



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

PhD Thesis

**ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN CIRCADIANA DE PRESIÓN ARTERIAL
EN LA PATOLOGÍA ADQUIRIDA DE LA AORTA:
IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y PRONÓSTICAS**

ANALYSIS OF THE CIRCADIAN BLOOD PRESSURE RHYTHM
IN ACQUIRED DISEASES OF THE AORTA:
DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPLICATIONS

Autor / Author:

D^a. María Teresa González López

Dirigida por / Directed by:

D. Pedro Javier Aranda Granados

D. Pedro Aranda Lara

D. Domingo Hernández Marrero

Universidad de Málaga (España) – University of Málaga (Spain)

Facultad de Medicina – Faculty of Medicine

Departamento de Medicina y Dermatología – Department of Medicine and Dermatology

2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: María Teresa González López
EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.
FACULTAD DE MEDICINA. Departamento de Medicina.

D. Pedro Javier Aranda Granados, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional Universitario de Málaga, Profesor Honorario del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

D. Pedro Aranda Lara, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección de Nefrología y Director de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Hospital Regional Universitario de Málaga.

D. Domingo Hernández Marrero, Doctor en Medicina y Cirugía, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología del Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifican que:

El presente trabajo titulado: “ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN CIRCADIANA DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA PATOLOGÍA ADQUIRIDA DE LA AORTA: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y PRONÓSTICAS”, presentado por D^a. María Teresa González López, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad de Málaga.

Y para que conste a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Málaga, a 16 de Marzo del año 2015.



Dr. D. Pedro Javier Aranda Granados



Dr. D. Pedro Aranda Lara



Dr. D. Domingo Hernández Marrero

... Un aneurisma es más o menos una interrupción total o parcial de la cohesión en algún punto de las vellosidades contráctiles que conforman la textura de las arterias ... por cuya causa surge un tumor pulsátil en la arteria o una emanación violenta de sangre arterial.

Pero dado que el debilitamiento de la cohesión de estas fibras puede producirse de muchas maneras, yo considero que para garantizar una mayor claridad al respecto, debemos dividir este tipo de enfermedad en sus diferentes clases, y subdividir las después ...

Giovanni Maria Lancisi.

De Aneurysmatibus, 1745

Agradecimientos

Acknowledgements



Al Dr. Pedro Aranda Lara, por la propuesta de esta investigación hace ya más de cinco años, por su infinita paciencia y por todo el tiempo y esfuerzo empleado hasta hacer posible que saliera a la luz en forma de Tesis Doctoral.

Al **Dr. Pedro J. Aranda Granados** y al **Dr. Domingo Hernández Marrero**, porque no hubiera sido posible realizar esta Tesis sin la codirección de ambos durante este largo período.

A **D. Francisco Javier Barón López**, Profesor Titular de la Unidad Docente de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Málaga, por orientarme cada vez que ha sido necesario en los aspectos estadísticos fundamentales para el inicio y desarrollo de esta Tesis.

A **D^a. Goya del Campo**, Enfermera de Nefrología (Unidad de Agudos e Hipertensión Arterial) del Hospital Regional Universitario de Málaga, por enseñarme los conocimientos básicos acerca de la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas, que han sido imprescindibles para el correcto desarrollo de esta investigación.

A **D^a. Francisca Zaura** y **D^a. Ana María López**, Administrativas del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional Universitario de Málaga en el período de tiempo en el que tuvo lugar el desarrollo de esta Tesis, por facilitarme el acceso a tantas historias clínicas durante todos esos años.

Al **Departamento de Cirugía Cardiotorácica** (*Cardiothoracic Surgery Department*) de *Harefield Hospital* (Harefield, Middlesex, Reino Unido), por haber colaborado en actividades de aprendizaje relacionadas con esta Tesis durante mi estancia.

A **todos y cada uno de los pacientes**, por la colaboración demostrada durante la realización de las diversas pruebas diagnósticas a las que han sido sometidos y que han constituido el pilar fundamental de esta Tesis.

A todos los que han sido y a los que siguen siendo **mis maestros**.

A los mejores maestros: **mis padres**, por apoyarme en cada decisión durante este largo viaje que es la vida y haberme ayudado a conseguir esta apasionante y privilegiada profesión.

Índice

Index

1. RESUMEN – Abstract	21-27
2. RACIONAL. IMPORTANCIA DEL TEMA – Importance of issue	31-34
3. REVISIÓN – Review	
3.1. Patología adquirida de la aorta: conceptos generales.	
3.1.1. Recuerdo histórico	37-38
3.1.2. Definición y clasificación	39-43
3.2. Aspectos epidemiológicos y etiología.	
3.2.1. Aneurismas de aorta	43-45
3.2.2. Disección de aorta	46-47
3.3. Formas de presentación clínica y métodos diagnósticos.	
3.3.1. Aneurismas de aorta: sintomatología	47-48
3.3.2. Disección de aorta: sintomatología	48
3.3.3. Métodos diagnósticos	48-49
3.4. Principios terapéuticos de los aneurismas de aorta.	
3.4.1. Tratamiento médico	49-50
3.4.2. Indicaciones de tratamiento quirúrgico y/o endovascular.	
Diámetros y velocidad de expansión	50-51
3.4.3. Tratamiento quirúrgico y técnicas endovasculares	51-52
3.5. Principios terapéuticos de la disección aórtica.	
3.5.1. Tratamiento médico	52-53
3.5.2. Tratamiento quirúrgico y técnicas endovasculares	53
3.6. Aspectos de interés en el seguimiento	54-55
3.7. Interacciones de la hipertensión arterial con las enfermedades adquiridas de la aorta. Consideraciones fisiopatológicas básicas.	
3.7.1. Conceptos generales	55
3.7.2. Eje renina-angiotensina-aldosterona	56
3.7.3. Circuitos neurológicos. Sistema nervioso autónomo	56
3.7.4. Disfunción endotelial y otros factores	56-57
3.8. Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA): consideraciones generales.	
3.8.1. Recuerdo histórico	57-58
3.8.2. Métodos y monitores de MAPA	58-59
3.8.3. Validez de los sistemas de monitorización	59-60

3.8.4. Indicaciones	60
3.8.5. Ventajas y limitaciones	60-61
3.9. Parámetros de medida de la presión arterial en la MAPA: cómo leerla.	
3.9.1. Perfil circadiano (variabilidad circadiana)	61-63
3.9.2. Variabilidad intrínseca	63-64
3.9.3. Elevación matutina de la presión arterial	64
3.9.4. Carga sistólica y diastólica	64
3.9.5. Valores medios de presión arterial y frecuencia cardíaca	65
3.10. Valor pronóstico de la MAPA en complicaciones cardiovasculares.....	65-66
3.11. MAPA y patología adquirida de la aorta: revisión del tema	66-67
4. OBJETIVOS – Objectives	71-72
5. MATERIAL Y MÉTODOS – Patients and methods	
5.1. Descripción del estudio.	
5.1.1. Ámbito	75
5.1.2. Población	75
5.1.3. Diseño	75-77
5.1.4. Infraestructura	77
5.1.5. Fuentes de información	77
5.1.6. Protocolo del estudio	77-78
5.2. Pacientes. Criterios de selección.	
5.2.1. Pacientes con enfermedad adquirida de la aorta:	
muestra poblacional	79-80
5.2.2. Grupo control: muestra poblacional	80-81
5.3. Material para la MAPA.	
5.3.1. Características del monitor	82-83
5.3.2. Características del sistema de administración de informes	83-84
5.4. Métodos de monitorización y obtención de datos de presión arterial.	
5.4.1. Inicio de la MAPA. Requisitos necesarios	84-86
5.4.2. Códigos de eventos	86
5.4.3. Transferencia de datos. Criterios de calidad del registro	86-88
5.5. Evaluación de los datos obtenidos en la MAPA	88-89

5.6. Seguimiento de las enfermedades adquiridas de la aorta.	
Evaluación clínica y radiológica	90-91
5.7. Variables del estudio	91-94
5.8. Definiciones	94-99
5.9. Análisis estadístico.	
5.9.1. Tamaño muestral	99-100
5.9.2. Análisis descriptivo y comparativo.	
Análisis bivariante	100
5.9.3. Cálculo de tasas	100
5.9.4. Análisis de supervivencia (<i>survival analysis</i>)	100
5.9.5. Análisis multivariante	101

6. RESULTADOS – Results

6.1. Población del estudio.	
6.1.1. Características demográficas y clínicas basales	105-107
6.1.2. Características de la patología de la aorta	108-110
6.1.3. Características globales de la presión arterial	
a través de la evaluación por MAPA.....	110-118
6.2. Resultados del análisis comparativo de los parámetros de presión arterial.	
6.2.1. Grupos nosológicos: aneurismas y disecciones	119-121
6.2.2. Grupos de localización anatómica: torácica y abdominal	121-122
6.2.3. Grupos según la presencia de HTA:	
hipertensos y normotensos	122-123
6.2.4. Grupos nosológicos y presencia de HTA	
como factor de riesgo	123-124
6.2.5. Grupos de localización anatómica y presencia de HTA	
como factor de riesgo	125-126
6.3. Resultados del estudio de casos y controles.	
6.3.1. Características antropométricas y clínicas	127-129
6.3.2. Resultados de los parámetros de PA evaluados por MAPA:	
análisis caso-control	129-131
6.4. Resultados del estudio prospectivo observacional (de seguimiento)	
sobre el curso evolutivo de la patología de la aorta.	
6.4.1. Cálculo de tasas. Progresión	132-135

6.4.2. Análisis univariante de supervivencia (<i>survival analysis</i>)	135-136
6.4.3. Análisis bivariante de parámetros de PA por grupos de progresión	136-141
6.4.4. Análisis estratificado por grupos de progresión	141-146
7. DISCUSIÓN – Discussion	
7.1. Análisis descriptivo transversal.	
7.1.1. Características basales de la población	149-152
7.1.2. Características globales de presión arterial	152-155
7.2. Análisis comparativo.	
7.2.1. Parámetros de presión arterial: grupos nosológicos, localización anatómica y presencia de HTA	155-157
7.3. Análisis caso-control.	
7.3.1. Características basales	158
7.3.2. Parámetros de presión arterial en casos y controles	159-160
7.4. Análisis del estudio de seguimiento.	
7.4.1. Características generales del estudio de progresión	160-162
7.4.2. Parámetros de presión arterial entre los grupos de progresión: análisis e implicaciones	162-163
7.4.3. Parámetros de presión arterial entre los grupos de progresión: implicaciones del análisis estratificado	164-166
7.5. Reflexión final	166-168
8. CONCLUSIONES – Conclusions	171-172
9. BIBLIOGRAFÍA – References	175-184
10. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS – Figures and tables	187-190
11. GLOSARIO DE ABREVIATURAS – Acronyms	193-194
12. ANEXO – Appendix	
12.1. Tablas y figuras	197-199
12.2. Publicaciones relacionadas	200-208

SUMMARY

INTRODUCTION. IMPORTANCE OF ISSUE

1. General concepts of the acquired diseases of the aorta	213-215
2. Circadian pattern of blood pressure: general considerations	216-218
3. ABPM and cardiovascular complications: prognostic implications	218-219
4. ABPM and acquired diseases of the aorta	219-221

OBJECTIVES	225-226
-------------------------	---------

PATIENTS AND METHODS

1. Population	229
2. Studies: types	229-230
3. 24-hour ABPM	230-231
4. Clinical variables	231-233
5. Definition of BP components	233-234
6. Statistical analysis	235

RESULTS

1. Population.	
1.1. Demographic features	239-240
1.2. Features of the acquired diseases of the aorta	240
1.3. General BP features evaluated by ABPM	241-245
2. Results of the comparative analysis of the circadian BP parameters.	
2.1. Nosologic groups: aneurysms and dissections	246-247
2.2. Groups based on the presence of HT as risk factor	247
3. Case-control study: results.	
3.1. Clinical and anthropometric features	248
3.2. Results of the circadian BP parameters	249-250
4. Prospective study: results.	
4.1. Progression	251-252
4.2. Univariant survival analysis	252
4.3. Bivariant analysis of the BP parameters: progression groups	252-253

4.4. Stratified analysis: progression groups253-254

DISCUSSION

1. Descriptive cross-sectional study.

 1.1. Baseline characteristics of the population257-258

 1.2. General BP characteristics258-259

2. Comparative analysis259-261

3. Case-control analysis.

 3.1. Baseline characteristics261-262

 3.2. BP parameters in cases and controls262-263

4. Analysis of the follow-up study.

 4.1. General characteristics263

 4.2. BP parameters in the progression groups: implications263-264

 4.3. BP parameters in the progression groups: implications
 from the multivariate analysis264-265

5. Final consideration266-267

CONCLUSIONS271-272

REFERENCES275-278

FIGURES AND TABLES281-282

Resumen

Abstract

Introducción y objetivos

Los aneurismas y disecciones de aorta son entidades relativamente frecuentes que precisan un estricto control de su factor de riesgo más prevalente: la hipertensión arterial (HTA), la cual acelera el proceso degenerativo normal de las capas de la aorta. Aunque la presión arterial (PA) es una variable biológica dinámica durante el ciclo día/noche, hasta la fecha no existen datos respecto a posibles anomalías de su ritmo circadiano fisiológico en estos pacientes, siendo la disminución de los niveles medios de PA la base general del tratamiento. A lo largo de esta Tesis se evalúan las características de los parámetros que informan del comportamiento circadiano de PA en este contexto así como sus implicaciones.

Material y métodos

Un total de 138 pacientes con patología adquirida de la aorta en seguimiento en nuestro Centro fueron incluidos, así como un grupo control (n = 100) extraído del registro de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del mismo Centro, de acuerdo a los criterios de selección establecidos. Se realizó monitorización ambulatoria de PA (MAPA) de 24 horas en una ocasión a cada paciente (incluyendo un segundo registro en aquellos en los que se detectó progresión significativa de la enfermedad de la aorta). Se recogieron variables demográficas, clínicas (factores de riesgo y parámetros analíticos), de PA (valores medios y de variabilidad circadiana, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión) y radiológicas (características basales y de progresión de la patología de la aorta; se definieron los criterios de tratamiento quirúrgico/endovascular), con un tiempo medio de seguimiento de 41 +/- 7 meses. Se realizaron los siguientes estudios paralelos (2009-2013): descriptivo transversal, comparativo, caso-control y prospectivo observacional. Se analizaron los datos mediante SPSS® v. 21 para Macintosh OS X 10.9.3, empleándose el test chi-cuadrado, T-Student/U Mann-Whitney, regresión lineal simple y cálculo de odds-ratio (OR). Se empleó el método de Kaplan-Meier en el análisis de supervivencia y la regresión logística binaria y múltiple en el análisis multivariante. Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Resultados

Los pacientes (edad media 67 +/- 14 años) presentaron un perfil de riesgo cardiovascular elevado, con prevalencia de HTA del 84.06% (n = 116). El 74.6% (n = 103) presentaba aneurismas y el 25.4% (n = 35) disecciones aórticas. Los antagonistas

del receptor de la angiotensina fueron el grupo antihipertensivo más empleado (53.4%). Para el grupo de hipertensos (n = 116), el grado óptimo de control de PA diurno fue del 76.1% y durante el período nocturno del 49.7%. De forma global, en el 86.2% se detectó un patrón circadiano anómalo y valores de carga sistólica nocturna alterados en un 41.5%. La prevalencia global de patrones circadianos anómalos fue superior en pacientes con aneurismas (88.9% vs 77.6%, $p < 0.023$). El patrón tipo *riser* (44.4% vs 25.9%, $p < 0.009$) y una excesiva elevación de la PA matutina (22.8% vs 4.6%, $p < 0.003$) fue más prevalente en disecciones. Unos valores superiores de carga sistólica nocturna (31.7 +/- 15.5 vs 25.4 +/- 9.2, $p < 0.047$) y de 24 horas (22.4 +/- 9.9 vs 15.5 +/- 8.5, $p < 0.044$) junto con la prevalencia mayor de elevación en la PA matutina (15.52% vs 9.02%, $p < 0.041$) también fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes hipertensos, con independencia del grupo nosológico de la patología de la aorta. Para un perfil de riesgo superponible, el grado de control nocturno en el grupo de casos fue significativamente menor que en los controles (45% vs 77%, $p < 0.011$), junto con una superioridad en las anomalías del patrón circadiano (82.6% vs 46%, $p < 0.004$) así como en los valores de carga sistólica (36.5 +/- 14.1 vs 8.4 +/- 5.3, $p < 0.001$) y variabilidad diastólica (8.73 +/- 2.8 vs 3.9 +/- 2, $p < 0.04$) nocturnas en los casos (OR de 4.4, 8.1 y 4.2 respectivamente, intervalo de confianza (IC) 95%). La incidencia acumulada de progresión de la patología de la aorta fue del 33.3% (n = 46) con una mortalidad del 1.45% en el seguimiento. El perfil circadiano anómalo (89.13% vs 73.91%, $p < 0.008$) y los valores anómalos de carga sistólica nocturna (41.5 +/- 9.2 vs 29.4 +/- 13.7, $p < 0.04$) fueron significativamente superiores en el grupo de progresión. El riesgo relativo de progresión fue de 2.5 (IC 95%) para los hipertensos y 9.4 en los que la HTA presentaba mal control, elevándose hasta 12.1 en aquellos con carga sistólica anómala. En el análisis multivariante, la presencia de un perfil circadiano alterado y una carga sistólica nocturna anómala constituyeron los dos factores asociados al grupo de progresión.

Conclusiones

El patrón circadiano anómalo (tipo *non-dipper* y *riser*) y la alteración de la carga sistólica nocturna son anomalías de variabilidad circadiana de PA presentes de forma constante en pacientes con patología adquirida de la aorta, comparativamente superiores respecto a la población control así como en aquellos que presentan progresión de la enfermedad. Todo ello refleja el nivel de tensión global de la aorta incluso durante el

período nocturno, pudiendo relacionarse con la fisiopatología de base. Un óptimo control no sólo de las cifras tensionales, sino del ritmo circadiano de PA basado en la cronobiología y optimizando el tratamiento antihipertensivo en función de los parámetros de PA evaluados por MAPA puede contribuir a un mejor abordaje y control de estas enfermedades, minimizando el riesgo de complicaciones derivadas.

Palabras clave: hipertensión, aorta, aneurisma, disección, presión arterial, monitorización ambulatoria de presión arterial, dipper, non-dipper, perfil circadiano.

Introduction

Aortic aneurysms and dissections are relatively common conditions which require strict monitoring of their most predominant risk factor: hypertension (HT), which accelerates the normal degenerative process of the aortic wall layers. Although blood pressure (BP) is a dynamic biological variable during the diurnal/nocturnal cycle, as yet no data are available on the possible abnormalities of its normal circadian rhythm in these patients, as the standard treatment is based on reducing mean BP levels. This Thesis aims to evaluate the characteristics as well as the implications of the parameters informing the circadian component of BP in this context.

Patients and methods

The study included a total of 138 patients with acquired diseases of the aorta at follow-up in our Hospital and a control group (n = 100) taken from the registry of the Hypertension and Vascular Risk Unit in the same Center, in accordance with the established selection criteria. Twenty-four hour ambulatory BP monitoring (ABPM) was carried out once for each patient, and a second recording was performed for those in whom significant aortic disease progression was detected. Demographic, clinical (risk factors and laboratory test parameters), BP (mean and circadian variability values, in accordance with the criteria of the European Society of Hypertension) and radiological variables (baseline and aortic disease progression characteristics; surgical/endovascular treatment criteria) were collected, with a mean follow-up time of 41 +/- 7 months. The following parallel studies were conducted (2009-2013): descriptive cross-sectional, comparative, case-control and prospective observational. The data were analysed using SPSS® Statistics v. 21 for Macintosh OS X 10.9.3, with the chi-square test, Student's *t* test, Mann-Whitney U test, simple linear regression and odds-ratio (OR) calculation. The Kaplan-Meier method was used in the analysis of survival and binary and multiple logistic regression in the multivariate analysis. A value for $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

The patients (mean age 67 +/- 14 years) showed a high-risk cardiovascular profile, with an incidence of HT of 84.06% (n = 116). Of these, 74.6% (n = 103) presented with aneurysms and 25.4% (n = 35) aortic dissections. Angiotensin II receptor blockers were the antihypertensive treatment group most commonly used (53.4%). For the

hypertensive patient group (n = 116), the optimum diurnal and nocturnal BP control levels were 76.1% and 49.7%, respectively. Globally, an abnormal circadian pattern was detected in 86.2%, and abnormal nocturnal systolic load values were detected in 41.5%. The overall incidence of abnormal circadian patterns was greater in patients with aneurysms (88.9% vs 77.6%, $p < 0.023$). The riser pattern (44.4% vs 25.9%, $p < 0.009$) and an excessive elevation of morning BP (22.8% vs 4.6%, $p < 0.003$) were more common in aortic dissections. Higher nocturnal systolic load values (31.7 +/- 15.5 vs 25.4 +/- 9.2, $p < 0.047$) and 24-hour values (22.4 +/- 9.9 vs 15.5 +/- 8.5, $p < 0.044$), together with the greater incidence of morning BP elevation (15.52% vs 9.02%, $p < 0.041$), were also significantly higher in the hypertensive patients group, irrespective of the aortic disease group. For a comparable risk profile, the degree of nocturnal control in the cases group was significantly lower than in the controls (45% vs 77%, $p < 0.011$) and showed a higher rate of abnormalities in the circadian pattern (82.6% vs 46%, $p < 0.004$) as well as in the systolic load values (36.5 +/- 14.1 vs 8.4 +/- 5.3, $p < 0.001$) and nocturnal diastolic variability values (8.73 +/- 2.8 vs 3.9 +/- 2, $p < 0.04$) in the cases (OR 4.4, 8.1 and 4.2 respectively, confidence interval (CI) 95%). The accumulated incidence of aortic disease progression was 33.3% (n = 46) with a mortality rate of 1.45% at follow-up. The abnormal circadian profile (89.13% vs 73.91%, $p < 0.008$) and the abnormal nocturnal systolic load values (41.5 +/- 9.2 vs 29.4 +/- 13.7, $p < 0.04$) were significantly higher in the progression group. The relative risk of progression was 2.5 (CI 95%) for the hypertensive patients and 9.4 in those with poorly controlled HT, rising to 12.1 in those with abnormal systolic loads. In the multivariate analysis, the presence of an abnormal circadian profile and an abnormal nocturnal systolic load made up the two factors associated with the progression group.

Conclusions

The abnormal circadian pattern (non-dipper and riser types) and the abnormal values of nocturnal systolic load are circadian anomalies of BP which are present continuously in patients with acquired diseases of the aorta and are comparatively higher compared to the control population and those who display disease progression. All this reflects the overall pressure level of the aorta including during the nocturnal period, which may be related to the baseline pathophysiology. An optimum control, not only of BP values but also of BP circadian rhythm based on chronobiology and optimising the antihypertensive treatment according to the BP parameters evaluated by ABPM, can

contribute to a better approach and control of these diseases, minimising the risk of complications arising from them.

Key words: hypertension, aorta, aneurysm, dissection, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, dipper, non-dipper, circadian pattern.

Racional.

Importancia del tema

Importance of issue

Las enfermedades adquiridas de la aorta, entre las que se incluyen los aneurismas y disecciones, son entidades relativamente frecuentes en la población general y debido a su prevalencia y elevada morbi-mortalidad cuando se presentan de forma aguda constituyen un problema importante desde el punto de vista de la atención sanitaria.

Del conjunto de estas enfermedades, que pueden abarcar cualquier localización anatómica de la aorta (ya sea aorta ascendente, cayado, aorta torácica descendente o abdominal), los aneurismas de aorta abdominal (AAA) constituyen el tipo más frecuente y tienen gran tendencia a la rotura, con una incidencia estimada de 3.5/1.000 personas al año y un claro predominio en varones a partir de los 50 años, calculándose una prevalencia de AAA asintomáticos del 3-10% en esta población ⁽¹⁾. De forma global, la disección aguda de aorta puede ser considerada el evento catastrófico más frecuente que afecta a este vaso y suele ser un acontecimiento letal, con una prevalencia estimada de 0.5-3/100.000 habitantes por año, pudiendo en ocasiones originarse sobre un aneurisma preexistente ⁽²⁾.

Por todas estas razones, los aneurismas y disecciones aórticas son patologías de especial interés tanto para los cirujanos cardiovasculares como para el resto de profesionales sanitarios, cuyo objetivo primordial radica en disminuir la mortalidad asociada a través del diagnóstico precoz, seguimiento y tratamiento médico, junto con la actuación quirúrgica electiva en un amplio número de casos.

Son múltiples los factores etiológicos implicados en estas enfermedades, tales como determinados síndromes hereditarios (Marfan, Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos) o algunos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión arterial (HTA), tabaquismo o hipercolesterolemia, condicionando todos ellos el proceso subyacente común a esta patología: la degeneración de la pared aórtica.

Hasta la fecha, la HTA ha demostrado ser el factor de riesgo con mayor prevalencia en estos pacientes, siendo múltiples los mecanismos a través de los cuales actúa acelerando el proceso degenerativo normal de las capas de la aorta, y con afectación predominante de aquellos segmentos aórticos sometidos a mayores fluctuaciones de presión y por tanto, al incremento de las fuerzas de cizallamiento.

La HTA provoca estas alteraciones en la estructura vascular como consecuencia de la presión arterial (PA) mantenida elevada, además de tener también un papel relevante la

activación del eje renina-angiotensina, junto con un desbalance de las sustancias vasoactivas y disfunción endotelial.

La prevalencia global de HTA en pacientes con aneurismas de aorta a cualquier nivel es de hasta el 85-90% en la mayoría de las series ⁽³⁾. Además, el riesgo relativo de sufrir un AAA en pacientes hipertensos asciende a 1.54 en base a los datos extraídos del Tromso Study ⁽⁴⁾, habiéndose demostrado también que la aparición de HTA desde edades medias de la vida que requiere tratamiento farmacológico para su control, incrementa significativamente el riesgo de presentar un AAA para ambos géneros.

Unas cifras similares se alcanzan en los casos de disecciones aórticas, siendo la prevalencia global de HTA de un 70-90%, estando asociada con mayor frecuencia incluso a la disección tipo III de *De Bakey* (con prevalencias del 80-85%, frente al 55-60% para los tipos I y II) ⁽⁵⁾. Además, la HTA no controlada es de vital importancia para el desarrollo de una disección aguda de aorta, presentándose la gran mayoría de ellas en el contexto de una emergencia hipertensiva que precisa establecer de forma inmediata un tratamiento hipotensor agresivo.

Debido a la estrecha relación que presenta la HTA con la patología adquirida de la aorta, es fundamental un estricto control de la PA en el seguimiento de estos pacientes, ya sea tras la detección de un aneurisma o tras haber sobrevivido a una disección aguda. Existe consenso acerca de la instauración de un tratamiento antihipertensivo de por vida en estas situaciones, siendo determinados grupos farmacológicos como los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) los que han demostrado hasta la fecha estabilizar la progresión de esta patología. En concreto, éstos últimos junto con determinados hipolipemiantes como las estatinas actúan interfiriendo en los factores fisiopatológicos implicados en los cambios estructurales de la pared aórtica ⁽⁶⁻⁷⁾.

En líneas generales, el tratamiento antihipertensivo debería disminuir los niveles de PA por debajo de 140/90 mm Hg o bien 130/80 mm Hg si existe diabetes melitus (DM) o enfermedad renal crónica asociada, según las guías 2011 de la *American Heart Association* (AHA) ⁽⁸⁾, aunque en pacientes con enfermedades de la aorta deberían mantenerse los niveles más bajos tolerables por el individuo.

En la actualidad, además de un adecuado control de la PA, el seguimiento periódico de estas enfermedades se basa en las pruebas de imagen con el fin de valorar su progresión y minimizar así tanto el riesgo de complicaciones como la mortalidad tardía.

Dado que es bien conocida la HTA como factor de riesgo para los aneurismas y disecciones aórticas, parece también razonable pensar que un individuo cuya PA permanezca elevada durante más tiempo pueda tener mayor riesgo de complicaciones respecto a otro cuya PA se eleve sólo de forma ocasional, obedeciendo al nivel de tensión global mantenida o no al que estará expuesta la aorta de forma continua. Este hecho se basa en que la PA, como cualquier otra variable fisiológica, es dinámica y presenta un comportamiento cíclico a lo largo de las 24 horas del día, condicionado por los períodos de actividad y sueño, existiendo en condiciones normales un descenso nocturno con una disminución máxima de la PA de un 10-20% respecto a los valores de PA diurnos.

La detección de este comportamiento cíclico de la PA se realiza mediante los métodos de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) durante 24 horas, permitiendo detectar las variaciones que sufre la PA a lo largo de los períodos diurno y nocturno en un individuo, así como las posibles anomalías de este ritmo circadiano.

Es conocido que la MAPA ha demostrado tener un importante valor pronóstico en cuanto a futuras complicaciones cardiovasculares secundarias a la HTA a través del análisis de los parámetros que caracterizan la variabilidad circadiana de PA, evidenciando una relación directa con el daño sobre órganos diana debido al aumento del estrés mecánico, remodelación de la pared vascular a largo plazo y aceleración del proceso aterosclerótico. Las anomalías en estas variables que definen al patrón cíclico de PA presentan una alta correlación con la hipertrofia ventricular izquierda, el grado de retinopatía, los accidentes cerebrovasculares en mayores de 70 años y la aparición precoz de microalbuminuria así como la progresión acelerada de la insuficiencia renal ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Sin embargo, la aorta no ha sido considerada aún como un “órgano diana” más de la HTA y, tras una revisión sistemática de la literatura existente, no existen estudios acerca de las características del comportamiento circadiano de la PA en pacientes con enfermedad adquirida de la aorta, así como de sus posibles alteraciones y prevalencia de las mismas. Del mismo modo, no existen datos comparativos respecto a la población general en este contexto y hasta la fecha, tampoco han sido planteadas las implicaciones que puede tener una alteración de la ritmicidad de la PA en la evolución natural de los aneurismas y disecciones aórticas.

Los métodos de MAPA de 24 horas no se emplean de forma rutinaria en estos pacientes (aún siendo una población de alto riesgo) y por lo tanto no se conocen datos acerca de su valor diagnóstico-pronóstico en este contexto. De ahí también se deduce que, en el momento actual, el tratamiento antihipertensivo no se optimiza en función de los parámetros de PA que tan sólo la MAPA es capaz de evaluar.

Por todo ello, nos planteamos la realización del presente estudio, con las hipótesis que a continuación exponemos:

1. Pensamos que puede existir una elevada prevalencia de alteraciones en los parámetros de variabilidad circadiana de PA evaluados por MAPA en los pacientes con patología adquirida de la aorta, caracterizados por:
 - Pérdida del patrón circadiano normal de PA.
 - Incremento de la variabilidad intrínseca de PA.
 - Porcentaje de carga sistólica y diastólica elevado.
 - Elevación matutina de la PA incrementada.
 - Alteración en los niveles medios de PA a lo largo de los períodos diurno y nocturno.
2. Los pacientes con diagnóstico previo de aneurismas o disecciones de aorta pueden presentar un perfil circadiano de PA diferente y una mayor prevalencia tanto de HTA como de anomalías circadianas respecto a la población sana ajustada por sexo y edad.
3. Puede existir una mayor velocidad en el crecimiento aneurismático o progresión de la disección aórtica, que incluso condicionen en determinados casos la necesidad de tratamiento quirúrgico y/o endovascular durante el seguimiento, en aquellos pacientes con perfil de PA alterado respecto a aquellos enfermos que mantienen dicho perfil sin alteraciones relevantes.

Revisión

Review

3.1. **PATOLOGÍA ADQUIRIDA DE LA AORTA: CONCEPTOS GENERALES.**

La función primordial de la aorta consiste en servir como un conducto eficaz y duradero para el flujo pulsátil de sangre. Debido a ello, este vaso debe conservar una luz no trombógena libre de obstrucciones y mantener su integridad estructural durante toda una vida de tensiones hemodinámicas cíclicas.

A continuación exponemos un breve recuerdo histórico de las primeras descripciones realizadas sobre las enfermedades adquiridas de la aorta ⁽¹¹⁾, así como su definición y clasificación en el momento actual.

3.1.1. **Recuerdo histórico.**

La pérdida de la integridad estructural de la aorta es la causa de los aneurismas y disecciones, ya sea por dilatación excesiva o desgarro de las capas arteriales respectivamente. Dichas entidades siempre han despertado un gran interés por los cirujanos de todos los tiempos, dada su complejidad y etiología incierta en muchos casos.

El conocimiento de estas enfermedades nos remonta al año 125 a. de C., en Pérgamo, lugar en el que se sitúa *Antyllus*, el cual ya se refiere a los aneurismas como dilataciones pulsátiles, describiendo el tratamiento mediante ligadura proximal y distal.

Sin embargo, no es hasta mediados del siglo XVIII cuando se publica el primer tratado de aneurismas por parte de *Giovanni María Lancisi*, siendo en esta misma época cuando aparece también la primera definición de la disección de aorta como entidad clínica, descrita por *Maunoir*.

A partir del año 1902, cabe nombrar a uno de los responsables en el desarrollo inicial del tratamiento quirúrgico de la patología de la aorta: el cirujano e investigador francés *Alexis Carrel*, en colaboración con *Charles Guthrie*, hecho que le hizo obtener el Premio Nobel en 1912.

Pocos años más tarde, en 1922, encontramos una de las primeras descripciones de *Shekelton* acerca de la obliteración de la luz falsa en una disección de aorta cicatrizada, junto con la aparición del término de “aneurisma disecante” acuñado por *Laennec*.

A lo largo del siglo XX, hubo progresivos avances desde el punto de vista quirúrgico en un intento de frenar la expansión aneurismática de la aorta con autores como *Rea*, *Shumaker*, *Gross* o *Schaffer*, aunque fue en 1951 cuando *Charles Dubost*, en París, obtiene el primer éxito con este tipo de cirugía, utilizando un acceso retroperitoneal para la reparación de un AAA, iniciándose así la era moderna de las reparaciones quirúrgicas.

A lo largo de la década de los 50 es cuando el campo de la cirugía aórtica compleja experimenta un gran avance, siendo muchos los intentos fallidos de reparación inicialmente. Los resultados exitosos se deben al grupo de Houston constituido por *Michael De Bakey*, *Denton Cooley* y *Stanley Crawford*, que desarrollaron de forma sistemática diversos tipos de intervenciones de resección y sustitución con injerto en casos de aneurismas y/o disecciones de aorta a nivel ascendente, descendente o toraco-abdominal. En 1955, *De Bakey* publica los seis primeros casos de disecciones aórticas tratadas mediante cirugía agresiva, ya junto con una descripción de los factores hemodinámicos y anatomopatológicos observados.

Aparte de la gran diversidad de técnicas quirúrgicas que han ido apareciendo a lo largo de la historia, debemos subrayar por último el reciente nacimiento de los procedimientos endovasculares (endoprótesis aórticas) en pacientes no aptos para cirugía abierta, siendo en 1980 cuando *Parodi* y sus colaboradores, en Buenos Aires, difunden por primera vez su experiencia en este campo.

Por último, es importante destacar que *Roger F. Palmer* y *Myron Wheat Jr.* introducen ya a mediados del siglo XX el tratamiento médico para estas patologías (debido a la elevada mortalidad de las técnicas quirúrgicas observada especialmente en las formas de presentación agudas), basándose en la necesidad de mantener una PA adecuada mediante el uso de fármacos hipotensores tanto durante el episodio agudo como de forma crónica, con independencia del tipo de tratamiento quirúrgico y/o endovascular asociado.

3.1.2. Definición y clasificación.

- Aneurismas de aorta.

Según los criterios de descripción actuales, un aneurisma de aorta se define como la dilatación de carácter permanente y localizado de todas las capas de la pared arterial, cuyo diámetro rebasa como mínimo en un 50% el diámetro normal esperado.

Los aneurismas de aorta pueden clasificarse de diversas maneras, según su localización, tamaño, forma y causa.

A continuación se muestran los diámetros normales de los distintos segmentos de la aorta en el adulto ⁽¹²⁻¹³⁾.

<i>Localización</i>	<i>Diámetro (cm)</i>
<i>Raíz aórtica</i>	3.50 – 3.91
<i>Ascendente</i>	2.86 – 3.73
<i>Descendente media</i>	2.39 – 2.98
<i>A nivel diafragmático</i>	2.40 – 2.69

Tabla 1. Diámetros de la aorta torácica normal en sus diferentes regiones.

<i>Localización</i>	<i>Diámetro (cm)</i>
<i>Suprarrenal</i>	1.86 – 2.27
<i>Infrarrenal</i>	1.19 – 2.39

Tabla 2. Diámetros de la aorta abdominal normal en sus diferentes regiones.

La forma del aneurisma suele describirse como fusiforme (en forma de huso; los más comunes) o sacular, aunque esta división constituye un continuo más que dos entidades distintas. El tamaño se describe según su diámetro y longitud, siendo la primera de estas variables el factor de riesgo de mayor trascendencia para su rotura.

En base a la localización anatómica, se clasifican de la siguiente forma:

1. Aorta torácica: Pueden englobar segmentos aislados de raíz aórtica, aorta ascendente, arco aórtico o torácica descendente, o bien presentar una afectación difusa de estos territorios.
2. Aorta abdominal:
 - Suprarrenal: Ascienden como mínimo por encima de una arteria renal pero terminan por debajo del diafragma.
 - Yuxtarrrenal: Afectan a la salida de los ostium de las arterias renales.
 - Infrarrenal: Comienzan por debajo de las arterias renales, pudiendo presentar o no afectación de arterias ilíacas.
3. Aorta toraco-abdominal: En este caso, la enfermedad engloba una gran parte del trayecto de la aorta y además, existe afectación de troncos viscerales. En este contexto empleamos la clasificación de *Crawford* ⁽¹⁴⁾, la cual divide los aneurismas en 4 tipos según la extensión, que se detallan en la siguiente figura.

