, 210). Un metaanálisis mostró que la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HTA enmascarada era mayor que en normotensos, y similar a aquellos con HTA ambulatoria, lo que sugiere que la HTA enmascarada confiere un riesgo cardiovascular similar a la HTA ambulatoria⁽²¹⁴⁾.

El estudio más extenso que se ha hecho hasta la fecha para estimar su prevalencia, es el de Lurbe et al⁽¹⁸²⁾, en 2005, a partir de una muestra de 592 niños de entre 6-18 años de edad elegidos al azar, obteniendo unas cifras del 7,6%. Estos resultados sugieren que esta entidad es relativamente frecuente entre niños y adolescentes. En otros estudios, las cifras de HTA enmascarada no parecían diferir por la edad (mayor o más joven de 15 años)⁽²¹⁵⁾.

Hay estudios que sugieren que la HTA enmascarada es más frecuente en jóvenes obesos (19%), especialmente si presentan un patrón “*no-dipper*” (32,3%; $p \leq 0,001$)⁽²¹⁶⁾. Sin embargo, Stabouli et al⁽²¹⁰⁾ comparan obesos frente a normopesos y diagnostican HTA enmascarada en el 12,9% de los normopeosos y en ninguno de los obesos. En el trabajo publicado por Hvidt et al⁽¹⁷⁵⁾ a partir de 92 obesos (IMC $\geq P95$ para edad y sexo según referencia para niños daneses) y 49 normopesos de 10-18 años de edad y considerando el periodo de 24 horas para la definición de HTA enmascarada, según los puntos de corte del Grupo Alemán⁽⁶⁰⁾, fueron diagnosticados el 12% de los controles y el 11% de los casos.

En otros grupos de riesgo, como en niños con diabetes mellitus tipo 1, se detectó una prevalencia de HTA enmascarada del 9,5%.

En nuestro estudio es reducido el porcentaje de individuos con este diagnóstico, si bien es cierto que, a lo largo de los tres periodos, siempre es más frecuente en obesos que en normopesos, sobre todo en el *periodo de noche*. Sin diferencias significativas.

Prehipertensión. Existe una falta de evidencia clínica en cuanto a si esta definición realmente corresponde a prehipertensión tal y como la define el “*National High Blood Pressure Education Program*”⁽²⁶⁾. Sólo un estudio reciente ha examinado la PA ambulatoria en pacientes pediátricos con prehipertensión basada en la PA clínica⁽¹⁸³⁾. Aunque los investigadores demostraron que los pacientes prehipertensos tenían cifras de PA ambulatoria mayores que los normotensos, no usaron los criterios de la AHA para clasificar los registros de PA ambulatoria y no comunicaron si la media de los valores de la PA ambulatoria de los pacientes prehipertensos estaba por debajo del P95, de acuerdo con los criterios pediátricos de PA ambulatoria. Sin embargo, varios expertos en hipertensión pediátrica creen que la prehipertensión en lecturas aisladas habiendo cargas de PA elevadas en la MAPA de 24 horas, a pesar de medias normales, podrían representar patrones de mayor riesgo cardiovascular.

En la actualidad, la prehipertensión está empezando a ser reconocida como una condición que requiere una cuidadosa valoración y seguimiento. Los pacientes pediátricos con prehipertensión pueden presentar alteraciones intermedias en la MAPA entre normotensos e hipertensos⁽¹⁸³⁾. Algunos estudios han demostrado signos leves de daño en órgano diana en pacientes con prehipertensión. Es el caso de la hipertrofia ventricular izquierda, con valores similares a jóvenes con HTA ambulatoria⁽²¹⁷⁾, menor

índice de filtración glomerular y un aumento en la excreción de proteínas⁽²¹⁸⁾. Los pacientes con prehipertensión también pueden presentar mayor riesgo de progresar a HTA ambulatoria⁽²¹⁹⁾. De todas formas no hay estudios longitudinales concluyentes de MAPA que evalúen el riesgo de progresión de la prehipertensión. Estos estudios podrían aclarar la importancia de la prehipertensión, proporcionando un fenotipo más ajustado de los patrones de PA que conllevan el mayor riesgo de progresión a HTA ambulatoria.

En nuestro estudio, fueron muy pocos los individuos clasificados como prehipertensos de acuerdo con las guías de la AHA 2014⁽⁵²⁾, sin ser apreciables las diferencias entre casos y controles.

Hipertensión ambulatoria. En la actual investigación, la hipertensión ambulatoria sólo fue diagnosticada en obesos, y exclusivamente en el periodo de noche, con una prevalencia muy baja. En otros estudios⁽²⁰⁾, que cuentan con un mayor tamaño muestral y prescindien de las cargas de presión arterial para definir HTA ambulatoria, es mayor la prevalencia de obesos con hipertensión ambulatoria, diagnosticados incluso en el periodo de día. Seguramente esto sea debido a la aplicación en el actual de trabajo de criterios demasiado estrictos de clasificación. Sin embargo, lo que el presente estudio aporta con respecto a otros, es que aplica los criterios de clasificación incluso en el periodo de noche, siendo el momento en el que describe para los obesos un mayor porcentaje de alteraciones. De este hecho se deduce que aplicar los criterios de clasificación en el periodo de noche podría ser de utilidad para diagnosticar a los obesos como afectados de hipertensión ambulatoria, cuando de lo contrario este grupo hubiera quedado infradiagnosticado.

Es interesante comprobar que el porcentaje de individuos “sin clasificar” a lo largo de los 3 periodos fue mayor que el de aquellos con *hipertensión de bata blanca*, *hipertensión enmascarada*, *prehipertensión* o *hipertensión ambulatoria*. Los individuos “sin clasificar” son aquellos que presentan una carga de PA elevada ($\geq 25\%$), pero un valor medio de PA ambulatoria que va ser siempre normal ($< P90$) y de consulta que puede ser normal ($< P90$) o compatible con hipertensión ($\geq P95$). La duda que se plantea entonces es si estos niños se encuentran en situación de *normotension* o de *hipertensión enmascarada*.

La manera de abordar a estos “individuos sin clasificar” probablemente va a depender de si estamos de acuerdo o no con el concepto de que la carga de presión arterial sea

un parámetro válido a tener en cuenta. La carga de PA al principio fue adoptada con entusiasmo, como un predictor de daño de órganos diana en el contexto de HTA⁽¹⁹⁹⁾; sin embargo, hay estudios que no se han basado en la carga de PA, y las guías de la AHA más recientes para el análisis de los estudio de MAPA en adultos no han incluido la carga de PA⁽²²⁰⁾.

Los investigadores del “*Chronic Kidney Disease in Children Study*” han decidido clasificar a los niños con enfermedad renal crónica como si tuvieran *hipertensión enmascarada* ^(187, 221). Argumentan que esta patología supone una causa secundaria de hipertensión para este grupo de niños en particular. De hecho ya hay trabajos, como el de Mitsnefes⁽²²²⁾ de 2016, en los que estos niños con enfermedad renal crónica con cargas de presión elevadas y PA ambulatoria normal son clasificados como HTA enmascarada. No obstante, se necesitan más estudios para validar este enfoque en otras poblaciones. Quizá en obesos se podría aplicar el mismo punto de vista; de tal manera que, si se hubiera aplicado en nuestro estudio, la hipertensión enmascarada habría pasado a ser prácticamente la segunda alteración más prevalente de la presión arterial ambulatoria en los 3 periodos valorados.

Ya que a estos individuos no se les puede asignar una clasificación específica de presión arterial ambulatoria, basada en la evidencia actual y el consenso de expertos, se recomienda que estos casos se aborden individualmente, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de causas secundarias de HTA o factores específicos de riesgo cardiovascular.

El hecho de que haya tantos individuos “sin clasificar”, y que esta entidad tenga unas características de presión arterial concretas, manifiesta que hay una alto porcentaje de individuos que aunque no puedan ser clasificados, van a presentar alteraciones en la presión arterial (cargas elevadas) y pasarán desapercibidos al no poderlos diagnosticar correctamente. Se necesitan más estudios para poder clasificarlos de la manera más conveniente.

Mientras que en otros estudios se considera exclusivamente el periodo de día o el de 24 horas; en esta muestra, los criterios de la AHA 2014⁽⁵²⁾ se aplicaron tanto en el periodo de 24 horas, en el día y además en el periodo de noche. No se tiene constancia de que otros estudios hayan aplicado estos criterios en el periodo de noche. Se sugiere que estos tres periodos sean considerados en futuros estudios; de otra manera, algunos

de los hallazgos más relevantes, puestos de manifiesto al valorar el periodo de noche, podrían pasar desapercibidos. En esta muestra, por ejemplo, la hipertensión ambulatoria sólo fue diagnosticada en obesos al aplicar los criterios de la AHA en el *periodo de noche*.

Por los distintos estudios revisados, se aprecia que cuanto más estrictos son los criterios a la hora de definir hipertensión ambulatoria, menor es la proporción de individuos diagnosticados. Así, cuando no se considera la carga de presión arterial es probable un sobrediagnostico de alteraciones. Por otro lado, la clasificación de la AHA 2014⁽²⁶⁾ es tan estricta que su uso podría dejar de diagnosticar una buena proporción de individuos con alteraciones precoces de presión arterial.

Podemos concluir que, dada la disparidad de criterios a la hora de interpretar los resultados de la monitorización ambulatoria de presión arterial, probablemente sea de mayor interés la profundización en el estudio de las alteraciones precoces de la presión arterial que aporta este tipo de medición de la presión arterial; sobre todo cuando en población adulta existe la evidencia científica suficiente de que se asocian con daño en órgano diana (hipertrofia de ventrículo izquierdo). Identificar estas alteraciones en población pediátrica permitiría implementar las medidas terapéuticas oportunas antes de que el daño definitivo se produzca.

Alteraciones de presión arterial, riesgo metabólico e inflamación

La obesidad infantil tiende a perpetuarse en la edad adulta produciendo alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el perfil de los lípidos plasmáticos. Todo ello favorece el desarrollo de hipertensión arterial y la aparición precoz de la aterogénesis^(152, 223). Aumenta así el riesgo de síndrome metabólico y la mortalidad cardiovascular en la vida adulta^(84, 138, 224).

La mayor parte de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad están estrechamente relacionadas con la presencia de insulina elevada en plasma y de resistencia a la insulina^(225, 226). Se estima que aproximadamente el 55% de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina en los niños está determinada por el contenido de tejido adiposo⁽²²⁷⁾. La relación entre IMC e hiperinsulinismo se puede observar desde la infancia y adolescencia⁽²²⁸⁾, de tal forma que varios estudios han demostrado una menor sensibilidad de la insulina en niños obesos en comparación con no obesos⁽²²⁹⁾. La

resistencia a la insulina se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos diana, de una respuesta normal a la acción de dicha hormona. La insulinoresistencia tiene como mecanismo compensador la hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo), estado que puede ser compatible con una glucemia normal. Sólo cuando la hiperinsulinemia compensadora resulte insuficiente para mantener la homeostasis, aparecerá intolerancia a la glucosa y posteriormente diabetes tipo 2. Esto último explica por qué la diabetes tipo 2 no es un hallazgo frecuente en los niños obesos, a pesar de que un porcentaje elevado de ellos presenten resistencia insulínica⁽²³⁰⁾.

La resistencia a la insulina a nivel celular ocurre en múltiples tejidos y resulta en un incremento de la liberación de glucosa de origen hepático y una captación disminuida a nivel muscular y del tejido graso. El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce resistencia a la insulina no es bien conocido, aunque parece ser multifactorial. Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos. Desde una disminución efectiva del número de receptores de insulina, a defectos del receptor de la insulina o en la señalización intracelular posreceptor, al incremento de los ácidos grasos circulantes que interfieren con la captación de glucosa a nivel periférico, a la disminución efectiva del número de mitocondrias y/o a su disfunción en el tejido muscular y, por último, al incremento del depósito de grasa visceral, siendo éste el principal factor independiente de riesgo en el desarrollo de estados de resistencia a la insulina, tanto en niños como adultos⁽²³¹⁾.

Es importante considerar que la mayor parte de los individuos de la muestra estudiada se encontraban en pubertad en curso (Tanner II-III) y que en el periodo de desarrollo puberal normal existe un estado transitorio de insulinoresistencia. Estudios con sistemas de clampaje glucémico-insulínico mostraron que la resistencia a la insulina se incrementaba al comienzo de la pubertad, alcanzando el pico máximo a mitad de ésta, y retornando a los niveles prepuberales una vez finalizada. El incremento en la pubertad de la hormona de crecimiento, las hormonas sexuales, y los factores de crecimiento insulin-like puede ser la causa de esta forma de insulinoresistencia⁽²³²⁾. En la muestra estudiada habría por tanto un grupo en el que se sumarían dos factores de riesgo para desarrollar resistencia insulínica: uno transitorio, como es la pubertad en curso, al que se añade otro factor más definitivo que es la obesidad.

En el año 1985 Matthews y su grupo establecieron como valor de insulinoresistencia un índice de HOMA por encima de 2⁽¹⁶⁸⁾. Estudios españoles establecen para el índice de

Homa en niños como intervalo de normalidad < 2 , resistencia a la insulina valores entre 2-3 y resistencia a la insulina grave > 3 ⁽²³³⁾. Este punto de corte coincide con el establecido por Tresaco y su grupo, llegando a la conclusión que un valor cercano a 3 podría ser el punto de corte para definir insulinoresistencia⁽²³⁰⁾. Otros autores fijan como límite para definir que existe resistencia a la insulina una cifra de 4⁽²²⁹⁾ o cercana a este valor⁽²³⁴⁾.