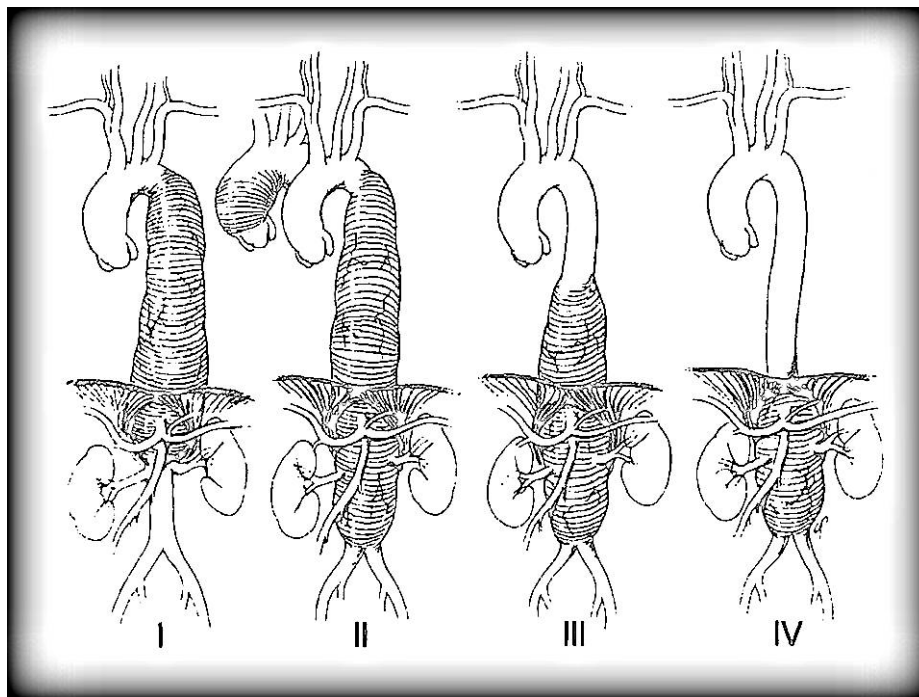


Figura 1. Clasificación de Crawford de los aneurismas toraco-abdominales (ATA).

- Tipo I: Abarca la mayor parte o la totalidad de la aorta torácica descendente y la parte alta de la aorta abdominal, sin hacerse infrarrenal.
- Tipo II: Abarca la mayor parte o la totalidad de la aorta torácica descendente y se extiende hasta la aorta infrarrenal.

- Tipo III: Afecta a la mitad distal o menos de la aorta torácica descendente y partes variables de la aorta abdominal pudiendo abarcar hasta la bifurcación.
 - Tipo IV: Afecta a una mínima parte distal de la aorta torácica descendente y la totalidad de la aorta abdominal hasta su bifurcación.
- Disección de aorta.

La lesión patognomónica de la disección de aorta consiste en un desgarro de la capa interna de dicha arteria (íntima) seguido por la afluencia de una oleada típica de sangre de forma anterógrada, provocando la separación longitudinal de las capas íntima y media de la pared aórtica a lo largo de una distancia variable. Lo habitual es que uno o más desgarros presentes en la íntima permitan la comunicación entre la luz verdadera y falsa.

En la siguiente figura se muestran los diferentes tipos en base a la extensión de la disección, según las dos clasificaciones existentes.

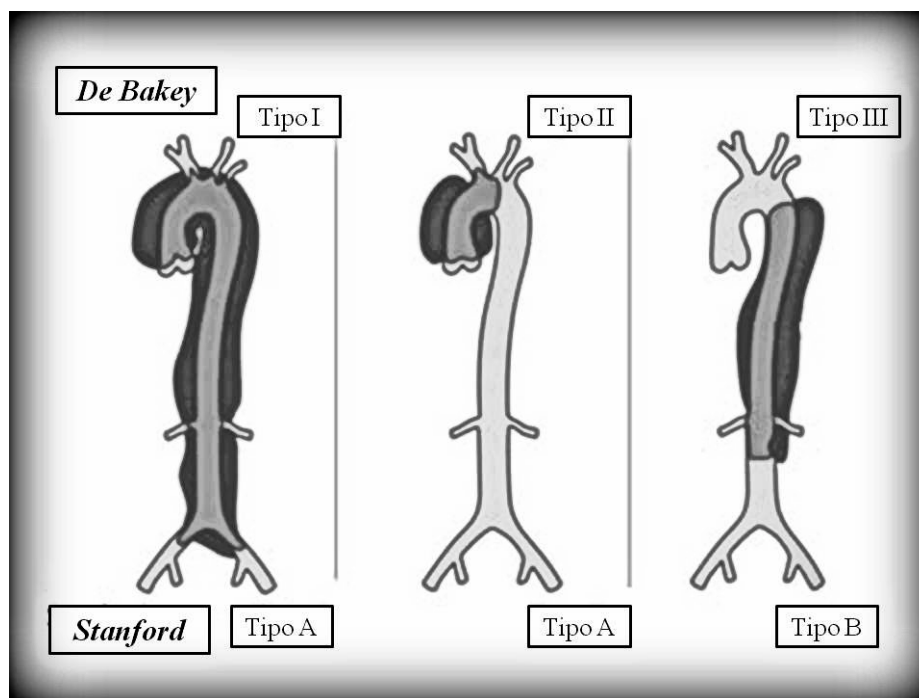


Figura 2. Clasificaciones de De Bakey y de Stanford.

La clasificación de *De Bakey* ⁽¹⁵⁾ distingue los siguientes tres tipos:

- Tipo I: Origen en aorta ascendente con extensión hacia cayado, aorta descendente y aorta abdominal a lo largo de una distancia variable.
- Tipo II: La disección se limita a la aorta ascendente.
- Tipo IIIa: Se limita a la aorta torácica descendente.
- Tipo IIIb: Afecta a la aorta torácica descendente y con una extensión variable a la aorta abdominal.

Daily y colaboradores introdujeron unos años más tarde el esquema clasificatorio de *Stanford*⁽¹⁶⁾, simplificando la división anatómica de esta manera:

- Tipo A: Todas aquellas disecciones que afectan a la aorta ascendente. Incluye los tipos I y II de *De Bakey*.
- Tipo B: Aquellas disecciones que no afectan a la aorta ascendente. Incluye los tipos IIIa y IIIb de *De Bakey*.

Aunque la disección de aorta es una entidad patológica distinta a los aneurismas, en ocasiones su presencia crónica desemboca a la formación de los mismos. Además de este hecho, una disección puede producirse sobre un aneurisma degenerativo preexistente.

- Hematomas intramurales y úlceras aórticas.

Dentro del espectro de enfermedades adquiridas de la aorta, en especial a nivel torácico, los hematomas intramurales y las úlceras aórticas merecen su mención debido a los frecuentes errores diagnósticos que generan con la disección aguda. Dichas entidades comparten un rasgo en común: la perturbación de la íntima con entrada de sangre que se propaga entre las capas de la pared aórtica. En este contexto, la HTA resulta casi universal.

Un hematoma intramural se caracteriza por la ausencia de un desgarro de entrada definible mediante pruebas de imagen, junto con la existencia de una columna semilunar de sangre coagulada presente en el espacio de separación teórico que ocuparía la luz falsa de una disección típica.

Una úlcera aórtica penetrante se define como la pérdida localizada de la continuidad de la íntima de la pared aórtica en las pruebas de imagen, aunque sin evidenciarse el

aspecto típico en forma de “media luna” de la columna de sangre de los hematomas intramurales.

Parece lógico pensar que estas dos entidades representan grados diferentes de un proceso degenerativo similar de base.

3.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLOGÍA.



continuación presentamos los aspectos epidemiológicos de interés en la patología adquirida de la aorta, así como su etiología y principales factores de riesgo descritos hasta la fecha, siendo la HTA el más prevalente de todos ellos.

3.2.1. Aneurismas de aorta.

- Epidemiología.

La incidencia es variable en función de la localización del aneurisma. En el caso de los aneurismas de aorta ascendente, se calcula una incidencia anual aproximada de 5.9/100000 habitantes, con una edad media al diagnóstico entre 59 y 69 años, siendo en los varones de 2 a 4 veces más frecuente ⁽¹²⁾.

Son sin duda los AAA los que presentan una mayor prevalencia en la población general, siendo además los que originan un mayor número de muertes por rotura. Se ha demostrado que el riesgo de muerte por rotura es 7 veces mayor respecto a los aneurismas torácicos y 2 veces mayor en comparación con la disección aórtica, siendo aproximadamente el 75% de estos fallecimientos extra-hospitalarios ⁽¹³⁾.

Los AAA son característicos en los varones de raza blanca mayores de 50 años, alcanzando su incidencia máxima a los 80 años. En las mujeres, la edad de aparición se retrasa, fijándose alrededor de los 60 años y aumentando de forma progresiva a partir de ese punto. Los estudios de tipo poblacional sitúan la incidencia anual de los AAA sintomáticos en 21/100000 habitantes, en comparación con la cifra de 6/100000 cuando se trata de aneurismas de aorta torácica (AAT) ⁽¹⁷⁾.

Respecto a los ATA, la incidencia se mantiene estable hasta la fecha y se calcula en unos 10.4 casos por cada 100000 habitantes al año. Son menos del 39% de los pacientes con ATA superiores a 6 cm de diámetro los que sobreviven más allá de 5 años ⁽¹³⁾.

En cuanto a la distribución global que siguen los aneurismas según su localización anatómica, el 65% se presentan a nivel de aorta abdominal, un 19% en aorta torácica, el 13% afectan a aorta abdominal e ilíacas y el 2% tienen una extensión toraco-abdominal, según los datos obtenidos de una de las mayores series de autopsias realizadas en pacientes con aneurismas aorto-ilíacos ⁽¹⁸⁾.

Además, es importante conocer que hasta el 13% de los pacientes con diagnóstico de un aneurisma va a presentar otro en distinta localización, bien en ese momento o en el transcurso de los años.

- Etiología y factores de riesgo.

La causa del aneurisma proporciona el sistema de clasificación con un mayor interés clínico, pues influye directamente no sólo sobre su evolución natural, sino también sobre su tratamiento.

Aunque la etiología específica de algunos aneurismas de aorta se conoce bien, la mayoría son inespecíficos en ese aspecto. Dichos aneurismas se llamaban antiguamente “ateroscleróticos” por la asociación universal de este tipo de cambios a las arterias de los pacientes ancianos. Sin embargo, en la actualidad está claro que la causa de estos aneurismas degenerativos es mucho más compleja, ya que los cambios patobiológicos que se producen en ellos son muy variados, estando implicados fenómenos de activación de mecanismos inmunitarios, inflamación crónica e incremento en la degradación de la matriz extracelular, entre otros ⁽¹⁹⁾.

La HTA es el factor de riesgo más prevalente en los pacientes con aneurismas de aorta a cualquier nivel, llegando a ser de hasta el 85-90% en la mayoría de las series ⁽³⁾. Son múltiples los mecanismos a través de los cuales actúa en la degeneración aneurismática progresiva de la pared aórtica. Además de las alteraciones que provoca en la estructura vascular como consecuencia de la PA mantenida elevada, también tiene un papel relevante la activación del eje renina-angiotensina ⁽²⁰⁾, junto con un desbalance de las sustancias vasoactivas y disfunción endotelial, lo que conduce a una aceleración del proceso degenerativo normal de las capas de la aorta.

Además, la HTA desde edades medias de la vida que requiere la instauración de tratamiento farmacológico para su control, ha demostrado incrementar significativamente el riesgo de presentar aneurismas en localizaciones abdominales para ambos géneros con el transcurso de los años ⁽⁴⁾.

Existen también otros factores etiológicos descritos en la actualidad que cobran distinta importancia según la localización anatómica. El perfil de riesgo ateroesclerótico difiere en los pacientes con AAA respecto a aquellos con AAT, lo que sugiere un mecanismo subyacente distinto en base al segmento aórtico afectado. Así pues, el sexo masculino, la edad avanzada, la hipercolesterolemia y el tabaquismo están implicados en la génesis y desarrollo de los AAA ⁽²¹⁾. Cabe destacar que el tabaco, debido a su efecto protrombótico y aterogénico, actúa como factor sinérgico en la degradación de la matriz extracelular de la pared aórtica; mientras que determinados hipolipemiantes como las estatinas, cuyo mecanismo de acción implica una disminución de la concentración plasmática de lipoproteína de baja densidad (LDL), han demostrado reducir la expansión aneurismática de los AAA debido a la disminución de los mecanismos inflamatorios y disfunción endotelial asociados a la degeneración de la pared aórtica ⁽²²⁾.

En lo que respecta a las localizaciones torácicas, es bien conocido que existen determinadas alteraciones genéticas y anatómicas asociadas a los aneurismas de aorta ascendente, tales como el síndrome de Marfan (defecto del gen de la fibrilina-1), el síndrome de Ehlers-Danlos (defecto del colágeno tipo I y III) o la presencia de una válvula aórtica bicúspide ⁽²³⁻²⁴⁾. La agregación familiar resulta evidente en estos pacientes ya que hasta un 20% de ellos van a presentar un familiar de primer grado afecto.

A continuación mostramos la etiología implicada de forma global en los aneurismas de aorta.

<i>Etiología</i>	<i>Ejemplo</i>
<i>Enfermedades del tejido conectivo</i>	- Síndromes hereditarios
<i>Degenerativo</i> (la mayoría pertenecen a este tipo)	- Inespecífico (“degenerativo o ateroesclerótico”)
<i>Otros</i>	- Infecciosos: micótico; sifilítico - Arteritis inflamatoria - Post-estenótico; post-traumático - AAA inflamatorio

Tabla 3. Clasificación de la etiología de los aneurismas de aorta.

3.2.2. Disección de aorta.

- Epidemiología.

Se estima que su prevalencia a nivel mundial es de 0.5-2.95/100000 casos por año. Clínicamente, el tipo A de *Stanford* constituye el 65-70% del total de las disecciones, siendo la relación varón/mujer de 2/1. La disección tipo A se origina en pacientes más jóvenes, con una edad media entre 50-56 años, mientras que la tipo B se observa en mayores de 60 años ⁽²⁾.

A pesar de los avances terapéuticos, en algunos centros la mortalidad de la disección aguda puede superar el 22.7% en un plazo de 6 horas, elevándose hasta llegar al 50% al cabo de 24 horas. El estudio IRAD (*International Registry of Acute Aortic Dissection*) ofrece una perspectiva actual sobre la mortalidad en el momento presente, con unas cifras de mortalidad global del 27.4% ⁽²⁵⁾.

Como dato destacable extraído a partir de los datos de este estudio, debemos mencionar que la mortalidad es del 10.7% para aquellas disecciones distales con tratamiento médico, ascendiendo hasta el 31.4% cuando se realiza una intervención agresiva para abordar una disección distal complicada, lo que recalca la necesidad de mejorar las opciones diagnósticas y terapéuticas en dicho subgrupo.

- Etiología y factores de riesgo.

Existe evidencia de que los desgarros de la íntima se producen en los segmentos de la aorta sometidos a mayores fluctuaciones de presión y por tanto, al incremento de las fuerzas de cizallamiento. A lo largo del ciclo cardíaco, el funcionamiento contráctil del corazón deriva en una fuerza de flexión sobre la pared vascular que resulta mayor en la aorta ascendente y en la primera porción de aorta torácica descendente. Además, la fuerza del flujo sistólico queda almacenada en la pared aórtica como una forma de energía potencial, fenómeno que se aprovecha para favorecer el flujo anterógrado durante la fase diastólica del ciclo cardíaco.

Al igual que en los aneurismas, la HTA también está presente en un elevado porcentaje de los casos, alcanzando una prevalencia global de un 70-80%. La HTA no controlada es crucial para el desarrollo de una disección aguda de aorta, existiendo una mayor

prevalencia de dicho factor de riesgo en el tipo III de *De Bakey* (de un 80-85%, frente al 55-60% en los tipos I y II) ⁽⁵⁾.

Es destacable que una gran parte de las disecciones agudas se presentan en el contexto de una emergencia hipertensiva. A este respecto, es importante también señalar que la disección sigue un patrón cronobiológico circadiano y estacional, siendo más frecuente su comienzo agudo durante la madrugada y en estaciones frías ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Otros factores de riesgo asociados son los procesos hereditarios como el síndrome de Ehlers-Danlos anteriormente mencionado, así como la coartación de aorta, la anuloectasia aórtica o las alteraciones cromosómicas como el síndrome de Turner, aunque es el síndrome de Marfan el responsable de la mayoría de los casos ocurridos en los pacientes menores de 40 años ⁽²³⁻²⁸⁾.

El denominador común que subyace al defecto de la pared de la aorta en una gran parte de estos pacientes con síndromes hereditarios parece consistir en la desaparición de las células del músculo liso vascular y una mayor elastólisis de la capa media, lo que conduce a una menor resistencia a las tensiones hemodinámicas cíclicas a las que se encuentra sometida la aorta de forma permanente.

3.3. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

Presentamos las diversas formas de presentación clínica (pudiendo ser un hallazgo casual en pacientes asintomáticos en determinadas ocasiones, en especial en aquellos casos de aneurismas aórticos) así como las diversas modalidades de imagen empleadas tanto para verificar el diagnóstico como para el seguimiento periódico de estas enfermedades.

3.3.1. Aneurismas de aorta: sintomatología.

La forma de presentación clínica de un aneurisma es diversa y depende del tipo, tamaño, localización y de cualquier factor asociado que presente el paciente, como los trastornos del tejido conjuntivo o la presencia de HTA.

En términos generales, los aneurismas de aorta pueden detectarse de forma casual en una situación asintomática, embolizar a través de su contenido trombótico, u ocasionar síntomas por compresión local de las estructuras adyacentes.

En el peor de los casos puede debutar con la ruptura de forma abrupta, ocasionando un cuadro de shock hipovolémico que obliga al tratamiento quirúrgico o endovascular emergente en la mayoría de los casos.

3.3.2. Disección de aorta: sintomatología.

El síntoma más frecuente de aparición es el dolor intenso, brusco y lacerante en más del 93% de los pacientes, en ocasiones migratorio. Aunque en la tipo A suele describirse como una localización anterior, en la tipo B se experimenta más a menudo hacia la espalda e interescapular.

No obstante, las manifestaciones clínicas de la disección aguda de aorta son diversas y muchas veces pueden venir dominadas por un síndrome específico de mala perfusión, como un accidente cerebrovascular (ACV), la presencia de isquemia mesentérica, coronaria o medular, o el desarrollo de insuficiencia renal. En algunos pacientes se puede presentar un episodio sincopal asociado, o incluso síntomas de taponamiento cardíaco ⁽²⁹⁾.

3.3.3. Métodos diagnósticos.

- Ecografía.

La ecografía abdominal en modo B es el método más barato y menos agresivo, siendo empleado para obtener una primera confirmación ante la sospecha inicial de un AAA roto, así como en el seguimiento de éstos cuando son asintomáticos y de pequeño tamaño. No obstante, presenta diversas limitaciones, ya que no permite averiguar con exactitud el nivel de la rotura cuando la hay, y muchas veces resulta incapaz de determinar con precisión la extensión superior de un AAA.

- Tomografía computarizada con contraste intravenoso (AngioTAC).

El angioTAC ofrece una medición precisa de los diámetros y extensión proximal y distal de los aneurismas en cualquier localización, aportando información fundamental tanto para la planificación de la cirugía (ya sea urgente o electiva) como para el seguimiento periódico en aquellos casos en los que el tamaño no alcanza aún la

indicación quirúrgica. Esta técnica también presenta una utilidad especial para excluir la rotura de un aneurisma en un paciente sintomático, delimitando su extensión.

También es el método de elección en el diagnóstico inicial de la disección aguda aórtica, así como para el seguimiento de la progresión a largo plazo.

La reconstrucción tridimensional suministra unas imágenes más sencillas de manejar y facilita una medición exacta para la elección del injerto endovascular en caso necesario ⁽³⁰⁾.

No obstante, en el caso de la disección, son las imágenes axiales las que ofrecen las mejores condiciones para detectar las relaciones topográficas existentes entre las luces verdadera y falsa y la posible afectación de ramas aórticas.

- Resonancia magnética con contraste intravenoso (AngioRMN).

La angioRMN es comparable al angioTAC en cuanto a precisión, con la ventaja de que evita la exposición a radiaciones. Posee un valor especial cuando está contraindicada la administración de contrastes yodados, como en los casos de insuficiencia renal.

- Ecocardiografía transesofágica (ETE).

Su uso se limita a aquellos casos de disección aguda tipo A, para la valoración adicional del nivel en el que se sitúa el flap intimal, el flujo o los trombos en la luz falsa, el grado de severidad de la insuficiencia aórtica asociada, así como la detección de derrame pericárdico que implique la presencia de taponamiento cardíaco asociado.

Las principales limitaciones del ETE residen en la existencia de un punto ciego anatómico en la parte distal de la aorta ascendente y el cayado, y su incapacidad para comprobar la extensión de la disección pasado el diafragma ⁽³¹⁾.

3.4. PRINCIPIOS TERAPEÚTICOS DE LOS ANEURISMAS DE AORTA.

E

l tratamiento de los aneurismas aórticos implica un abordaje multidisciplinar, siendo preciso un estricto control de la PA junto con una actuación quirúrgica asociada en determinados casos según su forma de presentación clínica y diámetros alcanzados.

3.4.1. Tratamiento médico.

El control estricto de la PA resulta crucial en todos los casos, con el objetivo de mantener los niveles más bajos tolerables por el paciente. Como terapia aislada, un óptimo tratamiento hipotensor está indicado en los pacientes con aneurismas de bajo riesgo (cuyo diámetro sea pequeño y carezcan de otros factores de riesgo para su rotura) ⁽³²⁾.

En la actualidad, aún existe una controversia continua acerca de cuál es el grupo de antihipertensivos que presenta un mayor efecto sobre la disminución del ritmo de crecimiento de los aneurismas, en base a su mecanismo de acción. En líneas generales, existen diversos estudios cuyos resultados demuestran que tanto los IECAs como los ARA-II son los principales grupos de fármacos que actúan sobre la progresión, disminuyendo la velocidad de expansión de los AAA y estabilizando los diámetros de la raíz aórtica. Ambos interfieren en la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), regulando así los mecanismos subyacentes que conducen a la degeneración aneurismática de la aorta, tales como los fenómenos de apoptosis y proliferación celular, la remodelación de la capa media y la respuesta inflamatoria transmural crónica ⁽³³⁻³⁴⁾.

Sin embargo, recientemente aparecen resultados contrarios basados en análisis prospectivos que no encuentran diferencias entre estos dos grupos farmacológicos y el resto de fármacos hipotensores a este respecto ⁽³⁵⁾. A pesar de esta controversia, en el momento actual estos grupos parecen ser los más empleados en este tipo de población.

Es evidente que el control óptimo de la PA es un pilar básico en el manejo de estos pacientes, tanto como terapia aislada como asociada a otra actuación que se precise desde el punto de vista intervencionista cuando esté indicado.

3.4.2. Indicaciones de tratamiento quirúrgico y/o endovascular. Diámetros y velocidad de expansión.

En aquellas formas de presentación que debutan con la rotura aguda en un paciente en el cual se desconocía la existencia previa del aneurisma, se procederá a su tratamiento emergente excepto en aquellos casos en los que las comorbilidades asociadas hagan desestimar tal actuación.

Por el contrario, en aquellos pacientes con diagnóstico previo y en seguimiento, es obvio que los aneurismas de mayor tamaño son los de mayor riesgo de rotura,

estableciéndose de forma general los siguientes criterios para su reparación de forma programada ⁽³⁶⁻³⁷⁾:

- Aneurismas de aorta ascendente: El riesgo de ruptura aumenta de forma exponencial a partir de los 5.5 cm de diámetro antero-posterior (AP), estando indicado el tratamiento quirúrgico en estos casos. Hay que tener en cuenta la etiología, ya que en los pacientes con síndrome de Marfan es necesario actuar de forma más precoz debido a la evolución agresiva de su enfermedad, presentando indicación quirúrgica a partir de 4.5 - 5 cm de diámetro para los aneurismas de aorta ascendente y arco.
- De forma general para los aneurismas de aorta torácica descendente, está indicada una actuación cuando presenta un diámetro AP superior a 5 cm o bien si se detecta un rápido crecimiento (superior a 1 cm/año).
- AAA: Parece haber un punto de inflexión entre los 5 - 6 cm de diámetro, por debajo del cual el riesgo de rotura es bajo. El riesgo de rotura anual a partir de 5.5 - 6 cm es del 10%, estando justificada la intervención en estos casos. Por el contrario, el peligro de rotura para aquellos inferiores a 4 - 5.5 cm de diámetro es escaso, siendo de un 0.6 - 1% anual.
- De forma global para las localizaciones abdominales, la expansión rápida suele considerarse un factor de riesgo para su rotura y muchas veces se emplea como criterio al programar la reparación de lesiones pequeñas. La revisión de *Hallin* y colaboradores ⁽³⁸⁾ refleja unas velocidades medias de expansión de 0.33 cm/año para los AAA de 3 - 3.9 cm; de 0.41 cm/año para los que miden entre 4 - 5 cm; y de 0.51 cm/año si son mayores de 5 cm.
- ATA: Presentan indicación cuando el diámetro AP es superior a 5.5 - 6 cm.

3.4.3. Tratamiento quirúrgico y técnicas endovasculares.

La indicación del tratamiento quirúrgico o endovascular va a venir determinada fundamentalmente por el tamaño del aneurisma así como por su velocidad de expansión. Es evidente que aquellas formas de presentación clínica agudas, como son los casos de rotura, exigen que este tratamiento sea emergente.

Son múltiples las técnicas quirúrgicas empleadas, tales como la endoaneurismorrafia con colocación de injerto protésico de dacron intraluminal en los AAA, asociándose en

algunos pacientes la reimplantación de arterias al injerto, como la mesentérica inferior. También podemos mencionar la técnica de Bentall-Bono en casos de aneurismas de aorta ascendente con afectación valvular aórtica.

Exigen una cirugía más compleja los aneurismas del cayado aórtico, ya que la afectación de los troncos supra-aórticos obliga a una adecuada protección cerebral mediante técnicas de perfusión tanto anterógrada como retrógrada asociadas a parada circulatoria bajo hipotermia profunda⁽³⁹⁾. Tampoco es menor la complejidad requerida por los ATA, debido a la extensión con afectación de troncos viscerales, razón por la cual deben extremarse las medidas de protección de los órganos.

Las técnicas endovasculares en los aneurismas de aorta torácica o abdominal se emplean en pacientes con una morbilidad asociada importante que haga que el riesgo quirúrgico sea elevado, ya que a priori, la tasa de complicaciones a largo plazo de las endoprótesis parece ser mayor que la reparación quirúrgica abierta. Además, estos casos deben presentar una anatomía favorable, tanto en las arterias de acceso como en la zona de anclaje proximal y distal, junto con la valoración de la presencia de ramas colaterales que haya que excluir de la circulación sistémica en el segmento afectado⁽⁴⁰⁾.

3.5. PRINCIPIOS TERAPEÚTICOS DE LA DISECCIÓN AÓRTICA.

El tratamiento óptimo va a depender tanto de la rapidez en el diagnóstico como del conocimiento de la extensión anatómica que abarca el proceso patológico.

3.5.1. Tratamiento médico.

Es el tratamiento de elección de las disecciones tipo B no complicadas (en las cuales no se objetiva ningún síndrome específico de mala perfusión), ya que hasta la fecha, la cirugía no ha demostrado ninguna superioridad sobre los procedimientos médicos en estos casos. Además, es de obligado inicio un control agresivo de la PA también en las disecciones tipo A y tipo B complicada, con independencia de la actuación posterior⁽⁴¹⁾.

La puesta en marcha de manera inmediata del tratamiento hipotensor intravenoso es un elemento clave inicial. Se intenta reducir la PA sistémica y la fuerza de contracción

ventricular (dP/dT) para estabilizar la amplitud de la disección, reducir la movilidad del colgajo de la íntima, solucionar la obstrucción dinámica de las ramas aórticas y disminuir el riesgo de rotura. En la práctica actual, el tratamiento antihipertensivo consiste en la combinación de un betabloqueante y un vasodilatador:

- Reducción de la dP/dT: Mediante betabloqueo, hasta alcanzar una frecuencia cardíaca de 60-80 latidos por minuto.
- Descenso rápido de la PA: Mediante vasodilatadores directos (nitroprusiato sódico).

El labetalol también es un fármaco de gran utilidad en situaciones agudas ya que por su acción alfabloqueante y betabloqueante actúa tanto sobre la dP/dT como sobre la PA.

3.5.2. Tratamiento quirúrgico y técnicas endovasculares.

De forma global, estos procedimientos están indicados en aquellos casos de disección tipo A, así como en la disección tipo B complicada ⁽²⁵⁾.

La mortalidad de una disección proximal (tipo A) en fase aguda puede superar el 1% por cada hora, debido a las complicaciones cardioaórticas centrales (taconamiento, insuficiencia aórtica severa o isquemia coronaria). Por tanto, los objetivos anatómicos de las técnicas quirúrgicas estriban en reseca el desgarro producido en la íntima para suprimir la amenaza de rotura y reconstruir las capas de la pared a nivel de la anastomosis distal con el fin de eliminar el flujo por la luz falsa. Este es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con una disección tipo A, mediante la sustitución inmediata de la aorta ascendente por un injerto, sumada o no a la reparación o sustitución de la válvula aórtica.

En los casos de disección tipo B, ya se incluye la opción endovascular o la cirugía abierta cuando hay una afectación de ramas aórticas en plena fase de propagación, condicionando un síndrome de mala perfusión. En líneas generales, podemos decir que la única indicación para la opción quirúrgica abierta en una disección distal con estas características (sustitución inmediata por injerto) es la amenaza de rotura planteada por un desgarro en la aorta descendente proximal o una rotura real. En el resto de los casos, las técnicas endovasculares van dirigidas a disminuir la gravedad de los síndromes de mala perfusión y a sellar el desgarro de la íntima para evitar la degeneración aneurismática de la luz falsa.

3.6. ASPECTOS DE INTERÉS EN EL SEGUIMIENTO.

El seguimiento periódico de la patología adquirida de la aorta es fundamental para prevenir eventos agudos y otras complicaciones relacionadas durante el curso de su evolución natural, con el fin de evitar la elevada morbi-mortalidad que ello conlleva.

Respecto a los casos de aneurismas de aorta, debemos reseñar que el screening para la detección de AAA no se realiza de forma sistemática en nuestro medio actualmente, aunque éste ha sido descrito en pacientes varones entre 65 y 75 años con antecedentes de tabaquismo ⁽⁴²⁾. Por el contrario, un screening en casos de aneurismas de aorta ascendente y raíz aórtica está ampliamente aceptado en determinados síndromes familiares como las collagenopatías.

Ya sea en estos casos de detección mediante screening así como en aquellos pacientes asintomáticos en los que el diagnóstico se ha realizado de forma incidental, es primordial la valoración inicial de los diámetros, siendo necesario un seguimiento periódico cuando aún no se hayan alcanzado los límites establecidos para la indicación quirúrgica. De forma global, dicho seguimiento puede realizarse a 6 meses o 1 año, mediante la realización de pruebas de imagen para una adecuada valoración del tamaño y velocidad de expansión a lo largo del tiempo, siendo empleados el angioTAC, la ecografía abdominal en casos de AAA de pequeño tamaño o bien la ecocardiografía para aneurismas de aorta ascendente ⁽³⁶⁻³⁷⁾.

A ello se debe añadir un óptimo tratamiento antihipertensivo, dada la elevada prevalencia de HTA como factor de riesgo en esta población.

En los casos de disección aórtica, la práctica totalidad de los casos se presentan de forma aguda, siendo por tanto fundamental que tras el control del episodio agudo (mediante cirugía, técnicas endovasculares o exclusivamente con tratamiento médico), se realice de la misma forma un seguimiento posterior.

Debemos señalar que entre un 25-40% de los pacientes que sobreviven a una disección aguda tipo B van a sufrir una dilatación aneurismática progresiva del trayecto de la aorta disecada con el paso del tiempo. Los factores que parecen ejercer un impacto apreciable

sobre este hecho son la HTA no controlada, un diámetro mínimo de 4 cm de aorta disecada en fase aguda y la permeabilidad mantenida de la luz falsa ⁽⁴³⁾.

Por este motivo, la aplicación de un tratamiento hipotensor óptimo (basado en el empleo preferente de IECAs y/o ARA-II) junto con un betabloqueo eficaz constituye un rasgo esencial dentro del control y seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

3.7. INTERACCIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON LAS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DE LA AORTA. CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS BÁSICAS.

S

on múltiples los factores que influyen de forma directa o indirecta sobre el control de la PA, siendo el desequilibrio entre ellos el desencadenante de uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades adquiridas de la aorta: la HTA.

3.7.1. Conceptos generales.

Es importante recordar que la PA es el resultado del gasto cardíaco (GC) por las resistencias vasculares periféricas (RVP), y por lo tanto, determinados estímulos hormonales y nerviosos, así como las necesidades hemodinámicas, van a actuar sobre estos parámetros, condicionando la variabilidad de la PA.

En la mayoría de pacientes con HTA establecida, tanto el GC como las RVP están elevadas, contribuyendo ambos factores hemodinámicos al desarrollo y progresión de las enfermedades adquiridas de la aorta, como son los aneurismas y disecciones. En consecuencia, el enfoque terapéutico del paciente hipertenso con patología de la aorta debe ir dirigido al control de los factores fisiopatológicos implicados en la elevación del GC y RVP. Dichos factores son el desequilibrio entre la liberación de vasoconstrictores y vasodilatadores, las alteraciones en el manejo renal del sodio y agua y las modificaciones estructurales de la pared vascular.

A continuación exponemos de forma resumida la contribución fisiopatológica de estos factores al aumento de la PA y, como elemento vascular implicado, a los cambios estructurales y funcionales de la pared aórtica.

3.7.2. Eje renina-angiotensina-aldosterona.

La importancia de la activación del sistema RAA es capital. La renina se sintetiza, almacena y libera en las células musculares lisas de las arteriolas aferentes renales, siendo la presión de perfusión renal y la actividad nerviosa simpática dos factores fundamentales para su estimulación.

El sustrato sobre el que actúa la renina es el angiotensinógeno (síntesis hepática), formándose la angiotensina I. Ésta, a su vez, es degradada a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que se sintetiza a nivel pulmonar.

La angiotensina II unida a su receptor penetra en el núcleo celular ejerciendo no sólo efectos hipertensivos (vía vasoconstricción, activación simpática y retención de sodio y agua en el túbulo distal), sino también efectos sobre la estructura de la pared vascular a través de su contribución al remodelado vascular y a la aceleración del proceso ateroarteriosclerótico debido a sus efectos oxidativos, inflamatorios, proliferativos, fibróticos, trombóticos y de disfunción endotelial ⁽⁴⁴⁾.

3.7.3. Circuitos neurológicos. Sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso central también condiciona las variaciones en la PA, con el fin de adaptarse a las necesidades inmediatas del organismo. Los circuitos centrales implicados en el control de esa variabilidad son los haces que provienen del hipotálamo conectando con los centros de la médula bulbar (núcleo vasomotor) hasta los receptores de los vasos sanguíneos. Además, el centro vasomotor conecta con el núcleo del tracto solitario, en el cual se forman las sinapsis con neuronas provenientes de los barorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico.

El sistema nervioso simpático es igualmente relevante tanto en el aumento de la PA (condicionando el aumento de la frecuencia cardíaca, retención renal de sodio, aumento del GC y vasoconstricción) como en su contribución al remodelado vascular y aterosclerosis, siendo por tanto otra diana terapéutica importante en el manejo de hipertensos de alto riesgo vascular ⁽⁴⁵⁾, como ocurre con los pacientes con enfermedades adquiridas de la aorta.

3.7.4. Disfunción endotelial y otros factores.

Al desequilibrio en la producción de hormonas vasoactivas, que también condicionan el incremento de la PA y remodelado vascular, contribuyen igualmente la disfunción

endotelial (disminución en la producción de óxido nítrico y aumento de endotelina), el estrés oxidativo, la oxidación lipídica y la liberación de citocinas proinflamatorias y sustancias protrombóticas.

Por último, el manejo renal adecuado de sodio y agua influido por la acción de todos los factores fisiopatológicos previamente indicados ejerce un papel significativo tanto en el aumento o reducción del volumen plasmático así como sobre las modificaciones del GC y RVP.

El arsenal terapéutico del que hoy disponemos es adecuado para interferir con los factores antes mencionados y reducir así su impacto sobre el control de la HTA y sus complicaciones, como asimismo en la progresión y complicaciones de la patología adquirida de la aorta.

3.8. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA): CONSIDERACIONES GENERALES.

Son diversos los científicos de nuestro siglo que han tratado de buscar sistemas que permitan la monitorización de los parámetros biológicos del hombre durante su actividad natural, entre ellos la PA, con el fin de detectar su patrón de comportamiento normal así como sus posibles alteraciones.

A continuación exponemos un breve recuerdo histórico de estos sistemas junto con los métodos actuales empleados para la monitorización ambulatoria continua de PA durante un período de 24 horas, así como los parámetros evaluados y su valor pronóstico en las enfermedades cardiovasculares (ECV).

3.8.1. Recuerdo histórico.

Norman J. Holter fue el responsable del desarrollo en la década de los 50 de un sistema para la monitorización continua del electrocardiograma. Posteriormente y de un modo similar, en 1966 *Bevan* y otros científicos ingleses del grupo de *sir George Pickering* fueron los pioneros en el desarrollo en la Universidad de Oxford de un equipo para la

monitorización continua de la PA durante un período de 24 horas, mediante el empleo de cánulas intra-arteriales.

A partir de entonces, gracias a nuevas aportaciones y mejoras del sistema llevadas a cabo por *Raftery, Di Rienzo, Pickering* y otros investigadores, fue posible realizar la MAPA por métodos no invasivos, lo que ha posibilitado actualmente, junto con medidas más representativas de los valores de la PA, conseguir un estudio detallado de esta variable biológica dinámica y ofrecer así una información clínica de alto interés a través de los múltiples parámetros que aporta ⁽⁴⁶⁾.

3.8.2. Métodos y monitores de MAPA.

Las técnicas de monitorización continua de la PA pueden realizarse ya sea a través de mecanismos directos (intra-arteriales o invasivos) o indirectos (no invasivos).

En primer lugar, describimos los sistemas invasivos, cuyo fundamento está en los métodos de monitorización continua de la PA que desde hace tiempo se venían desarrollando en las unidades de cuidados intensivos. Estos requieren una cánula intra-arterial que, unida a un transductor de presión, conduce la señal hasta un elemento de recepción fijo (sistema telemétrico) o ambulatorio (sistema “*Oxford*”). Mientras que actualmente el sistema telemétrico está prácticamente en desuso, el sistema “*Oxford*” se sigue empleando en ciertas investigaciones. Sin embargo, la aplicación de estos sistemas no puede generalizarse a la práctica clínica diaria debido a su complejidad y a la potencial peligrosidad de su uso.

En los últimos años, los sistemas no invasivos han desplazado casi por completo a los anteriores, ya que su fiabilidad y ausencia de complicaciones justifican su empleo. Estos métodos precisan un manguito provisto de un transductor que se coloca en la arteria braquial, unido a un presurizador con un motor, que infla de forma automática el manguito según se programe mediante el reloj automático incorporado. Fundamentalmente, son dos los métodos empleados por el transductor: el auscultatorio (Korotkoff) y el oscilométrico.

En el método auscultatorio, se emplea un micrófono sobre la arteria braquial, auscultando los ruidos de Korotkoff de forma similar al oído humano. La fase I de Korotkoff (audición del latido) corresponde a la presión arterial sistólica (PAS),

mientras que la fase V (desaparición del latido cuando se deshincha el manguito) corresponde a la presión arterial diastólica (PAD).

La técnica oscilométrica consiste en la detección de la PAS y de la presión arterial media (PAM) a través de la medición de la amplitud de la onda de pulso. La mayor amplitud corresponde a la máxima tensión, el pico de amplitud es la PAM y el valor de la PAD se calcula a través de un algoritmo de los datos anteriores.

Toda la información obtenida de los parámetros de PA se transmite y almacena en una memoria de estado sólido que posteriormente se descarga en un procesador convencional para el manejo de los datos, los cuales son finalmente elaborados y presentados de forma numérica y gráfica ⁽⁴⁶⁾.

En la actualidad hay cierta tendencia a preferir el método oscilométrico. La razón de tal preferencia puede radicar en el hecho de que su colocación es más rápida y que la pérdida de medidas erróneas por monitorización de 24 horas es menor que la que se produce con el método auscultatorio. Hoy en día son múltiples los equipos disponibles que emplean el método oscilométrico y que presentan un nivel óptimo de fiabilidad según los procedimientos de validación que describimos a continuación.

3.8.3. Validez de los sistemas de monitorización.

La existencia de una excelente correlación entre los valores de PA (tanto sistólica como diastólica) obtenidos intra-arterialmente y los detectados por monitorización continua no invasiva ha sido demostrada desde hace años.

Aunque la MAPA se realiza de forma sistemática durante un mínimo de 24 horas (período para el cual existen valores de referencia consensuados), los trabajos de *Weber* hallan que la monitorización continua durante 6 horas tiene un valor predictivo de la PA durante todo el día ⁽⁴⁷⁾. No obstante, parece lógico pensar que la recogida de las medidas de PA a lo largo de 24 horas aporte más información debido al mayor número de mediciones realizadas y a la posibilidad de los múltiples análisis de datos que ofrece.

Existen diversos procedimientos de validación para los sistemas de MAPA, tales como el descrito por *O'Brien* ⁽⁴⁸⁾, proponiendo como prueba la existencia de una concordancia de la variabilidad entre aparatos, para lo cual afirma que la diferencia media entre las

mediciones obtenidas por el método continuo y el tradicional usado como referencia deben ser de +/- 5 mm Hg, con una desviación standard (DS) de +/- 8 mm Hg.

En términos generales, podemos destacar que existen protocolos de validación específicos, siendo en la actualidad empleados los de la BSH (Sociedad Británica de Hipertensión), la AAMI (Asociación Americana de Instrumentación Médica) y la ESH (Sociedad Europea de Hipertensión) ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

3.8.4. Indicaciones.

Las principales indicaciones para la realización de la MAPA de 24 horas se resumen a continuación ⁽⁴⁶⁾:

- Diagnóstico de HTA aislada en la consulta, en pacientes con disparidad entre las presiones en consulta y las obtenidas fuera del entorno clínico.
- Confirmación de la HTA en pacientes recién diagnosticados sin afectación de órganos diana.
- Sospecha de HTA enmascarada o aislada ambulatoria.
- Valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con HTA resistente o para ver el grado de control durante las 24 horas.
- HTA episódica o variabilidad inusual de la PA.
- Pacientes con síntomas sugestivos de episodios de hipotensión, con independencia de si reciben o no tratamiento antihipertensivo.
- Investigación clínica.

3.8.5. Ventajas y limitaciones.

Como ventajas fundamentales, la MAPA de 24 horas presenta la posibilidad de medir la PA tanto en actividad como durante el sueño así como la estimación del ritmo circadiano, existe una ausencia de reacción de alerta durante el inflado, se obtiene una mejor correlación con lesión de órgano diana y pronóstico cardiovascular y además, ofrece una gran posibilidad de análisis de datos y buena reproducibilidad.

Por otra parte, las limitaciones son escasas: es preciso disponer tanto de equipos como de personal adecuado; en determinados casos es posible la pérdida de datos por fallo del equipo o de cooperación del paciente; incluso, en casos aislados, puede desarrollarse intolerancia por molestias, erupciones cutáneas e incluso síntomas de isquemia del

brazo. Debe evitarse el empleo de este sistema de monitorización de la PA en pacientes con una circunferencia del brazo igual o superior a 42 cm, así como en aquellos con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmias. Es evidente que en caso de negativa del sujeto o cooperación insuficiente no podrá ser tampoco utilizado.

3.9. PARÁMETROS DE MEDIDA DE LA PA EN LA MAPA: CÓMO LEERLA.

La información aportada por la MAPA de 24 horas depende del análisis de los siguientes parámetros que se detallan a continuación, como son el patrón circadiano (también llamado variabilidad circadiana), la variabilidad intrínseca, la elevación matutina de PA, la carga sistólica y diastólica, así como los valores máximos, mínimos y medios tanto de PA como de frecuencia cardíaca (FC) ⁽⁴⁶⁾.

3.9.1. Perfil circadiano (variabilidad circadiana).

Como hemos descrito previamente al exponer las consideraciones fisiopatológicas básicas, existen multitud de factores implicados en el control de la PA que por lo tanto, también inciden en las fluctuaciones de PA a lo largo del día y de la noche.

El ritmo circadiano de PA a lo largo de las 24 horas implica un modelo de comportamiento repetible condicionado por los períodos de actividad/sueño, presentándose los niveles mínimos de PA entre las 2:00 y 5:00 de la madrugada en condiciones normales, como se muestra en la figura 3.

De forma fisiológica, durante la primera hora de sueño se presenta una bajada progresiva de la PA, alcanzando su máxima disminución (en un 15-20%) a las 2 horas del inicio del sueño, coincidiendo con el llamado período de sueño de onda lenta.

Durante la fase de sueño REM (“*rapid eye movement*”), la disminución de la PA se sitúa aproximadamente en un valor un 10% menor que durante la vigilia. En esta fase predomina la gran variabilidad de la PA, con fluctuaciones de hasta 30 mm Hg en intervalos de pocos minutos.

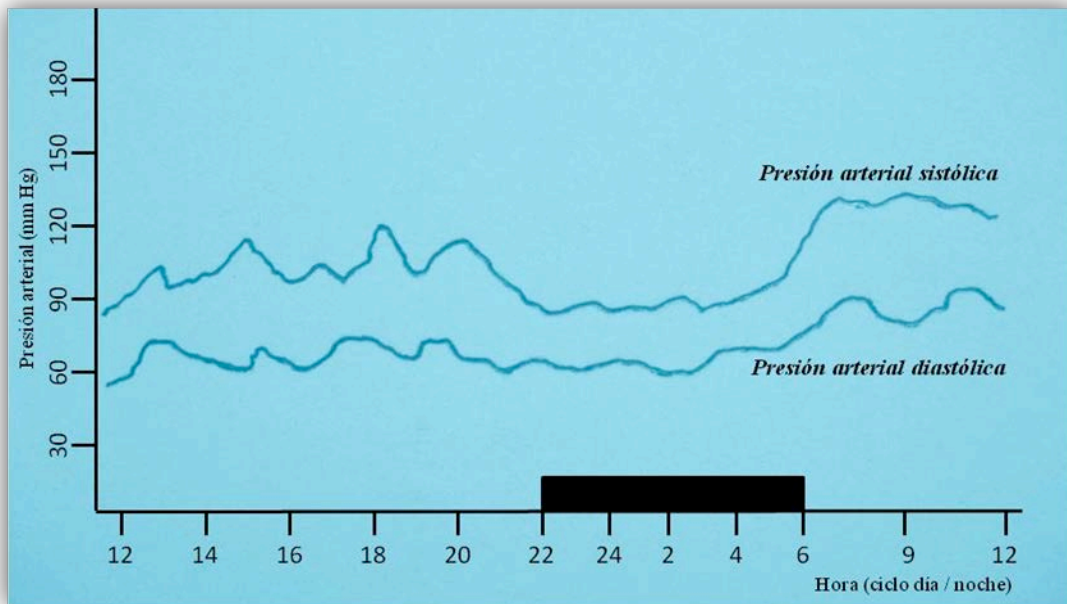


Figura 3. Perfil circadiano normal, caracterizado por la caída de la curva tensional durante el sueño.

Se considera como fisiológica una reducción de la PA durante el sueño igual o superior al 10%, tanto para la PAS como para la PAD, siendo los valores inferiores a éstos indicativos de un descenso reducido (patrón circadiano anómalo).

Por tanto, la variabilidad circadiana se valora mediante el cociente entre los valores de PA diurna y nocturna. Además de esta expresión porcentual, también puede estimarse la reducción de las cifras de la PA durante el período nocturno mediante la estimación del llamado cociente actividad/sueño. Valores de este cociente inferiores a 1.03 para la PAS e inferiores a 1.07 para la PAD se pueden considerar indicativos de supresión de la ritmicidad circadiana, independientemente de los valores alcanzados de PA.

En base a estos conceptos, se establecen los distintos tipos de perfil circadiano:

- Dipper (reductor): Descenso nocturno igual o superior al 10%.
 - Entre 10% y 20% (incluidos): Dipper.
 - Mayor del 20%: Dipper extremo.
- Non - dipper (no reductor): Descenso nocturno inferior al 10%.
 - Inferior al 10%: Non - dipper.
 - Inferior al 0%: Riser (elevación nocturna o patrón invertido).

Un patrón circadiano de PA normal (“*dipper*”) se aprecia en un 90% de los individuos normotensos y en un 70-80% de los hipertensos. La gran mayoría de los hipertensos tienen conservado este patrón de descenso nocturno, ya que independientemente del grado de PA durante la vigilia, suelen disminuir la PAS y la PAD durante la noche.

Más en concreto, se ha observado que la PA disminuye durante el sueño hasta cifras normales en la HTA leve, pero no así en la HTA moderada o severa. De ahí que en el período nocturno, los hipertensos leves permanecen normotensos, mientras que los pacientes con HTA moderada-severa están hipertensos las 24 horas ⁽⁵²⁾.

Esto implicaría que el sistema nervioso central controla de forma similar el sistema cardiocirculatorio tanto en normotensos como en hipertensos, siendo la única diferencia el nivel de PA de partida.

En estos pacientes, la finalidad del tratamiento hipotensor debe ser disminuir la variabilidad de forma proporcional al grado de disminución de la PA media. En el momento actual, los métodos de MAPA durante 24 horas permiten detectar las variaciones que sufre la PA a lo largo de los períodos diurno y nocturno, lo cual intenta favorecer un manejo más fisiológico del paciente hipertenso. Este hecho es fundamental ya que un adecuado tratamiento de la HTA implica una disminución de la morbi-mortalidad prematura asociada a las complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

3.9.2. Variabilidad intrínseca.

La FC, el volumen sistólico y las resistencias periféricas varían en función de la actividad física, psíquica o de reposo del individuo. El balance entre la actividad adrenérgica y colinérgica varía a lo largo de las 24 horas, de forma que tras el despertar y en los períodos de actividad predomina la descarga adrenérgica, mientras que prevalece la actividad parasimpática durante el sueño. Por otra parte, los barorreceptores situados en el seno carotídeo y cayado aórtico mantienen una frecuencia adecuada al GC, a su vez condicionado por las RVP.

Como consecuencia de todo ello, la PA varía latido a latido debido a la actividad del sistema nervioso vegetativo, al que se suma el impacto continuo de los más variados estímulos externos. Esta variabilidad se superpone a los cambios a corto plazo producidos por la actividad respiratoria y a los de mayor período como los circadianos.

Por tanto, la variabilidad intrínseca de la PA a lo largo de las 24 horas es un reflejo de la integración del estado de actividad del sistema nervioso autónomo junto con el estado de sensibilidad de los barorreceptores.

La valoración de este parámetro se realiza mediante el análisis matemático de la desviación típica de las cifras de PAS, PAD y PAM. Cuanto menores sean las desviaciones típicas, menor será la oscilación de la presión.

3.9.3. Elevación matutina de la PA.

En el ritmo circadiano de la PA existe un rápido aumento matutino de ésta que contrasta con el descenso durante el sueño nocturno, de forma paralela a las necesidades basales del organismo. La explicación de este fenómeno se ha atribuido al comportamiento, también circadiano, del balance de la activación simpático-vagal (súbito aumento matutino de la estimulación simpática junto con un descenso de la actividad vagal). A esto se asocia además, el ritmo circadiano de las secreciones de adrenalina y noradrenalina, que están aumentadas por la mañana, junto con los hallazgos descritos por *Panza* y colaboradores ⁽⁵³⁾ que sugieren la existencia de un ritmo circadiano en el tono vascular debido a un aumento matutino de la actividad alfa vasoconstrictora.

La elevación matutina de la PA es otro de los parámetros valorables mediante la MAPA. Dicha elevación máxima se alcanza aproximadamente 1 hora antes del despertar del sujeto. La posible importancia de esta elevación rápida de la PA se ha vinculado al hecho de que existe una clara variabilidad circadiana en los eventos cardiovasculares, tales como la muerte súbita, isquemia coronaria y accidentes cerebrovasculares, dándose una mayor incidencia en las primeras horas de la mañana.

3.9.4. Carga sistólica y diastólica.

Este parámetro señala el porcentaje de lecturas de PA que exceden los valores de normalidad a lo largo de las 24 horas.

Se analiza tanto la carga sistólica como la diastólica, además de poder obtenerlas de forma independiente para el período diurno y el nocturno. Se considera como alteración en la carga de PA la presencia de un 40% o más del total de los registros por encima de los valores normales.

3.9.5. Valores medios de PA y frecuencia cardíaca.

Son los parámetros más sencillos y, sin duda, los más utilizados. La MAPA proporciona la media de los valores de PAS, PAD y PAM. Esta media también puede obtenerse de forma aislada para los períodos diurno y nocturno, así como los valores máximos y mínimos detectados.

Este hecho ocurre de forma paralela con el análisis realizado de la FC a lo largo de las 24 horas.

3.10. VALOR PRONÓSTICO DE LA MAPA EN LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

Las complicaciones de la HTA están relacionadas con el nivel de tensión global al que está expuesto el sistema circulatorio. Por tanto, es razonable suponer que un individuo cuya PA permanece elevada durante más tiempo (asociada por tanto a una alteración en el ritmo circadiano de PA), pueda tener una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares y peor pronóstico que otro cuya PA se eleva sólo de forma ocasional.

La MAPA ha demostrado tener un importante valor pronóstico en cuanto a futuras complicaciones cardiovasculares de la HTA.

El análisis de parámetros como la variabilidad intrínseca de PA indica que un incremento de ésta se encuentra directamente relacionado con un mayor daño orgánico, condicionado por un aumento del estrés mecánico que conduce a la remodelación de la pared vascular a largo plazo. De igual forma, la carga sistólica y diastólica presenta una alta correlación con el daño sobre órganos diana, como son la hipertrofia ventricular izquierda o el grado de retinopatía ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

Respecto al patrón circadiano, son numerosos los estudios realizados a lo largo de estos últimos años sobre la repercusión del tipo de perfil de PA en los órganos diana. Este parámetro (junto con la variabilidad intrínseca) ha confirmado tener un carácter independiente para la aparición de eventos cardiovasculares ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

El patrón “no reductor” o “*non-dipper*”, en el cual el descenso de la PA nocturna es inferior al 10% respecto a los valores diurnos, ha sido implicado como factor predictor

de mortalidad cardiovascular, además de estar involucrado en una evolución más agresiva de la afectación orgánica renal y cerebral. En concreto, este perfil condiciona a largo plazo una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares en mayores de 70 años, la aparición precoz de microalbuminuria y progresión acelerada de la insuficiencia renal, así como disfunción autonómica e hipertrofia ventricular izquierda ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Esto implica que la mayor prevalencia del perfil “*non-dipper*” se encuentre en pacientes de alto riesgo cardiovascular ⁽⁶¹⁻⁶³⁾, como aquellos que cumplen criterios de síndrome metabólico, diabetes mellitus (DM), índice de masa corporal (IMC) superior a 30 y edad superior a 60 años, así como en aquellos pacientes con HTA moderada/severa que precise 2 o más antihipertensivos para su control, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia cardíaca.

La elevación matutina de la PA también ha demostrado tener cierta relevancia, debido a la cronobiología observada en determinados eventos agudos cardiovasculares (como el infarto agudo de miocardio o ACV, entre otros), cuya incidencia ha demostrado estar aumentada en las primeras horas de la mañana, estando en una posible relación con las fluctuaciones de PA que se producen en ese período debidas a los factores fisiopatológicos ya descritos en apartados previos ⁽⁶⁴⁾.

Por tanto, es fundamental conocer el valor pronóstico que ofrece la MAPA, teniendo en cuenta que un adecuado tratamiento de la HTA (ajustado de forma individualizada en función de los parámetros de ritmicidad circadiana de PA) implica una disminución de la morbi-mortalidad prematura asociada a las complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

3.11. MAPA Y PATOLOGÍA ADQUIRIDA DE LA AORTA: REVISIÓN DEL TEMA.

Como ha sido ampliamente desarrollado previamente, las enfermedades adquiridas de la aorta presentan una estrecha relación con los niveles elevados de PA, siendo la HTA uno de los factores más prevalentes e implicados en esta patología, condicionando a su vez un peor pronóstico en la progresión de los aneurismas y disecciones en aquellos casos en los que existe un mal control de los niveles de PA.

Como se muestra en la siguiente figura, a pesar de ser bien conocida la afectación microvascular de los órganos diana de la HTA (corazón, riñón, retina y cerebro) y su correlación con las alteraciones del ritmo circadiano de PA, permanece aún sin esclarecer el papel que juegan las anomalías circadianas en la degeneración progresiva de la aorta que conduce a la aparición de los aneurismas y disecciones.

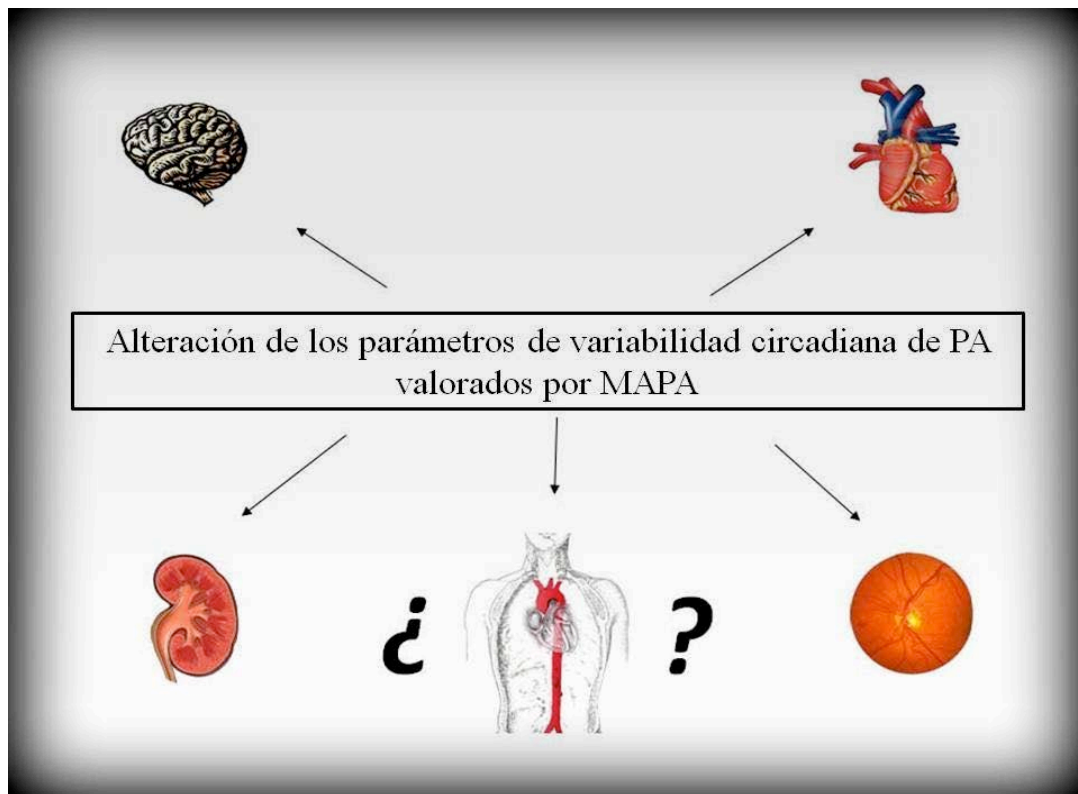


Figura 4. *Afectación de órganos diana de la HTA. La alteración de los parámetros de PA evaluados por MAPA presenta una correlación directa con dicho daño orgánico.*

Ante esta falta de datos, los métodos de MAPA de 24 horas no se emplean de forma habitual en este contexto y aún no ha sido evaluado el posible valor pronóstico de la MAPA en la patología adquirida de la aorta, siendo desconocidas las características del comportamiento circadiano de PA en estos pacientes así como las implicaciones diagnósticas y pronósticas que pudiera tener la MAPA, por lo que el tratamiento antihipertensivo tampoco se individualiza según los parámetros circadianos de PA de forma habitual.

Objetivos

Objectives

Es evidente que las enfermedades adquiridas de la aorta son entidades con una alta morbi-mortalidad durante el curso de su evolución natural.

Con el paso de los años, han sido muchas las estrategias quirúrgicas diseñadas en un intento de frenar el avance de las lesiones, no siendo en ocasiones resolutivas debido a la complejidad del territorio anatómico afectado en algunos casos. Además de las opciones quirúrgicas, hemos destacado anteriormente que el tratamiento antihipertensivo es un pilar fundamental en el control tanto de la fase aguda como de forma crónica y de hecho, una progresión de la enfermedad pone de manifiesto la existencia de un fracaso en el tratamiento médico de base.

Por tanto, los objetivos de este estudio son los que a continuación se plantean:

4.1. OBJETIVO GENERAL.

Describir y comparar el perfil circadiano de PA durante 24 horas, incluyendo los cambios en los patrones circadianos de PA en pacientes con patología adquirida de la aorta en nuestro medio y valorar sus posibles implicaciones en el seguimiento a medio plazo.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir y estudiar los parámetros que definen la variabilidad circadiana de PA a lo largo de los períodos diurno y nocturno en este tipo de pacientes.
2. Describir y comparar los perfiles de PA entre los distintos grupos establecidos: grupos nosológicos (aneurismas y disecciones), localización anatómica (torácica y abdominal) y presencia de HTA como factor de riesgo (hipertensos y normotensos).
3. Comparar las características y prevalencia de alteraciones en el comportamiento de la PA de 24 horas en pacientes con enfermedad adquirida de la aorta respecto a un grupo control extraído de nuestra base general.
4. Valorar si las anomalías de PA detectadas en la MAPA de 24 horas constituyen una asociación frecuente en aquellos casos de aneurismas y disecciones aórticas que experimentan una mayor progresión durante el seguimiento.

5. Valorar si dichas anomalías de PA pueden ser definidas como un factor de riesgo para la progresión de estas enfermedades.

Teniendo en cuenta estos objetivos, esta Tesis encuentra su justificación en los siguientes hechos:

1. Dado que la HTA es uno de los factores de riesgo más prevalentes en esta patología y que la PA es una variable biológica dinámica, será también fundamental valorar los parámetros que informan de su variabilidad circadiana para conocer sus posibles repercusiones en esta población.
2. Es necesario valorar la posible existencia de un nexo común entre una progresión de la enfermedad y la alteración del comportamiento cíclico de la PA durante los períodos diurno y nocturno, para poder esclarecer así las implicaciones que puede tener este hecho sobre la morbi-mortalidad asociada en estos pacientes.
3. Hasta la fecha, no existen estudios similares en la literatura mundial. Independientemente de las implicaciones diagnósticas y pronósticas, estos datos aportarán un mayor conocimiento acerca de la fisiopatología de las enfermedades adquiridas de la aorta.

Material y métodos

Patients and methods

5.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.



continuación describimos el ámbito y población sobre la que se ha realizado el estudio, así como el diseño y protocolo seguido para el mismo.

5.1.1. Ámbito.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía Cardiovascular en colaboración con la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular (Centro de Excelencia Europeo, concedido por la ESH), ambos pertenecientes al Hospital Regional Universitario (HRU) de Málaga (España), centro de tercer nivel del Servicio Andaluz de Salud, que en la actualidad atiende a las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria de un área metropolitana de unos 721.089 habitantes, dependiendo de él 14 Zonas Básicas de Salud.

Además, es Centro de Referencia de Cirugía Cardiovascular para el Hospital Comarcal de La Axarquía (115.143 habitantes), Hospital Comarcal de Antequera (109.537 habitantes) y Hospital de Melilla (60.576 habitantes).

5.1.2. Población.

Aquellos pacientes en seguimiento en el Servicio de Cirugía Cardiovascular con diagnóstico previo de alguna de las enfermedades adquiridas de la aorta, en las que incluimos aneurismas y disecciones, que no hayan sido sometidos inicialmente a tratamiento quirúrgico ni endovascular de dicha patología en el momento de la inclusión en el estudio.

5.1.3. Diseño.

Se realizan cuatro tipos de estudios principales de forma paralela, cuyas características se describen a continuación, con una duración total de 4 años, abarcando desde Enero de 2009 hasta Enero de 2013.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL.

- Describimos las características demográficas y clínicas basales, así como las características que presenta la patología adquirida de la aorta en nuestro grupo de pacientes.
- Describimos las características globales de PA a través de la evaluación por MAPA, así como de forma individual para los dos grupos nosológicos (aneurismas y disecciones), incluyendo la prevalencia de anomalías en los parámetros de PA evaluados.

2. ESTUDIO COMPARATIVO.

- Realizamos un análisis comparativo de los parámetros de PA y sus alteraciones en función de los diferentes grupos establecidos: grupo nosológico (aneurismas y disecciones), localización anatómica de la patología (aorta torácica o abdominal) y presencia de HTA como factor de riesgo (hipertensos y normotensos).

3. ESTUDIO CASO-CONTROL.

- Describimos las características antropométricas y clínicas así como los parámetros de PA evaluados por MAPA y sus anomalías en nuestro grupo de pacientes respecto a un grupo control en nuestro medio.

4. ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL (DE SEGUIMIENTO) SOBRE EL CURSO EVOLUTIVO DE LA PATOLOGÍA DE LA AORTA.

- Se realiza un seguimiento con un período máximo de 4 años (tiempo medio de 41 +/- 7 meses, con un rango de 34 a 48 meses).
- Describimos las características de progresión de los aneurismas y disecciones, realizando un cálculo de tasas y análisis de supervivencia.
- Realizamos un análisis comparativo de los parámetros de PA y sus alteraciones en los dos grupos establecidos según la detección de una progresión significativa de la patología de la aorta (“*progressors*” y “*no progressors*”).
- Realizamos un análisis estratificado (basado en características clínicas, uso de fármacos antihipertensivos y parámetros analíticos) para la valoración del

impacto de los parámetros de PA evaluados por MAPA sobre la progresión de los aneurismas y disecciones.

5.1.4. Infraestructura.

El Servicio de Cirugía Cardiovascular del HRU de Málaga cuenta con la infraestructura necesaria para el tratamiento (quirúrgico y/o endovascular) de los pacientes con algún tipo de enfermedad adquirida de la aorta, así como para el seguimiento clínico y mediante pruebas de imagen en Consultas Externas.

El material para la realización de la MAPA de 24 horas y el sistema informático para el procesamiento de los datos de PA ha sido proporcionado por la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular perteneciente al Servicio de Nefrología, además de facilitarnos el acceso al Registro de MAPA de nuestro Centro. Dicha Unidad, creada en 1978, ha recibido la calificación de Centro de Excelencia Europeo ⁽⁶⁵⁾, concedido por la Sociedad Europea de Hipertensión, encontrándose entre los 90 Centros de Excelencia a nivel mundial en este aspecto.

5.1.5. Fuentes de información.

1. Los datos de las variables clínicas han sido extraídos de las historias proporcionadas por el Servicio de Documentación Clínica de la Subdirección de Calidad del HRU de Málaga.
2. Los valores de las variables de la MAPA realizada a cada paciente así como a los sujetos incluidos en el grupo control, han sido obtenidos a través del Sistema de Administración de Informes de MAPA existente en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
3. Los parámetros radiológicos han sido extraídos a partir de las pruebas de imagen solicitadas durante el seguimiento periódico en Consultas Externas, obtenidas a través del programa Centricity Enterprise Web v.3.0.
4. Los parámetros analíticos han sido obtenidos a través del programa de resultados de laboratorio ServoLab v.6.0 de dicho Centro.

5.1.6. Protocolo del estudio.

Tras someter el protocolo del estudio y recibir la aprobación del Comité, durante un período de tiempo de 12 meses se incluyeron 138 pacientes consecutivos evaluados en

Consultas Externas que reunían los criterios de inclusión posteriormente expuestos y firmaron el consentimiento informado.

1. SELECCIÓN DE PACIENTES.

- Pacientes con patología adquirida de la aorta que cumplan los criterios requeridos.
- Pacientes que cumplan los criterios establecidos para su inclusión como controles.

2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL ESTUDIO.

- Estudio descriptivo transversal y estudio comparativo.
- Estudio de casos y controles.
- Estudio prospectivo observacional (de seguimiento).

3. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS.

- Datos demográficos, características antropométricas, clínicas y analíticas.
- Enfermedad adquirida de la aorta: tipo, localización y descripción (diámetros iniciales y extensión).

4. REALIZACIÓN DE LA MAPA DE 24 HORAS.

5. EVALUACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA MAPA.

- Evaluación: inicial básica y avanzada.

6. SEGUIMIENTO.

- Período máximo de 4 años.
- Valoración de eventos clínicos y evaluación radiológica mediante técnicas de imagen: ecografía, angioTAC o angioRMN (intervalos de 6 meses o anual).
- Valoración de la progresión según diámetro y extensión.
- Realización de un segundo estudio mediante MAPA de 24 horas junto con recogida de parámetros analíticos en el grupo de progresión de la patología de la aorta.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS.

5.2. PACIENTES. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Se describen los criterios de inclusión y exclusión establecidos para las muestras poblacionales tanto de pacientes con enfermedad adquirida de la aorta como de sujetos asignados al grupo control.

5.2.1. Pacientes con enfermedad adquirida de la aorta: muestra poblacional.

Se incluyen un total de 138 pacientes consecutivos.

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad superior a 18 años, vivos al comienzo del estudio.
- Patología adquirida de la aorta diagnosticada mediante pruebas de imagen (angioTAC, angioRMN, ecocardiografía o ecografía abdominal), independientemente del tiempo de evolución transcurrido desde su hallazgo.
- Se incluyen aneurismas y disecciones en cualquiera de sus localizaciones, ya se presenten aisladas o de forma concomitante en el mismo paciente.
- Aquellos pacientes que se encuentren al inicio del estudio en seguimiento de forma conservadora, por no haber alcanzado aún la indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular.
- Se incluyen además, aquellos ya intervenidos y que presentan otra lesión en un segmento aórtico distinto que esté en seguimiento al comienzo del estudio.
- En el caso de que exista HTA en tratamiento, puede estar incluido cualquier fármaco de los autorizados hasta el momento.
- Capacidad para comprender y llevar a cabo correctamente la MAPA de 24 horas.
- Consentimiento informado para su participación en el estudio.

2. Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años.
- Patología adquirida de la aorta de tipo hematoma intramural o úlcera aórtica.
- Patología de la aorta de origen post-traumático: transecciones aórticas y aneurismas post-traumáticos.

- Aquellos pacientes que ya hayan recibido tratamiento quirúrgico y/o endovascular en el momento del inicio de este estudio, y que actualmente no presenten ninguna otra lesión de la aorta subsidiaria de seguimiento.
- Incapacidad para realizar correctamente la MAPA de 24 horas debido a patología psíquica, problemática social o falta de colaboración de forma voluntaria.
- Negativa al consentimiento a participar en el estudio.

5.2.2. Grupo control: muestra poblacional.

Se incluyen un total de 100 pacientes consecutivos.

1. Criterios de inclusión:

- Aquellos pacientes pertenecientes al Registro de MAPA existente en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
- Evidencia documentada de la ausencia de patología adquirida de la aorta mediante estudio de imagen (angioTAC, angioRMN, ecocardiografía o ecografía abdominal).
- Intervalo de edad (comprendido entre +/- 5 años) y sexo de prevalencia superponible a la existente en el grupo de casos.
- Perfil de riesgo cardiovascular * de prevalencia superponible al grupo de casos, basado en la presencia o ausencia de las siguientes características: dislipemia (DL), DM, IMC mayor a 30 kg/m², IRC, historia de cardiopatía isquémica, antecedentes de tabaquismo, grado de severidad de la HTA y número de fármacos antihipertensivos asociados.

* Las siguientes definiciones en los controles en cuanto al perfil de riesgo cardiovascular fueron establecidas:

1. DL: presencia de diagnóstico previo de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, asociando o no tratamiento con hipolipemiantes en la actualidad.
2. DM: presencia de diagnóstico previo de DM, con independencia del tiempo de evolución así como del tipo de tratamiento antidiabético asociado.

3. IMC mayor o igual a 30 kg/m²: se establece este punto de corte por ser éste a partir del cual se considera el concepto de obesidad.
4. IRC: presencia de diagnóstico previo conocido, con evidencia de un deterioro progresivo de la función renal de 3 meses de evolución o más, independientemente del estadio y necesidad de hemodiálisis o trasplante renal.
5. Cardiopatía isquémica: antecedentes de enfermedad coronaria sintomática, con independencia de la localización de las lesiones y del tratamiento recibido (médico, revascularización percutánea y/o quirúrgica).
6. Tabaquismo: historia de consumo de tabaco activo o ex-fumador (período igual o inferior a 1.5 años desde el abandono).
7. Número de fármacos antihipertensivos asociados: según sea necesario el tratamiento con 1-2 fármacos; o bien con 3 o más.
8. Grado de severidad de la HTA: establecemos la severidad de la HTA en base a la clasificación de las guías de la ESH y la Sociedad Española de Cardiología (ESC) 2003, y que se ha mantenido en la última actualización del 2007 ⁽⁶⁶⁾, como a continuación se expone en la siguiente tabla.

<i>Categoría</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>
Óptima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal alta	130 - 139	85 - 89
HTA grado 1	140 - 159	90 - 99
HTA grado 2	160 - 179	100 - 109
HTA grado 3	Mayor o igual a 180	Mayor o igual a 110
HTA sistólica aislada	Mayor o igual a 140	Menor o igual a 90

Tabla 4. Definiciones y clasificación de los valores de PA (mm Hg), según la ESH / ESC 2007.

2. Criterios de exclusión:

- Aquellos que presentan afectación de la aorta demostrada mediante estudio de imagen.
- Pacientes que no se ajustan a los parámetros definidos anteriormente en cuanto a edad, sexo o perfil de riesgo cardiovascular.

5.3. MATERIAL PARA LA MAPA.

Presentamos las características del monitor empleado para llevar a cabo la MAPA durante 24 horas en estos pacientes, así como el sistema de administración de informes necesario para posteriormente exportar los datos de PA obtenidos.

5.3.1. Características del monitor.

El monitor de Presión Arterial Ambulatoria (PAA) es una unidad pequeña y ligera que funciona a batería, diseñada para la toma de mediciones de PA y frecuencia cardíaca durante períodos de 24 o 48 horas.