La resistencia a la insulina constituye uno de los mecanismos que interviene en la fisiopatología de la hipertensión de la obesidad en niños, junto a la hiperactividad del sistema nervioso simpático y anomalías de la estructura y la función vascular. El hiperinsulinismo se relacionaría con la HTA debido a la acción de la insulina de retener sodio de forma crónica, estimular al sistema nervioso central y el crecimiento de la musculatura lisa vascular, asociado a la predisposición genética y la acción del medioambiente⁽²³⁵⁾. Estudios recientes⁽²³⁶⁾ evidencian que los sistemas de transducción de señales de la insulina y la angiotensina II comparten efectos a nivel de diferentes células y tejidos diana, y que los efectos de la insulina sobre la acción de la angiotensina II parecen ser estimulatorios. La hiperglucemia también contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular, debido a que disminuye la síntesis de óxido nítrico e incrementa la angiotensina II y la endotelina, favoreciendo la vasoconstricción y la permeabilidad vascular⁽²³⁷⁾.

Varios estudios han encontrado una asociación positiva entre los niveles de insulina en ayunas y la PA en niños y adultos jóvenes obesos^(238, 239). Un estudio de 2008 en niños obesos⁽¹⁷⁸⁾ sugirió que el aumento de la PA nocturna y la pérdida del patrón circadiano de la PA entre el día y la noche podrían estar relacionados con el grado de obesidad, y depender del grado de insulinoresistencia expresado según los valores de HOMA.

La *leptina* es una hormona secretada por los adipocitos que presenta una relación muy estrecha con el desarrollo de resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos⁽²⁴⁰⁾. En condiciones normales, se introduce en los fluidos cerebroespinales por endocitosis, uniéndose al receptor específico hipotalámico (Ob-R), y por activación de múltiples vías neuropeptídicas, reduce el apetito y aumenta el gasto de energía, descendiendo de esta forma la masa del tejido adiposo y el peso corporal. Además actúa a diferentes niveles en el sistema cardiovascular y renal, aumentando la actividad simpática, la excreción de sodio y agua, así como la sensibilidad a la

insulina^(241, 242). Sin embargo, en situaciones de obesidad, al menos en modelos animales, se desarrolla una resistencia a las acciones de la leptina respecto a la disminución de la ingesta y pérdida de peso, manteniéndose la activación simpática a nivel renal, llamándose este fenómeno “*resistencia selectiva a la leptina*”⁽²⁴³⁾. El mecanismo por el cual la hiperleptinemia induce la HTA está relacionado con el sistema nervioso simpático y el estrés oxidativo. Los niveles de leptina suelen ser mayores en individuos obesos en comparación con los delgados ^(241, 244).

En la actual investigación, aunque la cifra media de glucemia de normopesos y obesos se mantuvo dentro de la normalidad⁽¹⁶⁷⁾ y sin diferencias significativas entre grupos, los niveles de insulina fueron significativamente muy superiores en obesos con respecto a los normopesos. El valor del índice HOMA en los obesos reflejó valores compatibles con resistencia a la insulina con una media de 4,7. Así mismo, el valor de la leptina en obesos quintuplicó el de los normopesos, siendo la diferencia significativa. Estos hallazgos, con respecto a parámetros relacionados con insulinoresistencia, sugieren que la población obesa estudiada se encuentra significativamente en mayor situación de riesgo cardiovascular con respecto a los niños con normopeso. Esta circunstancia se corrobora aún más cuando se analiza qué ocurre con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la leptina de los obesos y las distintas alteraciones de la presión arterial.

Cuando se analiza el *descenso nocturno de la presión arterial sistólica*, los individuos obesos-no dippers son los que presentaron unos valores de insulina, índice HOMA y leptina compatibles con una mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado, en comparación con el resto de los grupos. Los valores de insulina, índice HOMA y leptina en este grupo fueron significativamente superiores en relación con los dos grupos de normopesos, ya fueran dippers o no dippers. Aunque los valores de insulina e índice HOMA fueron superiores en el grupo de obesos que no realizaban el descenso fisiológico en comparación con el grupo de obesos que lo realizaban, las diferencias no fueron significativas entre los dos grupos. Este hecho pudo deberse al tamaño de la muestra. El valor de la leptina fue significativamente superior en el grupo de obesos-no dippers con respecto a los obesos-dippers, poniendo de manifiesto la posible importancia de esta hormona en la regulación de la presión arterial sistólica nocturna.

En relación con la *carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas*, el grupo de obesos con carga de PAS elevada es el que presentó unos valores de insulina, índice

HOMA y leptina compatibles con una mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado, en comparación con el resto de los grupos. Los valores de insulina, índice HOMA y leptina en este grupo fueron significativamente superiores con respecto a los dos grupos de normopesos, independientemente de cómo fuera su carga de PAS en el periodo de 24 horas. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos con carga elevada en comparación con el grupo de obesos con carga normal, las diferencias no fueron significativas entre estos dos grupos, lo que pudo deberse al tamaño de la muestra.

Atendiendo a la *presión arterial sistólica de consulta*, los individuos obesos con hipertensión sistólica clínica son los que presentaron unos valores de insulina, índice HOMA y leptina compatibles con una mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado, en comparación con el resto de los grupos. Los valores de insulina, índice HOMA y leptina en este grupo fueron significativamente superiores con respecto a los dos grupos de normopesos, ya fueran normotensos o hipertensos. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos-hipertensos en comparación con el grupo de obesos-normotensos, las diferencias no fueron significativas entre los dos grupos. Este hecho pudo deberse al tamaño de la muestra.

Los individuos obesos con *hipertensión sistólica nocturna* son los que presentaron unos valores de insulina, índice HOMA y leptina compatibles con una mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado en comparación con el resto de los grupos. Los valores de insulina, del índice HOMA y leptina en este grupo fueron significativamente superiores con respecto al grupo de normopesos-normotensos. También fueron significativamente superiores los valores de estas variables en el grupo de los obesos-normotensos con respecto a los normopesos-normotensos. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos-hipertensos en comparación con el grupo de obesos-normotensos, las diferencias no fueron significativas entre los dos grupos. Este hecho pudo deberse al tamaño de la muestra.

Así pues, las alteraciones hidrocarbonadas en el grupo de niños obesos estudiados son más evidentes en aquellos con las alteraciones de la presión arterial encontradas.

En adultos, la dislipemia asociada a la obesidad se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de colesterol total, triglicéridos y con niveles elevados o normales de LDL junto con niveles de HDL disminuidos⁽²⁴⁵⁾. Así mismo, los niños y adolescente obesos tienden a tener elevado el colesterol total, el LDL y los triglicéridos y disminuido el HDL⁽²³⁵⁾. Se

estima que la obesidad infantil incrementa 2,4 el riesgo de hipercolesterolemia y 8 el aumento de LDL⁽²⁴⁶⁾. Las dislipemias asociadas a la obesidad infantil, consideradas componentes del síndrome metabólico, son la hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL⁽²⁴⁷⁾. Asimismo, se ha evidenciado una persistencia de los valores de LDL y HDL además de presión arterial en la infancia, incrementando la probabilidad de que estos niños se conviertan en adultos obesos y con dislipemia, adquiriendo un riesgo especial de aterogénesis y riesgo cardiovascular⁽²³⁵⁾.

Por otra parte, dentro del estudio del perfil lipídico infantil debería ser medida la *apo-A1*, pues su descenso, característico de niños obesos⁽²⁴⁸⁾, indica una predisposición al desarrollo de aterosclerosis en etapas posteriores⁽²⁴⁹⁾. Niveles disminuidos de apoA-1 se asocian con un mayor IMC, un índice de riesgo cardiovascular alto y con niveles disminuidos de HDL⁽²⁵⁰⁾. Incluso algún estudio sugiere que más importante que los niveles de colesterol HDL, es su composición en el contenido de la apoA-1⁽²⁵⁰⁾, lo que mostraría el interés de estas apoproteínas. La capacidad de estimular el transporte de lípidos por parte de las HDL, parece ser exclusiva de la apoA-1⁽²⁵¹⁾. Este proceso permite que las HDL realicen un lavado rápido y eficiente del exceso del colesterol y su almacenamiento como éster de colesterol. El transporte del colesterol por las HDL, desde las células extrahepáticas hacia el hígado para ser eliminado por la bilis, es el mayor responsable del efecto protector de esta lipoproteína contra la aterosclerosis^(251, 252). De todas formas, la valoración de la apoA-1 no está de momento indicada en la práctica clínica habitual, siendo preciso realizar un mayor número de estudios clínicos randomizados, que analicen los cambios en los niveles de esta apolipoproteína en las distintas situaciones clínicas⁽²⁵⁰⁾.

Hvidt⁽¹⁷⁵⁾, en su muestra de niños de 10-18 años, comprobó que en obesos (IMC \geq P95 según referencia de niños daneses), el valor de colesterol total era significativamente superior que el de los normopesos. Sin embargo, en la actual investigación los niveles de colesterol total fueron prácticamente los mismos y sin diferencias significativas entre los grupos, mostrando además que los obesos del estudio no presentan un desorden lipídico⁽¹⁶⁹⁾ evidente, lo que puede deberse al estricto criterio de selección de la muestra. Así mismo, las cifras de triglicéridos, LDL y HDL se encontraron en rango de normalidad⁽¹⁶⁹⁾ en el grupo de niños obesos estudiados. Al realizar el estudio comparativo entre grupos, los niveles de triglicéridos y de LDL fueron significativamente superiores en obesos con respecto a los normopesos. Los

niveles de HDL fueron significativamente inferiores en los obesos en comparación con los normopesos. Una situación similar se reproduce en otros estudios^(175, 185). Al igual que ocurre con el HDL, en la actual investigación los niveles de apoA-1 fueron significativamente inferiores en los obesos en comparación con los niños con normopeso.

En niños y adolescentes obesos se ha comunicado que en los casos en los que los niveles de colesterol total se encuentran dentro de los límites normales, las relaciones colesterol total/HDL-colesterol, LDL-colesterol/ HDL-colesterol y apoB/apoA-1, suelen estar elevadas con respecto a los adolescentes no obesos, lo que mostraría una disminución relativa de las HDL-colesterol⁽²⁵³⁾. En este caso, el análisis de estas relaciones no se han llevado a cabo, pero dado que en los obesos de la muestra las cifras de colesterol total se han encontrado dentro de lo límite normales, hubiera sido interesante llevarlos a cabo.

También se analizó la *lipoproteína (a)*. A pesar de que posee un importante valor predictivo en la cardiopatía coronaria de aparición temprana en el adulto⁽²⁵⁴⁾, la determinación de los valores plasmáticos de Lp(a) no constituye una práctica clínica generalizada. Aunque en el presente estudio el valor de la Lp(a) fue mayor en obesos que en normopesos, la diferencia no fue significativa.

En definitiva, los hallazgos en el perfil lipídico sugieren que aunque los obesos del presente estudio presentan valores en rango de normalidad, sus diferencias con respecto a los niños con normopeso los colocan en una situación de mayor riesgo cardiovascular. Este hecho es más evidente cuando los datos relacionados con alteraciones en el metabolismo de los lípidos se cotejan con las alteraciones en la presión arterial.

En referencia al *descenso nocturno de la presión arterial sistólica*, se comprueba como el grupo de obesos que no realizan un adecuado descenso de la presión arterial presenta el perfil lipídico más alterado al mostrar las cifras más bajas de HDL y ApoA-1 y la más elevada de triglicéridos. Al comparar con los otros grupos, los valores fueron significativamente inferiores (HDL y ApoA-1) y significativamente superiores (triglicéridos) con respecto a los normopesos-dippers y no-dippers. Las cifras de triglicérido fueron sustancialmente mayores en el grupo de obesos-no dippers que en los obesos-dippers, siendo la diferencia significativa.

De acuerdo con la *carga de presión arterial sistólica en el periodo de 24 horas*, el grupo de obesos con carga de PAS elevada es el que presentó el perfil lipídico más alterado, ya que posee las cifras más bajas de HDL y ApoA-1 y la más elevada de triglicéridos. Al comparara al grupo de obesos con carga normal y al grupo de obesos con carga elevada con respecto a los niños con normopeso y carga de PAS <25%, los valores de HDL y ApoA-1 fueron significativamente inferiores, mientras que los de triglicéridos fueron significativamente superiores. El grupo de obesos con carga de PAS elevada presentaba un perfil lipídico más alterado que el grupo de obesos con carga normal; sin embargo no había diferencias significativas, pudiendo deberse al tamaño de la muestra.

Los obesos con *hipertensión sistólica clínica* mostraron el perfil lipídico más alterado al presentar los valores más bajos de HDL y ApoA-1 y el más elevado de triglicéridos. Al comparar con los otros grupos, los valores fueron significativamente inferiores (HDL) y significativamente superiores (triglicéridos) con respecto a los normopesos-normotensos e hipertensos. En el caso de la ApoA-1 la diferencia sólo fue significativa con respecto a los normopesos- normotensos. El grupo de obesos con hipertensión sistólica clínica presentaba un perfil lipídico más alterado que el grupo de obesos con normotensión (sin diferencias significativas). Este hecho podría deberse al tamaño de la muestra.

Atendiendo a la *presión arterial sistólica en el periodo de noche*, el grupo de obesos con hipertensión es el que presentó el perfil lipídico más alterado, ya que posee las cifras más bajas de HDL y ApoA-1 y la más elevada de triglicéridos. Al comparar al grupos de obesos hipertensos y al de obesos normotensos con respecto a los niños normopesos-normotensos, los valores de HDL y ApoA-1 fueron significativamente inferiores, mientras que los de triglicéridos fueron significativamente superiores. El grupo de obesos con hipertensión sistólica nocturna presentaba un perfil lipídico más alterado que el grupo de obesos con normotensión; sin embargo no había diferencias significativas, pudiendo deberse al tamaño de la muestra.

En definitiva, las alteraciones en el metabolismo lipídico en el grupo de niños obesos estudiados son más evidentes en aquellos con las alteraciones de la presión arterial encontradas.

En cuanto a las medidas antropométricas y el riesgo metabólico, existen trabajos que se han centrado en el estudio de las consecuencias de la obesidad a corto y largo plazo,

encontrando una asociación entre valores elevados de IMC con factores de riesgo cardiovascular como son la insulinoresistencia, la dislipemia y el aumento de la presión arterial⁽¹⁷⁴⁾ El perímetro de la cintura es la medida antropométrica que mejor representa la distribución de la grasa corporal, siendo un buen medidor de la grasa intraabdominal, responsable de la mayoría de alteraciones metabólicas tanto en niños como en adultos⁽²⁵⁵⁾. El perímetro de la cintura está siendo punto de atención como indicador de masa grasa para el riesgo cardiovascular tanto en adultos como en niños. Este interés creciente se debe a la relación encontrada entre el tejido grasa visceral y perivisceral con las alteraciones metabólicas en los niños y adultos. Comparado con el IMC, el perímetro de la cintura en los niños proporciona una mejor estimación de la grasa visceral, mientras que el IMC es mejor parámetro para estimar el tejido grasa subcutáneo. Varios estudios de regresión multivariante muestran que el perímetro de la cintura es mejor predictor de insulinoresistencia, alteraciones de la presión arterial y alteraciones lipídicas que el IMC. No existen datos disponibles para determinar el punto de corte del perímetro de la cintura para identificar a los niños con más grasa visceral o aquellos con mayor riesgo cardiovascular, que hayan sido clasificados como sobrepeso u obesos según su IMC. No obstante hay clínicos que han añadido este parámetro a sus herramientas de medida del riesgo cardiovascular en niños y adolescentes⁽⁹⁵⁾. En el presente estudio, el grupo de niños obesos presentaba un mayor riesgo cardiovascular en comparación con los niños con normopeso, al presentar valores significativamente superiores de IMC y perímetro de cintura. Este hecho es más evidente cuando se comprueba cómo los obesos que presentan los valores más elevados de IMC y perímetro de cintura son precisamente los que pertenecen al grupo de no-dippers para la PAS, hipertensos sistólicos para el periodo de noche, con cargas sistólicas elevada en el periodo de 24 horas e hipertensos para la PAS de consulta y de noche.

La *interleuquina-8* (IL-8) es una citoquina proinflamatoria expresada y secretada por el tejido adiposo⁽²⁵⁶⁾. Sus niveles están elevados en los adultos obesos⁽²⁵⁷⁾ correlacionándose con el IMC y el perímetro de cintura⁽²⁵⁸⁾. Se ha correlacionado también con el índice HOMA⁽²⁵⁸⁾, ya que inhibiría la acción de la insulina en el tejido adiposo, favoreciendo la resistencia insulínica⁽²⁵⁹⁾. Estudios, también en adultos, han demostrado que su elevación está implicada en el desarrollo de hipertensión arterial⁽²⁶⁰⁾. Estas propiedades de la IL-8 en los adultos no se habían podido evidenciar en niños hasta el momento⁽²⁶¹⁾. Un estudio realizado en 2003 por Glowinska et al⁽²⁶¹⁾ con adolescentes obesos con/sin hipertensión y un grupo control no encontraron diferencias en las cifras de esta citoquina entre los tres grupos. Sin embargo, en los resultados del

presente estudio sí que se comprueban unos valores significativamente superiores de IL-8 en el grupo de obesos.

El *factor quimiotáctico de monocitos 1* (MCP-1) es segregado fundamentalmente por los macrófagos y las células endoteliales. Sus principales funciones son proateroscleróticas, atrayendo a su vez a los macrófagos, participando en la hiperplasia intimal y en la vasculogénesis así como en la generación de trombina⁽²⁶²⁾. En el tejido adiposo (fundamentalmente visceral) de personas obesas se sobreexpresa MCP-1, incrementándose la infiltración macrofágica desde el 5-10% habitual, hasta el 50-60%^(263, 264). Se propone que esto es debido a la necrosis-apoptosis adipocitaria secundaria al crecimiento desmesurado del tejido adiposo, que acontece en la obesidad y que obliga a incrementar la fagocitosis de estas células ⁽²⁶⁵⁾. Los macrófagos pues, poseen una actividad dual, tanto antiinflamatoria, fagocitando los detritus adipocitarios, y proinflamatoria, segregando diversas citoquinas y estimulando la angiogénesis⁽²⁶⁶⁾. Se ha comprobado una correlación positiva entre la cantidad de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y la resistencia insulínica⁽²⁶⁵⁾. Por ende, la inflamación crónica sistémica propia de la obesidad, va incrementándose progresivamente, debido a que cada vez se van infiltrando más macrófagos que aumentan la inflamación y segregan adipoquinas proinflamatorias, que perpetúan dicho estado y la resistencia insulínica⁽²⁶⁵⁾.

El MCP-1 se correlaciona con el síndrome metabólico, resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, HTA, obesidad, índice cintura-cadera e hipertrigliceridemia en adultos⁽¹⁶¹⁾. En niños y adolescentes no se han encontrado estudios concluyentes al respecto. En el estudio realizado por Litwin et al⁽²⁶⁷⁾ en el años 2010 con 30 niños sanos enfrentados a 44 niños con hipertensión primaria antes de ser tratados, no se evidenciaron diferencias en las concentraciones de este marcador entre ambos grupos. El hecho de encontrar, en el presente estudio, unos niveles significativamente superiores en el grupo de obesos con respecto a los normopesos, sugiere que el MCP-1 pueda comportarse en este grupo de la misma manera que en los adultos con riesgo cardiovascular.

El *factor de necrosis tumoral-alfa* (TNF-alfa) tiene un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que inhibe la acción de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona^(268, 269). Esta citoquina ejerce también un efecto deletéreo sobre la homeostasis vascular, por diferentes mecanismos como la disminución de la vasodilatación por menor biodisponibilidad del óxido nítrico, estimulación de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y

musculares lisas y aumento de la apoptosis de células endoteliales⁽²⁷⁰⁾. Asimismo, el TNF-alfa contribuye a la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a sobrepeso/obesidad, porque estimula la producción de endotelina y angiotensinógeno e interviene en las alteraciones lipídicas relacionadas con la resistencia a la insulina, incrementando la liberación de ácidos grasos libres y formación de triglicéridos⁽²⁷¹⁾. Sin embargo, los escasos estudios que se han realizado en niños y adolescentes obesos, investigando la relación de esta adipoquina con la presencia HTA, no han sido concluyentes^(272, 273). Los resultados del estudio muestran niveles de TNF-alfa significativamente mayores en los niños con obesidad, coincidiendo con los hallazgos de numerosos investigadores⁽²⁷⁴⁻²⁷⁶⁾. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias entre niños obesos y delgados e incluso describen valores más elevados en niños no obesos^(276, 277).

El *inhibidor de plaminógeno-1 total* (PAI-1-total) es un inhibidor de la fibrinólisis y un importante marcador de inflamación y protrombosis⁽²⁷⁸⁾. Contribuye a la patogénesis de la aterotrombosis y de la enfermedad cardiovascular. Datos experimentales indican que el tejido adiposo tiene la capacidad de sintetizarlo⁽²⁷⁹⁾ de tal manera que la elevación en sus niveles es atribuible a un aumento en la producción por parte de éste⁽²⁸⁰⁾. Además, en la obesidad, unos niveles elevados de PAI-1 total se han correlacionado positivamente con el acúmulo de grasa⁽²⁸¹⁾. A la inversa, la pérdida de peso se ha asociado con una disminución en los niveles de PAI-1 total en sujetos obesos⁽²⁸¹⁾. En un estudio español llevado cabo en 2012 se relacionó esta adipoquina con el desarrollo de síndrome metabólico en adolescentes⁽²⁸²⁾. En otro estudio, con adultos de 18-45 años, se demostró una fuerte asociación de este marcador con valores elevados de IMC, pero su relación con la presión arterial no fue concluyente⁽²⁸³⁾. Los resultados obtenidos a partir de la muestra estudiada son acordes con lo expuesto.

La *resistina* es una adipoquina segregada por los adipocitos y por las células estromales del tejido adiposo, principalmente macrófagos⁽²⁸⁴⁾. El papel de la resistina en la fisiopatología de la obesidad y de la insulinoresistencia en humanos es todavía muy controvertido. Varios estudios han mostrado correlaciones positivas entre los niveles circulantes de resistina y la masa grasa ^(285, 286) así como con la resistencia a la insulina^(287, 288). Sin embargo, otros estudios no encuentran ninguna relación entre la expresión génica de la resistina, el peso corporal o la sensibilidad insulínica⁽²⁸⁹⁻²⁹¹⁾. En niños, hay autores que evidenciaron una correlación positiva con la obesidad central pero no con la resistencia insulínica^(292, 293). Otros autores, como Eyzaguirre y Mericq⁽²⁹⁴⁾,

no apoyan dichas asociaciones en niños en ningún sentido. En el estudio de Martso-Moreno et al⁽²⁹⁵⁾, con niños prepúberes afectados de diabetes mellitus tipos 1, los niveles de resistina no variaron tras el tratamiento con insulina, por lo que no se evidenció ninguna relación entre esta adipocina y la glucemia y/o insulinemia. En los resultados de presente trabajo, los valores medios significativamente más bajos han correspondido al grupo con IMC \geq 30 Kg/m². Este grupo, además, había mostrado indicios de resistencia insulínica (HOMA 4,7).

En dos estudios en adultos, se identificó una fuerte asociación de los niveles de resistina con los niveles de PCR^(296, 297). Además, también se ha comunicado que los niveles de resistina son un marcador inflamatorio de aterosclerosis⁽¹⁵⁹⁾. Considerando que la concentración de resistina está elevada en los pacientes con alteraciones inflamatorias⁽²⁹⁸⁾, la hiperresisitinia podría ser considerada como un biomarcador de los estados inflamatorio en humanos. En definitiva, los niveles de resistina en humanos parecen tener más relación con la inflamación que con la insulinorresistencia.

Numerosos estudios en adultos relacionan la presencia de niveles elevados de resistina en individuos hipertensos^(299, 300). En niños y adolescentes son escasos los estudios al respecto. En un estudio publicado en 2007 con 104 niños obesos con una edad media de 12 años, se notificaba una correlación positiva entre los niveles de resistina y el grado de presión arterial sistólica (clínica)⁽³⁰¹⁾. En la actual investigación no se pudo demostrar que en los grupos con alteraciones de presión arterial, (no dippers, carga de PAS elevada en el periodo de 24 horas o hipertensos en diversos registros), los niveles de resistina fueran significativamente superiores que en los que no presentaban dichas alteraciones.

La *adiponectina* es una adipocina con una amplia actividad biológica, originada de manera exclusiva en el tejido adiposo por el adipocito maduro⁽³⁰²⁾. Posee propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias, vasculoprotectivas, insulinosensibilizantes y antiesteatóticas⁽³⁰³⁾. La adiponectina se correlaciona negativamente con el IMC, encontrándose menores concentraciones plasmáticas en personas obesas, sobre todo con una distribución de grasa predominantemente central^(303, 304). En niños, Rumincka et al⁽³⁰⁵⁾, demostraron en su estudio de 122 niños obesos/58 normopesos(IOTF⁽¹⁰¹⁾), que los niveles de adiponectina eran significativamente menores en los niños obesos con respecto a los delgados. Estos resultados concuerdan con los de la actual investigación.

Los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en individuos hipertensos independientemente de la presencia de insulinoresistencia⁽³⁰⁶⁾. La vasorreactividad dependiente del endotelio se ve alterada en situaciones de hipoadiponectinemia⁽³⁰⁷⁾, lo que podría significar uno de los mecanismos involucrados en la hipertensión relacionada con la obesidad central. En el estudio realizado por Shatat et al⁽³⁰⁸⁾ con dos muestras de obesos de 10-21 años con/sin diabetes mellitus tipo 2 sometidos a MAPA de 24 horas, se observó cómo niveles más reducidos de adiponectina se asociaban con la PAS y la PAD de 24 horas. Este estudio no pudo demostrar diferencias significativas en los valores de adiponectina entre los obesos con diabetes y los que estaban libres de la patología. Brambilla et al⁽³⁰⁹⁾ a partir de una muestra de 186 niños de 5-18 años que subclasificaron como obesos-normopesos y a su vez como hipertenso-normotensos (medida clínica), objetivaron que los niveles de adiponectina fueron significativamente inferiores en el grupo de obesos-hipertensos que en el de normopesos-normotensos. En el trabajo de Beauloye et al⁽³⁰¹⁾ a partir de una muestra de 104 niños obesos con una edad media de 12 años, se notificó una correlación inversa entre los niveles de adiponectina y el grado de presión arterial sistólica (clínica)⁽³⁰¹⁾. En la actual investigación no se pudo corroborar lo expuesto en los trabajos comentados, ya que la adiponectina presentó unas cifras muy dispares respecto a las distintas alteraciones de presión arterial; aunque las diferencias no fueron significativas, los valores más bajos se constataron en los grupos en los que no se daban alteraciones de presión arterial.