El dispositivo corresponde al SpaceLabs Medical, Inc., modelo 90217 – 1B y emplea el método oscilométrico ⁽⁶⁷⁾. Presenta unas dimensiones de 2.5 cm x 10 cm x 7 cm y un peso total de 255 gramos.



Figura 5. Monitor de MAPA SpaceLabs Medical, Inc, modelo 90217.

Consta de los siguientes componentes:

- Pantalla de cristal líquido de 4 dígitos.
- Interruptor de encendido/apagado.
- Botón para iniciar/detener lecturas.
- Alimentación por batería: emplea tres pilas alcalinas o NiCad que suministran la energía principal del monitor. Se reemplazan antes de iniciar cada sesión de monitorización del paciente.
- Puertos de comunicación posterior para entrada de programas y salida de datos.
- Conexión en el panel frontal para la goma del brazalete de PA.

El brazalete o manguito de presión que se conecta al monitor presenta dos opciones en lo que respecta al diámetro circunferencial, siendo de 24 – 32 cm y 33 – 45 cm respectivamente, según diámetro del brazo del paciente. El monitor se transporta en un estuche que se sujeta mediante una correa al lado del paciente.

Este modelo ha sido reconocido como el “gold standard” para la MAPA de 24 horas y está validado tanto por el protocolo de la BHS como por la AAMI.

5.3.2. Características del Sistema de Administración de Informes de MAPA.

El Sistema de Administración de Informes de MAPA (N/P 070-0599-00) es un programa que permite la comunicación con el monitor y la tarjeta de datos de PAA de SpaceLabs Medical modelo 90217 para recuperar, mostrar, corregir e imprimir datos de PAA.

Es posible importar y exportar la información para utilizarla en cualquier PC. Nosotros empleamos el sistema operativo Microsoft Windows XP.

El programa ofrece diversas opciones en el menú principal que permiten configurar, revisar, corregir e imprimir informes de PAA, como a continuación se muestran. Desde aquí también se puede inicializar y leer el monitor.

1. Archivo: incluye todas las operaciones para abrir, cerrar, guardar e imprimir mediciones. También incluye funciones de administración de mediciones tales como copiar, eliminar, importar y exportar.
2. Edición: incluye todas las operaciones standard relacionadas con ventanas tales como cortar, copiar y pegar texto en el Portapapeles.
3. Presentar: da acceso a todas las presentaciones de las mediciones de PAA.
4. Herramientas: cada presentación muestra su propio conjunto de herramientas para la manipulación de datos.
5. Configuración: configura los parámetros del Sistema de Administración de Informes e inicializa parámetros de datos (por ejemplo, configuración de datos de mediciones, definición de parámetros de comunicaciones para PAA y creación de configuraciones de informes de PAA).

6. Comunicación: configura la inicialización y lectura del monitor de PAA y la lectura de una tarjeta de datos.
7. Ventana: incluye opciones para mostrar varias ventanas de presentaciones.
8. Ayuda.

5.4. MÉTODOS DE MONITORIZACIÓN Y OBTENCIÓN DE DATOS DE PA.



lo largo del período del estudio, la MAPA se realiza una única vez a cada paciente, con las excepciones que se especifican a continuación.

En primer lugar, en aquellos pacientes en los que el primer registro no es válido por no presentar los criterios de calidad exigidos, la MAPA es repetida tras un período de 15-20 días. No fue necesario repetir en más de 2 ocasiones el registro en cada paciente por este motivo.

En segundo lugar, se realizó un segundo estudio a todos aquellos pacientes en los que se detectó durante el seguimiento una progresión significativa de la enfermedad de la aorta (grupo de “*progressors*”).

5.4.1. Inicio de la MAPA. Requisitos necesarios.

A continuación describimos las condiciones requeridas y los pasos que seguimos para el correcto inicio de la monitorización:

1. Condiciones del paciente:
 - Elegimos un día representativo de la vida del paciente (día laboral).
 - Se le instruye previamente, advirtiéndole que durante cada medición evite hablar, mantenga el brazo inmóvil y cerca del nivel de corazón. Además, le informamos del adecuado cuidado del equipo durante el período de monitorización.
 - Insistimos en evitar ejercicio físico intenso o situaciones de estrés inusual.
 - La toma de medicación antihipertensiva se realiza de manera habitual y en el mismo horario.
 - En aquellos casos en los que existen modificaciones terapéuticas recientes, posponemos el registro unas 3-4 semanas.

2. Condiciones del equipo:
 - Como hemos descrito anteriormente, nuestro dispositivo está validado mediante protocolos normalizados internacionales y calibrado adecuadamente para la monitorización, con periodicidad anual.
3. Inicialización del monitor: conectamos directamente el monitor al PC. Se establecen los parámetros que a continuación se especifican.
 - Datos personales del paciente.
 - Período de monitorización: la duración total del registro es de 24 horas. No la realizamos durante 48 horas debido a la ausencia de valores de referencia consensuados y a la falta de datos sobre el valor pronóstico en este contexto.
 - Hora de inicio: 08:00 am.
 - Período diurno: desde las 08:00 am hasta las 22:00 pm.
 - Período nocturno: desde las 22:00 pm hasta las 08:00 am del día siguiente.
 - Frecuencia de lecturas: cada 15 minutos durante el período diurno y cada 30 minutos durante el nocturno.
 - Desactivamos las siguientes características: mostrar la presión del brazalete en cada paso durante el inflado; mostrar la PAS, PAD y frecuencia cardíaca al final de cada medición; y emitir una señal acústica antes y después de cada medición.
4. Una vez que se ha completado este proceso, se desconecta el monitor del PC y se siguen los siguientes pasos:
 - Con el monitor encendido, éste se introduce en su estuche y se fija y asegura mediante la correa de sujeción sobre el lado del paciente opuesto a aquel donde se le va a colocar el brazalete.
 - Para la colocación del manguito, seleccionamos el brazo con PA más elevada. Para ello, realizamos dos mediciones en el intervalo de 1 minuto en cada brazo mediante el método clásico con esfigmomanómetro.
 - En aquellos casos en los que no hay diferencia de presión, escogemos el brazo no dominante.
 - Medimos la circunferencia del brazo para seleccionar de manera adecuada el brazalete. Los manguitos de adulto que empleamos tienen un diámetro circunferencial de 24 – 32 cm y 33 – 45 cm respectivamente.

- Retiramos las prendas para su colocación. Lo ajustamos sin holgura y con la firmeza suficiente para evitar desplazamientos. Se hace coincidir la marca del manguito con la arteria braquial.
 - Deslizamos la goma hacia arriba por el brazo del paciente y se pasa por la espalda hasta conectarla con el monitor.
 - Iniciamos de forma manual el monitor para la primera medición.
5. Una vez que estos pasos se realizan de manera correcta, el paciente se incorpora a su vida diaria, manteniendo la MAPA hasta las 08:00 am del día siguiente, momento en el cual acude de nuevo a la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular para la retirada del dispositivo.

5.4.2. Códigos de eventos.

Debemos tener en cuenta que a lo largo de las 24 horas de monitorización se pueden producir determinadas condiciones que interfieren en la precisión de algunas lecturas de PA. Los motivos que pueden dificultarlas pueden ser el movimiento excesivo del paciente, la posición del brazalete en relación con el nivel del corazón, la FC o los valores de PA extremos.

Cuando alguno de los factores mencionados impide una lectura precisa, en el monitor aparece un código de evento (también llamado código de error), que indica el motivo por el que no se efectuó la lectura de PA. La razón por la que se aborta la medición en concreto se representa con dos dígitos numéricos.

Ante cualquier medición identificada como un código de error, el aparato realiza de forma automática otra nueva al cabo de 1 minuto, que aparecerá codificada en el informe como CE.

Los principales códigos de eventos del SpaceLabs Medical 90217 que son susceptibles de aparecer se muestran en la tabla 1 del anexo final.

5.4.3. Transferencia de datos. Criterios de calidad del registro.

El total de las mediciones de PA registradas se transfieren posteriormente al sistema de análisis de PAA (FT1000A/FT2000A o equivalente) al PC, a la estación base o a un generador de informes para el análisis de datos, impresión de informes y archivado.

Nosotros realizamos dicha conexión de forma directa, conectando un extremo del cable de interfaz de PAA al puerto serial del PC donde está instalado el Sistema de Administración de Informes de MAPA, y el otro extremo al monitor. Una vez abierto el programa, a través del menú Archivo accedemos a los datos de las lecturas de PA que se han obtenido durante las 24 horas.

El registro debe cumplir los siguientes criterios de calidad ⁽⁴⁶⁾ para ser válido, tal como se especifica en la tabla posteriormente:

- Duración mínima de 24 horas.
- Más del 80% de las lecturas deben ser válidas.
- Ninguna hora durante la actividad con menos de 2 tomas válidas.
- Ninguna hora durante el descanso con menos de 1 toma válida.

	<i>Período diurno</i> (08:00 – 22:00 h)	<i>Período nocturno</i> (22:00 – 08:00 h)
<i>Frecuencia de tomas de PA</i>	15 minutos	30 minutos
<i>Criterios de calidad</i>	2 tomas válidas / hora (mínimo)	1 toma válida / hora (mínimo)

Tabla 5. *Criterios de calidad y frecuencia de lecturas de PA durante los períodos diurno y nocturno.*

El informe completo consta de ocho páginas. A continuación se especifica la información contenida en cada una de ellas:

1ª. Datos personales del paciente; datos adicionales que se quieran añadir (como por ejemplo, los fármacos antihipertensivos que está recibiendo en el momento actual); hora de inicio y finalización; duración total de la monitorización; y porcentaje de lecturas satisfactorias.

2ª-4ª. Cuadro de datos sin procesar. Cada lectura de PA es una fila en la tabla y el número correspondiente a la lectura aparece a la izquierda del cuadro. En dicho cuadro, el número de la lectura puede incluir otro indicador ('M' indica una lectura iniciada manualmente y 'R' indica un reintento automático después de una lectura no

satisfactoria). También se registra el estado de corrección de cada evento ('CE' significa una corrección de evento, que proviene del monitor).

5ª. Gráficos de datos sin procesar (*anexo: figura 1*). Se muestra un gráfico superior con la PAS, PAM y PAD, mientras que el gráfico inferior muestra la frecuencia cardíaca. Todas las lecturas no corregidas se muestran en los gráficos. La porción tabular de esta presentación muestra el cuadro de datos sin procesar.

6ª. Gráficos de promedios. Presenta los promedios de lecturas de PAA con un formato gráfico en la parte superior de la pantalla y con un formato tabular en la parte inferior de la pantalla. Se utilizan todas las lecturas no corregidas para calcular los promedios.

7ª. Histogramas de porcentajes (*anexo: figura 2*). Se muestran datos sin procesar de las lecturas de PAA en forma de cuatro histogramas de porcentajes: PAS, PAM, PAD y presión del pulso.

8ª. Resúmenes estadísticos (*anexo: figura 3*). En esta última página se muestran de forma abreviada los valores mínimos, máximos y medios de PAS, PAD, PAM y FC; variabilidad sistólica y diastólica; carga sistólica y diastólica. Se obtiene información de cada uno de los valores tanto para el período global de 24 horas, así como para los períodos diurno y nocturno de forma independiente.

5.5. EVALUACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA MAPA.

Una vez se han obtenido los datos de la MAPA de 24 horas de cada paciente, son examinados de la siguiente manera ⁽⁴⁶⁾:

1. EVALUACIÓN INICIAL BÁSICA:

- Valoración de las condiciones del paciente durante el registro, con el fin de establecer si éste es o no representativo.
- Valoración de los criterios de calidad del registro anteriormente mencionados. Deberán cumplirse en su totalidad para incluirlo en el estudio.
- Valores promedios de PAS / PAD en 24 horas y en los períodos diurno y nocturno: se valora el diagnóstico de HTA. La mayoría de nuestros pacientes ya presentan HTA de larga evolución bajo tratamiento farmacológico, con lo cual también podemos valorar el grado de control.

- Valores de PAM durante los períodos diurno, nocturno y de 24 horas. La PAM se obtiene con la siguiente fórmula, que el dispositivo de MAPA calcula de forma automática:

$$\text{PAM} = [\text{PAS} + (2 \times \text{PAD})] / 3$$

- Relación PA sueño / vigilia: establece el perfil circadiano al que corresponde el paciente. Este perfil viene determinado por el porcentaje del descenso nocturno (también llamado profundidad del descenso) respecto a la PAM diurna, y lo calculamos para cada paciente mediante la siguiente fórmula:

$$[(\text{PAM diurna} - \text{PAM nocturna}) \times 100] / \text{PAM diurna}$$

En base al valor obtenido, se definen 4 patrones:

- Dipper (reductor): Descenso nocturno entre 10% - 20% (incluidos).
- Non-dipper (no reductor): Descenso nocturno inferior al 10%.
- Dipper extremo: Descenso nocturno superior al 20%.
- Riser: Inferior al 0% (consiste en una elevación nocturna de la PA, también llamado patrón invertido).

2. EVALUACIÓN AVANZADA:

- Variabilidad intrínseca (sistólica y diastólica) de PA de 24 horas: se obtiene de forma automática a través de la desviación estándar (DS) de los promedios de PA para los períodos diurno y nocturno.
- Cargas de presión (sistólica y diastólica) de 24 horas: se valora mediante el porcentaje de lecturas válidas que sobrepasan los valores establecidos como normales tanto de PAS como de PAD a lo largo de los períodos diurno y nocturno.
- Elevación matutina de la PA (“*early blood pressure morning surge*”): se calcula a partir de la diferencia del valor promedio de PAM al despertar respecto al promedio de la PAM una hora antes.

5.6. SEGUIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DE LA AORTA. EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA.

Los pacientes fueron evaluados de forma periódica en Consulta Externa de Cirugía Cardiovascular a través de las pruebas de imagen aportadas, durante un período máximo de 4 años (tiempo medio de 41 +/- 7 meses, con un rango de 34 a 48 meses).

A continuación se describen las técnicas de imagen empleadas (y su periodicidad) en la valoración de la progresión según el diámetro y extensión de aneurismas y disecciones.

1. Aneurismas de aorta:

- Para diámetros iguales o inferiores a 4 cm: se establece el seguimiento mediante ecografía (en aquellos casos de AAA) o ecocardiografía (aorta ascendente). Seguimiento anual.
- Siempre que se superen estas medidas; o para el resto de localizaciones (independientemente del diámetro): se establece el seguimiento mediante angioTAC o angioRMN (se realiza ésta última considerando las contraindicaciones en caso de filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1.73 m²). Seguimiento anual o cada 6 meses.

2. Disecciones aórticas:

- Se realiza mediante angioTAC o angioRMN en todos los casos. Seguimiento anual o cada 6 meses.

Desde el punto de vista clínico, se realizó una búsqueda de aquellos pacientes incluidos en el estudio que durante el seguimiento presentaron algún tipo de evento agudo en relación con la enfermedad de la aorta (fueran subsidiarios o no de tratamiento quirúrgico y/o endovascular de manera urgente/emergente por este motivo), así como de aquellos que precisaron ingreso en el Servicio por presentar indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular de forma electiva (“*cross-over*”) debido a la progresión detectada en el seguimiento.

En aquellos pacientes en los que se detectó una progresión significativa de la patología de la aorta (grupo de “*progressors*”) durante este período de seguimiento, se realizaron además los siguientes estudios adicionales:

- Un segundo estudio mediante MAPA de 24 horas.
- Recogida de parámetros analíticos de interés (incluyendo bioquímica, lípidos y otros marcadores específicos como la proteína C reactiva (PCR), 25-OH-vitamina D y cociente albúmina/creatinina), los cuales se detallan más adelante.

5.7. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se han evaluado variables demográficas, clínicas, analíticas, radiológicas y de PA. Las variables radiológicas y clínicas en relación con la progresión de la patología de la aorta han sido evaluadas de forma basal y durante el seguimiento máximo a 4 años, con una periodicidad promedio de 12 +/- 3 meses.

Todos los valores se han recogido en una base de datos realizada en SPSS® v. 21 para Macintosh OS X 10.9.3.

1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Edad (en años).
- Sexo (hombre / mujer).

2. VARIABLES CLÍNICAS EN RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Y PARÁMETROS ANALÍTICOS:

- Clínicas:

1. Tabaquismo activo o exfumador (cualitativa dicotómica, no / sí).
2. DM (cualitativa dicotómica, ausente / presente).
3. Obesidad (cuantitativa dicotómica, expresado en intervalos del IMC).
4. Cardiopatía isquémica previamente sintomática (cualitativa dicotómica, ausente / presente).
5. Historia de ACV isquémico previo (cualitativa dicotómica, no / sí).
6. IRC (cualitativa dicotómica, ausente / presente).
7. DL (cualitativa dicotómica, no / sí).

8. Síndrome de Marfan (cualitativa dicotómica, no / sí).
9. HTA (cualitativa dicotómica, ausente / presente).
10. PA media en consulta (cuantitativa continua, mm Hg).
11. Severidad de la HTA (cualitativa categórica, expresada en grados), según la clasificación de la ESH / ESC 2007, ya especificada en la tabla 4 ⁽⁶⁶⁾.
12. Fármacos antihipertensivos necesarios (cuantitativa discreta, en número).
13. Grupos farmacológicos de antihipertensivos empleados (cualitativa, nombres).
14. Tiempo de evolución de la HTA (cuantitativa continua, en años).

- Analíticas (evaluadas como cuantitativas continuas):

1. Glucosa (mg/dl).
2. Hemoglobina glicosilada (HbA1c), valorada en porcentaje.
3. Creatinina (mg/dl).
4. Ácido úrico (mg/dl).
5. Sodio y potasio (mEq/L).
6. Colesterol total (mg/dl).
7. Triglicéridos (mg/dl), lipoproteína de alta densidad (HDL) (mg/dl) y LDL (mg/dl).
8. Proteína C reactiva (PCR) (mg/L).
9. Vitamina D (ng/ml).
10. Cociente albúmina / creatinina (CAC), en mg/g.

3. VARIABLES CLÍNICAS EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA PATOLOGÍA DE LA AORTA:

1. Grupo nosológico (cualitativa dicotómica, aneurismas / disecciones).
2. Localización anatómica (cualitativa, torácica / abdominal / toraco-abdominal y subgrupos).
3. Número de segmentos aórticos afectados (cuantitativa discreta).

4. VARIABLES CLÍNICAS EN RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE LA PATOLOGÍA DE LA AORTA:

1. Efecto adverso mayor combinado (*major adverse combined effect, MACE*), definido como muerte por rotura aneurismática o progresión de la disección o bien por la necesidad de tratamiento quirúrgico y/o endovascular

urgente/emergente debido a un evento agudo. Se ha cuantificado como variable cualitativa dicotómica (ausente / presente) y se ha recogido a intervalos anuales.

2. Indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular de manera electiva (*cross-over*). Se ha cuantificado como variable cualitativa dicotómica (ausente / presente) y se ha evaluado a intervalos anuales.

5. VARIABLES RADIOLÓGICAS:

- Principales:

1. Diámetro máximo transversal, en el caso de los aneurismas. Se ha cuantificado como variable cuantitativa continua (en mm) y se ha recogido a tiempo 0 (dimensiones al inicio del seguimiento) y posteriormente de forma anual.
2. Progresión (anterógrada y/o retrógrada) o aneurismatización de la falsa luz, en el caso de las disecciones. Se ha cuantificado como variable cualitativa dicotómica (no / sí) y se ha recogido a tiempo 0 y de forma anual.

- Secundarias:

1. Afectación ‘*de novo*’ de troncos viscerales y/o supra-aórticos, en el caso de las disecciones (cualitativa dicotómica, no / sí). Se ha valorado a tiempo 0 y de forma anual.

4. VARIABLES DE PA: Todas ellas se han recogido en una única ocasión para cada paciente, con la excepción del grupo de “*progressors*”, en los que se recogieron en dos ocasiones distintas a lo largo del seguimiento.

- Principales:

1. Alteración del perfil circadiano. Se ha cuantificado como variable cualitativa dicotómica (ausente / presente). Se define como alteración de dicho perfil los patrones *non-dipper*, *riser* así como el *dipper extremo*, mientras que se define como perfil normal el patrón *dipper*.
2. Tipo de patrón circadiano de PA. Se ha evaluado como variable cualitativa discreta (*dipper / non-dipper / riser / dipper extremo*).
3. Variabilidad sistólica y diastólica (24 horas, diurna y nocturna). Se ha valorado como cuantitativa continua (mm Hg).
4. Carga sistólica y diastólica (24 horas, diurna y nocturna). Se ha valorado como cuantitativa continua (en porcentaje).

5. Elevación de PA matutina superior al 25% (cualitativa dicotómica, ausente / presente).

- Secundarias:

1. Incremento medio de PA matutina (cuantitativa continua, mm Hg).
2. Incremento de la variabilidad sistólica y diastólica de 24 horas, en términos absolutos. Se ha evaluado como variable cuantitativa discreta (expresada en intervalos).
3. Incremento de carga sistólica y diastólica de 24 horas, en términos absolutos. Se ha valorado como cuantitativa discreta (expresada en intervalos).
4. Valores promedios de PAS (cuantitativa continua, en mm Hg).
5. Valores promedios de PAD (cuantitativa continua, en mm Hg).

5.8. DEFINICIONES.

La codificación de los factores de riesgo y patologías asociadas se establece de acuerdo con la historia conocida por el propio paciente en concordancia con los hallazgos en la historia clínica. La codificación respecto a los parámetros analíticos se realiza según los valores de referencia empleados en el Centro. Los conceptos incluidos son:

- **HTA:** Diagnóstico previo de HTA en tratamiento farmacológico, según criterio de las guías actualizadas de la ESH / ESC 2007 ⁽⁶⁶⁾.
- **DM:** Historia previa de DM establecida y/o tratamiento antidiabético.
- **Obesidad:** IMC igual o superior a 30 kg/m².
- **Tabaco:** Tabaquismo activo. Exfumador (con un período máximo desde el abandono de 1.5 años).
- **DL:** Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia. Hiperlipemia mixta. Todas ellas definidas según los criterios del *National Cholesterol Education Program* (ATP III) ⁽⁶⁸⁾.

- **IRC:** Disfunción renal conocida de más de 3 meses de evolución. Hemodiálisis. Trasplante renal. Se emplean los criterios según las Guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) ⁽⁶⁹⁾.
- **Síndrome de Marfan:** Diagnóstico genético previo. Presencia mínima de 2 alteraciones de la tríada (cardiovasculares + esqueléticas + oculares), siendo una de ellas la afectación cardiovascular, según los criterios de Ghent ⁽⁷⁰⁾.
- **Cardiopatía isquémica:** Enfermedad coronaria conocida. Infarto de miocardio previo. Revascularización miocárdica percutánea previa. Cirugía coronaria previa.
- **ACV isquémico:** Lesiones compatibles en pruebas de imagen y/o diagnóstico neurológico previo.
- **Valores de normalidad de los parámetros analíticos evaluados:**
 1. Glucosa igual o inferior a 100 mg/dl.
 2. HbA1c igual o inferior al 6%.
 3. Creatinina inferior a 1.3 mg/dl en mujeres o 1.4 mg/dl en varones.
 4. Ácido úrico igual o inferior a 7 mg/dl.
 5. Sodio igual o inferior a 145 mEq/L.
 6. Potasio igual o inferior a 5 mEq/L (rango 3.5 - 5 m Eq/L).
 7. Colesterol total igual o inferior a 200 mg/dl.
 8. Triglicéridos iguales o inferiores a 150 mg/dl.
 9. LDL igual o inferior a 100 mg/dl.
 10. HDL igual o superior a 40 mg/dl (hombres) y a 45 mg/dl (mujeres).
 11. PCR inferior a 1 mg/L.
 12. Vitamina D (25-hidroxi-vitamina D) igual o superior a 30 ng/ml.
 13. CAC inferior a 30 mg/g.

Las definiciones para los diámetros evaluados en los aneurismas y disecciones se exponen a continuación. Se valoró la variabilidad interobservador para cada uno de estos conceptos (para evitar las posibles diferencias significativas resultantes de la valoración de diámetros según el radiólogo responsable).

- **Diámetro máximo transversal del aneurisma:** Longitud máxima (en mm) del eje transversal en la proyección axial del angioTAC o angioRMN, incluyendo el

trombo mural asociado. Longitud máxima (en mm) del eje AP en modo B valorado por ecografía abdominal. Longitud máxima (en mm) del eje AP a nivel de aorta ascendente valorado por ecocardiografía.

En la figura 6 se muestra dicha valoración en los casos de AAA.



Figura 6. Medidas del diámetro máximo transversal de un AAA valorado por ecografía abdominal (A) y por angioTAC en su proyección axial (B).

- **Progresión (anterógrada y/o retrógrada) de la disección:** Evidencia en angioTAC o angioRMN de avance del flap intimal, con afectación o no de troncos viscerales o supra-aórticos.
- **Aneurismatización de la falsa luz de la disección:** Evidencia de crecimiento (a nivel del eje mayor, en mm) de la falsa luz en la proyección axial del angioTAC o angioRMN. En la figura 7 se expone la imagen radiológica de este concepto.

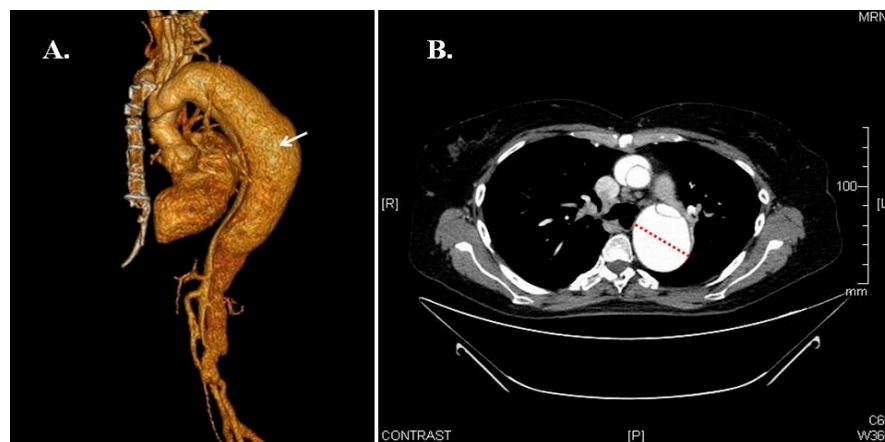


Figura 7. Falsa luz de la disección - reconstrucción tridimensional angioTAC (A). Diámetro de la falsa luz (aneurismatización) - proyección axial angioTAC (B).

- **Crecimiento o progresión significativa:** Para evitar la variabilidad interobservador anteriormente descrita, se asumió como crecimiento significativo de los aneurismas o de la falsa luz en las disecciones un incremento anual mínimo igual o superior a 2 mm en las mediciones ya definidas ⁽⁷¹⁾.

En las indicaciones de tratamiento quirúrgico y/o endovascular, consideramos los siguientes conceptos:

- **Efecto adverso mayor combinado (major adverse combined effect, MACE):** Definido como muerte por rotura aneurismática o progresión de la disección o bien por la necesidad de tratamiento quirúrgico y/o endovascular urgente/emergente debido a un evento agudo.
- **Necesidad de tratamiento quirúrgico y/o endovascular urgente/emergente:** Aquel que se realiza dentro de las primeras 24 horas tras el hallazgo de una rotura aneurismática (contenida o no) o una disección de aorta tipo A o tipo B complicada.
- **Indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular electivo, en el caso de los aneurismas:**
 - Aorta ascendente con / sin afectación de cayado: diámetro máximo AP de 55 mm; o 50 mm si se asocia síndrome de Marfan.
 - Aorta torácica descendente: diámetro máximo transversal de 45 mm.
 - Aorta abdominal infrarrenal: diámetro máximo transversal de 55 mm.
 - Aorta toraco-abdominal: diámetro máximo transversal de 60 mm.
- **Indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular electivo, en el caso de las disecciones:**
 - Disección tipo B crónica con evidencia de progresión hacia troncos viscerales y/o aneurismatización de la falsa luz en los sucesivos controles. Este hecho puede originarse de esta forma aislada o en el contexto de una disección tipo A (ya reparada) con extensión anterógrada.

En la codificación de los parámetros de PA evaluados por MAPA, se usan los valores promedios para establecer los criterios de normalidad, siendo empleados los de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial (2007) ⁽⁶⁶⁾, que se muestran en la tabla 6.

<i>Períodos</i>	<i>PAS (mm Hg)</i>	<i>PAD (mm Hg)</i>
<i>Actividad</i>	< 135	< 85
<i>Sueño</i>	< 120	< 70
<i>24 horas</i>	< 130	< 80

Tabla 6. Valores de normalidad de PA en la MAPA (guías de la ESH 2007).

Del mismo modo según la actualización de las guías de la ESH 2007, los valores indicativos de HTA se muestran a continuación en la tabla 7.

<i>Períodos</i>	<i>PAS (mm Hg)</i>	<i>PAD (mm Hg)</i>
<i>Actividad</i>	> 140	> 90
<i>Sueño</i>	> 120	> 80
<i>24 horas</i>	> 135	> 85

Tabla 7. Valores diagnósticos de HTA en la MAPA (ESH 2007).

A continuación se definen los valores de las cargas de PA, que se muestran en la tabla 8.

- **Carga sistólica anormal para cualquier período:** Presencia de un 40% o más de las lecturas de PAS con cifras por encima de los valores de referencia.
- **Carga diastólica anormal para cualquier período:** Presencia de un 40% o más de las lecturas de PAD con valores superiores a la referencia.

<i>Carga normal</i>	< 20%
<i>Carga intermedia</i>	20 - 40%
<i>Carga anormal (hipertensiva)</i>	> 40%

Tabla 8. Valores de normalidad y estadios de las cargas.

- **Alteración del perfil circadiano:** Presencia de un descenso nocturno de PA inferior al 10% respecto a los valores diurnos.
- **Patrón dipper (reductor):** Descenso nocturno igual o superior al 10%.
 - Entre 10% y 20% (incluidos): dipper.

- Mayor del 20%: dipper extremo.
- **Patrón non - dipper (no reductor):** Descenso nocturno inferior al 10%.
 - Inferior al 10%: non - dipper.
 - Inferior al 0%: riser (elevación nocturna o patrón invertido).
- **Incremento de la variabilidad sistólica (en términos absolutos):** Presencia de una DS igual o superior a 10 mm Hg de los valores promedios de PAS para cualquier período.
- **Incremento de la variabilidad diastólica (en términos absolutos):** Presencia de una DS igual o superior a 10 mm Hg de los valores promedios de PAD para cualquier período.
- **Incremento anormal en la elevación matutina de PA:** Aumento igual o superior al 25% del valor de la PAM al despertar respecto al valor promedio de la PAM 1 hora antes.

5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realiza mediante el Software SPSS® v. 21 para Macintosh OS X 10.9.3. Los resultados se presentan en forma de tablas y figuras mediante el programa informático Microsoft Office Word Mac 2011.

Se garantiza que se ha salvaguardado la confidencialidad de los datos.

5.9.1. Tamaño muestral.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado mediante el programa Russell Lenth (*Javaapplets for power and sample size*). Para ello, hemos partido de una hipotética prevalencia esperada del perfil circadiano anómalo de PA (en el que se incluyen los perfiles “non - dipper” y “riser”) del 40% en los casos y del 20% en los controles, basándonos en las cifras descritas previamente en población general, como a continuación se describe:

- p_1 (prevalencia mínima esperada en los controles) = 0.2
- p_2 (prevalencia mínima esperada en los casos) = 0.4

Calculado para un error $\alpha = 0.05$ unilateral y una potencia $(1-\beta) = 0.80$, el tamaño de la muestra obtenido fue de 100 pacientes en cada grupo, asumiendo posibles pérdidas durante el seguimiento en un 10%.

5.9.2. Análisis descriptivo y comparativo. Análisis bivariante.

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo de la muestra así como de los diferentes grupos establecidos para un posterior análisis comparativo, proporcionando los siguientes datos:

- Variables cualitativas: Distribución de frecuencias. Prevalencias.
- Variables cuantitativas: Análisis de las medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica y rango). Se ha empleado la prueba de Kolmogorov - Smirnov para estimar la distribución normal de dichas variables.
- Estudio de casos y controles: Cálculo de la Odds Ratio (OR).
- Los tests estadísticos empleados en el análisis comparativo (bivariante) son:
 - Chi-cuadrado (variables cualitativas).
 - T-Student / U Mann-Whitney (variable cualitativa y cuantitativa).
 - Regresión lineal simple (variables cuantitativas).
- Se considera que existe significación estadística cuando el resultado de p es inferior a 0.05. Los intervalos se expresan con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

5.9.3. Cálculo de tasas.

Realizado en el estudio prospectivo observacional.

- Tasa anual (mm/año) y tasa global: Crecimiento significativo de aneurismas o progresión de disecciones.

5.9.4. Análisis de supervivencia (survival analysis).

Realizado en el estudio prospectivo observacional. Se ha utilizado el método de Kaplan - Meier como análisis univariante para analizar el tiempo libre de acontecimientos adversos en el período de seguimiento.

5.9.5. Análisis multivariante.

- Estudio prospectivo observacional: Análisis bivariante. Incidencia acumulada. Análisis multivariante, para el cual se emplea el método matemático de redes neuronales.
- Regresión logística binaria (variables cualitativas).
- Regresión lineal múltiple (variables cuantitativas).
- Se considera que existe significación estadística cuando el resultado de p es inferior a 0.05. Los intervalos se expresan con un intervalo de confianza del 95%.
- Los factores de confusión (*'confounding'*) se han controlado en esta fase, que se representa de forma gráfica en la figura 8.

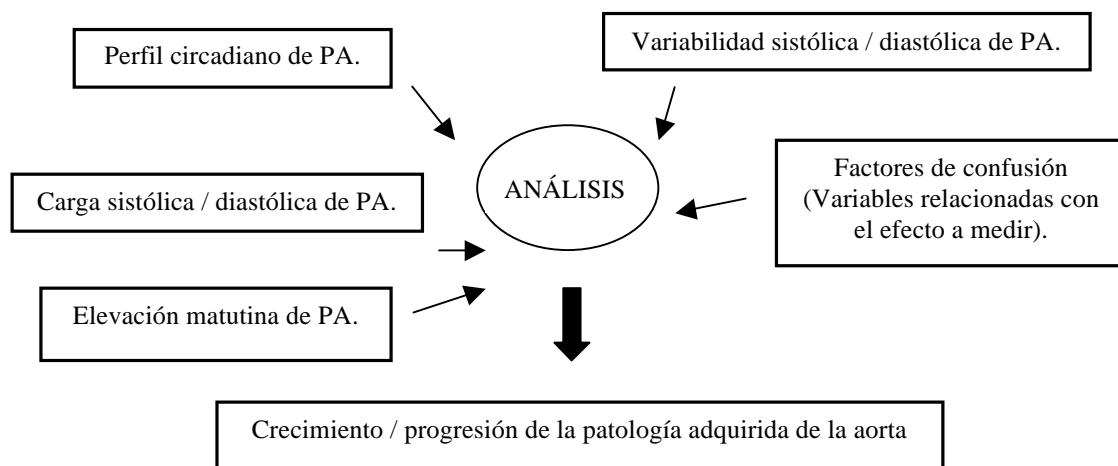


Figura 8. Modelo de redes neuronales (análisis multivariante).

Resultados

Results

En las siguientes páginas presentamos, en primer lugar, los resultados respecto a las características globales de la población del estudio; posteriormente describimos los hallazgos del análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA entre los distintos grupos establecidos; realizando en tercer lugar una descripción de los resultados del estudio caso-control; y exponiendo por último, los resultados obtenidos del análisis prospectivo observacional del curso evolutivo de la patología de la aorta.

6.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

6.1.1. Características demográficas y clínicas basales.

Un total de 138 pacientes con patología adquirida de la aorta fueron estudiados, de los cuales el 87.7% (n = 121) eran varones y el 12.3% (n = 17) mujeres. En la siguiente tabla se presentan las características globales demográficas y clínicas en esta población.

	<i>Global (n = 138)</i>	<i>Varones (87.7%, n = 121)</i>	<i>Mujeres (12.3%, n = 17)</i>
<i>Edad (años)</i>	67 +/- 14	66 +/- 11 *	70 +/- 8 *
<i>IMC medio (kg/m²)</i>	27.3	27.9	26.8
<i>PA media en consulta (mm Hg)</i>	PAS: 143 +/- 18 PAD: 78 +/- 14	PAS: 144 +/- 22 PAD: 79 +/- 17	PAS: 131 +/- 16 PAD: 69 +/- 10
<i>HTA</i>	84.06%	85.6% *	64.7% *
<i>DM</i>	18.8%	19.1%	16.3%
<i>Tabaquismo **</i>	58.7%	57.3%	62.2%
<i>DL</i>	58.7%	58.8% *	51.9% *
<i>IRC</i>	31.1%	31.7%	28.7%
<i>Enfermedad coronaria</i>	21%	20.6%	23.5%
<i>ACV</i>	15.2%	14.8%	17.6%
<i>Síndrome de Marfan</i>	2.9%	2.9%	0%

* Se señalan las variables con significación estadística (p < 0.05).

** Tabaquismo: se incluyen ex-fumadores (período igual o inferior a 1.5 años desde el abandono) y aquellos con un consumo de tabaco activo.

Tabla 9. Características demográficas y clínicas basales de la población del estudio.

La edad media fue de 67 +/- 14 años (rango 45 a 83). El 66.2% de los pacientes presentaban un rango de edad superior a 65 años.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) estudiados fue la siguiente: la HTA se presentó en el 84.06% de los pacientes (n = 116), DM en un 18.8% (n = 26), DL en un 58.7% (n = 81), obesidad en un 45.6% (n = 63) y los antecedentes de tabaquismo previo o activo se detectaron en un 58.7% (n = 81), presentando un consumo activo el 26.8% (n = 37) respecto al total.