La *PCR*, considerada el biomarcador inflamatorio por excelencia, se ha relacionado con la obesidad y el síndrome metabólico en la infancia, siendo útil y accesible para el diagnóstico precoz del riesgo cardiovascular en niños obesos⁽³¹⁰⁾. Antiguamente se consideraba que el principal factor de riesgo cardiovascular era el incremento de la LDL; pues bien, en estudios con pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y niveles óptimos de LDL (<100 mg/dl), se evidenció una asociación entre niveles altos de PCR (>0.1 mg/dl), síndrome metabólico, obesidad visceral, alteración de glucemia en ayunas y niveles bajos de HDL. De este modo se resalta el papel subyacente del proceso inflamatorio crónico subclínico en pacientes con síndrome metabólico⁽³¹¹⁾. De igual modo, la PCR se encuentra elevada en la obesidad infantil y se ha asociado con todos los componentes del síndrome metabólico. En niños se ha demostrado que valores de PCR superiores a 1,04 mg/l (0,104 mg/dl) se relacionan con factores de riesgo cardiovascular con 58% de sensibilidad y 92% de especificidad⁽³¹²⁾. En el estudio español AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), se

constató la correlación positiva entre la inflamación crónica subclínica (representada principalmente por la PCR) y la obesidad infantil⁽³¹³⁾.

Asimismo, el incremento de PCR se ha asociado con el incremento de PAS y PAD de forma precoz en niños y adolescentes⁽³¹⁴⁾. Esto indica que la inflamación crónica asociada a la obesidad modula precozmente la presión arterial sistémica. Por ello, Kapiotis y colaboradores⁽³¹⁵⁾ consideran a la PCR como factor predictor de enfermedad cardiovascular en niños obesos. La PCR se encuentra íntimamente relacionada con la aterosclerosis, produciendo una disfunción endotelial ya en niños y adolescentes obesos⁽³¹⁶⁾, lo que contribuye al desarrollo de HTA⁽³¹⁷⁾. En 2013 Noronha et al⁽³¹⁸⁾, en un estudio con niños y adolescentes de 2-18 años obesos y delgados, concluyen que los niveles más elevados de PCR se asociaron con obesidad así como con aumentos en la presión arterial sistólica en el grupo de los obesos. En la presente investigación el grupo de obesos presentó un valor medio por encima del umbral considerado de riesgo, y además éste fue significativamente superior con respecto a los normopesos. En el análisis posterior se observó cómo los valores más elevados de PCR correspondieron a los individuos obesos no-dippers, a los obesos con carga de PAS elevada en el periodo de 24 horas, a los obesos con hipertensión sistólica en consulta y a los obesos con hipertensión sistólica nocturna. Sin embargo, los valores más elevados de PCR no se diferenciaron significativamente con respecto a los de los otros individuos.

La *mieloperoxidasa* (MPO) es una enzima que, expresada principalmente en los neutrófilos⁽³¹⁹⁾, fue considerada durante mucho tiempo como un agente bactericida⁽³²⁰⁾ generando especies de oxígeno reactivo que contribuían a la destrucción y muerte de los patógenos fagocitados⁽³¹⁹⁾. Recientemente la MPO ha demostrado ser un mediador activo de la disfunción endotelial en el cultivo celular en modelos animales⁽³²¹⁾, y en adultos⁽³²²⁾, de manera que está involucrada en la homeostasis celular y juega un papel importante en el inicio y progresión de las alteraciones inflamatorias agudas y crónicas, fundamentalmente de las patologías cardiovasculares. Estudios recientes informan sobre niveles elevados de MPO en adultos obesos^(323, 324). Se ha demostrado una fuerte relación entre los niveles séricos de MPO y la disfunción endotelial en una población adulta con sobrepeso, así como niveles elevados de MPO y mayor riesgo cardiovascular en adultos aparentemente sanos⁽³²⁵⁾. Estudios en niños han mostrado que la MPO está elevada en individuos con diabetes mellitus tipo 1⁽³²⁶⁾ y con hipercolesterolemia⁽³²⁷⁾ así como en niños obesos con hipercolesterolemia⁽³²³⁾ y en adolescentes obesos⁽³²⁸⁾, incrementando el riesgo de disfunción endotelial en la edad adulta. En el reciente estudio

de Olza et al⁽³²⁹⁾, se demostró que la MPO plasmática estaba elevada en niños obesos prepúberes y que en este grupo, además, se asociaba con factores proinflamatorios y de riesgo cardiovascular, particularmente PCR, y también de insulinoresistencia, específicamente índice HOMA. La actual investigación añade, sobre los estudios comentados, que en niños obesos los niveles de MPO son significativa y francamente superiores con respecto a los normopesos. Hasta el momento, no nos constan estudios que demuestren la presencia de niveles elevados de MPO en niños y adolescentes obesos con alteraciones en la presión arterial, aunque sí en adultos^(330, 331). En el análisis posterior, donde se analizaron los distintos parámetros inflamatorios de riesgo cardiovascular con respecto a alteraciones de presión arterial, la MPO mostró un comportamiento muy desigual y no se pudo demostrar que su elevación se relacionara con alteraciones de presión.

La *molécula de adhesión intercelular soluble* (sICAM-1) es uno de los biomarcadores principales de la activación endotelial, involucrado tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis al facilitar la unión de los leucocitos al endotelio vascular. Sus niveles se encuentran elevados en adultos obesos y con síndrome metabólico⁽³³²⁾ y también en niños obesos⁽³³³⁾. Este último dato sería reforzado por los resultados de la actual investigación, donde sus valores fueron significativamente superiores en obesos con respecto a niños con normopeso. Se ha objetivado una correlación positiva con la insulina, índice HOMA, PCR y PAI-1, siendo todos ellos, menos el último, factores predictivos independientes del citado biomarcador⁽³³⁴⁾. Diversos autores la asocian principalmente a la obesidad central ya que se ha correlacionado positivamente con el IMC y el perímetro de cintura⁽³³⁵⁾. Del mismo modo, se ha correlacionado con la grasa visceral, independientemente de la sensibilidad a la insulina⁽³³⁵⁾. Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular como el tabaco, alcohol y la obesidad central incrementan la concentración de sICAM-1, mientras que hábitos alimentarios como la ingesta de pescado, y físicos, o la práctica regular de ejercicio moderado, lo disminuyen⁽³³⁶⁾. Incluso, hay algún estudio como el de Glowinska-Olszewska et al⁽³³⁷⁾ que señala que sus niveles podrían estar elevados en niños obesos con hipertensión. En la presente investigación no se pudo comprobar lo referido por Glowinska-Olszewska y su grupo, ya que al comparar los valores de la sICAM-1 entre los grupos, de acuerdo con las distintas alteraciones de presión arterial, no se encontraron diferencias significativas.

Niveles elevados de *homocistina* se han relacionado en adultos con aterotrombosis, enfermedad vascular tromboembólica⁽³³⁸⁾ e infarto de miocardio⁽³³⁹⁾. Esta asociación se

puede deber a que la homocisteína produce disfunción endotelial, alteraciones en la vasodilatación, proliferación de células del músculo liso de los vasos, aumento de la coagulación y efectos inflamatorios⁽³⁴⁰⁾. En los estudios realizados en población infantil, los niveles de homocisteína no se han relacionado con la obesidad⁽³⁴¹⁾, aunque sí se ha encontrado esta relación en pacientes prepuberales obesos insulinoresistentes⁽³⁴⁰⁾ en los que, además de niveles elevados de homocisteína, asociaban incremento de leptina y de otros marcadores inflamatorios. En el presente estudio no se han encontrado diferencias en los niveles de homocisteína entre los grupos.

En esta investigación, los valores de adipoquinas como la IL-8, la MCP-1, el TNF-alfa y el PAI-1 total fueron significativamente superiores en obesos con respecto a los normopesos. Otras adipoquinas, como la resistina y la adiponectina, presentaron valores significativamente inferiores en los obesos. Los marcadores de inflamación (PCR, MPO y sICAM) fueron significativamente superiores en obesos en comparación con el grupo de los normopesos. En cuanto a la homocisteína, no hubo diferencias entre los grupos. En definitiva, los niños obesos del estudio presentaron un perfil de adipoquinas, patrón inflamatorio y de riesgo cardiovascular significativamente mayor que los niños con normopeso. Este hecho no siempre se ha podido demostrar al estudiar a la adiponectina, resistina, PCR, MPO y sICAM junto con alteraciones de la presión arterial. La elevación de la IL-8, MCP-1, TNF-alfa y PAI-1 total en los niños obesos sugiere que la población obesa estudiada tiene mayor riesgo cardiovascular y que dicho riesgo sí que se relaciona con las alteraciones de la presión arterial.

Los individuos *obesos-no dippers* son los que presentaron unos valores más elevados de TNF-alfa y PAI-1 total en comparación con el resto de los grupos. Los valores de estas adipoquinas fueron significativamente superiores con respecto a los normopesos, fueran dippers o no dippers. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos-no dippers en comparación con el grupo de obesos-dippers, las diferencias no fueron significativas entre estos dos grupos, lo que pudo deberse al tamaño de la muestra.

El grupo de *obesos con carga de PAS elevada* es el que presentó unos valores de IL-8, TNF-alfa y PAI-1 total compatibles con un mayor patrón de riesgo cardiovascular en comparación con el resto de grupos. Los valores de estas adipoquinas fueron significativamente superiores con respecto al grupo de normopesos con carga de PAS < 25%. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos con carga elevada en

comparación con el grupo de obesos con carga normal, las diferencias no fueron significativas entre estos dos grupos, lo que pudo deberse al tamaño de la muestra.

Los individuos *obesos con hipertensión sistólica clínica* son los que presentaron unos valores más elevados de IL-8, MCP-1, TNF-alfa y PAI-1 total en comparación con el resto de los grupos. Los valores de estas adipoquinas en este grupo fueron significativamente superiores con respecto al grupo de normopesos-normotensos. Aunque los valores fueron superiores en el grupo de obesos-hipertensos en comparación con el grupo de obesos-normotensos, las diferencias no fueron significativas entre los dos grupos. Este hecho pudo deberse al tamaño de la muestra.

Atendiendo a la *presión arterial sistólica del periodo de noche*, sólo el TNF-alfa en los individuos obesos con hipertensión sistólica nocturna fue superior en comparación con el resto de los grupos. Su valor fue significativamente superior con respecto al grupo de normopesos-normotensos. Aunque el valor fue superior en el grupo de obesos-hipertensos en comparación con el grupo de obesos-normotensos, la diferencia no fue significativa entre los dos grupos. Este hecho pudo deberse al tamaño de la muestra.

Por lo tanto, los niveles de adipoquinas de riesgo cardiovascular en el grupo de niños obesos estudiados son más evidentes en aquellos con las alteraciones de la presión arterial encontradas.

Los resultados del presente estudio permiten confirmar la importancia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la obesidad infantil como población de riesgo. No tanto para clasificar a los niños, sino para seleccionar a aquellos con riesgo metabólico y cardiovascular. Es necesario resaltar la importancia de la detección de los individuos “no-dippers” y con cargas de presión arterial elevada, los cuales, además, han presentado alteraciones metabólicas, lipídicas, inflamatorias y en los niveles de adipoquinas asociadas con riesgo cardiovascular.

Todo lo anterior propone líneas futuras de investigación.

La fortaleza más importante a la hora de interpretar los resultados de este estudio es haber contado con unos criterios de inclusión y exclusión que se han aplicado de forma estricta, tanto en el grupo de niños obesos como en el grupo control de niños seleccionados.

Como aportaciones de este estudio caben resaltar:

- Se trata de uno de los primeros trabajos que analiza la presión arterial ambulatoria de acuerdo con los criterios de la AHA 2014.
- A diferencia de otros estudios, los criterios para clasificar la presión arterial ambulatoria se han aplicado incluso en el periodo de noche.
- Ha podido contrastar los hallazgos en niños de la monitorización ambulatoria de presión arterial con marcadores metabólicos, inflamatorios y adipoquinas relacionadas con riesgos cardiovascular en adultos obesos.

Como todo trabajo de investigación, el presente estudio muestra las limitaciones propias de un estudio caso-control. En este caso, a pesar de que al comienzo se contaba con un número de obesos muy superior, seleccionar un grupo control lo más homogéneo posible y contar con unos estrictos criterios de inclusión y exclusión hizo que la muestra inicial quedara reducida.

VII. CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados expuestos en el presente trabajo se deducen las siguientes conclusiones:

1. La hipertensión sistólica fue la forma significativamente más prevalente de hipertensión en niños obesos frente a niños con normopeso, en la medida de presión arterial en consulta.
2. La hipertensión sistólica nocturna, en la medida ambulatoria de presión arterial durante 24 horas, fue la forma más frecuente de hipertensión ambulatoria y la única que mostró una diferencia significativa entre niños obesos y con normopeso.
3. Se encontraron alteraciones precoces de presión arterial relacionadas con riesgo cardiovascular, como son: un insuficiente descenso nocturno de la presión arterial sistólica (“no-dipping sistólico”) y cargas de presión arterial sistólica elevadas en el periodo de 24 horas. Ambas alteraciones fueron significativamente más prevalentes en obesos con respecto a los niños y adolescentes con normopeso.
4. Los criterios de la AHA 2014 han mostrado como limitación que no han permitido clasificar a un alto porcentaje de individuos, que a pesar de presentar valores medios de presión arterial ambulatoria normales, tienen cargas de presión arterial elevadas.
5. Los individuos obesos con hipertensión sistólica nocturna presentaron mayor resistencia insulínica, alteración lipídica y niveles de adipoquinas de riesgo cardiovascular que los individuos con normopeso.

6. Los individuos obesos con un insuficiente descenso nocturno de la presión arterial sistólica presentaron mayor resistencia insulínica, alteración lipídica y niveles de adipoquinas de riesgo cardiovascular que los individuos con normopeso. En el caso de los triglicéridos y de la leptina, las diferencias, además, fueron significativas respecto a los obesos con un descenso fisiológico de la presión arterial.

7. Los individuos obesos con carga de presión arterial sistólica elevada en el periodo de 24 horas presentaron mayor resistencia insulínica, alteración lipídica y niveles de adipoquinas de riesgo cardiovascular que los individuos con normopeso.

VIII. ANEXOS

Anexo1. Aprobación del proyecto GENOBOX

RESULTADO EXPEDIENTE - PI11/014

Centro Solicitante: INSTITUTO ARAGONÉS DE CIENCIAS DE LA SALUD
Centro Realizador: HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BUESA
Título: ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS (GENOBOX)

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Estado de Resolución Provisional de Concesión: CONCEDIDO

ACEPTA RESULTADO RESOL. PROV. DE CONC.

PRESUPUESTO CONCEDIDO PROVISIONAL

	1ª ANUALIDAD	2ª ANUALIDAD	3ª ANUALIDAD	TOTAL
BIENES/OTR	11.455,00	7.638,00	6.364,00	25.455,00
PERSONAL	0,00	0,00	0,00	0,00
VIAJES	1.500,00	790,00	790,00	3.000,00
SUBTOTALES	12.955,00	8.386,00	7.154,00	28.495,00
Coste (incl. 21,00 %)	2.721,55	1.761,00	1.492,94	5.975,55
TOTALES	15.676,55	10.147,00	8.607,94	34.430,55

PERSONAL CONCEDIDO PROVISIONAL CON CARGO AL PROYECTO

Personal con Cargo	Concedido Provisional
Título superior	0
Título medio	0
Técnico FP	0

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre	Apellido 1	Apellido 2	Título	Dest.
AURORA	LAZARO	ALMARZA	Colaborador	COMPARTIDA
MARIA GLORIA	BUENO	LOZANO	IP	UNICA
JESUS	FLETA	ZARAGOZANO	Colaborador	COMPARTIDA
OLGA	BUENO	LOZANO	Colaborador	COMPARTIDA
BEATRIZ	TRISACI	BENEDI	Colaborador	COMPARTIDA
ESTHER	GONZALEZ	GL	Colaborador	COMPARTIDA
GONZALO	HERRAIZ	GASTEL	Colaborador	UNICA
MARTA	ARQUEO	NAVAZ	Colaborador	COMPARTIDA

Anexo 2. Pertenencia del doctorando al equipo investigador de GENOBOX



Pedro C. Marijuán, Director de Investigación del
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

CERTIFICA que,

D. Gonzalo Herráiz Gastesi, Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, forma parte del equipo de investigación del proyecto **Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos**, cuyo investigador principal es **María Gloria Bueno Lozano**, código de expediente **PI11/01425**, financiado entre el **01/01/2012** y el **31/12/2014** por Resolución de **15** de diciembre de **2011** del Director del Instituto de Salud Carlos III por la que se aprueba la relación definitiva de resultados del subprograma de proyectos de investigación en salud, correspondiente a la convocatoria 2011 de concesión de ayudas de la acción estratégica de salud, regulada por Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III de **11** de febrero de **2011** (BOE núm. 45) y Orden **SCO/523/2008**, de **27** de febrero (BOE núm. 52) de bases reguladoras.

Zaragoza, a **14** de noviembre de **2013**

Pedro C. Marijuán

Anexo 3. Información para participantes del grupo casos

Documento de información para participantes (CASOS) de ≥ 12 años.**SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.”**

En el siguiente documento se informa sobre el proyecto de investigación en el que te proponemos que participes. Es importante que entiendas en qué consiste el estudio ya que tu colaboración ha de ser totalmente voluntaria. Si no quieres, nadie te va a obligar a participar. Se trata de una investigación sobre el papel que la Obesidad en la infancia y adolescencia desempeña sobre la Presión Arterial y la función del corazón. Las pruebas del estudio son una extracción de sangre, valoración de la composición corporal, monitorización ambulatoria de la presión arterial y una ecografía del corazón. Estas pruebas no son invasivas y no suponen ningún riesgo para la salud inmediata ni a largo plazo. Únicamente existe la molestia de la extracción de sangre y la disponibilidad de cierto tiempo. En total tendrás que acudir al Hospital Clínico Lozano Blesa en 3 ocasiones y una al Edificio Cervantes (C/ Corona de Aragón 42), acomodando las citas a tus necesidades.

A continuación se explican en qué consisten las pruebas del estudio:

1) Exploración física: se trata de una exploración física completa similar a la de las Revisiones rutinarias con tu médico o pediatra. Se valorará tu desarrollo puberal, peso, talla y se tomarán medidas del perímetro de tu cintura. Se realizará en la consulta de tu médico en el Centro de Salud o bien en la Consulta de Endocrinología.

2) Analítica de sangre:

Extracción de sangre por personal cualificado del Hospital Clínico. No supone ningún riesgo salvo la molestia del pinchazo. Se analizarán algunos de los parámetros clínicos más importantes como glucosa, lípidos séricos y hormonas relacionadas con el balance energético. Nos gustaría obtener tu permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre marcadores inflamatorios y la obesidad.

3) Estudio de la composición corporal:

Es un procedimiento similar a la valoración de la densidad ósea con técnicas que emplean una mínima radiación. La exposición a la radiación mediante esta prueba es equivalente a la exposición en nuestro entorno natural durante 3 horas, por lo que el riesgo adicional de contraer cáncer debido al examen es insignificante. Esta es la única prueba que no se realiza en el Hospital Clínico sino en el Edificio Cervantes.

4) Ecografía del corazón:

Consiste en la obtención de una imagen del corazón mediante una técnica de ultrasonidos. No emite radiación. Es una técnica segura y sin riesgos.

5) Monitorización ambulatoria de la de presión arterial (MAPA):

Se trata de una técnica que valora la presión arterial durante 24 horas de manera ambulatoria. Consiste en la colocación en el brazo de un manguito de presión arterial que va acoplado a un pequeño aparato, de tamaño algo inferior a un teléfono móvil. Permanecerás durante 24 horas con el aparato puesto. Durante este tiempo deberás realizar tus actividades cotidianas. El manguito del aparato se hinchará 3 o 4 veces por hora durante el día y 2 o 3 veces por hora durante la noche, midiendo cada vez la tensión arterial. El inflado repetido del manguito durante las 24 horas, puede provocar ligeras molestias propias de notar cierta presión en el brazo.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

Toda la información obtenida será confidencial. El acceso, exclusivamente por los investigadores, a tus datos clínicos y personales, sólo será posible con tu consentimiento expreso y revocable (*Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/02 de autonomía del paciente*). Para garantizar una plena intimidad, la información se codificará de manera que se te asignará un código que garantizará tu anonimato. Además, tendrás pleno acceso a conocer los resultados de la investigación. En el caso de que en tu estudio se detecten resultados anormales se te

comunicará y asesorará al respecto. La participación en el presente estudio es voluntaria y en cualquier momento está contemplada la posibilidad de que abandones el estudio sin que esto tenga repercusiones sobre tu atención sanitaria.

Si después de leídas estas instrucciones tienes alguna duda, debes plantearlas antes de acceder a la realización de estas pruebas. Si deseas ponerte en contacto con los responsables del proyecto, nuestros datos son:

Gonzalo Herráiz y Gloria Bueno:

Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica.

Teléfono 976556400/976765702. Extensión: 164008

Versión 4 14/3/12

Documento de información para participantes (CONTROLES) de ≥ 12 años.

SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.”

En el siguiente documento se informa sobre el proyecto de investigación en el que te proponemos que participes. Es importante que entiendas en qué consiste el estudio ya que tu colaboración ha de ser totalmente voluntaria. Si no quieres, nadie te va a obligar a participar. Se trata de una investigación sobre el papel que la Obesidad en la infancia y adolescencia desempeña sobre la Presión Arterial y la función del corazón. Las pruebas del estudio son una extracción de sangre, valoración de la composición corporal, monitorización ambulatoria de la presión arterial y una ecografía del corazón. Estas pruebas no son invasivas y no suponen ningún riesgo para la salud inmediata ni a largo plazo. Únicamente existe la molestia de la extracción de sangre y la disponibilidad de cierto tiempo. En total tendrás que acudir al Hospital Clínico Lozano Blesa en 3 ocasiones y una al Edificio Cervantes (C/ Corona de Aragón 42), acomodando las citas a tus necesidades.

A continuación se explican en qué consisten las pruebas del estudio:

1) Exploración física: se trata de una exploración física completa similar a la de las Revisiones rutinarias con tu médico o pediatra. Se valorará tu desarrollo puberal, peso, talla y se tomarán medidas del perímetro de tu cintura. Se realizará en la consulta de tu médico en el Centro de Salud o bien en la Consulta de Endocrinología.

2) Analítica de sangre:

Extracción de sangre por personal cualificado del Hospital Clínico. No supone ningún riesgo salvo la molestia del pinchazo. Se analizarán algunos de los parámetros clínicos más importantes como glucosa, lípidos séricos y hormonas relacionadas con el balance energético. Nos gustaría obtener tu permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre marcadores inflamatorios y la obesidad.

3) Estudio de la composición corporal:

Es un procedimiento similar a la valoración de la densidad ósea con técnicas que emplean una mínima radiación. La exposición a la radiación mediante esta prueba es equivalente a la exposición en nuestro entorno natural durante 3 horas, por lo que el riesgo adicional de contraer cáncer debido al examen es insignificante. Esta es la única prueba que no se realiza en el Hospital Clínico sino en el Edificio Cervantes.

4) Ecografía del corazón:

Consiste en la obtención de una imagen del corazón mediante una técnica de ultrasonidos. No emite radiación. Es una técnica segura y sin riesgos.

5) Monitorización ambulatoria de la de presión arterial (MAPA):

Se trata de una técnica que valora la presión arterial durante 24 horas de manera ambulatoria. Consiste en la colocación en el brazo de un manguito de presión arterial que va acoplado a un pequeño aparato, de tamaño algo inferior a un teléfono móvil. Permanecerás durante 24 horas con el aparato puesto. Durante este tiempo deberás realizar tus actividades cotidianas. El manguito del aparato se hinchará 3 o 4 veces por hora durante el día y 2 o 3 veces por hora durante la noche, midiendo cada vez la tensión arterial. El inflado repetido del manguito durante las 24 horas, puede provocar ligeras molestias propias de notar cierta presión en el brazo.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

Toda la información obtenida será confidencial. El acceso, exclusivamente por los investigadores, a tus datos clínicos y personales, sólo será posible con tu consentimiento expreso y revocable (*Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/02 de autonomía del paciente*). Para garantizar una plena intimidad, la información se codificará de manera que se te asignará un código que garantizará tu anonimato. Además, tendrás pleno acceso a conocer los resultados de la investigación. En el caso de que en tu estudio se detecten resultados anormales se te comunicará y asesorará al respecto. La participación en el presente estudio es voluntaria

y en cualquier momento está contemplada la posibilidad de que abandones el estudio sin que esto tenga repercusiones sobre tu atención sanitaria.

Si después de leídas estas instrucciones tienes alguna duda, debes plantearlas antes de acceder a la realización de estas pruebas. Si deseas ponerte en contacto con los responsables del proyecto, nuestros datos son:

Gonzalo Herráiz y Gloria Bueno:

Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica.

Teléfono 976556400/976765702. Extensión: 164008

Versión 4 14/3/12

Anexo 3.2 Consentimiento informado para participantes casos ≥ 12 años

Hoja de Consentimiento informado para participantes (CASOS) de ≥ 12 años.
--

PROYECTO: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la decisión de mi participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....
.....

Doy mi consentimiento para la posible realización de análisis bioquímicos con la misma finalidad descrita en el estudio

Firma del participante:

Fecha:

.....
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al participante mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

Anexo 3.3.Consentimiento informado para participantes controles ≥12 años

Hoja de Consentimiento informado para participantes (CONTROLES) ≥12 años.

PROYECTO: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la decisión de mi participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:
.....

Doy mi consentimiento para la posible realización de análisis bioquímicos con la misma finalidad descrita en el estudio

Firma del participante:

Fecha:
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al participante mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

Anexo 3.4. Información para tutores de participantes del grupo casos

Documento de información para el TUTOR del participante CASOS***SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.”***

En el siguiente documento se informa sobre el proyecto de investigación en el que proponemos que su hijo sea incluido. Se trata de una investigación sobre el papel que la Obesidad en la infancia y adolescencia desempeña sobre la Presión Arterial y la función del corazón. Para ello es necesario valorar tanto a niños con peso normal como a niños con exceso de peso. Las pruebas del estudio son una extracción de sangre, valoración de la composición corporal, monitorización ambulatoria de la presión arterial y una ecografía del corazón. Estas pruebas no son invasivas y no suponen ningún riesgo para la salud inmediata ni a largo plazo de su hijo. Únicamente existe la molestia de la extracción de sangre y la disponibilidad de cierto tiempo. En total tendrá que acudir al Hospital Clínico Lozano Blesa en 3 ocasiones y una al Edificio Cervantes (C/ Corona de Aragón 42), acomodando las citas a sus necesidades.

A continuación se explican en qué consisten las pruebas del estudio:

1) Exploración física: se trata de una exploración física completa similar a la de las Revisiones rutinarias con su médico o pediatra. Se valorará su desarrollo puberal, peso, talla y se tomarán medidas del perímetro de su cintura. Se realizará en la consulta de su médico en el Centro de Salud o bien en la Consulta de Endocrinología.

2) Analítica de sangre:

Extracción de sangre por personal cualificado del Hospital Clínico. No supone ningún riesgo salvo la molestia del pinchazo. Se analizarán algunos de los parámetros clínicos más importantes como glucosa, lípidos séricos y hormonas relacionadas con el balance energético. Nos gustaría obtener su permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre marcadores inflamatorios y la obesidad.

3) Estudio de la composición corporal:

Es un procedimiento similar a la valoración de la densidad ósea con técnicas que emplean una mínima radiación. La exposición a la radiación mediante esta prueba es equivalente a la exposición en nuestro entorno natural durante 3 horas, por lo que el riesgo adicional de contraer cáncer debido al examen es insignificante. Esta es la única prueba que no se realiza en el Hospital Clínico sino en el Edificio Cervantes.