La presencia de IRC se evidenció en el 31.1% (n = 43) de los pacientes, la enfermedad coronaria previamente sintomática fue del 21% (n = 29) y se detectó historia de ACV previo en el 15.2% (n = 21).

El síndrome de Marfan fue la única enfermedad genética detectada y se confirmó en un 2.9% de los pacientes (n = 4), todos ellos varones.

La edad, la presencia de HTA así como de DL fueron las variables significativas en el análisis comparativo para ambos sexos, tal como se reseña en la tabla.

Respecto a la HTA, se catalogó de etiología esencial en todos ellos, sin detectarse casos con etiología secundaria. En la tabla 10 se muestran las características del tratamiento antihipertensivo en aquellos pacientes hipertensos (n = 116).

	n = 116
GRUPO FARMACOLÓGICO	
ARA-II	53.4% (n = 62)
IECAs	33.6% (n = 39)
Beta-bloqueantes	15.5% (n = 18)
Diuréticos	11.2% (n = 13)
Calcioantagonistas	9.48% (n = 11)
PAUTA	
Monoterapia	26.7% (n = 32)
2 fármacos	40.5% (n = 47)
3 o > fármacos	32.8% (n = 37)

Tabla 10. A. Características del tratamiento antihipertensivo en los hipertensos.

	n = 116
TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO DE HTA	
Tiempo medio (años +/- DS), (rango)	15 +/- 9 años (4 - 35)
> 20 años	41.3% (n = 57)
GRADO DE CONTROL	
< 130/80 / 24 horas	67.2% (n = 78)
< 135/85 / diurna	76.1% (n = 88)
< 125/75 / nocturna	49.7% (n = 57)

Tabla 10. B. Características del tratamiento antihipertensivo en los hipertensos (continuación).

La totalidad de los pacientes hipertensos estaban en tratamiento previo (84.06%, n = 116). Respecto al total de pacientes hipertensos, la monoterapia estaba establecida en un 26.7% (n = 32); un 40.5% (n = 47) se trataba con 2 fármacos; mientras que un 32.8% (n = 37) se trataban con 3 o más fármacos antihipertensivos.

El grupo farmacológico más empleado fueron los ARA-II, en un 53.4% (n = 62), siendo el losartán el más empleado globalmente. El segundo grupo más frecuente fueron los IECAS con un 33.6% (n = 39), seguidos de los beta-bloqueantes (15.5%, n = 18), los diuréticos (11.2%, n = 13) y los calcioantagonistas (9.48%, n = 11).

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de HTA fue de 15 +/- 9 años (rango de 4 a 35), con un porcentaje de distribución del 41.3% (n = 57) para aquellos pacientes con una evolución de la HTA superior a 20 años.

Respecto al grado de control de PA de 24 horas en este grupo, los niveles de PA controlados se mostraron en el 67.2% (n = 78), mientras que la PA presentó un grado no controlado en el 42.8% (n = 38) restante.

En este grupo de hipertensos, el grado de control de PA diurno se consideró como óptimo/normal en un 76.1% (n = 88), mientras que el grado de control de PA durante el período nocturno fue óptimo/normal en un 49.7% (n = 57).

6.1.2. Características de la patología de la aorta.

De los 138 pacientes estudiados, el 74.6% (n = 103) presentaba aneurismas de aorta, mientras que el 25.4% (n = 35) tenía diagnóstico previo de disección aórtica.

Las localizaciones anatómicas para ambos grupos se presentan en la tabla 11.

ANEURISMAS			
Aorta ascendente (con/sin afectación del cayado aórtico)	Aorta torácica descendente	Aorta abdominal	Aorta toraco-abdominal
19.42% (n = 20)	3.62% (n = 5)	51.9% (n = 68)	7.25% (n = 10)

DISECCIONES			
Tipo I (Tipo A)	Tipo II (Tipo A)	Tipo IIIa (Tipo B)	Tipo IIIb (Tipo B)
14.29% (n = 5)	----	31.43% (n = 11)	54.29% (n = 19)

* El tipo de disección se presenta en base a la clasificación de De Bakey junto con su equivalencia en la clasificación de Stanford.

Tabla 11. Prevalencia del segmento afectado en los aneurismas y disecciones aórticas.

La aorta abdominal fue el segmento más afectado (51.45% de los casos, n = 71), seguida de la aorta torácica (31.88%, n = 44, en la que incluimos tanto aorta ascendente como torácica descendente) y por último la aorta toraco-abdominal (16.67%, n = 23).

Los aneurismas de aorta ascendente se presentaron con extensión al arco aórtico en el 20% (n = 4) del total de los casos de esta localización, y con afectación de la raíz aórtica en un 30% (n = 6). No se detectaron casos de aneurismas de cayado aórtico de forma aislada.

Los AAA presentaron afectación infrarrenal en un 86.7% (n = 59), siendo la extensión yuxtarrrenal detectada en un 13.2% (n = 9) y la afectación ilíaca (uni- o bilateral) en un 73.5% (n = 50).

Los aneurismas de aorta toraco-abdominal más prevalentes fueron el tipo IV de Crawford (en un 80%, n = 8), seguidos del tipo II (20%, n = 2).

De forma global, la morfología fusiforme fue la más prevalente (96.1%, n = 99), seguida de un 3.9% (n = 4) de aneurismas saculares.

En los casos de disecciones tipo I de De Bakey se incluyeron aquellas intervenidas para reparar la aorta ascendente, en las que persistía una disección residual de aorta torácica descendente y/o abdominal. No hubo casos de tipo II de De Bakey, ya que son disecciones limitadas a la aorta ascendente y precisan tratamiento quirúrgico emergente en todos los casos para ser compatibles con la vida.

El 93.48% (n = 129) de los pacientes presentaba una única lesión de forma aislada afectando a un segmento aórtico determinado, mientras que un 6.52% (n = 9) de los pacientes presentó un mínimo de 2 segmentos de aorta afectados en distinta localización anatómica de forma simultánea.

En un 5.8% (n = 8) de los pacientes se había realizado previamente algún tipo de tratamiento quirúrgico y/o endovascular sobre otra lesión previa (aneurisma o disección) en una localización anatómica diferente a la de la patología de la aorta actual.

En la tabla 12 se exponen las principales características en la muestra global así como en los grupos de hipertensos y normotensos.

	Global (n = 138)	Hipertensos (n = 116)	Normotensos (n = 22)
GRUPO NOSOLÓGICO			
Aneurismas (n = 103)	74.6% (n = 103)	78.45% (n = 91)	10.34% (n = 12)
Disecciones (n = 35)	25.4% (n = 35)	71.43% (n = 25)	28.6% (n = 10)

Tabla 12. A. Características globales de la patología adquirida de la aorta: grupo nosológico.

	Global (n = 138)	Hipertensos (n = 116)	Normotensos (n = 22)
LOCALIZACIÓN ANATÓMICA			
Torácica (n = 44)	31.88% (n = 44)	84.09% (n = 37)	15.9% (n = 7)
Abdominal (n = 71)	51.45% (n = 71)	85.9% (n = 61)	14.08% (n = 10)
Toraco-abdominal (n = 23)	16.67% (n = 23)	78.2% (n = 18)	21.7% (n = 5)
SEGMENTOS AFECTADOS			
1 segmento afectado (n = 129)	93.48% (n = 129)	96.5% (n = 112)	31.8% (n = 17)
> 1 segmento afectado (n = 9)	6.52% (n = 9)	3.45% (n = 4)	68.1% (n = 5)

Tabla 12. B. Características globales de la patología adquirida de la aorta: localización anatómica y número de segmentos afectados (continuación).

6.1.3. Características globales de la PA a través de la evaluación por MAPA.

Unos niveles de PA óptimos o normales fueron hallados en un 65.2% (n = 90) del total de la muestra. En las tablas 13, 14 y 15 se presentan los valores promedios de la PAM, PAS y PAD obtenidos junto con el grado de control en cada periodo de forma global para el total de pacientes, así como para los grupos de aneurismas y disecciones.

NÚMERO TOTAL (n = 138)	24 horas	Diurna	Nocturna
PAS (mm Hg)	115.16 +/- 15.3	115.8 +/- 14.1	114.46 +/- 17.8
PAD (mm Hg)	68.79 +/- 9.5	70.46 +/- 9	66.72 +/- 10.6
PAM (mm Hg)	85.72 +/- 10	86.74 +/- 9.2	84.21 +/- 11.6
PA controlada (% , n)	65.2% (n = 90)	67.4% (n = 93)	45% (n = 62)

Tabla 13. Valores medios de PA y grado de control (global y por períodos) en la muestra total de pacientes.

ANEURISMAS (n = 103)	24 horas	Diurna	Nocturna
PAS (mm Hg)	115.31 +/- 15.7	115.8 +/- 15.09	114.57 +/- 13.7
PAD (mm Hg)	67.1 +/- 8.8	74.1 +/- 8.7	67.53 +/- 9.5
PAM (mm Hg)	85.73 +/- 9.7	86.53 +/- 9.3	84.31 +/- 10.9
PA controlada (% , n)	69.9% (n = 72)	71.8% (n = 74)	49.5% (n = 51)

Tabla 14. Valores medios de PA y grado de control (global y períodos) en aneurismas.

DISECCIONES (n = 35)	24 horas	Diurna	Nocturna
PAS (mm Hg)	112.5 +/- 12.3	114.5 +/- 8.4	110.63 +/- 16.2
PAD (mm Hg)	66.25 +/- 10.4	69.13 +/- 9.4	64 +/- 12
PAM (mm Hg)	82.75 +/- 9.8	85.25 +/- 7.5	80.5 +/- 11.9
PA controlada (% , n)	51.4% (n = 18)	54.2% (n = 19)	31.4% (n = 11)

PA 24 h controlada: < 130/80 mm Hg;

PA diurna controlada: < 135/85 mm Hg; PA nocturna controlada: < 125/75 mm Hg

Tabla 15. Valores medios de PA y grado de control (global y períodos) en disecciones.

En la tabla 16 se exponen los valores promedios de PA para ambos grupos según la presencia o no de HTA (normotensos e hipertensos).

	Hipertensos (n = 116)	Normotensos (n = 22)	p
PAS / 24 horas	119.8 +/- 9.2	112.1 +/- 3.2	0.065
PAD / 24 horas	69.1 +/- 7.8	65.2 +/- 6.6	0.088
PAS / diurna	121.3 +/- 4.6	119.2 +/- 5.4	0.13
PAD / diurna	71.2 +/- 5.5	64.2 +/- 6.7	0.076
PAS / nocturna	119 +/- 7.4	107 +/- 6.3	0.001 *
PAD / nocturna	63 +/- 8.7	59.8 +/- 4.1	0.061

* Se señalan las variables con significación estadística (p < 0.05)

Tabla 16. Valores promedios de PA en normotensos e hipertensos tratados.

A continuación, se presentan los resultados del estudio descriptivo transversal realizado para evaluar los patrones circadianos de PA, la variabilidad de la PA y la carga porcentual tensional tanto de forma global, como de manera independiente para los grupos de aneurismas aórticos y disecciones. Se muestra la prevalencia de perfil circadiano alterado junto con los valores medios del resto de parámetros.

N = 138	24 horas	Diurna	Nocturna
Carga tensional (%)	PAS: 22.5 +/- 10.2 PAD: 10.58 +/- 4.3	PAS: 11.16 +/- 8.3 PAD: 7.17 +/- 4.5	PAS: 36.5 +/- 14.1 PAD: 14.88 +/- 8.9
Variabilidad intrínseca (mm Hg)	PAS: 13.67 +/- 3.7 PAD: 9.93 +/- 2.5	PAS: 13.29 +/- 3.7 PAD: 9.86 +/- 2.8	PAS: 12.44 +/- 4.4 PAD: 8.73 +/- 2.8
Incremento medio PA matutina (mm Hg)	8.04 +/- 4.1	---	---
Elevación PA matutina > 25%	14.5% (n = 20)	---	---

Tabla 17. Parámetros de PA en el conjunto global de la muestra: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA.

En la tabla 18 mostramos la prevalencia global de pacientes que presentaron valores de cargas de PA anormales.

Número total de pacientes (n = 138)	24 horas	Día	Noche
Carga sistólica anormal *	21.5% (n = 30)	9.2% (n = 13)	41.5% (n = 57)
Carga diastólica anormal *	9.2% (n = 13)	4.6% (n = 6)	13.8% (n = 19)

* Carga anormal: igual o superior al 40%.

Tabla 18. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el conjunto global de la muestra.

En las tablas 19 y 20 se presentan los resultados de los parámetros de PA analizados de forma individual para el grupo de pacientes con aneurismas aórticos (n = 103).

ANEURISMAS (n = 103)			
	24 horas	Diurna	Nocturna
Carga tensional (%)	PAS: 22.95 +/- 14.1 PAD: 10.17 +/- 6.3	PAS: 11.9 +/- 9.8 PAD: 6.83 +/- 3.2	PAS: 36.68 +/- 16.7 PAD: 14.41 +/- 7.9
Variabilidad intrínseca (mm Hg)	PAS: 13.41 +/- 3.4 PAD: 9.87 +/- 2.4	PAS: 12.99 +/- 3.6 PAD: 9.83 +/- 2.9	PAS: 12.47 +/- 3.9 PAD: 8.78 +/- 2.6
Incremento medio PA matutina (mm Hg)	7.4 +/- 3.3	---	---
Elevación PA matutina > 25%	4.6% (n = 12)	---	---

Tabla 19. Parámetros de PA en el grupo de aneurismas aórticos: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA.

Aneurismas (n = 103)	24 horas	Día	Noche
Carga sistólica anormal *	22.2% (n = 23)	11.1% (n = 11)	40.7% (n = 42)
Carga diastólica anormal *	9.3% (n = 9)	3.7% (n = 4)	14.8% (n = 15)

* Carga anormal: igual o superior al 40%.

Tabla 20. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el grupo de aneurismas.

De forma similar, en las tablas 21 y 22 se presentan los resultados de los parámetros de PA analizados de forma individual para el grupo de pacientes con disecciones aórticas (n = 35).

DISECCIONES (n = 35)			
	24 horas	Diurna	Nocturna
Carga tensional (%)	PAS: 18.26 +/- 11.9 PAD: 6.37 +/- 3.9	PAS: 5.23 +/- 3.4 PAD: 3.95 +/- 2.3	PAS: 33.76 +/- 14.4 PAD: 9.31 +/- 3.8
Variabilidad intrínseca (mm Hg)	PAS: 13.26 +/- 3.1 PAD: 9 +/- 1.5	PAS: 13.96 +/- 4.2 PAD: 9.24 +/- 1.7	PAS: 10.21 +/- 2.7 PAD: 7 +/- 1.7
Incremento medio PA matutina (mm Hg)	9.2 +/- 5.3	---	---
Elevación PA matutina > 25%	22.8% (n = 8)	---	---

Tabla 21. Parámetros de PA en el grupo de disecciones aórticas: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA.

Disecciones (n = 35)	24 horas	Día	Noche
Carga sistólica anormal *	20% (n = 7)	5.7% (n = 2)	42.8% (n = 15)
Carga diastólica anormal *	12.2% (n = 4)	5.7% (n = 2)	11.4% (n = 4)

* Carga anormal: igual o superior al 40%.

Tabla 22. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el grupo de disecciones.

A continuación, para finalizar este análisis descriptivo inicial de la población del estudio, exponemos los resultados referentes al tipo específico de patrón circadiano de PA en el total de la muestra así como de forma independiente para los grupos de aneurismas y disecciones.

En la tabla 23 mostramos la prevalencia de perfil circadiano de PA anómalo estratificado por grupos, definido por los tipos *non-dipper*, *riser* y *dipper extremo*.

	Patrón circadiano normal (% , n)	Patrón circadiano anómalo (% , n)
Global (n = 138)	13.7% (n = 19)	86.2% (n = 119)
Aneurismas (n = 103)	10.7% (n = 11)	89.3% (n = 92)
Disecciones (n = 35)	22.3% (n = 8)	77.7% (n = 27)

Tabla 23. Prevalencia de perfil circadiano de PA anómalo por grupos.

Como se puede objetivar, la prevalencia global de perfil anómalo de PA fue del 86.2% (n = 119), mientras que para el grupo de aneurismas fue del 89.3% (n = 92) y para el grupo de disecciones del 77.7% (n = 27).

En la tabla 24 y en el gráfico 1 se especifica la prevalencia para los cuatro tipos establecidos de perfil circadiano de PA en el total de pacientes.

Perfil circadiano	Número total de pacientes (n = 138)
Dipper	12.3% (n = 19)
Dipper extremo	3.1% (n = 5)
Non-dipper	49.7% (n = 72)
Riser	29.2% (n = 42)

Tabla 24. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en la muestra global de pacientes.

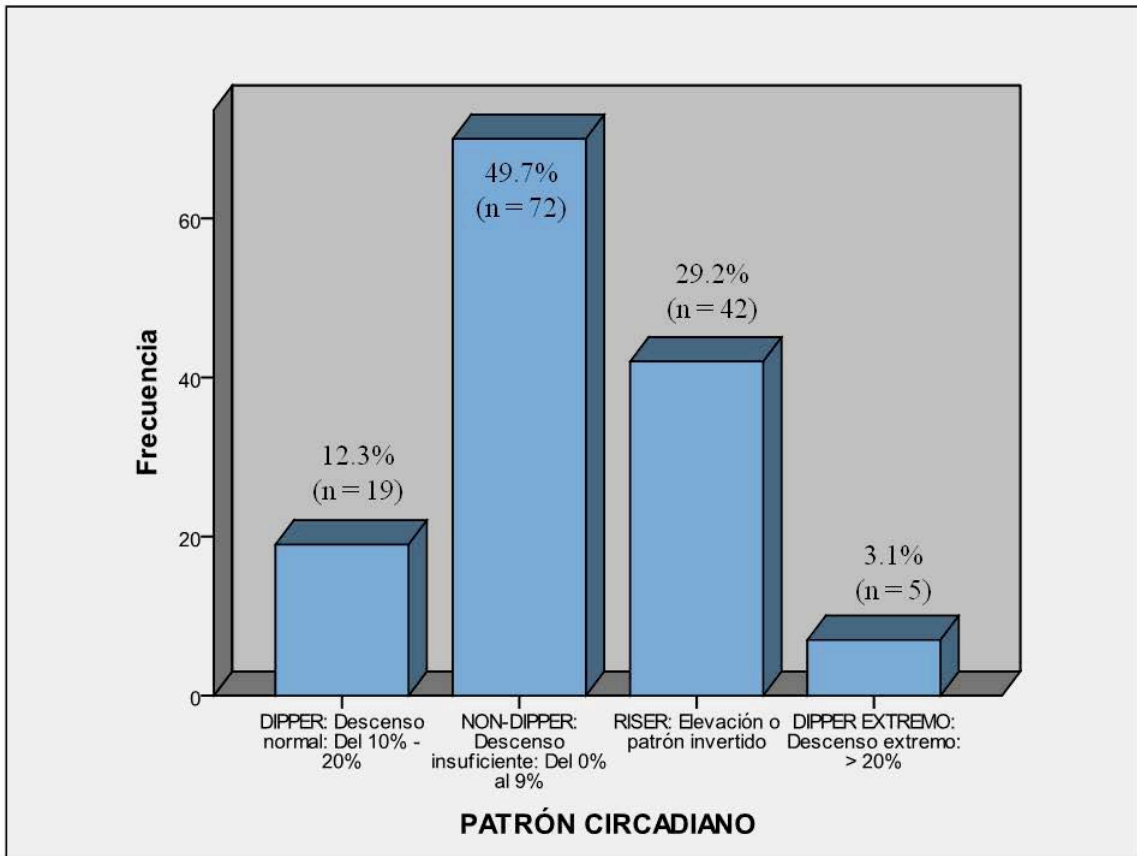


Gráfico 1. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en el total de pacientes.

En la tabla 25 y en el gráfico 2 se especifica la prevalencia para los cuatro tipos establecidos de perfil circadiano de PA en el grupo de aneurismas aórticos.

Perfil circadiano	ANEURISMAS (n = 103)
Dipper	9.3% (n = 11)
Dipper extremo	0.97% (n = 1)
Non-dipper	62.1% (n = 64)
Riser	25.9% (n = 27)

Tabla 25. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas aórticos.

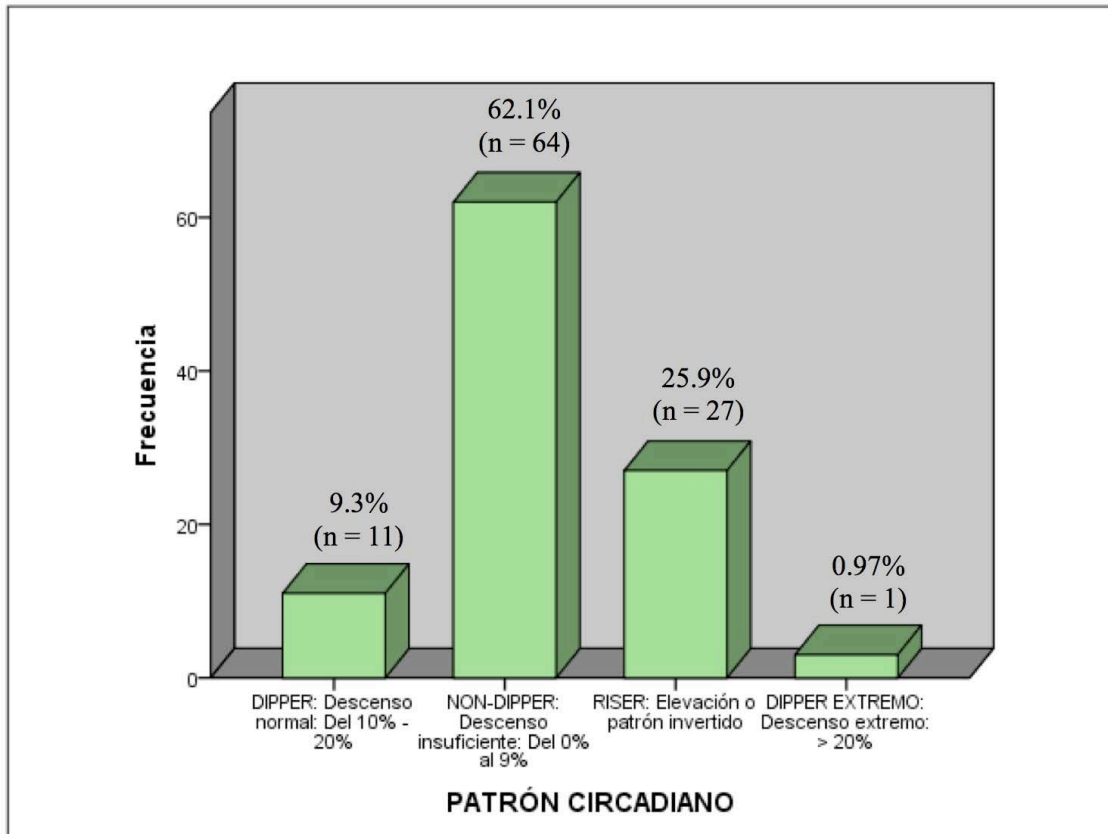


Gráfico 2. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas aórticos.

En la tabla 26 y en el gráfico 3 se especifica la prevalencia para los cuatro tipos de perfil circadiano de PA en el grupo de disecciones aórticas.

Perfil circadiano	DISECCIONES (n = 35)
Dipper	22.2% (n = 8)
Dipper extremo	11.1% (n = 4)
Non-dipper	22.2% (n = 8)
Riser	44.4% (n = 15)

Tabla 26. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en disecciones aórticas.

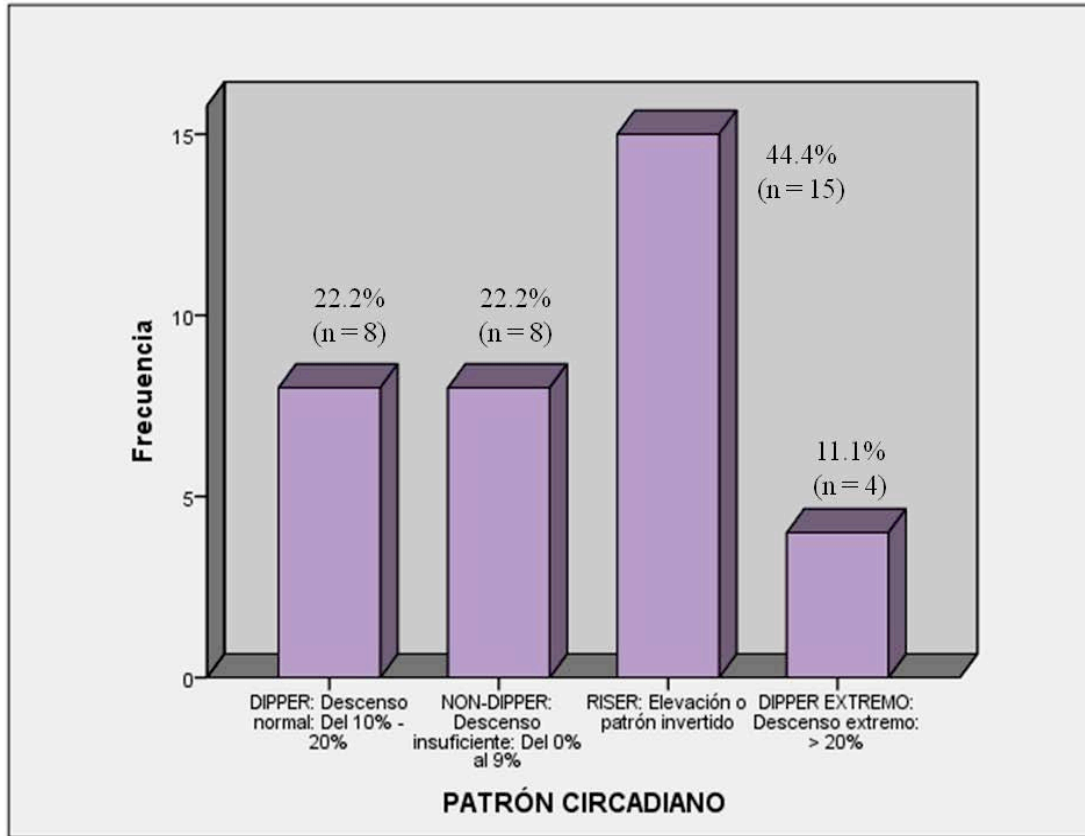


Gráfico 3. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en disecciones aórticas.

6.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS DE PA.

6.2.1. Grupos nosológicos: aneurismas y disecciones.

A continuación presentamos los resultados obtenidos del análisis comparativo de los parámetros de PA para los grupos de aneurismas y disecciones.

Variable	ANEURISMAS (n = 103)	DISECCIONES (n = 35)	p
Carga sistólica diurna (%)	11.9 +/- 9.8	5.23 +/- 3.4	0.065
Carga sistólica nocturna (%)	36.68 +/- 16.7	33.76 +/- 14.4	0.59
Carga sistólica 24 h (%)	22.95 +/- 14.1	18.26 +/- 11.9	0.89
Carga diastólica diurna (%)	6.83 +/- 3.2	3.95 +/- 2.3	0.86
Carga diastólica nocturna (%)	14.41 +/- 7.9	9.31 +/- 3.8	0.78
Carga diastólica 24 h (%)	10.17 +/- 6.3	6.37 +/- 3.9	0.67
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	12.99 +/- 3.6	13.96 +/- 4.2	0.98
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	12.47 +/- 3.9	10.21 +/- 2.7	0.46
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	13.41 +/- 3.4	13.26 +/- 3.1	0.72
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	9.83 +/- 2.9	9.24 +/- 1.7	0.44
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	8.78 +/- 2.6	7 +/- 1.7	0.71
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	9.87 +/- 2.4	9 +/- 1.5	0.66
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	7.4 +/- 3.3	9.2 +/- 5.3	0.074
Elevación PA matutina > 25% *	4.6% (n = 12)	22.8% (n = 8)	0.003 *

Las variables cuantitativas siguen una distribución normal.

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 27. Análisis comparativo entre aneurismas y disecciones: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA.

En la tabla 28 y gráfico 4 se muestra el análisis comparativo de los tipos específicos de perfil circadiano de PA para los dos grupos nosológicos establecidos.

Perfil circadiano	ANEURISMAS (n = 103)	DISECCIONES (n = 35)	p
Dipper extremo	0.97% (n = 1)	11.1% (n = 4)	0.008 *
Dipper	9.3% (n = 11)	22.2% (n = 8)	0.006 *
Non-dipper	62.1% (n = 64)	22.2% (n = 8)	0.032 *
Riser	25.9% (n = 27)	44.4% (n = 15)	0.009 *

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 28. Análisis comparativo del tipo de perfil circadiano de PA para los grupos de aneurismas y disecciones.

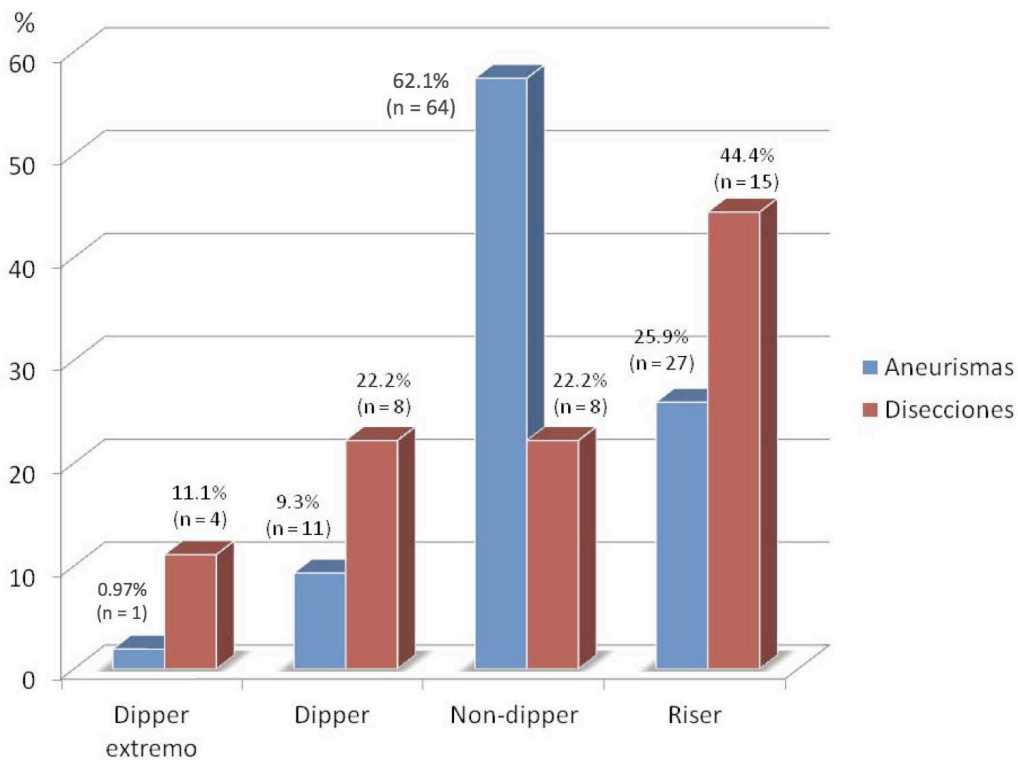


Gráfico 4. Gráfico de barras. Análisis bivalente del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas y disecciones.

En el grupo de aneurismas, el perfil circadiano de PA se presentó anormal en todo su conjunto en un porcentaje superior (88.9% vs 77.6%; $p < 0.023$) respecto al grupo de disecciones. El perfil *riser* fue más frecuente en las disecciones (44.4% vs 25.9%; $p < 0.009$), al igual que la elevación matutina de PA superior al 25% (22.8% vs 4.6%; $p < 0.003$).

6.2.2. Grupos de localización anatómica: aorta torácica y abdominal.

En la tabla 29 se muestran los resultados del análisis comparativo de los parámetros de PA para los grupos establecidos según el segmento de aorta afectado.

Variable	Aorta torácica (n = 44)	Aorta abdominal (n = 71)	p
Carga sistólica diurna (%)	12.04 +/- 9	7.3 +/- 5.9	0.65
Carga sistólica nocturna (%)	37.9 +/- 17.8	35.64 +/- 9.3	0.59
Carga sistólica 24 h (%)	19.21 +/- 9.1	17.37 +/- 8.9	0.73
Carga diastólica diurna (%)	7.8 +/- 3.2	8.72 +/- 4.3	0.86
Carga diastólica nocturna (%)	15.1 +/- 8.4	11.27 +/- 4.5	0.78
Carga diastólica 24 h (%)	7.3 +/- 3.2	6.2 +/- 2.1	0.99
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	12.32 +/- 6.6	9.44 +/- 4.4	0.97
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	10.12 +/- 2.7	9.11 +/- 4.9	0.34
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	15.45 +/- 8.8	11.38 +/- 7.4	0.49
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	9.78 +/- 5.4	11.95 +/- 8.8	0.91
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	10.2 +/- 3.4	11.09 +/- 5.7	0.71
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	10.07 +/- 2.14	9.57 +/- 4.76	0.66
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	9.1 +/- 4.7	6.9 +/- 3.1	0.15
Elevación PA matutina > 25%	20.45% (n = 9)	15.49% (n = 11)	0.08

Las variables cuantitativas siguen una distribución normal.

* Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 29. Análisis comparativo entre localizaciones torácicas y abdominales: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA.

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de PA para ambas localizaciones anatómicas.

Los pacientes con enfermedad de la aorta toraco-abdominal (n = 23) fueron excluidos para este análisis, dada la afectación simultánea de ambas localizaciones.

6.2.3. Grupos según la presencia de HTA: hipertensos y normotensos.

En la tabla 30 se exponen los resultados del análisis comparativo de los parámetros de PA para los grupos de hipertensos y normotensos.

Variable	Hipertensos (n = 116)	Normotensos (n = 22)	p
Carga sistólica diurna (%)	13.05 +/- 8.2	8.4 +/- 4.4	0.56
Carga sistólica nocturna (%)	31.7 +/- 15.5	25.4 +/- 9.2	0.047 *
Carga sistólica 24 h (%)	22.4 +/- 9.9	15.5 +/- 8.5	0.044 *
Carga diastólica diurna (%)	8.7 +/- 4.2	7.9 +/- 3.4	0.69
Carga diastólica nocturna (%)	16.1 +/- 8.3	12.2 +/- 5.4	0.78
Carga diastólica 24 h (%)	5.4 +/- 2.3	7.8 +/- 5.1	0.34
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	11.11 +/- 7.4	9.4 +/- 6.6	0.88
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	9.91 +/- 3.8	11.34 +/- 8	0.68
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	15.87 +/- 8.4	12.2 +/- 7.5	0.75
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	10.9 +/- 6.7	11.56 +/- 7.2	0.86
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	9.2 +/- 4.2	10.9 +/- 5.2	0.18
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	11.7 +/- 5.2	8.75 +/- 4.6	0.64
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	8.9 +/- 3.5	3.8 +/- 2.2	0.02 *
Elevación PA matutina > 25%	15.52% (n = 18)	9.02% (n = 2)	0.041 *

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 30. Análisis comparativo según la presencia de HTA: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA.

Las variables que alcanzaron significación estadística para el grupo de pacientes con HTA como factor de riesgo fueron la carga sistólica nocturna (31.7 +/- 15.5 vs 25.4 +/- 9.2; p < 0.047) y la carga sistólica de 24 horas (22.4 +/- 9.9 vs 15.5 +/- 8.5; p < 0.044)

junto con el incremento medio (mm Hg) de la PA matutina (8.9 +/- 3.5 vs 3.8 +/- 2.2; p < 0.02) y la prevalencia mayor en la elevación de la PA matutina superior al 25% (15.52% vs 9.02%; p < 0.041).

6.2.4. Grupos nosológicos y presencia de HTA como factor de riesgo.

En la tabla 31 se presenta el análisis comparativo de los parámetros de PA entre los pacientes con HTA respecto a aquellos normotensos, según el grupo nosológico (aneurisma o disección).

Variable	ANEURISMAS (n = 103)			DISECCIONES (n = 35)		
	Hipertensos (78.45%, n = 91)	Normotensos (10.34%, n = 12)	p	Hipertensos (71.43%, n = 25)	Normotensos (28.6%, n = 10)	p
Carga sistólica diurna (%)	14.12 +/- 7.4	10.4 +/- 6.3	0.97	10.3 +/- 5.4	10.1 +/- 5.1	0.56
Carga sistólica nocturna (%)	31.2 +/- 16.2	32.4 +/- 10.2	0.56	30.6 +/- 12	29.9 +/- 8.8	0.94
Carga sistólica 24 h (%)	15.9 +/- 8.9	13.5 +/- 9.3	0.81	14.6 +/- 10.9	10.7 +/- 7.4	0.99
Carga diastólica diurna (%)	9.6 +/- 5.1	6.8 +/- 4.3	0.76	5.9 +/- 3.3	6.1 +/- 3.2	0.69
Carga diastólica nocturna (%)	17.2 +/- 8.1	13.6 +/- 6.4	0.77	10.3 +/- 4.8	11.4 +/- 5.5	0.78
Carga diastólica 24 h (%)	7.3 +/- 3.1	8.7 +/- 4.2	0.12	7.7 +/- 2.8	6.8 +/- 3.9	0.34

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 31.A. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en los grupos de aneurismas y disecciones según la presencia de HTA: valores medios de cargas.

Variable	ANEURISMAS (n = 103)			DISECCIONES (n = 35)		
	Hipertensos (78.45%, n = 91)	Normotensos (10.34%, n = 12)	p	Hipertensos (71.43%, n = 25)	Normotensos (28.6%, n = 10)	p
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	11.11 +/- 7.4	9.4 +/- 6.6	0.17	12.6 +/- 5.1	11.1 +/- 4.8	0.88
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	9.91 +/- 3.8	11.34 +/- 8	0.42	11.1 +/- 3.6	9.3 +/- 5.6	0.68
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	15.87 +/- 8.4	12.2 +/- 7.5	0.57	14.6 +/- 5.2	12.6 +/- 6.5	0.75
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	10.9 +/- 6.7	11.56 +/- 7.2	0.98	8.5 +/- 2.9	7.9 +/- 4.1	0.86
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	9.2 +/- 4.2	10.9 +/- 5.2	0.77	7.3 +/- 2.8	7.9 +/- 3.3	0.18
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	11.7 +/- 5.2	8.75 +/- 4.6	0.18	8.4 +/- 3.7	9.2 +/- 4.2	0.64
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	5.1 +/- 2.8	5.2 +/- 3.4	0.23	8.8 +/- 4.5	6.3 +/- 3.1	0.09
Elevación PA matutina > 25%	12% (n = 11)	8.3% (n = 1)	0.06	28% (n = 7)	10% (n = 1)	0.04 *

* Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 31. B. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en los grupos de aneurismas y disecciones según la presencia de HTA: promedios de variabilidad intrínseca de PA y elevación matutina de PA (continuación).

No se objetivaron diferencias para los grupos de aneurismas y disecciones entre los subgrupos establecidos de pacientes hipertensos y normotensos, con la excepción de la elevación matutina de PA superior al 25%, que se objetivó como significativa para el grupo de disecciones con HTA como factor de riesgo respecto a aquellos normotensos (28% vs 10%; $p < 0.04$).

6.2.5. Grupos de localización anatómica y presencia de HTA como factor de riesgo.

En la tabla 32 se presenta el análisis comparativo de los parámetros de PA entre los pacientes con HTA respecto a aquellos normotensos, según el segmento aórtico implicado (aorta torácica o abdominal).

Los pacientes con afectación de la aorta toraco-abdominal (n = 23) fueron excluidos para este análisis, dada la afectación simultánea de ambas localizaciones.

Variable	AORTA TORÁCICA (n = 44)			AORTA ABDOMINAL (n = 71)		
	Hipertensos (84.09%, n = 37)	Normotensos (15.9%, n = 7)	p	Hipertensos (85.9%, n = 61)	Normotensos (14.08%, n = 10)	p
Carga sistólica diurna (%)	12.5 +/- 7.1	8.2 +/- 5.2	0.68	11.4 +/- 8	7.2 +/- 4.8	0.56
Carga sistólica nocturna (%)	30.7 +/- 14	38.2 +/- 8.3	0.032 *	37.9 +/- 17.8	33.4 +/- 8.8	0.94
Carga sistólica 24 h (%)	15.3 +/- 8.9	14.5 +/- 7.3	0.91	19.21 +/- 9.1	17.7 +/- 8.4	0.99
Carga diastólica diurna (%)	8.3 +/- 4.1	7.8 +/- 4.3	0.93	7.8 +/- 3.2	9.2 +/- 3.9	0.69
Carga diastólica nocturna (%)	15.7 +/- 8.2	12.3 +/- 6.3	0.64	15.1 +/- 8.4	12.3 +/- 4.6	0.78
Carga diastólica 24 h (%)	5.3 +/- 2.4	7.6 +/- 4.8	0.68	7.3 +/- 3.2	6.3 +/- 2.4	0.34

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 32. A. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en los grupos de afectación de aorta torácica y abdominal según la presencia de HTA: valores medios de cargas.

Variable	AORTA TORÁCICA (n = 44)			AORTA ABDOMINAL (n = 71)		
	Hipertensos (84.09%, n = 37)	Normotensos (15.9%, n = 7)	p	Hipertensos (85.9%, n = 61)	Normotensos (14.08%, n = 10)	p
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	12.1 +/- 6.4	9.3 +/- 5.5	0.45	9.4 +/- 3.8	8.3 +/- 4.2	0.88
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	9.1 +/- 4.7	10.4 +/- 7.6	0.71	8.1 +/- 4.3	10.4 +/- 7.1	0.68
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	14.7 +/- 7.3	12.6 +/- 6.9	0.31	11.8 +/- 6.6	12.7 +/- 6.5	0.75
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	10.2 +/- 5.7	12.6 +/- 6.9	0.54	10.5 +/- 8.3	11.6 +/- 8.4	0.86
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	9.7 +/- 4.3	10.8 +/- 5.8	0.57	11.9 +/- 6.7	12.8 +/- 6.5	0.18
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	11.6 +/- 4.2	8.5 +/- 4.4	0.42	9.5 +/- 5.1	8.5 +/- 5.6	0.64
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	8.7 +/- 4.3	7.7 +/- 3.5	0.27	6.9 +/- 4.3	7.2 +/- 3.1	0.33
Elevación PA matutina > 25%	18.9% (n = 7)	14.3% (n = 1)	0.06	14.7% (n = 9)	10% (n = 1)	0.047 *

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 32. B. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en los grupos de afectación de aorta torácica y abdominal según la presencia de HTA: promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA (continuación).

Para el grupo con afectación de aorta torácica, la carga sistólica nocturna fue el parámetro que presentó una elevación significativa para los pacientes normotensos respecto a aquellos hipertensos (38.2 +/- 8.3 vs 30.7 +/- 14; p < 0.032).

Sin embargo, para el grupo con afectación de aorta abdominal, la elevación matutina de la PA > 25% fue el parámetro que alcanzó la significación en los pacientes hipertensos respecto a los normotensos (14.7% vs 10%; p < 0.047).

6.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

6.3.1. Características antropométricas y clínicas.

A continuación se presentan las características antropométricas y clínicas para los dos grupos establecidos de casos y controles.

Se incluyeron un total de 138 pacientes con patología adquirida de aorta (cuyas características han sido ya descritas anteriormente) para el grupo de casos, con un número de controles de 100 (0.72 por caso).

<i>Variable</i>	CASOS (n = 138)	CONTROLES (n = 100)	<i>p</i>
Edad (años)	67 +/- 14	65.5 +/- 11	0.96
Sexo	Varones: 87.7% (n = 121)	Varones: 85% (n = 85)	0.88
	Mujeres: 12.3% (n = 17)	Mujeres: 15% (n = 15)	0.87
PA media en consulta (mm Hg)	PAS: 143 +/- 18	PAS: 154 +/- 15	0.56
	PAD: 78 +/- 14	PAD: 98 +/- 10	0.45
FRCV ASOCIADOS (%)			
HTA	84.06% (n = 116)	87% (n = 87)	0.77
DL	58.7% (n = 81)	49% (n = 49)	0.09
Obesidad	45.6% (n = 63)	43% (n = 43)	0.87
DM	18.8% (n = 26)	20% (n = 20)	0.54
Ex-tabaquismo * o tabaquismo activo	58.7% (n = 81)	52% (n = 52)	0.32
ECV ASOCIADAS (%)			
Cardiopatía isquémica	21% (n = 29)	19% (n = 19)	0.34
ACV	15.2% (n = 21)	17% (n = 17)	0.55
IRC	31.1% (n = 43)	33% (n = 33)	0.78
Enfermedad arterial periférica	18.8% (n = 26)	16% (n = 16)	0.22
Síndrome de Marfan	2.9% (n = 4)	0% (n = 0)	0.07
Tiempo medio desde el diagnóstico de HTA (años)	15 +/- 9	16.3 +/- 10.2	0.83
Promedio de antihipertensivos (n)	3 +/- 2	3 +/- 1	0.99

* Ex-tabaquismo: se consideró hasta un período anterior máximo de 1.5 años desde el abandono del consumo.

* Las variables cuantitativas siguen una distribución normal. Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 33. Características antropométricas y clínicas de casos y controles.

No se detectaron diferencias significativas en las características analizadas previamente para ambos grupos.

Los 87 pacientes hipertensos del grupo control estaban tratados mayoritariamente de forma similar a los casos de la muestra del estudio con bloqueantes del SRA (61.7%). Asimismo, no había diferencias en cuanto a la distribución porcentual en tratamiento monoterápico (28%), biterápico (38.5%) o con 3 o más fármacos (33.5%).

En las tablas 34 y 35 se muestran los valores medios de PAS y PAD (mm Hg) evaluados por MAPA para los grupos de casos y controles, así como el grado de control.

Promedios PA (mm Hg)	Casos (n = 138)	Controles (n = 100)	P
24 horas	PAS: 115.16 +/- 15.3	PAS: 118.5 +/- 15	0.98
	PAD: 68.79 +/- 9.5	PAD: 70 +/- 10	0.61
Diurna	PAS: 115.8 +/- 14.1	PAS: 120.2 +/- 17	0.098
	PAD: 70.46 +/- 9	PAD: 72.3 +/- 11	0.96
Nocturna	PAS: 114.46 +/- 17.8	PAS: 111 +/- 7.5	0.53
	PAD: 66.72 +/- 10.6	PAD: 56.8 +/- 5	0.047 *

* Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 34. Valores promedios de PA global y por períodos en casos y controles.

Grado de control PA (% , n)	Casos (n = 138)	Controles (n = 100)	P
24 horas	65.2% (n = 90)	64% (n = 64)	0.77
Diurna	67.4% (n = 93)	73% (73)	0.12
Nocturna	45% (n = 62)	77% (n = 77)	0.011 *

* Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 35. Grado de control de PA global y por periodos en casos y controles.

Los promedios de PAD nocturna fueron significativamente mayores en el grupo de casos (66.72 +/- 10.6 vs 56.8 +/- 5; p < 0.047). Además, se objetivó un mayor grado de control de la PA nocturna en el grupo de controles (77% vs 45%; p < 0.011).

6.3.2. Resultados de los parámetros de PA evaluados por MAPA: análisis caso-control.

En la tabla 36 se presentan los resultados obtenidos del análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA evaluados por MAPA.

Variable	CASOS (n = 138)	CONTROLES (n = 100)	p
Perfil circadiano anómalo *	82.6% (n = 114)	46% (n = 46)	0.004 *
PA < 130/80 mm Hg (%) *	65.2% (n = 90)	64% (n = 64)	0.81
Carga sistólica diurna (%)	11.16 +/- 8.3	8.1 +/- 4.2	0.43
Carga sistólica nocturna (%)	36.5 +/- 14.1	8.4 +/- 5.3	0.001 *
Carga diastólica diurna (%)	7.17 +/- 4.5	6.2 +/- 3.4	0.66
Carga diastólica nocturna (%)	14.88 +/- 8.9	3.6 +/- 1.5	0.005 *
Variabilidad sistólica diurna(mm Hg)	13.29 +/- 3.7	12.8 +/- 6	0.55
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	12.44 +/- 4.4	6.9 +/- 3.2	0.03 *
Variabilidad sistólica 24 h(mm Hg)	13.67 +/- 3.7	11.2 +/- 4	0.57
Variabilidad diastólica diurna(mm Hg)	9.86 +/- 2.8	8.4 +/- 3.3	0.83
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	8.73 +/- 2.8	3.9 +/- 2	0.04 *
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	9.93 +/- 2.5	7.6 +/- 3.5	0.77
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	8.04 +/- 4.1	6.4 +/- 5.6	0.07

* Se incluye como perfil circadiano anómalo los tipos non-dipper y riser.

* PA < 130/80 mm Hg define el valor de normalidad de la PA 24 horas por MAPA (guías ESH 2007).

* Las variables cuantitativas siguen una distribución normal. Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 36. Análisis caso-control de los parámetros de PA: perfil circadiano anómalo, valores medios de cargas, variabilidad intrínseca e incremento medio de PA matutina.

La prevalencia de perfil circadiano de PA anómalo, así como los valores promedios de variabilidad intrínseca sistólica y diastólica nocturna y los valores de carga sistólica y diastólica nocturna fueron las variables que demostraron cifras significativamente superiores para el grupo de casos.

A continuación, en la tabla 37 y en el gráfico 5 se representa la prevalencia de los patrones específicos de perfil circadiano de PA para el grupo de casos y controles.

Patrón circadiano	Casos (n = 138)	Controles (n = 100)	p
Dipper extremo	3.1% (n = 5)	1% (n = 1)	0.072
Dipper	12.3% (n = 19)	55% (n = 55)	0.0021*
Non-dipper	49.7% (n = 72)	39% (n = 39)	0.036 *
Riser	29.2% (n = 42)	5% (n = 5)	0.0084 *

* Se consideró $p < 0.05$ como significación estadística.

Tabla 37. Prevalencia de patrones circadianos de PA en casos y controles.

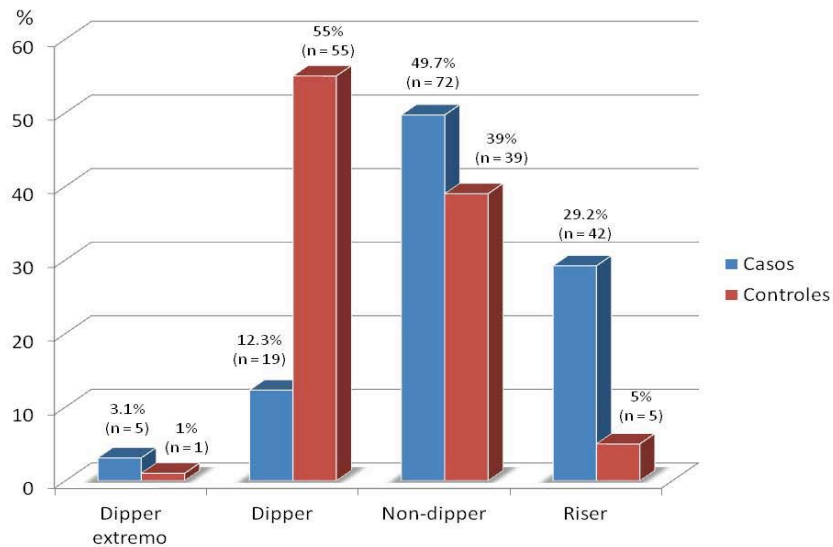


Gráfico 5. Gráfico de barras. Prevalencia de patrones de perfil circadiano de PA en los grupos de casos y controles.

La prevalencia de patrón circadiano anómalo en los casos fue significativamente mayor respecto a los controles (82.6% vs 46%, $p < 0.004$). El tipo *non-dipper* fue más prevalente en el grupo de casos (49.7% vs 39%; $p < 0.036$), así como también el tipo *riser* (29.2% vs 5%; $p < 0.0084$).

Por el contrario, el perfil *dipper* fue el más prevalente en el grupo de controles (55% vs 12.3%; $p < 0.0021$), alcanzando de igual manera la significación estadística.

A continuación, presentamos en la tabla 38 las variables de PA anteriormente descritas para las cuales se obtuvo significación estadística, analizando la OR para cada una de ellas, con un intervalo de confianza del 95%.

<i>Variable</i>	OR ajustada	IC 95%
Perfil circadiano de PA anómalo	4.4	2.6 - 7.7 *
Carga sistólica de PA nocturna anómala	8.1	5.1 - 10.2 *
Carga diastólica de PA nocturna anómala	1.2	0.7 - 2.6
Variabilidad sistólica nocturna anómala	1.4	0.5 - 1.9
Variabilidad diastólica nocturna anómala	4.2	3.3 - 5.9 *

* OR superior a 1. En este análisis no se incluyeron los *dipper* extremo dado el mínimo número.

Tabla 38. Cálculo de la OR de los parámetros de PA.

Para el grupo de casos, los parámetros en los que se detectó una OR superior a 1 fueron los siguientes: perfil circadiano de PA anómalo (*non-dipper* o *riser*) [OR 4.4 (2.6 - 7.7, IC > 95%, $p < 0.03$)], carga sistólica anómala nocturna [OR 8.1 (5.1 - 10.2, IC > 95%, $p < 0.001$)] y variabilidad diastólica anómala nocturna [OR de 4.2 (3.3 - 5.9, IC > 95%, $p < 0.02$)].

6.4. ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL (DE SEGUIMIENTO) SOBRE EL CURSO EVOLUTIVO DE LA PATOLOGÍA DE LA AORTA.

El tiempo medio de seguimiento del grupo de pacientes (n = 138) fue de 41 +/- 7 meses, con un rango de 34 a 48 meses.

6.4.1. Cálculo de tasas. Progresión.

En primer lugar, describimos las características de progresión de los aneurismas y disecciones a través del cálculo de tasas e incidencias acumuladas de los parámetros evaluados.

Respecto a los aneurismas aórticos (n = 103), el diámetro medio máximo transversal al inicio del seguimiento fue de 45.7 +/- 6.4 mm (rango 38 - 64 mm). En la tabla 39 se refleja la tasa anual y global de crecimiento aneurismático.

ANEURISMAS (n = 103)	
Tasa anual (mm / año)	2.2 +/- 1.1
Tasa global (mm / período total)	4.8 +/- 2.1

Tabla 39. Tasa anual y global de crecimiento de aneurismas aórticos.

La tasa anual de crecimiento (valorada por el diámetro máximo transversal), fue de 2.2 +/- 1.1 mm/año y de 4.8 +/- 2.1 mm durante el período total de seguimiento (41 +/- 7 meses). En este grupo se registró una incidencia acumulada del 37.8% (n = 39) de crecimiento significativo respecto al total de aneurismas en el período global, constituyendo el grupo de “*progressors*”.

En la tabla 40 se especifica la prevalencia en la indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular para dicho grupo de progresión en los diámetros aneurismáticos, estableciéndose los grupos de “*cross-over*” y “*no cross-over*”.

ANEURISMAS: grupo de progressors (n = 39)	
No cross-over	53.8% (n = 21) 20.4% respecto al total de aneurismas.
Cross-over	46.2% (n = 18) 17.5% respecto al total de aneurismas.

Tabla 40. Aneurismas aórticos: grupo de “progressors”. Prevalencia de “cross-over” (%) durante el período total de seguimiento.

Respecto al grupo de disecciones aórticas (n = 35), en la tabla 41 se exponen en primer lugar las incidencias acumuladas evaluadas.

DISECCIONES (n = 35): incidencia acumulada de progresión	
Avance del flap intimal (anterógrado/retrógrado)	11.4% (n = 4)
Aneurismatización de la falsa luz	8.6% (n = 3)
Afectación ‘de novo’ de ramas arteriales	2.8% (n = 1)

Tabla 41. Incidencia acumulada de progresión del grupo de disecciones en el período total de seguimiento.

La incidencia acumulada de progresión (valorada por la evidencia de avance del flap intimal ya sea retrógrado o anterógrado) fue de un 11.4% (n = 4), junto con una incidencia del 8.6% (n = 3) para la aneurismatización progresiva de la falsa luz en el período total de seguimiento (41 +/- 7 meses). La afectación ‘de novo’ de troncos viscerales y/o supra-aórticos registró una incidencia acumulada de 2.8% (n = 1).

En base a los tres parámetros de progresión descritos anteriormente, en este grupo se registró una incidencia acumulada total de crecimiento significativo del 20% (n = 7) respecto al total de disecciones en el período global, constituyendo el grupo de “progressors”.

No hubo casos de “cross-over” en este grupo de pacientes, ya que en ninguno de los casos en los que se detectó una progresión significativa de la disección se llegaron a alcanzar los límites para tratamiento quirúrgico y /o endovascular.

En la tabla 42 y gráfico 6 se resume la incidencia acumulada de progresión de la patología de la aorta de forma global y estratificada por grupos nosológicos.

Incidencia acumulada de progresión	
Aneurismas (n = 103)	37.8% (n = 39) 28.2% respecto a la muestra total
Disecciones (n = 35)	20% (n = 7) 5% respecto a la muestra total
Total (n = 138)	33.3% (n = 46)

Tabla 42. Incidencia acumulada de progresión en la muestra total (n = 138) y estratificada por grupos nosológicos.

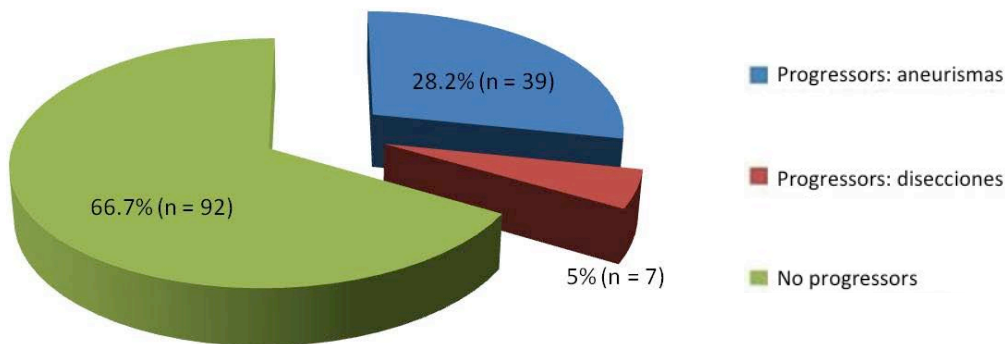


Gráfico 6. Gráfico de sectores. Incidencia acumulada de progresión: progressors y no progressors.

A continuación presentamos las características generales del grupo de “progressors” que alcanzaron indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular (“cross-over”) durante el período de seguimiento, que se describen en las tablas 43 y 44.

En el total de pacientes (n = 138), el “cross-over” presentó una incidencia acumulada del 13.04% (n = 18).

Pacientes (n = 18)	Cirugía abierta	Técnicas endovasculares	Procedimiento híbrido
	22.2% (n = 4)	44.4% (n = 8)	33.3% (n = 6)

Tabla 43. Tipo de técnica realizada en los grupos de ‘cross-over’.

Pacientes (n = 18)	Aneurismas de aorta torácica	Aneurismas de aorta abdominal	Disecciones aórticas
	22.2% (n = 4)	77.7% (n = 14)	0% (n = 0)

Tabla 44. Tipo y localización de la patología en los grupos de ‘cross-over’.

6.4.2. Análisis univariante de la supervivencia (survival analysis).

Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier (análisis univariante) para analizar el tiempo libre de acontecimientos adversos relacionados con la enfermedad de la aorta durante el período de seguimiento (definidos por el efecto adverso mayor combinado, MACE).

La incidencia acumulada de MACE fue del 1.45% (n = 2). La supervivencia media fue de 41 meses y la supervivencia mediana de 42 meses.

En el gráfico 7 se muestra la curva de supervivencia acumulada que refleja este hecho.

La totalidad de casos de MACE correspondieron a eventos agudos en pacientes que rechazaron previamente el tratamiento quirúrgico y/o endovascular electivo a pesar de presentar indicación y ser informados del riesgo, o bien aquellos que habían sido desestimados por la elevada morbilidad asociada.

No hubo otros casos de mortalidad relacionados con la enfermedad de la aorta ni por otras causas durante el período de seguimiento.

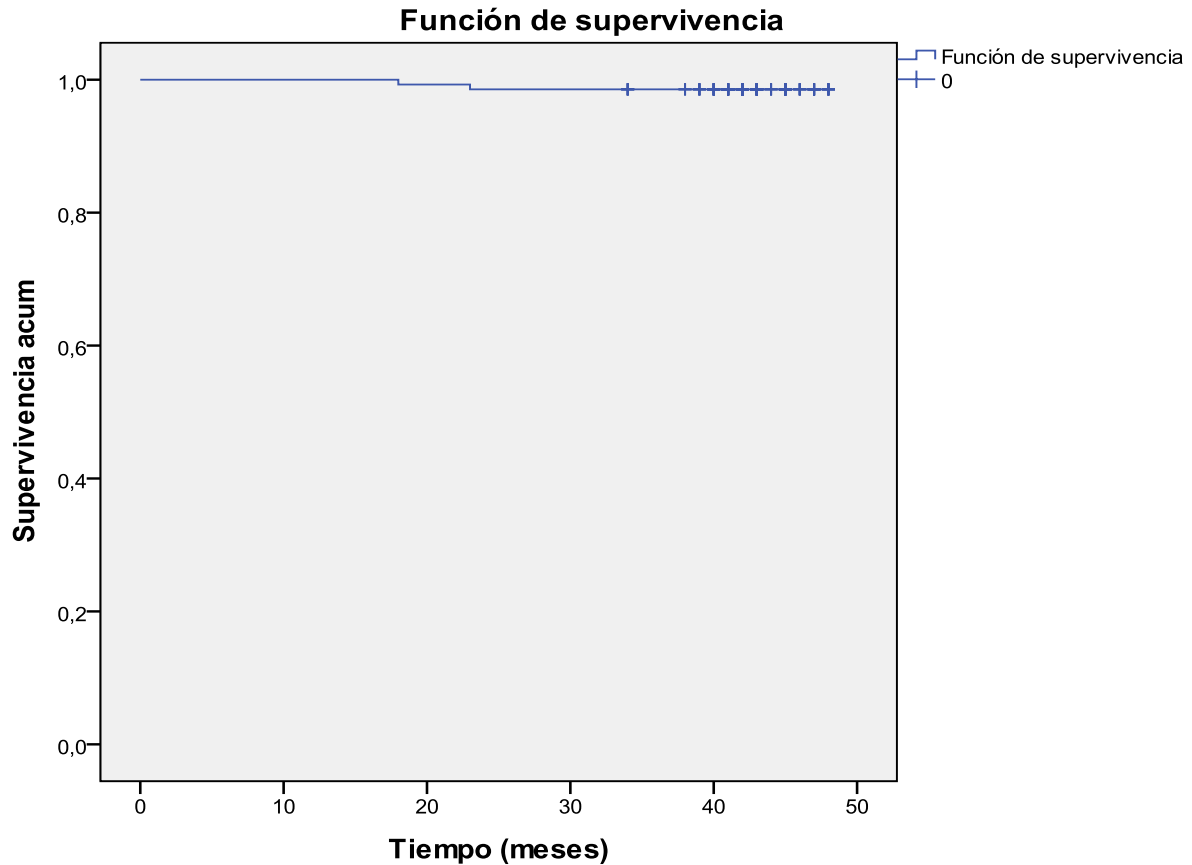


Gráfico 7. Análisis univariante de la supervivencia: curva de Kaplan-Meier.

6.4.3. Análisis bivalente de parámetros de PA por grupos de progresión.

En primer lugar, en la tabla 45 se expone el análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA entre los dos grupos establecidos según la detección de una progresión significativa de la patología de la aorta (“*progressors*” y “*no progressors*”).

El perfil circadiano anómalo (89.13% vs 73.91%, $p < 0.008$) junto con la carga sistólica nocturna de PA (41.5 +/- 9.2 vs 29.4 +/- 13.7, $p < 0.04$) fueron las variables que mostraron significación estadística para el grupo de ‘*progressors*’.

Para el grupo de ‘*no progressors*’ la elevación matutina de la PA mayor al 25% presentó cifras superiores (16.3% vs 10.87%, $p < 0.047$) respecto al grupo de ‘*progressors*’.

Variable	Progressors (33.3%, n = 46)	No progressors (66.7%, n = 92)	p
Perfil circadiano anómalo	89.13% (n = 41)	73.91% (n = 68)	0.008 *
Carga sistólica diurna (%)	14.22 +/- 7.8	12.61 +/- 9.2	0.62
Carga sistólica nocturna (%)	41.5 +/- 9.2	29.4 +/- 13.7	0.04 *
Carga sistólica 24 h (%)	26.3 +/- 8.9	21.9 +/- 11.4	0.91
Carga diastólica diurna (%)	8.71 +/- 3.8	7.72 +/- 4.2	0.22
Carga diastólica nocturna (%)	16.43 +/- 7.3	13.81 +/- 8.4	0.34
Carga diastólica 24 h (%)	11.56 +/- 5.5	9.85 +/- 3.4	0.12
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	11.99 +/- 4.8	12.91 +/- 5.7	0.39
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	15.37 +/- 5.6	12.34 +/- 5.2	0.19
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	13.98 +/- 4.1	12.67 +/- 4.5	0.23
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	9.12 +/- 2.9	10.87 +/- 3.8	0.87
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	9.92 +/- 4.5	8.73 +/- 2.8	0.11
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	9.13 +/- 4.6	9.91 +/- 2.7	0.89
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	8.01 +/- 3.2	11.25 +/- 5.7	0.09
Elevación PA matutina > 25%	10.87% (n = 5)	16.3% (n = 15)	0.047 *

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 45. Análisis comparativo de parámetros de PA por grupos de progresión: perfil circadiano anómalo, valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA.

En segundo lugar, en la tabla 46 se muestran los resultados del análisis comparativo entre grupos de progresión según la presencia o no de HTA como factor de riesgo.

	Progressors (n = 46)	No progressors (n = 92)
HTA (n = 116)	91.3% (n = 42)	80.43% (n = 74)
No HTA (n = 22)	8.7% (n = 4)	19.57% (n = 18)

Tabla 46. Riesgo relativo por grupos de progresión según la presencia de HTA.

El riesgo relativo (RR) fue de 2.5 (1.6 - 5.4) para un IC del 95%, por lo que la incidencia de progresión significativa de la enfermedad de la aorta en los pacientes con HTA fue 2.5 veces superior respecto a aquellos que no presentaban diagnóstico previo de HTA.

Del mismo modo, en la tabla 47 se muestra el RR correspondiente a los grupos de progresión de la enfermedad de la aorta según el grado de control de la HTA en aquellos pacientes que ya presentaban diagnóstico previo de HTA (n = 116).

	Progressors con HTA (n = 42)	No progressors con HTA (n = 74)
HTA controlada (n = 59)	19.05% (n = 8)	68.92% (n = 51)
HTA no controlada (n = 57)	80.95% (n = 34)	31.08% (n = 23)

* Se define como PA de 24 h controlada los valores inferiores a 135/85 mm Hg.

Tabla 47. Análisis del RR por grupos de progresión según el grado de control de la HTA en los pacientes hipertensos.

El RR fue de 9.4 (5.8 – 12.4) para un IC del 95%, por lo que la incidencia de progresión significativa de la enfermedad de la aorta en los pacientes con HTA no controlada fue 9.4 veces superior respecto a aquellos con HTA controlada.

En el gráfico 8 se representan estos resultados.

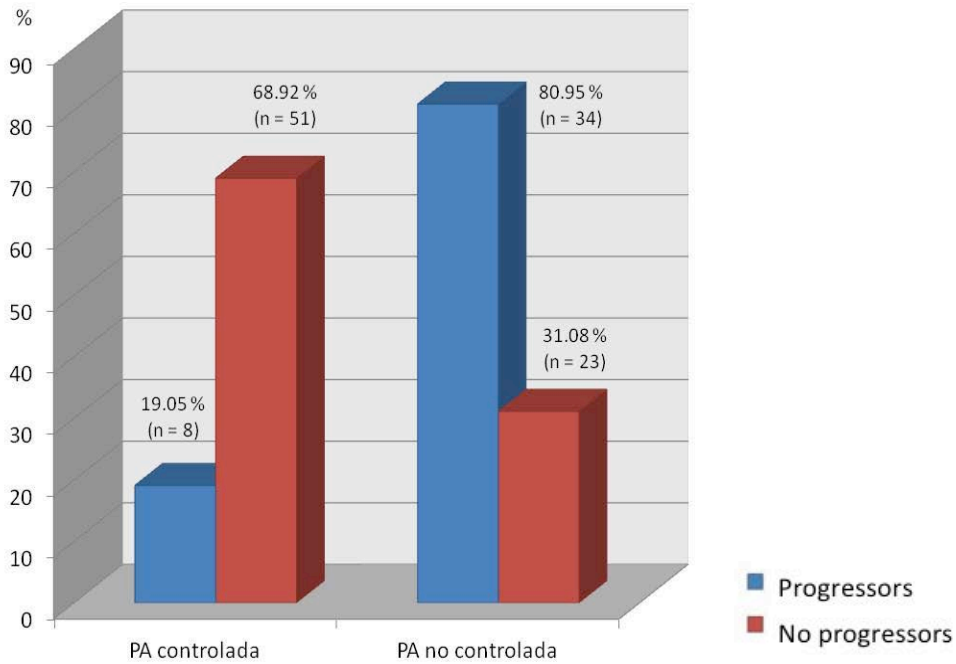


Gráfico 8. Influencia del control de PA en la progresión de la enfermedad de la aorta en los pacientes hipertensos.

A continuación, en la tabla 48 y gráfico 9 se exponen los resultados para los grupos de progresión de la enfermedad en función del porcentaje de carga sistólica de 24 horas.

	Cargas < a 40%	Cargas iguales o > 40% *
Progresors (n = 46)	56.4% (n = 26)	43.5% (n = 20)
No progresors (n = 92)	89% (n = 82)	10.8% (n = 10)

* Carga anormal: igual o superior al 40%.

Tabla 48. Análisis por grupos de progresión según el porcentaje de carga sistólica de PA durante las 24 horas.

El RR fue de 12.1 (7.3 – 15.8) para un IC del 95%, por lo que la incidencia de progresión significativa de la enfermedad de la aorta en los pacientes con cargas sistólicas durante las 24 horas anómalas fue 12.1 veces superior respecto a aquellos con valores de cargas normales (inferiores al 40%).

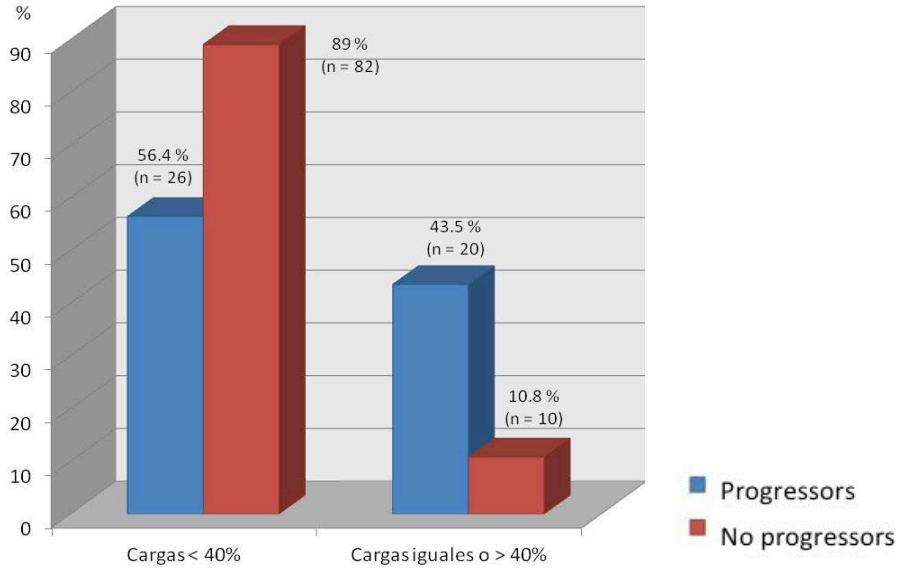


Gráfico 9. Influencia de la carga tensional en la progresión de la enfermedad.

De similar forma, en la tabla 49 se expone el RR para estos grupos en función de la variabilidad sistólica elevada de 24 horas.

	Progressors (n = 46)	No progressors (n = 92)
Variabilidad elevada (n = 37)	30.4% (n = 14)	25% (n = 23)
Variabilidad normal (n = 101)	69.6% (n = 32)	75% (n = 69)

*Se definió como variabilidad sistólica elevada igual o superior a 10 mm Hg.

Tabla 49. Análisis del RR por grupos de progresión según la variabilidad sistólica intrínseca de PA de 24 horas.

El RR fue de 1.3 (0.7 – 1.6) para un IC del 95%, por lo que no se detectaron diferencias entre ambos grupos de progresión de la enfermedad en base a la variabilidad sistólica intrínseca de PA de 24 horas.

6.4.4. Análisis estratificado por grupos de progresión.

A continuación presentamos los resultados del análisis estratificado (basado en características clínicas, uso de fármacos antihipertensivos y parámetros analíticos) para la valoración del impacto de los parámetros de PA evaluados por MAPA sobre la progresión de los aneurismas y disecciones.

En primer lugar, se describen las distintas características clínicas de interés del grupo de pacientes “*progressors*” en las tablas 50 – 53.

	Aneurismas (n = 39)	Disecciones (n = 7)
Tiempo 1^a-2^a MAPA (meses) *	22 +/- 8	19 +/- 7
PA media en consulta (mm Hg)	PAS: 139 +/- 15 PAD: 71 +/- 13	PAS: 141 +/- 23 PAD: 68 +/- 10
FC media (latidos/minuto)	84 +/- 14	73 +/- 10
IMC medio (kg/m²)	27.8	27.1

*Tiempo 1^a-2^a MAPA: Tiempo transcurrido (meses) entre la realización del primer y segundo estudio de MAPA.

Tabla 50. Grupo de “*progressors*”: características clínicas estratificadas por grupos nosológicos.

En la tabla 51 se describe la prevalencia global de abandono y continuación respecto al consumo de tabaco coincidiendo con la detección de una progresión significativa de la enfermedad de la aorta en aquellos “*progressors*” con tabaquismo activo inicialmente.

	Aneurismas (n = 26)	Disecciones (n = 4)	p
Abandono tabaco	38.4% (n = 10)	50% (n = 2)	0.006 *
Continuación consumo tabaco	61.5% (n = 16)	50% (n = 2)	0.076

* Se consideró p < 0.05 como significación estadística.

Tabla 51. Características relacionadas con el consumo de tabaco en el grupo de “progressors” con tabaquismo activo al inicio del seguimiento.