4) Ecografía del corazón:

Consiste en la obtención de una imagen del corazón mediante una técnica de ultrasonidos. No emite radiación. Es una técnica segura y sin riesgos.

5) Monitorización ambulatoria de la de presión arterial (MAPA):

Se trata de una técnica que valora la presión arterial durante 24 horas de manera ambulatoria. Consiste en la colocación en el brazo de un manguito de presión arterial que va acoplado a un pequeño aparato, de tamaño algo inferior a un teléfono móvil. El niño permanecerá durante 24 horas con el aparato puesto. Durante este tiempo deberá realizar sus actividades cotidianas. El manguito del aparato se hinchará 3 o 4 veces por hora durante el día y 2 o 3 veces por hora durante la noche, midiendo cada vez la tensión arterial. El inflado repetido del manguito durante las 24 horas puede provocar ligeras molestias, propias de notar cierta presión en el brazo.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

Toda la información obtenida será confidencial. El acceso, exclusivamente por los investigadores, a los datos clínicos y personales del individuo, sólo será posible con su consentimiento expreso y revocable (*Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/02 de autonomía del paciente*). Para garantizar una plena intimidad, la información se codificará de manera que a su hijo se le asignará un código que garantizará su anonimato.

Además, tendrá pleno acceso a conocer los resultados de la investigación. En el caso de que en el estudio se detecten resultados anormales se le comunicará a su médico y asesorará al respecto. La participación en el presente estudio es voluntaria y en cualquier momento está contemplada la posibilidad de que abandone el estudio sin que

esto tenga repercusiones sobre la atención sanitaria del participante. Si después de leídas estas instrucciones tiene alguna duda, debe plantearlas antes de acceder a la realización de estas pruebas. Si desea ponerse en contacto con los responsables del proyecto, nuestros datos son:

Gonzalo Herráiz y Gloria Bueno:

Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica.

Teléfono 976556400/976765702. Extensión: 164008

Versión 4 14 / 3/1/12

Documento de información para el TUTOR del participante CONTROLES

SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.”

En el siguiente documento se informa sobre el proyecto de investigación en el que proponemos que su hijo sea incluido. Se trata de una investigación sobre el papel que la Obesidad en la infancia y adolescencia desempeña sobre la Presión Arterial y la función del corazón. Para ello es necesario valorar tanto a niños con peso normal como a niños con exceso de peso. Las pruebas del estudio son una extracción de sangre, valoración de la composición corporal, monitorización ambulatoria de la presión arterial y una ecografía del corazón. Estas pruebas no son invasivas y no suponen ningún riesgo para la salud inmediata ni a largo plazo de su hijo. Únicamente existe la molestia de la extracción de sangre y la disponibilidad de cierto tiempo. En total tendrá que acudir al Hospital Clínico Lozano Blesa en 3 ocasiones y una al Edificio Cervantes (C/ Corona de Aragón 42), acomodando las citas a sus necesidades.

A continuación se explican en qué consisten las pruebas del estudio:

1) Exploración física: se trata de una exploración física completa similar a la de las Revisiones rutinarias con su médico o pediatra. Se valorará su desarrollo puberal, peso, talla y se tomarán medidas del perímetro de su cintura. Se realizará en la consulta de su médico en el Centro de Salud o bien en la Consulta de Endocrinología.

2) Analítica de sangre:

Extracción de sangre por personal cualificado del Hospital Clínico. No supone ningún riesgo salvo la molestia del pinchazo. Se analizarán algunos de los parámetros clínicos más importantes como glucosa, lípidos séricos y hormonas relacionadas con el balance energético. Nos gustaría obtener su permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre marcadores inflamatorios y la obesidad.

3) Estudio de la composición corporal:

Es un procedimiento similar a la valoración de la densidad ósea con técnicas que emplean una mínima radiación. La exposición a la radiación mediante esta prueba es equivalente a la exposición en nuestro entorno natural durante 3 horas, por lo que el riesgo adicional de contraer cáncer debido al examen es insignificante. Esta es la única prueba que no se realiza en el Hospital Clínico sino en el Edificio Cervantes.

4) Ecografía del corazón:

Consiste en la obtención de una imagen del corazón mediante una técnica de ultrasonidos. No emite radiación. Es una técnica segura y sin riesgos.

5) Monitorización ambulatoria de la de presión arterial (MAPA):

Se trata de una técnica que valora la presión arterial durante 24 horas de manera ambulatoria. Consiste en la colocación en el brazo de un manguito de presión arterial que va acoplado a un pequeño aparato, de tamaño algo inferior a un teléfono móvil. El niño permanecerá durante 24 horas con el aparato puesto. Durante este tiempo deberá realizar sus actividades cotidianas. El manguito del aparato se hinchará 3 o 4 veces por hora durante el día y 2 o 3 veces por hora durante la noche, midiendo cada vez la tensión arterial. El inflado repetido del manguito durante las 24 horas puede provocar ligeras molestias, propias de notar cierta presión en el brazo.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

Toda la información obtenida será confidencial. El acceso, exclusivamente por los investigadores, a los datos clínicos y personales del individuo, sólo será posible con su consentimiento expreso y revocable (*Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/02 de autonomía del paciente*). Para garantizar una plena intimidad, la información se codificará de manera que a su hijo se le asignará un código que garantizará su anonimato.

Además, tendrá pleno acceso a conocer los resultados de la investigación. En el caso de que en el estudio se detecten resultados anormales se le comunicará a su médico y

asesorará al respecto. La participación en el presente estudio es voluntaria y en cualquier momento está contemplada la posibilidad de que abandone el estudio sin que esto tenga repercusiones sobre la atención sanitaria del participante. Si después de leídas estas instrucciones tiene alguna duda, debe plantearlas antes de acceder a la realización de estas pruebas. Si desea ponerse en contacto con los responsables del proyecto, nuestros datos son:

Gonzalo Herráiz y Gloria Bueno:

Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica.

Teléfono 976556400/976765702. Extensión: 164008

Versión 4 14 / 3/1/12

Anexo 3.6. Consentimiento informado para tutores de participantes casos

Consentimiento informado para el TUTOR de niños que participan como CASOS

PROYECTO: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Yo, (nombre y apellidos) como tutor legal de(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la decisión de la participación de mi tutelado es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que mi tutelado participe en el estudio.

Doy mi conformidad para que sus datos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del tutor:

Fecha:

.....

Doy mi consentimiento para la posible realización de análisis bioquímicos con la misma finalidad descrita en el estudio

Firma del tutor:

Fecha:

.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al tutor del participante mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

Anexo 3.7 Consentimiento informado para tutores de participantes controles

Consentimiento informado para el TUTOR de niños que participan como controles

PROYECTO: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

Yo, (nombre y apellidos) como tutor legal de(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la decisión de la participación de mi tutelado es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que mi tutelado participe en el estudio.

Doy mi conformidad para que sus datos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del tutor:

Fecha:

.....
.....

Doy mi consentimiento para la posible realización de análisis bioquímicos con la misma finalidad descrita en el estudio

Firma del tutor:

Fecha:

.....
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al tutor del participante mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....
.....

ANEXO 4. Dictamen favorable del CEIC Aragón (CEICA)

 GOBIERNO DE ARAGON Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia	Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica C.P. - C.I. PELL/0993 11 de abril de 2012
/CEIC Aragón (CEICA)	
Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)	
CERTIFICA	
Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 11/04/2012, Acta Nº 07/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:	
Título: Monitorización ambulatoria de presión arterial, parámetros metabólicos, antropométricos y ecocardiográficos en niños y adolescentes obesos.	
Versión Protocolo: 14 marzo 2012 Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado CASOS de ≥ 12 años Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado CASOS de ≥ 12 años Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado para los Tutores (casos) Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado para los Tutores (controles)	V4, de 14/03/2012 V4, de 14/03/2012 V4, de 14/03/2012 V4, de 14/03/2012 V4, de 14/03/2012
1º. Considera que	
<ul style="list-style-type: none"> - El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente. - Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. - Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio. - El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos. - La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio. 	
2º. Por lo que este CEIC emite un DICTAMEN FAVORABLE .	
3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:	
Gonzalo Herráz Gastesi, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	
Lo que firmo en Zaragoza, a 11 de abril de 2012	
Fdo:	 Dña. María González Hínjos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)
Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón Avda Gómez Laguna 25 - Zaragoza - 50006 - Zaragoza - España Tel. 976 71 48 57 - Fax. 976 71 93 54 - Correo electrónico: mgonzalez@ceic@aragob.es	
Página 1 de 1	

Anexo 4.1. Validación de la decisión del CEICA

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 11 de abril de 2012, correspondiente al Acta nº 07/2012, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Manna Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Ángela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lalana Álvarez; Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Bello; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Mónica Torrijos Tejada; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 11 de abril de 2012


Firmado: María González Hinjos



Anexo 5. Aprobación del proyecto por parte del HCU “Lozano Blesa”



Zaragoza a 4 de abril de 2012

A LA ATENCIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

A la vista del proyecto de investigación “Monitorización de presión arterial, parámetros metabólicos, antropométricos y ecocardiográficos en niños y adolescentes obesos”, presentado por Gonzalo Herráiz Gastesi, MIR-III de Pediatría en este Hospital, expreso la aceptación por parte de los servicios implicados en colaborar con el proyecto, así como la conformidad de esta Dirección Médica relativa al acceso a los datos de las Historias Clínicas de los de pacientes obesos con sospecha de factores de riesgo asociados a hipertensión arterial en edad infantil y juvenil. Igualmente, cuenta con el beneplácito para realizar en niños controlados en esta área de salud, aun sin criterios de obesidad, las pruebas complementarias pertinentes (MAPA, Ecocardiografía y pruebas analíticas), así como para acceder a los datos de las Historias Clínicas para que así se pueda efectuar el estudio comparativo.

Atentamente,

Eda. Rosario Cabezudo Vallés
Directora del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

Anexo 6. Diario del paciente para la monitorización ambulatoria de la MAPA

•Para su realización, el día que se le cite, deberá dirigirse al edificio de **consultas** del Hospital Clínico a la **2ª planta**, en la Unidad de Hipertensión. Acuda vestido con ropa amplia, se le colocará el "aparato" debajo de la ropa. No es preciso que acuda en ayunas.

•El paciente permanecerá durante 24 horas con el monitor de registro de presión arterial puesto. Durante este tiempo deberá realizar sus **actividades cotidianas** con toma de medicación en su horario habitual, aunque su actividad física puede verse limitada por la necesidad de dejar el brazo en reposo cuando el "aparato" realice las tomas de presión arterial.

•En cada toma (que vienen marcadas por horas en la tabla anterior) usted podrá **anotar** si ha ocurrido algún hecho que le haya producido ansiedad, estrés, enfado o alegría, o bien un trabajo que le requiera un esfuerzo importante. Todo esto, excepto en las horas de descanso nocturno. Es importante que, en el diario, **anote y precise la hora** de tomar la medicación, de despertar, de levantarse, de la comida, la siesta, de cenar y de acostarse.

•El manguito del aparato se hinchará 3 ó 4 veces por hora durante el día y 2 ó 3 veces por hora durante el periodo nocturno, midiendo cada vez su tensión arterial, momento en que deberá estar con el **brazo relajado y quieto** para facilitar las tomas de tensión.

•Debe evitarse el conducir o manejar maquinas o herramientas peligrosas, especialmente cuando una pérdida de atención o distracción por el inflado súbito del manguito, que toma la tensión, pueda provocar un accidente.

•El inflado repetido del manguito durante las 24 horas, **puede provocar molestias e incluso lesiones en el brazo**. Si después de leídas estas instrucciones tiene alguna duda debe plantearla a su médico antes de acceder a la realización de esta prueba.

•Para retirarlo acudirá al mismo sitio donde se le colocó, entonces se comentarán con el médico las incidencias habidas.

GOBIERNO DE ARAGON
Departamento de Salud

HOJA 9 - 1

Policlínicas (2ª Planta)
Servicio de
Medicina Interna "A"
Prof. P. Cía Gómez

salud

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESIA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50000-ZARAGOZA

Nº Estudio: _____

MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRESION ARTERIAL (MAPA)

DIARIO DEL PACIENTE

D. _____

Fecha de la monitorización: ____/____/____ a las ____ h.

¡Por favor, lea atentamente las instrucciones y advertencias que figuran en la última página de este diario

HORA	LUGAR	POSICION	ACTIVIDAD	EVENTOS
08:00				
09:00				
10:00				
11:00				
12:00				
13:00				
14:00				
15:00				
16:00				
17:00				
18:00				
19:00				
20:00				
21:00				
22:00				
23:00				
24:00				

HORA	LUGAR	POSICION	ACTIVIDAD	EVENTOS
01:00				
02:00				
03:00				
04:00				
05:00				
06:00				
07:00				
08:00				
OBSERVACIONES:				
MEDICACIÓN:				
HORA COMIDA:				
HORA SIESTA (posición y duración):				
HORA DE CENA:				
HORA DE ACOSTARSE:				
HORA DE DESPERTAR:				
HORA DE LEVANTARSE:				

INSTRUCCIONES PARA SU CORRECTA REALIZACIÓN Y MANEJO

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks[Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009 [acceso 20 de octubre de 2016]. Disponible en:http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
2. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA*. 2004; 291(17): 2107-13.
3. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007; 116(13):1488-96.
4. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995; 8(7): 657-65.
5. Lauer RM, Mahoney LT, Clarke WR. Tracking of blood pressure during childhood: the Muscatine Study. *Clin Exp Hypertens A*. 1986; 8(4-5): 515-37.
6. Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens*. 2003; 21(11):2027-34.
7. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007; 119(2): 237-46.
8. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*. 1992; 136(6): 633-45.
9. Jafar TH, Islam M, Hatcher J, Hashmi S, Bux R, Khan A et al. Hypertension Research Group. Community based lifestyle intervention for blood pressure reduction in children and young adults in developing country: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2010; 340: 2641.
10. Blumenthal S, Epps RP, Heavenrich R, Lauer RM, Lieberman E, Mirkin B et al. Report of the task force on blood pressure control in children. *Pediatrics*. 1977; 59(52):797-820.
11. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987; 79(1):1-25.