En la tabla 52 se muestra el uso de los fármacos antihipertensivos, valorados en un primer tiempo (primera MAPA) y en un segundo tiempo (detección de progresión significativa), aunque no se observaron diferencias en la pauta terapéutica entre el tiempo transcurrido entre la 1ª y 2ª MAPA.

	Aneurismas (n = 39)		Disecciones (n = 7)	
	Primer tiempo (MAPA 1)	Segundo tiempo (MAPA 2)	Primer tiempo (MAPA 1)	Segundo tiempo (MAPA 2)
Grupo farmacológico				
ARA-II	(n = 22)	(n = 25)	(n = 4)	(n = 5)
IECAs	(n = 10)	(n = 9)	(n = 4)	(n = 4)
Beta-bloqueantes	(n = 5)	(n = 7)	(n = 5)	(n = 4)
Diuréticos	(n = 8)	(n = 6)	(n = 2)	(n = 2)
Calcioantagonistas	(n = 3)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 1)
Pauta				
Monoterapia	(n = 16)	(n = 14)	(n = 3)	(n = 2)
2 fármacos	(n = 19)	(n = 21)	(n = 3)	(n = 4)
3 o > fármacos	(n = 4)	(n = 4)	(n = 1)	(n = 1)

Tabla 52. Grupo de “progressors”: diferencias en el tratamiento antihipertensivo.

En la tabla 53 se muestran los principales parámetros analíticos en este grupo de progresión comparados para el primer y segundo tiempo de la MAPA, sin detectarse de igual forma diferencia significativa alguna en ellos.

	Aneurismas (n = 39)			Disecciones (n = 7)		
	MAPA-1	MAPA-2	p	MAPA-1	MAPA-2	p
Glucosa (mg/dl)	102 +/- 21	96 +/- 32	0.46	91 +/- 19	84 +/- 16	0.49
Hb glicosilada (%)	4.9 +/- 1.8	5.4 +/- 1.3	0.87	4.2 +/- 1.1	4.9 +/- 1.7	0.55
Creatinina (mg/dl)	1.2 +/- 0.9	1.3 +/- 0.7	0.83	1.1 +/- 0.3	0.9 +/- 0.4	0.91
Ácido úrico (mg/dl)	5.3 +/- 1.3	4.2 +/- 1.7	0.57	5.8 +/- 2.2	6.1 +/- 3.1	0.72
Sodio (mEq/L)	138 +/- 12	133 +/- 16	0.45	129 +/- 18	131 +/- 9	0.77
Potasio (mEq/L)	4.2 +/- 0.8	4.4 +/- 0.7	0.73	4.1 +/- 1.1	4.6 +/- 0.9	0.32
Colesterol total (mg/dl)	178 +/- 39	183 +/- 26	0.66	143 +/- 18	139 +/- 21	0.69
Triglicéridos (mg/dl)	121 +/- 34	119 +/- 42	0.88	98 +/- 37	101 +/- 24	0.72
LDL (mg/dl)	88 +/- 19	92 +/- 12	0.19	76 +/- 21	79 +/- 17	0.53
HDL (mg/dl)	49 +/- 11	44 +/- 8	0.86	53 +/- 13	49 +/- 9	0.49
PCR (mg/L)	1.6 +/- 0.8	1.7 +/- 1.1	0.67	0.8 +/- 0.3	1.1 +/- 0.5	0.64
Vitamina D (ng/ml)	45 +/- 12	48 +/- 17	0.59	61 +/- 9	59 +/- 11	0.82
Cociente albúmina/ creatinina (mg/g)	---	28 +/- 11	--	---	21 +/- 19	--

Tabla 53. Grupo de “progressors”: análisis comparativo de los parámetros analíticos.

A continuación, en las tablas 54 y 55 presentamos los resultados de los parámetros de PA evaluados mediante MAPA en dos tiempos así como el grado de control de PA en el grupo de progresión. De similar manera a los resultados de las características clínicas descritas previamente, tampoco se detectaron diferencias significativas.

Grado de control de PA (% , n)	Aneurismas “progresors” (n = 39)			Disecciones “progresors” (n = 7)		
	MAPA-1	MAPA-2	p	MAPA-1	MAPA-2	p
24 horas (< 130/80)	67.1% (n = 26)	69.1% (n = 27)	0.34	57.1% (n = 4)	57.1% (n = 4)	0.99
Diurna (< 135/85)	69.1% (n = 27)	72% (n = 28)	0.64	57.1% (n = 4)	57.1% (n = 4)	0.99
Nocturna (< 125/75)	45.8% (n = 18)	47.8% (n = 19)	0.71	28.5% (n = 2)	28.5 % (n = 2)	0.99

Tabla 54. Grupo de “progresors”: análisis comparativo del grado de control de PA.

	Aneurismas “progresors” (n = 39)			Disecciones “progresors” (n = 7)		
	MAPA-1	MAPA-2	p	MAPA-1	MAPA-2	p
Perfil circadiano anormal	92.3% (n = 36)	87.1% (n = 34)	0.98	71.4% (n = 5)	71.4% (n = 5)	0.91
FC media (lpm)	81 +/- 11	79 +/- 8	0.86	73 +/- 9	71 +/- 11	0.33
Carga sistólica diurna (%)	16.12 +/- 8.8	18 +/- 7.9	0.64	9.24 +/- 5.6	11.87 +/- 9.2	0.55
Carga sistólica nocturna (%)	39.2 +/- 10.1	36 +/- 9.1	0.97	35.56 +/- 15.5	31.8 +/- 11.1	0.39
Carga diastólica diurna (%)	7.11 +/- 4.7	5.5 +/- 2.3	0.65	6.8 +/- 3.3	7.9 +/- 4.5	0.75
Carga diastólica nocturna (%)	15.31 +/- 6.2	12.4 +/- 4.3	0.83	11.32 +/- 6.6	12.1 +/- 7.1	0.72

Tabla 55. A. Grupo de “progresors”: análisis comparativo de los parámetros de PA.

	Aneurismas “progressors” (n = 39)			Disecciones “progressors” (n = 7)		
	MAPA-1	MAPA-2	p	MAPA-1	MAPA-2	p
Variabilidad sistólica diurna (mm Hg)	12.5 +/- 2.9	11.2 +/- 4.7	0.21	10.12 +/- 5.4	12.32 +/- 3.8	0.88
Variabilidad sistólica nocturna (mm Hg)	16.46 +/- 4.6	18.9 +/- 7.8	0.34	12.9 +/- 3.6	11.7 +/- 4.5	0.92
Variabilidad sistólica 24 h (mm Hg)	12.81 +/- 4.3	11.91 +/- 5.7	0.59	14.56 +/- 3.3	16 +/- 5.8	0.23
Variabilidad diastólica diurna (mm Hg)	10.21 +/- 3.4	12.4 +/- 6.6	0.65	8.42 +/- 2.3	9.12 +/- 3.7	0.52
Variabilidad diastólica nocturna (mm Hg)	8.85 +/- 5.2	10.32 +/- 6.4	0.19	7.76 +/- 4.1	9.5 +/- 2.9	0.47
Variabilidad diastólica 24 h (mm Hg)	8.31 +/- 5.3	10.43 +/- 6.8	0.43	10.9 +/- 4.5	13.3 +/- 5.9	0.62
Incremento medio de PA matutina (mm Hg)	7.02 +/- 4.5	9.3 +/- 5.8	0.66	10.1 +/- 3.6	9.3 +/- 4.4	0.69

Tabla 55. B. Grupo de “progressors”: análisis comparativo de los parámetros de PA (continuación).

Por último, en la tabla 56 se muestran los parámetros de PA significativos resultantes del análisis multivariante realizado para los dos grupos (*progressors* vs *no progressors*),

en el cual se estratificaron los siguientes factores de confusión: edad (< o > 65 años), presencia o no de HTA, antecedentes de tabaquismo y grado de control de PA 24 horas (< 130/80).

Variable	Progressors (33.3%, n = 46)	No progressors (66.7%, n = 92)	p
Perfil circadiano anómalo	89.13% (n = 41)	73.91% (n = 68)	0.003 *
Carga sistólica nocturna (%)	41.5 +/- 9.2	29.4 +/- 13.7	0.021 *

* Se muestran las variables con significación.

Tabla 56. Análisis multivariante de los parámetros de PA por grupos de progresión.

El perfil circadiano anómalo de PA (non-dipper y riser) y la carga sistólica nocturna fueron las dos variables de PA asociadas a los pacientes con progresión de la patología de la aorta al estratificar la muestra según los factores arriba reseñados.

Discusión

Discussion

A

la vista de los resultados descritos previamente acerca de las características de la variación circadiana de PA en pacientes con patología adquirida de la aorta, así como de las diferencias existentes respecto a la población general y los resultados extraídos del análisis del seguimiento sobre el curso evolutivo de estas enfermedades, se hace necesario analizar detenidamente los hallazgos de este estudio, siendo hasta la fecha el único en describir por primera vez las posibles implicaciones entre el carácter cíclico de la PA y los aneurismas y disecciones aórticas.

Como previamente se ha comentado, el objetivo de esta Tesis Doctoral fue describir comparativamente los hallazgos en el perfil circadiano de PA en estos pacientes con patología adquirida de la aorta que no hubiesen sido sometidos inicialmente a tratamiento quirúrgico y/o endovascular, así como valorar las posibles implicaciones de estos cambios a medio plazo, habiéndose llevado a cabo en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del HRU de Málaga en conjunción con la Unidad de HTA y Riesgo Vascular del mismo.

Metodológicamente, el estudio ha constado inicialmente de un análisis descriptivo de corte transversal de las características demográficas y antropométricas del grupo total de pacientes incluidos, así como de los hallazgos de la MAPA, seguido de un análisis comparativo de los parámetros incluidos en la MAPA entre grupos nosológicos (aneurismas y disecciones) así como en base a su localización anatómica y presencia de HTA como factor de riesgo. El siguiente subestudio ha sido de tipo caso-control donde igualmente se han evaluado los hallazgos de las distintas variables de PA en la MAPA. Finalmente, se ha realizado un análisis prospectivo observacional sobre el curso evolutivo de la patología de la aorta en relación a los perfiles previos de PA de 24 horas en estos pacientes.

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO TRANSVERSAL.

7.1.1. Características basales de la población.

Las características basales de la población de estudio están recogidas en la tabla 9. La extracción de todos los datos antropométricos, demográficos y clínicos de los pacientes así como sus antecedentes fueron recogidos directamente mediante anamnesis y exploración física de los mismos. Las definiciones de HTA, DL, tabaquismo, obesidad, DM e IRC se definieron de acuerdo con las recomendaciones de los distintos comités de expertos reseñados anteriormente. Asimismo, el grado de severidad de la HTA junto con los valores definitorios de los parámetros de PA se establecieron de acuerdo con las guías de la ESH/ESC 2007.

Globalmente, podemos apreciar como además de ser una población de edad promedio avanzada (67 +/- 14 años, siendo el 66.2% de edad superior a 65 años), son individuos con un perfil de muy elevado riesgo cardiovascular, hecho que refleja de alguna manera los datos presentados por Sierra et al en el mayor estudio realizado hasta la fecha en población española sobre MAPA en más de 31.000 pacientes, poniendo de manifiesto las características clínicas de los mismos, entre las que destacan un elevado porcentaje de ellos con perfil de riesgo elevado ⁽⁷²⁾.

En términos generales, los varones tienden a presentar mayores niveles promedios de PAS y PAD así como una prevalencia superior de HTA, DM, DL e IRC; aunque se observa que en las mujeres el perfil de riesgo es también muy elevado, destacando la HTA (64.7%) y el tabaquismo (62.2%) como los dos factores de riesgo que más contribuyen al desarrollo de patología cardiovascular.

Es destacable también cómo la prevalencia de complicaciones cardiovasculares (enfermedad coronaria 21%, ACV 15.2% e IRC 31.1%) es significativamente más elevada en el grupo de estudio que en la población general española en base a la literatura existente previamente ⁽⁷³⁾.

Dada su elevada prevalencia así como su conocida y estrecha asociación con los aneurismas y disecciones aórticas como se ha expuesto previamente, merece una especial atención destacar la HTA como factor de riesgo, elevándose a un 84.06% (n = 116) la prevalencia global en nuestro grupo de pacientes. El tipo de tratamiento

antihipertensivo instaurado en ellos es, a su vez, un reflejo de los diversos estudios que hasta la fecha recomiendan el empleo de los ARA-II como fármacos de elección en presencia de este tipo de patología, al haber demostrado una disminución del avance de la enfermedad ^(33,74,75). No obstante, parece evidente que además de ser este el grupo farmacológico mayoritario en más de la mitad de los pacientes, un elevado porcentaje de ellos (73.3%) van a precisar además la asociación de 2 o más fármacos en un intento de conseguir un adecuado control tensional.

A pesar de ello, el grado de control de la PA en este grupo de hipertensos alcanzó cifras inferiores al 80% durante el día, disminuyendo incluso por debajo del 50% si nos referimos al período nocturno, poniendo de manifiesto un peor control de la PA durante la noche, tal y como se muestra en la tabla 10.

Las evaluaciones diagnósticas de la patología de la aorta fueron de acuerdo a lo establecido en las guías de práctica clínica, acercándonos al diagnóstico en cada caso. Respecto a las características de dicha patología, y como se recoge en numerosos estudios previos ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾, los aneurismas y disecciones de la aorta son preponderantes en el sexo masculino, datos que se superponen a los de nuestro estudio (87.7%). De forma más específica, y coincidiendo igualmente con lo publicado hasta la fecha, la aorta abdominal es habitualmente el segmento más afectado (51.9% de nuestra serie) cuando nos referimos a los aneurismas, seguida de la aorta ascendente (19.42%). Este hecho ha sido relacionado de forma constante con el elevado perfil de riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes, dado que factores clásicos como el colesterol o el tabaquismo, entre otros, han sido directamente asociados al inicio y desarrollo de la degeneración de la pared aórtica a nivel abdominal, favoreciendo fenómenos como la inflamación o elastólisis a este nivel, conduciendo finalmente al proceso aneurismático.

Respecto a los pacientes con disecciones (25.4%), contrariamente a los hallazgos porcentuales de la literatura respecto a las tipo IIIa y IIIb ⁽²⁹⁾, en nuestro estudio hay un predominio de la tipo IIIb (54.29%, presentándose una afectación no aislada de aorta torácica descendente, sino con extensión variable hacia aorta abdominal), aunque sin significación pronóstica para el mismo.

Por otra parte, en la tabla 12 que recoge las características de la patología de la aorta referente al grupo nosológico, localización anatómica y número de segmentos afectos, comparativamente observamos cómo los pacientes normotensos (a pesar de ser un reducido grupo) tienen con más frecuencia más de un segmento aórtico aislado afectado

en distinta localización anatómica de forma simultánea. Esta circunstancia es difícil de explicar, aunque puede en parte ser debida a la mayor importancia de los factores genéticos frente a los factores de riesgo clásicos en la aparición de este tipo de patología en estos pacientes.

7.1.2. Características globales de PA.

Tal como se recoge en la sección de material y métodos, se realizaron dos medidas de PA en consulta con aparatos semiautomáticos y asimismo, se procedió a la realización de un registro de PA durante 24 horas con modelos validados y metodología ajustada a los criterios del grupo de trabajo de MAPA de ESH⁽⁶⁶⁾.

En las tablas 13-16 se reflejan los valores promedios y grado de control de la PA de forma detallada. Es destacable que dado que la mitad (50.8%) de los pacientes hipertensos (aparte de los 22 normotensos) tenían controlada su HTA, no es de extrañar que los promedios de PA en los distintos períodos del día estén dentro del rango normal. Un dato importante es la variación que experimenta ese control durante la noche: el control de la PA desciende de forma notable durante el período nocturno, haciéndose aún más llamativo cuando nos referimos al grupo de pacientes con disecciones aórticas (54.2% de pacientes controlados durante el día frente al 31.4% por la noche), dato que ya deja intuir la pérdida del control circadiano existente en este contexto⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾, aún estando una gran parte de ellos tratados farmacológicamente. Aunque más adelante se discutirá de forma más extensa, quizás puede intuirse ya una cierta alteración en los mecanismos de regulación circadiana en estas enfermedades que afectan a la pared aórtica.

Otro detalle destacable que subyace a esta reflexión es la presencia de una PAS nocturna significativamente más elevada en los hipertensos (119 +/- 7.4 vs 107 +/- 6.3; $p < 0.001$).

Respecto a los parámetros de variabilidad de PA expuestos en las tablas 17-22 y de forma paralela a lo señalado en el párrafo anterior, en el conjunto global de pacientes se objetiva una carga sistólica anormal durante la noche (definida por la presencia de un 40% o más del total de lecturas de PAS por encima de los valores normales) en un número muy elevado de pacientes (41.5%), aunque sin ir por ello acompañada de una elevación de la carga diastólica, la cual tan sólo presenta valores anormales en el 13.8%

de ellos para este período nocturno. Este hecho vuelve a señalarse cuando individualizamos este análisis según el tipo de diagnóstico, presentándose unas cargas sistólicas anormales nocturnas en el 40.7% de los pacientes con aneurismas y hasta en un 42.8% de las disecciones, llamando la atención estas elevadas prevalencias. De ahí que deba ponerse de relevancia la concordancia pronóstica que podría llegar a tener la PA nocturna, al mostrarnos un porcentaje significativamente superior de carga sistólica nocturna respecto a la diurna y de 24 horas, como asimismo un porcentaje significativo de pacientes con carga anormal nocturna respecto a la diurna. Todo ello es expresión del mayor descontrol de la PA en este período.

Sin embargo, los promedios de variabilidad intrínseca de PA no se muestran afectados, sin existir diferencias sensibles según los distintos períodos del día/noche entre estos grupos.

Otro parámetro que debemos analizar es la elevación que sufre la PA al despertar. Es un fenómeno fisiológico, pero que, comparativamente, el grupo de pacientes con disección presenta más individuos (22.8% vs 4.6%) respecto al grupo de aneurismas con una elevación matutina de la PA superior al 25%, hecho que sin duda evidencia una excesiva elevación de la PA en ese momento y que puede ser otro contribuyente más a la tendencia disecante desde el punto de vista fisiopatológico. Aunque hasta la fecha no se ha establecido un posible nexo entre este parámetro específico con las formas de presentación clínica de los aneurismas o disecciones aórticas, cabe destacar los diversos estudios en los últimos años ⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ (liderados por el grupo de Ferrara, Italia) que señalan la variación circadiana existente en los eventos agudos de estas patologías (rotura aneurismática o disección aguda), con una mayor incidencia durante la madrugada en probable relación multifactorial con las fluctuaciones en la PA, actividad simpática o tono vascular basal, entre otros.

Todos estos hallazgos van a ser, a su vez, indicativos de un peor pronóstico cardiovascular en lo referente a los órganos diana de la HTA clásicamente descritos.

Si nos referimos a los tipos de perfil circadiano de la PA en estos pacientes, también encontramos múltiples anomalías que debemos analizar detenidamente y que, de forma

paralela a lo que ocurre con las cargas tensionales y los promedios de PA nocturnos, se evidencia una vez más una clara pérdida del control nocturno de la PA.

Un 86.2% de los pacientes (tabla 24, gráfico 1) presentan un patrón circadiano anormal de PA con predominio de los non-dipper (49.7%). Una minoría de ellos (3.1%) tienen un patrón dipper extremo, que aunque puede obedecer a diversas alteraciones subyacentes, entendemos que es consecuencia de un cierto deterioro de la función ventricular izquierda en estos pacientes, incapaz de mantener un adecuado gasto cardíaco en dicho período. En los datos referidos a la población general ⁽⁸⁴⁾, se objetiva que la prevalencia de perfil circadiano anómalo es significativamente menor, aún incluso en poblaciones calificadas como de alto riesgo cardiovascular, tal y como se presenta por el grupo español de Gorostidi sobre 20.000 pacientes ⁽⁸⁵⁾, lo cual vuelve a indicar la posible alteración en los mecanismos de regulación de la PA en pacientes con patología de la aorta, al presentar estos una elevada prevalencia de anomalías en los parámetros tensionales.

Por otra parte, cuando analizamos comparativamente los patrones circadianos de PA en pacientes con aneurismas y en aquellos con disecciones, observamos que si bien la prevalencia global de patrón anormal es superior en los aneurismas (88.9% vs 77.6%), sin embargo, el análisis pormenorizado de dichos patrones muestra un peor perfil de los individuos con disección aórtica, ya que significativamente éstos muestran porcentualmente mayor número de pacientes con patrón riser (44.4% vs 25.9%) y dipper extremo (11.1% vs 0.97%), los cuales son indicativos claramente de un peor pronóstico cardiovascular, tal como se expone en las tablas 25-26 y en los gráficos 2-3. De esta manera, podemos deducir que los pacientes con disecciones aórticas tienen los patrones de PA más extremos, abarcando desde un perfil riser en el cual se invierte por completo la curva circadiana normal hasta un perfil dipper extremo en el que la PA cae excesivamente durante la noche. Aunque, una vez más, la fisiopatología de la disección aórtica pueda deberse a múltiples y complejos mecanismos, cabe la posibilidad de pensar que, dado que el fenómeno inicial que desencadena el inicio de una disección es agudo (frente a los aneurismas, que son un proceso degenerativo expansivo y progresivo), este hecho pueda deberse en parte a las fluctuaciones más extremas aún que sufre la pared aórtica en estos pacientes, y que podría traducirse en la rotura de la íntima en un momento determinado con la consiguiente disección de las capas aórticas.

Aunque existe también poca evidencia respecto a este hecho, comienza a haber datos indicativos de que los pacientes con un perfil anómalo de PA (non-dipper o riser) presentan una mayor alteración de las propiedades elásticas y de distensibilidad de la pared aórtica ⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾, lo cual parece razonable dadas las mayores fuerzas de cizallamiento y fluctuaciones de PA a las que se encuentra sometida la aorta en este contexto.

Por tanto, los resultados de este estudio inicial de tipo transversal ponen ya de manifiesto sin duda la necesidad de un control más intensivo de la PA durante 24 horas en estos pacientes, con especial énfasis en el control de PA en el período nocturno dadas las importantes alteraciones existentes, lo cual podría reflejarse en una mejoría del pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

7.2. ANÁLISIS COMPARATIVO.

7.2.1. Parámetros de PA: grupos nosológicos, localización anatómica y presencia de HTA.

El análisis comparativo de los distintos parámetros de PA evaluados mediante MAPA realizado sigue presentando, de algún modo, resultados concordantes con los ya descritos en el análisis descriptivo transversal. El análisis estadístico que se ha llevado a cabo para ello ha englobado un análisis bivariante mediante los test correspondientes en cada caso (chi-cuadrado, T-Student, U-Mann-Whitney, regresión lineal simple y prueba de Kolmogorov-Smirnov) tal y como se ha expuesto en el apartado de material y métodos, considerando como significación estadística una p inferior a 0.05 en todos los casos.

Así pues, en primer lugar, en el análisis realizado para los grupos de aneurismas y disecciones, una excesiva elevación matutina de la PA (superior al 25%) fue el parámetro que alcanzó significación estadística, siendo los pacientes con disecciones en los que se detecta una mayor alteración de este valor (22.8% vs 4.6%; $p < 0.003$) y sugiriendo por tanto, que estos valores más extremos y pronunciados pueden estar asociados con el mecanismo fisiopatológico de esta entidad, a diferencia de la degeneración aneurismática, pudiendo tener su repercusión en la distribución circadiana del inicio clínico agudo de una disección ⁽⁸⁸⁾, como ya se comentó anteriormente.

Por otra parte, y aunque en términos generales los valores de cargas tensionales se mantienen siendo anómalos especialmente en fase sistólica nocturna, no se mostraron diferencias significativas para ambos grupos, al igual que con la variabilidad intrínseca de PA (tabla 27).

Es de especial importancia también reseñar cómo se comportan los diferentes tipos de perfil circadiano de PA en estos dos grupos (tabla 28, gráfico, 4), ya que los cuatro perfiles muestran evidentes diferencias de un grupo respecto a otro y claras alteraciones respecto al patrón normal. Como previamente ya hemos destacado, los perfiles más extremos son predominantes en las disecciones, que incluyen el riser (44.4% vs 25.9%; $p < 0.009$) y el dipper extremo (11.1% vs 0.97%; $p < 0.008$). De igual forma, el perfil normal (dipper) también alcanza una relativa mayor prevalencia para este grupo respecto a los pacientes con aneurismas (22.2% vs 9.3%; $p < 0.006$), aunque estas cifras de perfil dipper todavía son muy inferiores a lo esperado en la población normal (la cual presenta prevalencias elevadas de perfil dipper), indicando claramente la alteración que sufren estos pacientes con patología de la aorta en el control del ritmo circadiano de PA. En los pacientes con aneurismas, el tipo non-dipper se manifiesta como el perfil más prevalente respecto a aquellos con disecciones (62.1% vs 22.2%; $p < 0.032$). Este tipo non-dipper está considerado como la anomalía más habitual del perfil de PA, pero no obstante, su prevalencia global sigue siendo drásticamente menor cuando nos referimos a los estudios realizados en la población general, como se ha demostrado en numerosas ocasiones a lo largo de los últimos años ^(72,89).

Por otra parte, el análisis comparativo tanto de la carga tensional como de la variabilidad intrínseca de PA y elevación matutina no mostró diferencias significativas en ninguno de los valores expresados entre la patología de la aorta según su localización anatómica (aorta torácica o abdominal), tal y como se expone en la tabla 29. Estos hallazgos pueden ser concordantes con una afectación similar de la aorta en toda su extensión por parte de la PA, demostrando que la presión mantenida, con independencia del patrón de las fluctuaciones, afecta de manera uniforme a todos los segmentos aórticos.

Cuando estratificamos nuestros pacientes según la presencia o no de HTA como factor de riesgo, a pesar de ser el grupo de normotensos una minoría ($n = 22$), se objetiva en la

tabla 30 cómo los valores promedios de carga sistólica, tanto los globales durante las 24 horas (22.4 +/- 9.9 vs 15.5 +/- 8.5; $p < 0.044$) como los nocturnos (31.7 +/- 15.5 vs 25.4 +/- 9.2; $p < 0.047$) son superiores en los hipertensos, en ocasiones llegando a valores anormales. De igual modo, en los hipertensos también se demostró un incremento de la PA matutina (8.9 +/-3.5 vs 3.8 +/- 2.2; $p < 0.02$) junto con una mayor prevalencia de pacientes con excesiva elevación de la PA al despertar (15.52% vs 9.02%; $p < 0.041$).

Como se ha expuesto hasta la fecha, la presencia de HTA no va a implicar necesariamente una pérdida del control sobre el ciclo fisiológico de la PA durante el día/noche ⁽⁴⁶⁾, manteniéndose los parámetros de variabilidad de PA sin alteraciones en un elevado número de hipertensos, y siendo por tanto los niveles de PA los elevados sin afectar de forma paralela las variables de ritmo circadiano.

Sin embargo, parece que este hecho no es aplicable a los pacientes hipertensos cuando éstos tienen algún tipo de patología adquirida de la aorta, ya que estos hipertensos muestran una clara alteración de los parámetros de variabilidad, representados por las cargas sistólicas así como por la elevación de la PA al despertar.

No obstante, podríamos precisar más si analizamos ambos grupos de pacientes (hipertensos y normotensos) considerados por grupos nosológicos (tabla 31) o por segmento aórtico afectado (tabla 32). A priori, no existen diferencias en la prevalencia de HTA ni dependiendo del grupo de patología (78.45% en los aneurismas y 71.43% en las disecciones) ni de la localización anatómica (84.09% en aorta torácica y 85.9% en aorta abdominal).

De forma más específica, la presencia de una elevada carga sistólica nocturna en todos los grupos sigue estando presente, fruto en parte de la actividad neurohumoral mantenida, independientemente de la presencia o no de HTA, aunque ésta llega a ser ligeramente significativa en aquellos hipertensos con afectación de aorta torácica (30.7 +/- 14 vs 38.2 +/- 8.3; $p < 0.032$).

Asimismo, como cabría esperar, la elevación de la PA al levantarse también fue significativamente mayor en los hipertensos, de manera especial en el subgrupo con disecciones (28% vs 10%; $p < 0.04$) (hecho que vuelve a señalar la potencial relación con la forma de presentación circadiana clínica ya anteriormente mencionada) así como en la afectación de aorta abdominal (14.7% vs 10%; $p < 0.047$).

7.3. ANÁLISIS CASO-CONTROL.

7.3.1. Características basales.

Los criterios de inclusión se encuentran detallados en el apartado de material y métodos, comentándose a continuación los principales rasgos tanto clínicos como de PA para ambos grupos.

Respecto a los pacientes seleccionados como controles (n = 100), en la tabla 33 podemos observar cómo van a establecerse como grupo de características homogéneas, sin diferencias en cuanto a edad, sexo, PA media, prevalencia de FRCV y complicaciones cardiovasculares respecto a nuestro grupo de pacientes con patología de la aorta, presentando por tanto un perfil de riesgo cardiovascular elevado de igual manera. Además, en el análisis de los promedios de PA (tabla 34), siguen poniéndose de manifiesto los elevados valores de PA nocturna que manejan los pacientes con patología de la aorta, siendo en concreto la PAD nocturna la que alcanza significación respecto al grupo control (66.72 +/- 10.6 vs 56.8 +/- 5; p < 0.047). El grado de control vuelve a mostrarse insuficiente de forma notable durante la noche, con tan sólo un 45% de control adecuado en comparación a los controles, que muestran hasta un 77% (tabla 35). No obstante, el grado de control debería ser optimizado de forma global, tanto para uno como otro grupo, dado que aún en un importante número de estos pacientes se observa un inadecuado control tensional, que es primordial en la prevención de las complicaciones a medio y largo plazo de la HTA, más aún cuando las variables de PA obtenidas por MAPA se han correlacionado de forma evidente con el pronóstico cardiovascular a medio-largo plazo⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾.

A pesar de que tanto el tiempo medio desde el diagnóstico de la HTA, como el porcentaje de hipertensos junto con el promedio y distribución porcentual de antihipertensivos son prácticamente superponibles para ambos grupos, resulta llamativo que en el grupo de casos persista un significativo peor grado de control de la PA de predominio nocturno, lo cual vuelve a enfatizar la posible existencia de alteraciones en los complejos mecanismos de control de la PA en los pacientes con enfermedades adquiridas de la aorta.

7.3.2. Parámetros de PA en casos y controles.

Las cifras descritas previamente en población general respecto a la prevalencia de un perfil anómalo de PA se sitúan en torno a un 20-35%, lo cual ha demostrado tener diversas e importantes implicaciones en el daño microvascular de los órganos diana (corazón, retina, riñón y cerebro), en parte por el estrés mecánico y la consiguiente remodelación de la pared vascular a largo plazo derivados de estas anomalías circadianas, como se expuso con anterioridad ^(46,90,92).

Este porcentaje clásicamente descrito difiere respecto a la población analizada en nuestro medio, en la cual hasta en un 46% de los controles se objetiva un perfil circadiano anómalo, que se incrementa hasta el 82.6% en el grupo de casos, lo cual sugiere el alto riesgo cardiovascular de la población en nuestro entorno.

Aunque determinados parámetros como las cargas y variabilidad diurnas así como el incremento medio de PA al despertar no parecen diferir en los casos respecto a los controles, sí que aparecen evidentes diferencias al analizar la carga y variabilidad (sistólica y diastólica) nocturnas, siendo éstas significativamente superiores (tabla 36) en los casos, lo cual va a ser claramente indicador de un peor pronóstico cardiovascular, como ha quedado establecido previamente ^(90,91). Asimismo, la prevalencia de patrón circadiano anormal también tiene significación en cuanto a superioridad en el grupo de casos para los tipos non-dipper y riser, junto con la presencia de una menor prevalencia de perfil normal (dipper) (tabla 37, figura 5). Es destacable de manera especial el aumento del porcentaje de individuos con patrón riser en el grupo de casos.

Todo ello refleja las serias anomalías que van a sufrir estos pacientes con patología adquirida de la aorta respecto a la población libre de ella, ya que hasta en el 82.6% de ellos se objetiva un comportamiento claramente anómalo del ritmo circadiano de PA, ya sea non-dipper (49.7%) o incluso elevándose los niveles de PA durante la noche y condicionando un patrón invertido o riser (29.2%).

Parece razonable pensar que no sólo se debería intentar conseguir un mejor grado de control de la PA de forma general, como se subrayó en líneas anteriores, sino que además tendría que encontrarse el equilibrio exacto para restaurar el patrón circadiano de PA normal (tipo dipper) al menos en un porcentaje importante de estos pacientes.

Por otra parte, el riesgo de presentar anomalías en los parámetros de PA en aquellos pacientes con diagnóstico previo de enfermedades de la aorta es muy elevado (tabla 38), mostrándose un riesgo de hasta 4.4 veces superior de perfil circadiano anormal, 4.2 veces superior de tener cargas sistólicas anómalas durante la noche, e incluso elevándose hasta 8.1 veces el riesgo de presentar anomalías en la variabilidad diastólica nocturna respecto a los sujetos libres de estas enfermedades.

Este alto riesgo de sufrir anomalías en los parámetros de PA en los pacientes con detección previa de aneurismas y/o disecciones de aorta va a marcar una diferencia clínica así como una amplificación del riesgo cardiovascular respecto a aquellos que no padecen dichas patologías, aunque no por ello estos últimos dejan de ser un grupo también de elevado riesgo.

7.4. ANÁLISIS DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO.

7.4.1. Características generales del estudio de progresión.

Durante el tiempo medio de seguimiento del estudio (41 +/- 7 meses, rango 34-48), se objetivó una tasa tanto anual como global de crecimiento en los pacientes con aneurismas aórticos (n = 103) que puede considerarse superponible a la descrita previamente en la literatura, con una incidencia acumulada en nuestra serie del 37.8% de crecimiento significativo, la cual no difiere de lo esperado para este tipo de población en relación con la duración del seguimiento ^(93,94).

Para este grupo específico de pacientes con aneurismas en los cuales los diámetros progresaron de forma significativa (n = 39) según los criterios de evaluación radiológica ya descritos en el apartado de material y métodos, un 46.2% (n = 18) de ellos precisaron tratamiento quirúrgico y/o endovascular por alcanzar diámetros que cumplían con las indicaciones también descritas con anterioridad (tabla 40). No es de extrañar que dado que el diámetro inicial al inicio del seguimiento es variable, con un rango entre 38 y 64 mm, exista un porcentaje amplio en los que no se lleguen a alcanzar aún las dimensiones mínimas exigidas para su tratamiento, aunque según la historia natural, seguirán progresando a lo largo de los años, precisando dicha opción en un futuro.

Asimismo, en el grupo de pacientes con disecciones aórticas (n = 35), la incidencia acumulada de progresión según los parámetros previamente definidos fue del 20%,

siendo en su mayoría por avance del flap intimal (tabla 41). Este hecho es concordante con las descripciones previas existentes ^(95,96), dado que una vez estabilizado el episodio agudo tras la presentación de una disección, una gran parte de ellas no van a presentar progresión (o si lo hacen, es poco significativa) en el seguimiento a corto-medio plazo, mientras que el pequeño porcentaje que progresa lo hace a costa del avance del flap de la íntima de forma anterógrada, en parte como resultado de la hiperpresión y desgarro progresivo a ese nivel.

Además, como también se demuestra en este grupo, es infrecuente la necesidad de tratamiento quirúrgico y/o endovascular en el caso de disecciones conocidas ya en seguimiento, ya que sólo en caso de que una progresión vaya acompañada de manifestaciones clínicas o riesgo de compromiso vascular va a precisar valoración de tratamiento, hecho que no ocurrió en ningún paciente de este grupo.

Como se expone en la tabla 42 así como en el gráfico 6, del total de pacientes del estudio (n = 138), un 33.3% presentaron algún tipo de progresión (con predominancia de los pacientes con aneurismas), mientras que en un 66.7% la patología permaneció estable según los límites establecidos. Clásicamente, la progresión de las disecciones así como el aumento en el diámetro de los aneurismas se ha relacionado con la presencia de HTA y su inadecuado control ⁽³⁻⁵⁾, pero no obstante, es necesario realizar una serie de consideraciones respecto al comportamiento circadiano de la PA en estos pacientes y el posible papel que pueda jugar este hecho en la posibilidad de progresión de esta patología, como se analiza más adelante.

Esta progresión no parece influir de manera significativa en la mortalidad, ya que es llamativo que la supervivencia es favorable, a pesar de ser un grupo de elevado riesgo cardiovascular, aunque quizás es necesario un seguimiento a largo plazo que pueda poner de manifiesto las posibles causas de muerte relacionadas con la patología de la aorta así como por otras causas cardiovasculares o no. De hecho, como se muestra en el gráfico 7, los casos de mortalidad (n = 2) correspondieron a eventos agudos en pacientes desestimados o con rechazo voluntario de tratamiento durante el seguimiento. Curiosamente, no se detectó ningún otro caso de mortalidad, reflejando la eficacia del seguimiento periódico exhaustivo en estos casos como forma de frenar la historia natural mediante la indicación de tratamiento adecuado. Asimismo, de igual manera

dicho seguimiento se hace fundamental a posteriori de cualquier tratamiento quirúrgico o endovascular ^(97,98).

7.4.2. Parámetros de PA entre los grupos de progresión: análisis e implicaciones.

El análisis comparativo por grupos de progresión significativa de la patología, definidos por *progressors* y *no progressors* (tabla 45) arroja unos resultados que merece la pena analizar con detalle.