12. Freedman DS, Goodman A, Contreras OA, DasMahapatra P, Srinivasan SR, Berenson GS. Secular trends in BMI and blood pressure among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2012; 130(1):159-66.
13. Chiolerio A, Bovet P, Paradis G, Paccaud F. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? *Pediatrics*. 2007; 119(3): 544-53.
14. de Moraes AC, Lacerda MB, Moreno LA, Horta BL, Carvalho HB. Prevalence of high blood pressure in 122,053 adolescents: a systematic review and meta-regression. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(27): 232.
15. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007; 298(8): 874-9.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; **289**(19): 2560-72.
17. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): 399-410.
18. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69(6): 572-8.
19. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension*. 2013; 62(2): 247-54.
20. 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. *J Hypertens*. 2006; 24(8): 1557-64.
21. Pardell H. *Epidemiología de la hipertensión*. Biblioteca básica Sehelha. Madrid: Doyma; 1999

22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349): 1903-13.
23. Zinner SH, Martin LF, Sacks F, Rosner B, Kass EH. A longitudinal study of blood pressure in childhood. *Am J Epidemiol*. 1974; 100(6): 437-42.
24. Morgenstern B. Blood pressure, hypertension, and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Am J Hypertens*. 2002; 15(2 Pt 2): 64S-66S.
25. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996; 98(4 Pt 1): 649-58.
26. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.
27. Centers for Disease Control and Prevention. 2000 CDC Growth Charts [Internet]: United States of America: National Center for Health Statistics; 2000, [actualizada en enero de 2017; acceso 12 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
28. de Man SA, André JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens*. 1991; 9(2):109-14.
29. Menghetti E, Viridis R, Strambi M, Patriarca V, Riccioni MA, Fossali E et al. Blood pressure in childhood and adolescence: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension' of the Italian Society of Pediatrics'. *J Hypertens*. 1999; 17(10): 1363-72.
30. Park MK, Menard SW, Schoolfield J. Oscillometric blood pressure standards for children. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26(5): 601-7.
31. Jackson LV, Thalange NK, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child*. 2007; 92(4): 298-303.
32. Sánchez RG, Labarthe DR, Forthofer RN, Fernández-Cruz A. National standards of blood pressure for children and adolescents in Spain: international

- comparisons. The Spanish Group for the Study of Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Youth. *Int J Epidemiol*. 1992; 21(3): 478-87.
33. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN I: objetivos, diseño y resultados del estudio piloto. *An Esp Pediatr*. 1995; 43: 5-10.
 34. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995; 43:11-17.
 35. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106(1):143-60.
 36. Luque A. HTA en niños y adolescentes. *Nefrología (Madr.)* 2000; 20 Supl 1:38-9
 37. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring blood pressure accurately: new and persistent challenges. *JAMA*. 2003; 289(8): 1027-30.
 38. Canzanella VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med*. 2001; 161(5): 729-31.
 39. Butani L, Morgenstern BZ. Morgenstern, Are pitfalls of oscillometric blood pressure measurements preventable in children? *Pediatr Nephrol*. 2003; 18(4): 313-8.
 40. Kaufmann MA, Pargger H, Drop LJ. Oscillometric blood pressure measurements by different devices are not interchangeable. *Anesth Analg*. 1996; 82(2): 377-81.
 41. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155(1): 50-3.
 42. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. Sociedad Europea de Hipertensión. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of hypertension. *An Pediatr (Barc)*. 2010; **73**(1): 51 e1-28.
 43. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the

- American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension*. 2008; 52(3): 433-51.
44. Lurbe E, Carvajal E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Redon J. Influence of concurrent obesity and low birth weight on blood pressure phenotype in youth. *Hypertension*. 2009; 53(6): 912-7.
 45. Halbach SM, Hamman R, Yonekawa K, Hanevold C. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of elevated clinic blood pressures in children. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10(5): 406-12.
 46. Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure measurements. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13(2): 133-7.
 47. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*. 2004; 144(1): 7-16.
 48. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2006; 24(9):1841-8.
 49. Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: indications and interpretations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(6): 372-82.
 50. Graves JW, Althaf MM. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(11):1640-52.
 51. Flynn, JT. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the management of hypertension in children. *Blood Press Monit*. 2000; 5(4): 211-6.
 52. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014; 63(5):1116-35.
 53. Ocón J, Ibeas J. Nocturnal rhythm of arterial pressure. *Nefrologia*. 2002; 22 Suppl 3: 27-38.
 54. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24(6): 793-801.

55. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282(6): 539-46.
56. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001; 38(4): 852-7.
57. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997; 10(11): 1201-7.
58. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F. Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res*. 2004; 55(3):492-7.
59. Díaz LN, Garin EH. Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(4): 554-8.
60. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002; 20(10): 1995-2007.
61. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997; 130(2): 178-84.
62. O'Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. Ambulatory blood pressure in schoolchildren. *Arch Dis Child*. 1999; 80(6):529-32.
63. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens*. 1994; 12(12):1417-23.
64. Varda NM, Gregoric A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in infants and toddlers. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(6): 798-802.
65. Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(10):1484-6.
66. 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.

67. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J.* 1989; 118(4): 782-95.
68. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics.* 2002; 110(1 Pt 1): 89-93.
69. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension.* 2012; 60(4): 1047-54.
70. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(10): 2180-5.
71. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2005; 147(1): 67-73.
72. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002; 347(11): 797-805.
73. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martínez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens.* 2010; 28(3): 602-7.
74. Stergiou GS, Rarra VC, Yiannes NG. Prevalence and predictors of masked hypertension detected by home blood pressure monitoring in children and adolescents: the Arsakeion School study. *Am J Hypertens.* 2009; 22(5): 520-4.
75. WHO. Overweight and obesity. [Sede Web]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006 [actualizada en junio de 2016; acceso el de 13 enero de 2017]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
76. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc).* 2007; 128(5): 84-96.
77. World Health Organization. European Ministerial Conference on counteracting obesity [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007 [acceso 20 de octubre de 2016]. Disponible en
http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0006/96459/E90143.pdf

78. Rosenbaum M. Special Considerations Relative to Pediatric Obesity. Endotext (revista en internet) 2000.[acceso 21 de noviembre de 2016]. Disponible en: www.endotext.org
79. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001; 138(4):469-73.
80. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(3): 653-8.
81. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(1):10-6.
82. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med.* 2007; 357(4): 370-9.
83. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007; 357(23): 2329-37.
84. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2007; **357**(23): 2371-9.
85. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992; 327(19):1350-5.
86. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004 [acceso 20 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf.
87. WHO. European Charter on counteracting obesity. Ministerial Conference on Counteracting Obesity, held in Istanbul, Turkey on 15-17 November 2006. [acceso el 21 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/obesity>.
88. Commission of the European communities. White paper on A Strategy for Europe on Nutrition, Overweight and Obesity related health issues Brussels, 30.5.2007.
89. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, Villar Villalba C. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica.* 2007; 81(5): 443-9.

90. Comité de nutrición de la asociación española de pediatría. Guía sobre obesidad infantil para profesionales sanitarios de atención primaria. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 [acceso el 1 de octubre de 2016]. Disponible en: http://enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/193/Guia_obesidad_infantil%20para%20Profesionales_sanitarios%20de%20AP.pdf
91. Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, Puertollano MA, Nova E, Wärnberg J, Veiga OL et al. EVASYON Study Group. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. BMC Public Health. 2009; 9: 414.
92. Estudio AVENA [sede Web]. Disponible en: <http://www.ubiqwindow.es/>
93. Krebs NF, Jacobson MS. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics. 2003; 112(2): 424-30.
94. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI. Committee on Prevention of Obesity in Children and Youth. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. J Am Diet Assoc. 2005; 105(1): 131-8.
95. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics. 2007; 120 Suppl 4: p. S193-228.
96. Colomer Revuelta, J. Prevención de la obesidad infantil. Recomendaciones PrevInfad / PAPPS. [actualizada en agosto 2016; acceso el 10 de octubre de 2016]. Disponible en <http://www.pap.es/files/1116-434-pdf/447.pdf>.
97. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? Int J Pediatr Obes. 2010; 5(6): 458-60.
98. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; WHO; 2000 [acceso 20 de octubre de 2016]. Disponible: http://www.who.int/nutrition/publications/preventing_managing_cov.pdf
99. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. J Pediatr. 1998; 132(2): 191-3.
100. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. Am J Clin Nutr. 1999; 70(1): 173S-5S.

101. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244):1240-3.
102. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007; **335**(7612): 194.
103. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012; **7**(4): 284-94.
104. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C. WHO Multicentre Growth Reference Study Group..Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012; **15**(9): 1603-10.
105. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000; **314**: 1-27.
106. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I et al. Curvas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao: Fundación Orbeago:1988..
107. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A et al. Curvas y Tablas de Crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago, 2004.
108. Carrascosa A, Fernandez JM, Ferrandez A, Lopez-Siguero JP, Lopez D, Sanchez E, Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. [acceso el 1 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>.
109. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantoyjuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantoyjuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/25.
110. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)* 2008; **68**(6): 552-69.

111. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2005; 116(1): e125-44.
112. Garcia M, R.I., Caldera J, Mulas-Granados C, Maroto R, Plaza M, et al El reto de la obesidad infantil. La necesidad de una acción colectiva. Editado por la fundación IDEAS. 2011.
113. Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med*. 2014; 12: 17.
114. worldobesity.org [sede Web]. Inglaterra. [consultada en enero 2017] Disponible en: <http://www.worldobesity.org>.
115. Paidós´ 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. 1a ed. Madrid:Graficas Jogamar;1985.
116. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995; 43:11-17.
117. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(19):725-32.
118. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66(5): 371-6.
119. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.
120. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998; 102(3): E29.
121. Jones DW. Body weight and blood pressure. Effects of weight reduction on hypertension. *Am J Hypertens*. 1996; 9(8): 50s-54s.
122. Macedo ME, Trigueiros D, de Freitas F. Prevalence of high blood pressure in children and adolescents. Influence of obesity. *Rev Port Cardiol*. 1997; 16(1): 27-30, 7-8.

123. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999; 103(6 Pt 1): 1175-82.
124. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999; 135(4): 451-7.
125. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002; 40(4): 441-7.
126. Shi Y, de Groh M, Morrison H. Increasing blood pressure and its associated factors in Canadian children and adolescents from the Canadian Health Measures Survey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 388.
127. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(6): 640-4, 644 e1.
128. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(10): 1007-19.
129. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(5): 926-31.
130. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(6): 1093-100.
131. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Valle M et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab*. 2011. 58(4): 343-50.
132. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369(9579): 2059-61.
133. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(8):821-7.
134. Tapia Ceballos L, López Sigüero JP, Jurado Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(4):352-61.

135. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996; 334(6):374-81.
136. Cruz ML, Bergman RN, Goran MI. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(9):1631-6.
137. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet.* 2003; 362(9388): 951-7.
138. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(2):183-91.
139. Yeste D, Carrascosa A. Obesity-related metabolic disorders in childhood and adolescence. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(2):135 e1-9.
140. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 8.
141. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M et al. A Continuous Metabolic Syndrome Score Is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(2-3): 72-9.
142. Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 1983; 1: 335-59.
143. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008; **29**(24): 2959-71.
144. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; **352**(16):1685-95.
145. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860-7.
146. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2): 461S-465S.
147. Murdolo G, Smith U. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16 Suppl 1: S35-8.

148. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014; 37(4): 1337-53.
149. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(2): 456S-460S.
150. Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev*. 2010; 11(2): 118-26.
151. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917): 868-74.
152. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338(23): 1650-6.
153. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003; 142(4): 368-72.
154. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1793-801.
155. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013; 2013:139239.
156. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 804-10.
157. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34.
158. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2007; 38(6): 1774-9.
159. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111(7): 932-9.
160. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091): 87-91.

161. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006; 116(6): 1494-505.
162. Raitakari OT, Porkka KV, Räsänen L, Rönnemaa T, Viikari JS. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47(10):1085-93.
163. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1994; 154(16): 1842-7.
164. Tanner JM, Whitehouse RH. Whitehouse, Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51(3): 170-9.
165. Sarria A, Rodriguez G, Exploración del estado nutricional. En *Nutrición en pediatría*. Madrid: Ergon; 2007. p. 27-42.
166. Belsha CW, Wells TG, Bowe Rice H, Neville WA, Berry PL. Accuracy of the SpaceLabs 90207 ambulatory blood pressure monitor in children and adolescents. *Blood Press Monit*. 1996; 1(2): 127-133.
167. American Diabetes Association. Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1: S86-93.
168. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-9.
169. Dalmau J, Ferrer B. Dislipemias. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*. Madrid: Ergon; 2010. p. 359-363.
170. Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Cañete MD, Hoyos R, Maldonado J, Bueno G et al. Evaluation of differential effects of metformin treatment in obese children according to pubertal stage and genetic variations: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1): 323.
171. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012; 10(2): 486-9.
172. Marras AR, Bassareo PP, Mercurio G. Pediatric hypertension in Sardinia: prevalence, regional distribution, risk factors. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010; 11(2):142-7.

173. Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: the Muscatine Study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124(2): 195-206.
174. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr.* 2007; 150(1):12-17 e2.
175. Hvidt KN, Olsen MH, Holm JC, Ibsen H. Obese children and adolescents have elevated nighttime blood pressure independent of insulin resistance and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2014; 27(11):1408-15.
176. Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr.* 2003; 15(4):370-8.
177. Nehal US, Ingelfinger JR. Pediatric hypertension: recent literature. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14(2):189-96.
178. Ruiz Pons M, García Nieto V, García MG, García Mérida M, Valenzuela Hdez C, Aguirre-Jaime A. Reduced nocturnal systolic blood pressure dip in obese children. *Nefrologia.* 2008; 28(5): 517-24.
179. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr.* 2002; 140(6): 660-6.
180. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, et al. Curvas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao: Fundación Orbegozo; 1988.
181. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr.* 1998; 132(2):211-22.
182. 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.
183. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Ambulatory blood pressure in prehypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(8):1361-7.
184. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A et al. ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361(17):1639-50.
185. Tekin N, Ersoy B, Coskun S, Tekin G, Polat M. Ambulatory blood pressure parameters in office normotensive obese and non-obese children: relationship with insulin resistance and atherosclerotic markers. *Med Princ Pract.* 2014; 23(2):154-9.

186. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010; 28(10): p. 2036-45.
187. Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Warady BA et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012; 60(1): 43-50.
188. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57(1): 3-10.
189. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81(2): 528-36.
190. Seeman T, Palyzová D, Dusek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr*. 2005; 147(3): 366-71.
191. Shikha D, Singla M, Walia R, Potter N, Umpaichitra V, Mercado A. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Lean, Obese and Diabetic Children and Adolescents. *Cardiorenal Med*. 2015; 5(3):183-90.
192. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1): 1098-103.
193. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(9): 901-4.
194. Bharti B, Mehta A, Malhi P. Sleep problems in children: a guide for primary care physicians. *Indian J Pediatr*. 2003; 80(6): 492-8.
195. Bastida-Pozuelo MF, Sánchez-Ortuño MM. Preliminary analysis of the concurrent validity of the Spanish translation of the BEARS sleep screening tool for children. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2016; 23(8): 513-520.
196. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000; 283(14): 1829-36.

197. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006. 130(4):1009-17.
198. Westerståhl M, Hedvall Kallerman P, Hagman E, Ek AE, Rössner SM, Marcus C. Nocturnal blood pressure non-dipping is prevalent in severely obese, prepubertal and early pubertal children. *Acta Paediatr*. 2014; 103(2): 225-30.
199. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1991; 9(8): S39-41.
200. Kim YK, Kim HU, Song JY. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure load in obese children. *Korean Circ J*. 2009; 39(11): 482-7.
201. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006; 8(3): 199-204.
202. Gustavsen PH, Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2003; 17(12): 811-7.
203. Lande MB, Meagher CC, Fisher SG, Belani P, Wang H, Rashid M. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. *J Pediatr*. 2008; 153(1): 50-4.
204. 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.
205. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr*. 2007; 150(5): 491-7.
206. Litwin M, Niemirska A, Ruzicka M, Feber J. White coat hypertension in children: not rare and not benign? *J Am Soc Hypertens*. 2009; 3(6): 416-23.
207. 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 Pt 1): 855-60.
208. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr*. 2000; 137(4): 493-7.
209. Rosner B, Prineas RJ, Loggie JM, Daniels SR. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr*. 1993; 123(6): 871-86.

210. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(8):1151-5.
211. Kouidi E, Fahadidou-Tsiligioglou A, Tassoulas E, Deligiannis A, Coats A. White coat hypertension detected during screening of male adolescent athletes. *Am J Hypertens*. 1999; 12(2 Pt 1): 223-6.
212. Steinhorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Agustsdottir IM, Palsson R, Edvardsson VO. Prevalence of hypertension in 9- to 10-year-old Icelandic school children. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(10): 774-9.
213. Suláková T, Janda J, Cerná J, Janstová V, Suláková A, Slaný J et al. Arterial HTN in children with T1DM--frequent and not easy to diagnose. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(7): 441-8.
214. Verberk WJ, Kessels AG, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008; 21(9):969-75.
215. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19(6): 651-4.
216. Török K, Pálfi A, Szelényi Z, Molnár D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(6): 429-35.
217. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(8):1545-51.
218. Lubrano R, Travasso E, Raggi C, Guido G, Masciangelo R, Elli M. Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(4): 823-31.
219. 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.
220. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111(5):697-716.
221. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(1): 137-44.

222. Mitsnefes MM, Pierce C, Flynn J, Samuels J, Dionne J, Furth S et al. CKiD study group. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(1):163-6.
223. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010; 122(16):1604-11.
224. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(5):1499S-1505S.
225. Matthaai S, Stumvoll M, Kellner M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000; 21(6): 585-618.
226. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Marcovecchio, Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 Suppl 1: S67-74.
227. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15 Suppl 1: 487-92.
228. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation.* 1999; 99(11): 1471-6.
229. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics.* 2004; 114(6):1569-73.
230. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005; 61(2): 381-8.
231. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* 2003; 10(3): 311-23.
232. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999; 48(10): 2039-44.
233. Yeste D, Gussinye M, Carrascosa A. Prevalencia de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Acta Pediatr Esp.* 2004; 62:377.

234. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115(4): e500-3.
235. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Childhood obesity. Recommendations of the Nutrition Committee of the Spanish Association of Pediatrics. Part II. Diagnosis. Comorbidities. Treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(3): 294-304.
236. Velloso LA, Folli F, Perego L, Saad MJ. The multi-faceted cross-talk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22(2):98-107.
237. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med*. 2006; 18(5): 969-74.
238. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care*. 2001; 24(8):1359-64.
239. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1999; 150(7): 667-74.
240. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(10): 1265-71.
241. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993; 125(4): 1154-8.
242. López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mechanisms of hypertension in obesity. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27(2): 211-9.
243. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension*. 2002; 39(2 Pt 2): 486-90.
244. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002; 39(2 Pt 2): 496-501.

245. Yilmaz MT, Arioglu E, Korugan U, Satman I, Buyukdevrim S, Biyal F. Obesity in Istanbul: results from outpatient clinic records over a period of 10 years. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990; 10 Suppl 1: S49-60.
246. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004; 5 Suppl 1: 4-104.
247. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350(23):2362-74.
248. Zhang CX, Tse LA, Deng XQ, Jiang ZQ. Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children: a comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion. *Eur J Nutr.* 2008; 47(5): 244-50.
249. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(4): 293-9.
250. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(1):15-26.
251. Oram JF, Yokoyama S. Yokoyama. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res.* 1996; 37(12):2473-91.
252. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006; 259(5): 481-92.
253. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006; 259(5): 437-46.
254. Enríquez L, Matas P. Lipoprotein (a): physiopathology and clinical and therapeutic considerations. *Med Clin (Barc).* 2001; 116(19): 746-9.
255. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millan J et al. Documento de Consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2003; 15:196-233.
256. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(1): 8-13.

257. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10): 4602-6.
258. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(9): 1347-55.
259. Kobashi C, Asamizu S, Ishiki M, Iwata M, Usui I, Yamazaki K et al. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. *J Inflamm (Lond).* 2009; 6: 25.
260. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of Pro-Angiogenic versus Anti-Angiogenic Factors. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0126190.
261. Głowińska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek.* 2003; 56(3-4): 109-16.
262. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res.* 2004; 95(9): 858-66.
263. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(12):1796-808.
264. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(5): 367-77.
265. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112(12):1821-30.
266. Surmi BK, Hasty AH. Hasty, Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol.* 2008; 3(5): 545-556.
267. Litwin M, Michałkiewicz J, Niemirska A, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A et al. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(9): 1711-8.
268. Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine.* 2004; 23(2-3): 177-82.

269. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Obesity, inflammation and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(2):113-23.
270. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(2): 255-61.
271. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4569-74.
272. Obuchowicz A, Książewska M, Zmudzińska-Kitczak J, Urban K, Gonciarz-Majda A. Concentrations of tumour necrosis factor-alpha and its soluble receptors in the serum of teenagers with atherosclerosis risk factors: obesity or obesity combined with hypertension. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 27(11-12): 1209-12.
273. Ostrow V, Wu S, Aguilar A, Bonner R Jr, Suarez E, De Luca F. Association between oxidative stress and masked hypertension in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2011; 158(4): 628-633 e1.
274. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31(3): 576-82.
275. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon SY et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(1): 23-9.
276. Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. 2005; 3:180-3.
277. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(4): 696-9.
278. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1060-8.

279. Iessì MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbón G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997; 46(5): 860-7.
280. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(11): 1357-64.
281. Giltay EJ, Elbers JM, Gooren LJ, Emeis JJ, Kooistra T, Asscheman H et al. Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI-1 levels in young, nonobese men and women: modulation by cross-sex hormone administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(11):1716-22.
282. González M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llompart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(10): 1141-5.
283. DeLoach S, Huan Y, Keith SW, Martínez Cantarín MP, Falkner B. Relationship of blood pressure and obesity with inflammatory cytokines among African Americans. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011; 5(3):149-57.
284. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007; 17(8): 275-83.
285. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001; 50(10): 2199-202.
286. Yannakouli M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4):1730-6.
287. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(4): 331-5.
288. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, Zou DJ. Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med*. 2003; 20(10): 828-31.
289. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002; 10(1):1-5.

290. Fehmann HC, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res.* 2002; 34(11-12): 671-3.
291. Shadid S, Stehouwer CD, Jensen MD. Diet/Exercise versus pioglitazone: effects of insulin sensitization with decreasing or increasing fat mass on adipokines and inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3418-25.
292. Li M, Fiset A, Zhao XY, Deng JY, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33(4): 424-39.
293. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM. Relationship between resistin and aPAI-1 levels with insulin resistance in Saudi children. *Pediatr Int.* 2010; 52(4): 551-6.
294. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res.* 2009; 71(2): 65-74.
295. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillén L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(5):757-61.
296. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(10): 2450-7.
297. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.* 2005; 13(10): 1764-71.
298. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prosková J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147(1): 63-9.
299. 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.
300. Fang C, Lei J, Zhou SX, Zhang YL, Yuan GY, Wang JF. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(4): 646-9.

301. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8): 3025-32.
302. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221(2): 286-9.
303. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Block, Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006; 444(7121): 875-80.
304. Hernandez-Morante JJ, Milagro FI, Lujan JA, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M. Insulin effect on adipose tissue (AT) adiponectin expression is regulated by the insulin resistance status of the patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(3): 412-7.
305. Rumińska M, Majcher A, Pyrzak B, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Brzewski M, Demkow U. Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 878: 39-47.
306. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; 43(6):1318-23.
307. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension.* 2003; 42(3):231-4.
308. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, Dimartino-Nardi JR, Flynn JT. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res.* 2009; 65(6): 691-5.
309. 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; 26(2): 257-64.
310. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(1):1-4.
311. Matsuo Y, Hashizume T, Shioji S, Akasaka T. Metabolic syndrome is strongly associated with chronic subclinical inflammation in patients achieving optimal low-density lipoprotein-cholesterol levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Circ J.* 2008; 72(12):2046-50.

312. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr.* 2007; 96(8): 1214-9.
313. Wärnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR et al. AVENA Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3): 505-12.
314. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(1):159-66.
315. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(11): 2541-6.
316. Syrenicz A, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A, Dawid G, Walczak M. Relation of low-grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(4):459-64.
317. Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(8):1323-8.
318. Noronha JA, Medeiros CC, Cardoso Ada S, Gonzaga NC, Ramos AT, Ramos AL. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2013; 31(3):331-7.
319. van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11(11): 2899-937.
320. Lau D, Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2006; 111(1):16-26.
321. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science.* 2002; 296(5577): 2391-4.
322. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2004; 110(9):1134-9.

323. Zur B, Look M, Holdenrieder S, Stoffel-Wagner B. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(19-20):1891-2.
324. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, Andrade-Fernandes CM, Caetano Russi CV, Bosco AA et al. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem*. 2012; 45(6): 412-5.
325. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(2): 159-65.
326. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84(2): 168-73.
327. Pignatelli P, Loffredo L, Martino F, Catasca E, Carnevale R, Zanoni C et al. Myeloperoxidase overexpression in children with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 205(1): 239-43.
328. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007; **191**(1): 98-106.
329. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes Care*. 2012; 35(11): 2373-6.
330. Liu YC, Chung CJ, Shiue HS, Cheng YY, Huang SR, Su CT et al. Genetic polymorphisms of myeloperoxidase and their effect on hypertension. *Blood Press*. 2013; 22(5): 282-9.
331. Fang J, Ma L, Zhang S, Fang Y, Su P, Ma H. Association of myeloperoxidase gene variation with carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Mol Med Rep*. 2013; 7(1): 313-7.
332. Gómez-Fernández P, Eady Alonso M, Ruiz A, Conde Lozano MR, Sánchez-Margalet V, Almaraz Jiménez M. Biomarkers of vascular inflammation and subclinical atherosclerosis in the metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123(10): 361-3.
333. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6): 3145-52.

334. Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156(4): 497-502.
335. Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care.* 2007; 30(8): 2091-7.
336. Martos R, Valle M, Morales RM, Cañete R, Gascón F, Urbano MM. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metabolism.* 2009; 58(8):1153-60.
337. Głowińska-Olszewska B, Tołwińska J, Urban M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(10):1125-36.
338. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288(16): 2015-22.
339. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 337(4):230-6.
340. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism.* 2006; 55(1): 72-7.
341. Brasileiro RS, Escrivão MA, Taddei JA, D'Almeida V, Ancona-Lopez F, Carvalhaes JT. Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp.* 2005; 20(5): 313-9.