Se observa la presencia de importantes alteraciones en los parámetros de PA de 24 horas en el grupo de *progressors*. Así pues, estos individuos muestran claros indicadores de PA de mayor riesgo, como son el patrón circadiano anómalo (89.1% vs 73.9%, $p < 0.008$) y carga sistólica nocturna anormal (41.5% vs 29.4%, $p < 0.004$). Estos dos parámetros han demostrado estar alterados de manera constante y llamativa desde el inicio de este estudio, tanto en el análisis descriptivo inicial del grupo de pacientes de forma global, así como en el posterior estudio de casos y controles, en el cual se presentaron alteraciones de estos parámetros igualmente significativas en los enfermos al compararlos con un grupo control extraído de la población general.

Ahora, la persistencia de las anomalías tanto en el perfil circadiano como en las cargas sistólicas nocturnas también puede hacer pensar en la posible influencia de las mismas en la progresión significativa de esta patología, dadas las diferencias encontradas, aunque deben hacerse múltiples reflexiones sobre esta idea como se expone en las siguientes páginas.

Por otra parte, parece sorprendente el hecho de que el 16.3% de los individuos con elevación excesiva de la PA al despertar pertenezcan al grupo de *no progressors*, frente a un cifra menor significativa (10.8%) en aquellos en los que existe progresión de la enfermedad ($p < 0.047$). Sin embargo, la explicación puede radicar en que la progresión es mayor en sujetos con aneurismas y por tanto ellos son los que predominan en el grupo de *progressors* y, como previamente vimos, precisamente la marcada elevación matutina de la PA es una nota característica de las disecciones (las cuales en su mayoría no presentan progresión evidente y que se hacen predominantes por tanto en el grupo de *no progressors*).

Este hecho, como ya se ha señalado en páginas anteriores, podría de algún modo traducir la mayor importancia de un aumento brusco y significativo de la PA al levantarse como “*trigger*” del inicio clínico de algunas disecciones (aunque todo ello obedezca además a un complejo mecanismo multifactorial aún no esclarecido hasta la fecha) ⁽⁸⁰⁻⁸³⁾, mientras que otros parámetros como una mayor carga sistólica y asimismo una tendencia a presentar más variabilidad intrínseca de PA especialmente nocturna, pudieran contribuir en mayor medida al incremento de la presión aneurismática con la consiguiente expansión a medio plazo (dado que incluso se ha sugerido una similar variación circadiana en la rotura aguda de aneurimas aórticos, sin poder aún identificar las causas, cabe pensar que también podrían jugar un papel estas alteraciones circadianas de PA) ⁽⁹⁹⁾.

Dado que la presencia de HTA se ha atribuido a un peor pronóstico cardiovascular y a un aumento en la tasa de complicaciones en diferentes órganos, si esto lo tenemos en cuenta en nuestros pacientes (tablas 46-47), al margen de los parámetros de variabilidad de la PA, el análisis del RR pone claramente de manifiesto la existencia de una incidencia de progresión 2.5 veces superior en aquellos que presentan HTA respecto a los normotensos, así como también una incidencia de progresión hasta 9.4 veces superior cuando el grado de control de la HTA no es óptimo en los hipertensos, según las definiciones de las guías de la ESH / ESC 2007 ya especificadas ⁽⁶⁶⁾.

Aquí se observa no sólo la importancia de la HTA como posible factor de riesgo para la progresión de la patología de la aorta, sino muy particularmente la importancia del grado de control de la misma HTA en la posible progresión (gráfico 8), datos concordantes con otros observados en la literatura respecto al resto de complicaciones cardiovasculares descritas en los órganos diana ^(100,101).

Siguiendo en la misma línea, los datos de la tabla 48-49 indican también un mayor riesgo de incidencia de progresión en aquellos que presentan valores de cargas sistólicas anómalas (riesgo incrementado hasta en 12.1 veces), volviendo a enfatizar el papel que quizás podría llegar a tener la pérdida del control de PA especialmente en el período nocturno.

7.4.3. Parámetros de PA entre los grupos de progresión: implicaciones del análisis estratificado.

Aunque el análisis previamente descrito hace intuir la importancia que podrían llegar a tener las anomalías de los parámetros de PA a lo largo del ciclo día/noche, es obligado realizar una serie de consideraciones junto con un análisis estratificado para caracterizar este hecho de una forma más adecuada.

De forma descriptiva inicialmente y como dato de interés, en los progressors se observa una tendencia a la permanencia en el consumo de tabaco en el seguimiento (61.5% en los aneurismas y 50% en las disecciones), que a pesar de ser un conocido y clásico FRCV, aparenta no conseguirse un abandono de dicho hábito en estos pacientes, lo cual sería primordial junto con un estricto control de la PA.

Asimismo, la realización de una segunda MAPA a este grupo de progressors intenta una mejor reproducibilidad del patrón actividad-sueño, mayor reproducibilidad de los promedios de PA diurna, junto con un posible aumento en la correlación con la lesión de órgano diana que en este contexto está enfocada a la patología de la aorta (a pesar de que no está claramente definido que existan cambios en un porcentaje significativo de pacientes de una MAPA inicial respecto a las sucesivas, como efectivamente se demuestra de igual modo en nuestros pacientes) ^(102,103).

Es relevante reseñar la no existencia de diferencias evidentes a este respecto y de la persistencia en la reproducibilidad de los parámetros circadianos de PA en sucesivas monitorizaciones, sin constituir por ello una limitación a los resultados de este estudio.

Se objetiva que efectivamente, estos pacientes continúan con un alto grado de descontrol de la PA especialmente nocturna (MAPA 1 y 2 separados en un intervalo de 21 +/- 3 meses) y parámetros circadianos de PA igualmente sin diferencias en el tiempo, todos ellos indicadores de mal pronóstico cardiovascular (tablas 54-55). A esto puede contribuir que a los pacientes no se les modificó significativamente la pauta terapéutica antihipertensiva, lo cual pone de manifiesto una vez más la importancia de un buen control de la PA. De igual manera, tampoco se observaron diferencias sensibles en los parámetros analíticos estudiados (tabla 53), ya sea el perfil metabólico, glucídico, lipídico o de función renal, de lo cual se traduce que otros tratamientos concomitantes

que pudieran estar recibiendo estos pacientes no se vieron afectados, manteniendo un perfil de riesgo cardiovascular superponible a lo largo del tiempo.

Finalmente, el análisis estratificado se realizó para intentar valorar de forma más detallada el impacto real de los parámetros circadianos de la PA en estos pacientes, basado en características clínicas definidas por su implicación ya conocida en la progresión de la patología de la aorta (presencia o no de HTA, edad superior o inferior a 65 años, ausencia/abandono o persistencia de tabaquismo y grado de control de PA de 24 horas)^(3,4,21,104). Así pues, la presencia de un perfil circadiano anómalo fue de nuevo significativamente superior para los pacientes que sufren progresión de la enfermedad (89.13% vs 73.91%, $p < 0.003$), junto con valores también anómalos de carga sistólica nocturna (41.5 +/- 9.2% vs 29.4 +/- 13.7%, $p < 0.021$), poniendo de manifiesto una vez más que el control de determinados parámetros de variabilidad tensional nocturna como éstos puede ser de importancia capital para un óptimo abordaje de la enfermedad en estos pacientes.

No obstante, aunque estos hallazgos son de capital importancia, debemos tener en cuenta una serie de premisas básicas para una adecuada interpretación de estos resultados.

La asociación entre un cambio estructural progresivo de la pared aórtica y los niveles de PA especialmente durante el período nocturno, aunque posible, no necesariamente implica una relación causal directa entre una y otra variable, ya que este hecho no ha podido ser demostrado en el momento actual dado que nuestros hallazgos son los únicos existentes en la literatura respecto a esta hipótesis. Actualmente, no podemos excluir que, por ejemplo, los cambios subyacentes en la pared aórtica que condicionan la degeneración aneurismática o la disección puedan generar cambios hemodinámicos (a nivel de presión central y de la reflexión de las ondas de presión periférica), los cuales condicionen a su vez una alteración de la regulación de la PA durante el período nocturno (lo cual se traduciría en anomalías del patrón circadiano de PA).

Incluso, podríamos plantear la existencia de cambios en la regulación de los mecanismos fisiológicos de PA (tal como la que ejerce el sistema autónomo simpático-vagal), los cuales a su vez puedan ser capaces de causar anomalías en el comportamiento circadiano de PA, traduciéndose en una aparición de lesiones en los órganos diana, en los que podemos incluir la aorta. En tal caso, sería fundamental la

corrección de la alteración subyacente en los mecanismos de control de la PA además de su manifestación.

Es obvio que aún sin haber demostrado de forma definitiva una relación causal directa, a partir de estos hallazgos pueden abrirse múltiples hipótesis sobre este tema que hasta la fecha nunca antes había sido planteado.

7.5. REFLEXIÓN FINAL.

El presente estudio no está exento de ciertas limitaciones, que a continuación referimos:

1. Dado que la MAPA de 24 horas se realiza en una única ocasión a cada paciente a lo largo del estudio, no podemos detectar si durante el seguimiento se han producido cambios significativos en los parámetros de variabilidad de PA en la totalidad de los pacientes, los cuales pueden ser debidos a modificaciones en el tratamiento o a cambios fisiológicos evolutivos. El MAPA de seguimiento sólo se ha podido realizar a los pacientes con progresión, no pudiéndose comparar los resultados con los no progressors. No obstante, asumimos que el estudio puntual es perfectamente orientativo del perfil hemodinámico basal en base a las evidencias actuales, ya que como hemos observado en el grupo de pacientes progressors (n = 44) con una segunda MAPA, no se han observado cambios significativos.

Además, la elevadísima prevalencia de anomalías circadianas encontradas de forma global en la muestra de pacientes hace asumir que para producirse tras realizar una segunda MAPA una modificación significativa de los resultados obtenidos, el porcentaje de pacientes con un cambio substancial en los parámetros de PA debería ser excesivamente elevado, dato que no sería lógico ni concordante con la evidencia actual.

2. Por conflictos éticos no se han suspendido los antihipertensivos en ningún paciente.

Todos los resultados anteriormente comentados a lo largo de esta Tesis nos ponen de manifiesto la importancia fisiopatológica en la patología adquirida de la aorta de la existencia de un estado de hiperactividad de los sistemas vasoactivos (condicionando disfunción endotelial, stress oxidativo, proliferación celular, fibrosis y trombosis) junto con la activación del eje renina-angiotensina y niveles de PA mantenida elevada, que van a acelerar tanto el proceso de remodelado vascular como de atero-arteriosclerosis en los pacientes con esta patología. De esta apreciación fisiopatológica se deduce la necesidad de un enfoque terapéutico multifactorial en estos pacientes que incluya además de las técnicas médico-quirúrgicas indicadas en cada caso, un control global de los factores de riesgo presentes, incidiendo en evitar el tabaquismo y controlar estrechamente las cifras de PA, glucosa y lípidos.

Todos estos hallazgos (con especial énfasis las severas alteraciones en el patrón circadiano y control nocturno de la PA), ponen de manifiesto la necesidad de un manejo de estos pacientes a través de un planteamiento multidisciplinar en el que participen especialistas en materia vascular, no sólo cirujanos y radiólogos intervencionistas, sino también clínicos especializados en el control de los factores de riesgo vascular y PA a fin de reducir al máximo la morbilidad y mortalidad.

Los parámetros evaluados en la MAPA de 24 horas deben considerarse imprescindibles para un correcto seguimiento de estos pacientes, ya que reflejan de forma directa el nivel de tensión global mantenido de forma patológica al que se ve sometida la aorta incluso durante el período nocturno. Por tanto, la PA nocturna debería ser catalogada como factor de riesgo cardiovascular también en este contexto (al igual que se considera con las complicaciones cardiovasculares sobre órganos diana) ⁽¹⁰⁵⁾ y establecerse así el concepto de cronoterapia para su control, cuya finalidad sería no sólo conseguir cifras óptimas de PA, sino también disminuir la variabilidad nocturna de forma proporcional ^(106,107).

De forma paralela, se hace necesario impulsar líneas de investigación que nos permitan consolidar más la evidencia sobre los beneficios que comporta un control real de la PA durante las 24 horas, modulando el ritmo circadiano del hipertenso con patología de la aorta.

Conflicto de intereses: La autora no tiene conflicto alguno de interés en relación con el presente estudio.

Conclusiones

Conclusions

Tras la discusión previa y como conclusiones finales de esta Tesis, citamos lo expuesto a continuación, subrayando las implicaciones diagnósticas y pronósticas que tienen las alteraciones circadianas de PA en la patología adquirida de la aorta.

1. Los pacientes con diagnóstico de aneurismas y/o disecciones de aorta presentan una elevada prevalencia de anomalías del ritmo circadiano de PA, reflejando las complejas y múltiples alteraciones basales que sufren los mecanismos fisiológicos de control de PA en este contexto.
2. Los pacientes con disecciones aórticas presentan una mayor elevación matutina de la PA y mayor prevalencia de patrón circadiano invertido (tipo riser) respecto a aquellos con aneurismas aórticos, factores que podrían contribuir patogénicamente a la disección y no a la degeneración progresiva aneurismática.
3. La nota concordante entre pacientes normotensos e hipertensos tratados, independientemente del tipo de patología (aneurisma o disección) o de la localización (torácica o abdominal), es la existencia de una elevada carga sistólica nocturna y cifras elevadas de PA al despertar, lo que traduce cierta disfunción basal en el control de la PA con independencia de la presencia de HTA.
4. Comparativamente con el grupo control de pacientes de alto riesgo cardiovascular, la presencia de patología adquirida de la aorta amplifica el número de alteraciones del perfil de PA de 24 horas, pudiendo contribuir a un peor pronóstico cardiovascular.
5. En el análisis longitudinal, las anomalías en el patrón circadiano y los valores de carga sistólica nocturna parecen poder contribuir en mayor medida a la progresión de esta patología, reforzando la importancia de conseguir un estricto control del ritmo fisiológico de PA en estos pacientes.
6. Debemos hacer énfasis en la necesidad de individualizar el tratamiento antihipertensivo en estos pacientes ajustándolo en función de los datos obtenidos

por la MAPA, ya que pensamos en la existencia de un nexo común entre una progresión de la enfermedad y la alteración del comportamiento cíclico de la PA durante los períodos diurno y nocturno.

7. Conseguir un control óptimo de la PA basado no sólo en las cifras tensionales sino también en la cronobiología puede implicar consecuencias directas sobre la morbi-mortalidad asociada a esta patología.
8. Dada la escasez de estudios de MAPA de 24 horas en pacientes con patología adquirida de la aorta, los resultados de este estudio son de especial relevancia ya que ponen de manifiesto su contribución a un mejor manejo diagnóstico-terapéutico de los mismos. Dado su potencial valor pronóstico, el empleo sistemático de la MAPA debería ser valorado dentro del seguimiento periódico de estas enfermedades.

Bibliografía

References

1. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126:441-9.
2. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* 2004;79:176-8.
3. Alcorn HG, Wolfson SK, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, O'Leary D. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:963-70.
4. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation* 2009;119:2202-8.
5. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:439-68.
6. Daugherty A, Rateri DL, Cassis LA. Role of the renin-angiotensin system in the development of abdominal aortic aneurysms in animals and humans. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1085:82-91.
7. Van Kuijk JP, Flu WJ, Witteveen OP, Voute M, Bax JJ, Poldermans D. The influence of statins on the expansion rate and rupture risk of abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:599-609.
8. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. *Circulation* 2011;123:2434-2506.
9. White W. Ambulatory blood pressure as a predictor of target organ disease and outcome in the hypertensive patient. *Blood Press Monit* 1999;4:181-4.
10. Cobo F, Gil B, Maldonado A, Luna JD, Muñoz F, Huertas F et al. Nocturnal arterial pressure and the cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension. *Med Clin (Barc)* 2000;114:85-8.
11. Part 1: fundamentals. Chapter 1: history of cardiac surgery. En: *Cardiac surgery in the adult*. Cohn LH. Fourth edition.
12. Part 5: diseases of the great vessels. Chapter 51: ascending aortic aneurysms. En: *Cardiac surgery in the adult*. Cohn LH. Fourth edition.

13. Part 5: diseases of the great vessels. Chapter 53: descending and thoracoabdominal aneurysms. En: Cardiac surgery in the adult. Cohn LH. Fourth edition.
14. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:389-404.
15. De Bakey ME, Henly WS, Cooley DA et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:130.
16. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1970;10:237-47.
17. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysms: prevalence, treatment and outcome. *J Vasc Surg* 1997;25:561-568.
18. Svensjö S, Bengtsson H, Bergqvist D. Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms and dissection: an investigation base on autopsy. *B J Surg* 1996;83:68-71.
19. Davies MJ. Aortic aneurysm formation. Lessons from human studies and experimental models. *Circulation* 1998;98:193-195.
20. Li Y, Hu J, Qian H, Gu J, Meng W, Zhang EY. Novel findings: expression of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in thoracic aortic dissection and aneurysm. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;[ahead of print].
21. Palazzuoli A, Gallota M, Guerrieri G, Quatrini I, Franci B, Campagna MS et al. Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: comparison with high cardiovascular risk population. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:977-83.
22. Nemoto M, Hoshina K, Takayama T, Miura S, Nakazawa T, Kato M et al. Statins reduce extensive aortic atheromas in patients with abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Dis* 2013;6:711-7.
23. Jondeau G, Boileau C. Familial thoracic aortic aneurysms. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:492-8.
24. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.

25. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:149-59.
26. Mehta RH, Manfredini R, Hassan F, Sechtem U, Bossone E, Oh JK et al. Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002;106:1110-1115.
27. Lasica RM, Perunicic J, Mrdovic I, Tesic BV, Stojanovic R, Milic N et al. Temporal variations at the onset of spontaneous acute aortic dissection. *Int Heart J* 2006;47:585-95.
28. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome: integrating cardiology, genetics and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677-714.
29. Part 5: diseases of the great vessels. Chapter 50: aortic dissection. En: *Cardiac surgery in the adult*. Cohn LH. Fourth edition.
30. Corriere MA, Islam A, Craven TE, Conlee TD, Hurie JB, Edwards MS. Influence of computed tomography angiography reconstruction software on anatomic measurements and endograft component selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:1224-31.
31. Thorsgard ME, Morrissette GJ, Sun B, Eales F, Kshetry V, Flavin T et al. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on acute type-A aortic dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1203-7.
32. Rughani G, Robertson L, Clarke M. Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009536.
33. Takahashi K, Matsumoto Y, Doe Z, Kanazawa M, Satoh K, Shimizu T et al. Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses angiotensin II-induced aortic aneurysm formation. *PLoS One* 2013;8:e72558.
34. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev* 2014;[ahead of print].
35. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;52:1-4.
36. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic). A

- Collaborative Report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease). Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 7:1383-1398.
37. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:27-129.
38. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:197-204.
39. Part 5: diseases of the great vessels. Chapter 52: aortic arch aneurysms. En: *Cardiac surgery in the adult*. Cohn LH. Fourth edition.
40. Desai ND, Burtch K, Moser W, Moeller P, Szeto WY, Pochettino A et al. Long-term comparison of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) to open surgery for the treatment of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:604-9.
41. Strong WW, Moggio RA, Stansel HC. Acute aortic dissection. Twelve-year medical and surgical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:815-21.
42. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:281-90.
43. Hata M, Sezai A, Niino T, Yoda M, Wakui S, Unosawa S et al. Prognosis for patients with type B acute aortic dissection: risk analysis of early death and requirement for elective surgery. *Circ J* 2007;71:1279-82.
44. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007;13:9-20.

45. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992;262:763-78.
46. Parte I: aspectos generales. En: Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica. Coca A, Aranda P, Redon J. Editorial Panamericana 2009.
47. Ernst ME, Weber CA, Dawson JD, O'Connor MA, Lin W, Carter BL et al. How well does a shortened time interval characterize results of a full ambulatory blood pressure monitoring session? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:431-5.
48. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848.
49. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-66.
50. White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E et al. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension* 1993;21:504-9.
51. Mansoor GA. Modification of blood-pressure-measuring devices and the protocol of the british hypertension society. *Blood Press Monit* 1999;4:55-6.
52. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens Suppl* 1994;12:13-21.
53. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
54. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertension* 2013;27:663-70.
55. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991;9:34-8.
56. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2006;24:11.

57. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007;23:132-8.
58. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4:249-56.
59. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C et al. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-7.
60. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:599-605.
61. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999;138:205-10.
62. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Costantini F, Romano F, Schiavone C et al. Arterial disease in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:511-8.
63. Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res* 2011;34:1185-9.
64. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:15-29.
65. New ESH Excellence Centres. *Blood Press* 2012;4:265-266.
66. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
67. Baumgart P, Kamp J. Accuracy of the SpaceLabs Medical 90217 ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit* 1998;3:303-307.
68. Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90:11-21.
69. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014;34:302-16.

70. Faivre L, Collod-Beroud G, Adès L, Arbustini E, Child A, Callewaert BL et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2012;81:433-42.
71. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. *Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. J Vasc Surg* 1995;21:945-52.
72. Sierra C, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): clinical characteristics of 31.530 patients. *Med Clin (Barc)* 2007;129:1-5.
73. Medrano MJ, Cerrato E, Delgado M, Boix R. Cardiovascular risk factors in Spanish population: meta-analysis of cross-sectional studies. *Med Clin* 2005;124:606-612.
74. McGrogan D, Mark D, Lee B, O'Donnell ME. Implementation of best medical therapy for cardiovascular risk factors in vascular surgery patients treated in a tertiary referral regional unit. *Int J Clin Pract* 2014;68:1100-9.
75. Kurosawa K, Matsumura JS, Yamanouchi D. Current status of medical treatment for abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2013;77:2860-6.
76. Makrygiannis G, Courtois A, Drion P, Defraigne JO, Kuivaniemi H, Sakalihasan N. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: the role of sex hormones. *Ann Vasc Surg* 2014;[in press].
77. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109:3014-21.
78. Bilfinger TV. Acute aortic dissection: microenvironmental regulation. *Med Sci Monit* 2010;16:143-6.
79. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007;25:1233-9.
80. Gallerani M, Portaluppi F, Grandi E, Manfredini R. Circadian rhythmicity in the occurrence of spontaneous acute dissection and rupture of thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:603-604.

81. Mehta RH, Manfredini R, Bossone E, Hutchison S, Evangelista A, Boari B et al. Does circadian and seasonal variation in occurrence of acute aortic dissection influence in-hospital outcomes? *Chronobiol Int* 2005;22:343-51.
82. Manfredini R, Fabbian F, Manfredini F, Salmi R, Gallerani M, Bossone E. Chronobiology in aortic diseases-“is this really a random phenomenon?”. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;116-24.
83. Manfredini R, Boari B, Gallerani M, Salmi R, Bossone E, Distante A et al. Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004;40:382-8.
84. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:599-605.
85. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20.000 patients database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.
86. Bitigen A, Forbolcu H, Güzet F, Karahmet T, Kahveci G, Tigen K et al. Influence of diurnal blood pressure rhythm on aortic elastic properties in hypertensive patients. *Acta Cardiol* 2006;61:417-20.
87. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF et al. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009;32:591-6.
88. Kojima S, Sumiyoshi M, Nakata Y, Daida H. Triggers and circadian distribution of the onset of acute aortic dissection. *Circ J* 2002;66:232-235.
89. Krzych LJ, Bochenek A. Blood pressure variability: epidemiological and clinical issues. *Cardiol J* 2013;20:112-20.
90. Bombelli M, Toso E, Peronio M, Fodri D, Volpe M, Brambilla G et al. The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:238-43.
91. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013;20:13-8.
92. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9:42-4.

93. Raut SS, Chandra S, Shum J, Finol EA. The role of geometric and biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture risk assessment. *Ann Biomed Eng* 2013;41:1459-77.
94. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012;99:655-65.
95. Onitsuka S, Akashi H, Tayama K, Okazaki T, Ishihara K, Hiromatsu S et al. Long-term outcome and prognostic predictors of medically treated acute type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1268-73.
96. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:368-74.
97. Motta R, Rubaltelli L, Vezzaro R, Vida V, Marchesi P, Stramare R et al. Role of multidetector CT angiography and contrast-enhanced ultrasound in redefining follow-up protocols after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Radiol Med* 2012;117:1079-92.
98. Pal R, Gopal A, Budoff MJ. Ascending aortic aneurysm by cardiac CT angiography. *Clin Cardiol* 2009;32:58-9.
99. Killeen S, Neary P, O'Sullivan M, Redmond HP, Fulton G. Daily diurnal variation in admissions for ruptured abdominal aortic aneurysms. *World J Surg* 2007;31:1869-71.
100. Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J Hypertens* 2009;27:221-3.
101. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodríguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
102. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Cortic C et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:245-51.
103. Ash GI, Walker TJ, Olson KM, Stratton JH, Gómez AL, Kraemer WJ et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure changes from initial values on two different days. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:1509-15.

104. Trimarchi S, Jonker FH, Van Bogerijen GH, Tolenaar JL, Moll FL, Czerny M et al. Predicting aortic enlargement in type B aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:285-91.
105. De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event Study. *J Hypertens* 2012;30:713-9.
106. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1652-67.
107. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:904-22.

Índice de figuras y tablas

Figures and tables

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de Crawford de los aneurismas toraco-abdominales (ATA)	40
Figura 2. Clasificaciones de De Bakey y de Stanford	41
Figura 3. Perfil circadiano normal, caracterizado por la caída de la curva tensional durante el sueño	62
Figura 4. Afectación de órganos diana de la HTA. La alteración de los parámetros de PA evaluados por MAPA presenta una correlación directa con dicho daño orgánico	67
Figura 5. Monitor de MAPA SpaceLabs Medical, Inc, modelo 90217	82
Figura 6. Medidas del diámetro máximo transversal de un AAA valorado por ecografía abdominal (A) y por angioTAC en su proyección axial (B)	96
Figura 7. Falsa luz de la disección - reconstrucción tridimensional angioTAC (A). Diámetro de la falsa luz (aneurismatización) - proyección axial angioTAC (B)	96
Figura 8. Modelo de redes neuronales (análisis multivariante)	101
Gráfico 1. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en el total de pacientes	116
Gráfico 2. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas aórticos	117
Gráfico 3. Gráfico de barras. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en disecciones aórticas	118
Gráfico 4. Gráfico de barras. Análisis bivariante del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas y disecciones	120
Gráfico 5. Gráfico de barras. Prevalencia de patrones de perfil circadiano de PA en los grupos de casos y controles	130
Gráfico 6. Gráfico de sectores. Incidencia acumulada de progresión: progressors y no progressors.....	134
Gráfico 7. Análisis univariante de la supervivencia: curva de Kaplan-Meier	136
Gráfico 8. Influencia del control de PA en la progresión de la enfermedad de la aorta en los pacientes hipertensos	139
Gráfico 9. Influencia de la carga tensional en la progresión de la enfermedad	140

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diámetros de la aorta torácica normal en sus diferentes regiones	39
Tabla 2. Diámetros de la aorta abdominal normal en sus diferentes regiones	39
Tabla 3. Clasificación de la etiología de los aneurismas de aorta	45

Tabla 4. Definiciones y clasificación de los valores de PA (mm Hg), según la ESH / ESC 2007	81
Tabla 5. Criterios de calidad y frecuencia de lecturas de PA durante los períodos diurno y nocturno	87
Tabla 6. Valores de normalidad de PA en la MAPA (guías de la ESH 2007)	98
Tabla 7. Valores diagnósticos de HTA en la MAPA (ESH 2007)	98
Tabla 8. Valores de normalidad y estadíos de las cargas	98
Tabla 9. Características demográficas y clínicas basales de la población del estudio	105
Tabla 10. Características del tratamiento antihipertensivo en los hipertensos	106-107
Tabla 11. Prevalencia del segmento afectado en los aneurismas y disecciones aórticas	108
Tabla 12. Características globales de la patología adquirida de la aorta: grupo nosológico	109-110
Tabla 13. Valores medios de PA y grado de control (global y por períodos) en la muestra total de pacientes	110
Tabla 14. Valores medios de PA y grado de control (global y por períodos) para el grupo de aneurismas	111
Tabla 15. Valores medios de PA y grado de control (global y por períodos) para el grupo de disecciones	111
Tabla 16. Valores promedios de PA en normotensos e hipertensos tratados	111
Tabla 17. Parámetros de PA en el conjunto global de la muestra: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA	112
Tabla 18. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el conjunto global de la muestra	112
Tabla 19. Parámetros de PA en el grupo de aneurismas aórticos: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA	113
Tabla 20. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el grupo de aneurismas	113
Tabla 21. Parámetros de PA en el grupo de disecciones aórticas: valores medios de cargas (%), promedios de variabilidad intrínseca (mm Hg) y elevación matutina de PA	114
Tabla 22. Prevalencia de cargas de PA anómalas en el grupo de disecciones	114
Tabla 23. Prevalencia de perfil circadiano de PA anómalo por grupos	115
Tabla 24. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en la muestra global de pacientes	115
Tabla 25. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en aneurismas aórticos	116
Tabla 26. Prevalencia del tipo de perfil circadiano de PA en disecciones aórticas	117
Tabla 27. Análisis comparativo entre aneurismas y disecciones: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA	119
Tabla 28. Análisis comparativo del tipo de perfil circadiano de PA para los grupos de aneurismas y disecciones	120

Tabla 29. Análisis comparativo entre localizaciones torácicas y abdominales: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA	121
Tabla 30. Análisis comparativo según la presencia de HTA: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA	122
Tabla 31. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en aneurismas y disecciones según HTA: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca de PA y elevación matutina de PA	123-124
Tabla 32. Análisis comparativo de los parámetros circadianos de PA en aorta torácica y abdominal según HTA: valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA	125-126
Tabla 33. Características antropométricas y clínicas de casos y controles	127
Tabla 34. Valores promedios de PA global y por períodos en casos y controles	128
Tabla 35. Grado de control de PA global y por periodos en casos y controles	128
Tabla 36. Análisis caso-control de parámetros de PA: perfil circadiano anómalo, valores de cargas, variabilidad intrínseca e incremento medio de PA matutina	129
Tabla 37. Prevalencia de patrones circadianos de PA en casos y controles	130
Tabla 38. Cálculo de la OR de los parámetros de PA	131
Tabla 39. Tasa anual y global de crecimiento de aneurismas aórticos	132
Tabla 40. Aneurismas aórticos: “progressors”. Prevalencia de “cross-over” (%) durante el período total de seguimiento	133
Tabla 41. Incidencia acumulada de progresión del grupo de disecciones en el período total de seguimiento	133
Tabla 42. Incidencia acumulada de progresión en la muestra total (n = 138) y estratificada por grupos nosológicos	134
Tabla 43. Tipo de técnica realizada en los grupos de ‘cross-over’	135
Tabla 44. Tipo y localización de la patología en los grupos de ‘cross-over’	135
Tabla 45. Análisis comparativo de parámetros de PA por grupos de progresión: perfil circadiano anómalo, valores medios de cargas, promedios de variabilidad intrínseca y elevación matutina de PA	137
Tabla 46. Riesgo relativo por grupos de progresión según la presencia de HTA	138
Tabla 47. Análisis del RR por grupos de progresión según el grado de control de la HTA en los pacientes hipertensos	138
Tabla 48. Análisis por grupos de progresión según el porcentaje de carga sistólica de PA durante las 24 horas	139
Tabla 49. Análisis del RR por grupos de progresión según la variabilidad sistólica intrínseca de PA de 24 horas	140

Tabla 50. Grupo de “progressors”: características clínicas estratificadas por grupos nosológicos	141
Tabla 51. Características relacionadas con el consumo de tabaco en el grupo de “progressors” con tabaquismo activo al inicio del seguimiento	142
Tabla 52. Grupo de “progressors”: diferencias en el tratamiento antihipertensivo	142
Tabla 53. Grupo de “progressors”: análisis comparativo de los parámetros analíticos	143
Tabla 54. Grupo de “progressors”: análisis comparativo del grado de control de PA	144
Tabla 55. Grupo de “progressors”: análisis comparativo de los parámetros de PA	144-145
Tabla 56. Análisis multivariante de los parámetros de PA por grupos de progresión	146

Glosario de abreviaturas

Acronyms

- AAA:** Aneurisma de aorta abdominal.
- AAMI:** Asociación Americana de Instrumentación Médica (*American Association for Medical Instrumentation*).
- AAT:** Aneurisma de aorta torácica.
- ACV:** Accidente cerebrovascular.
- AHA:** American Heart Association.
- AngioRMN:** Resonancia magnética nuclear con contraste intravenoso.
- AngioTAC:** Tomografía axial computarizada con contraste intravenoso.
- AP:** Antero-posterior.
- ARA-II:** Bloqueantes del receptor de la angiotensina II.
- ATA:** Aneurisma toraco-abdominal.
- BSH:** Sociedad Británica de Hipertensión (*British Society of Hypertension*).
- CAC:** Cociente albúmina-creatinina.
- CE:** Código de evento.
- DL:** Dislipemia.
- DM:** Diabetes mellitus.
- dP/dT:** Fuerza de contracción ventricular.
- DS:** Desviación standard.
- ECA:** Enzima convertidora de la angiotensina.
- ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- ESC:** Sociedad Española de Cardiología (*European Society of Cardiology*).
- ESH:** Sociedad Europea de Hipertensión (*European Society of Hypertension*).
- ETE:** Ecocardiografía transesofágica.
- FC:** Frecuencia cardíaca.
- FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular.
- GC:** Gasto cardíaco.
- Hbc1:** Hemoglobina glicosilada.
- HDL:** Lipoproteína de alta densidad.
- HRU:** Hospital Regional Universitario.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- IC:** Intervalo de confianza.
- IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- IRAD:** *International Registry of Acute Aortic Dissection*.

IRC: Insuficiencia renal crónica.
LDL: Lipoproteína de baja densidad.
MACE: Efecto adverso mayor combinado (*major adverse combined effect*).
MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.
OR: Odds ratio.
PA: Presión arterial.
PAA: Presión arterial ambulatoria.
PAD: Presión arterial diastólica.
PAM: Presión arterial media.
PAS: Presión arterial sistólica.
PCR: Proteína C reactiva.
RAA: Renina-angiotensina-aldosterona.
REM: *Rapid eye movement*.
RR: Riesgo relativo.
RVP: Resistencias vasculares periféricas.

AAA: Abdominal aortic aneurysm.
AAD: Acute aortic dissection.
ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring.
BMI: Body mass index.
BP: Blood pressure.
CI: Confidence interval.
DBP: Diastolic blood pressure.
ESH: European Society of Hypertension.
HT: Hypertension.
IRAD: International Registry of Acute Aortic Dissection.
MACE: Major adverse combined effect.
OR: Odds ratio.
RR: Relative risk.
SBP: Systolic blood pressure.
SD: Standard deviation.

Anexo *Appendix*

<i>Código</i>	<i>Condición</i>
<i>EC00</i>	- Artefacto de movimiento excesivo para la toma de PAS, PAD o PAM. - Artefacto en la medición de la frecuencia cardíaca (presencia de arritmia).
<i>EC01</i>	- No se infló por encima de la PAS o PAM. - La PAS excede el límite máximo de presión del brazalete seleccionado.
<i>EC02</i>	- Artefactos por sobrepresión o déficit en alcanzar la presión inicial del brazalete.
<i>EC03</i>	- Se ha cancelado la lectura presionando la tecla 'parar'.
<i>EC04</i>	- La medición de la PA no se ha realizado en el tiempo máximo permitido.
<i>EC15/EC75/EC85</i>	- Mal funcionamiento del equipo.
<i>EC55</i>	- Interrupción inesperada del suministro eléctrico.
<i>EC07</i>	- Filtro de conexión obstruido.
<i>EC28</i>	- Diástole superior a 200 mm Hg.
<i>EC38</i>	- Presión del pulso inferior a 16 mm Hg.
<i>EC59/E69</i>	- No se puede obtener la frecuencia cardíaca con los datos disponibles.
<i>EC99</i>	- Datos contradictorios (ej. presión negativa del brazalete).
<i>LLL</i>	- Batería baja.

Tabla 1. Códigos de eventos.

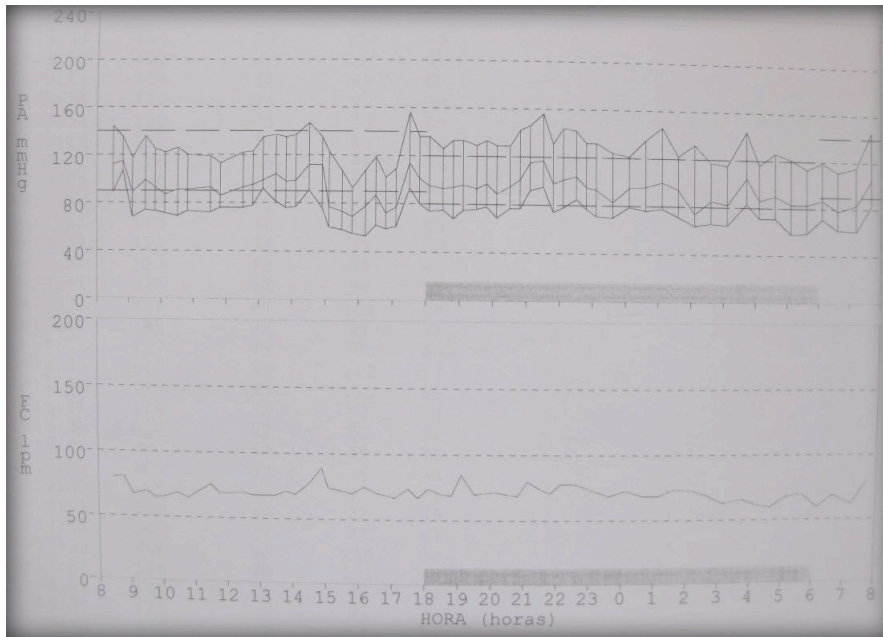


Figura 1. Gráfico de datos sin procesar.

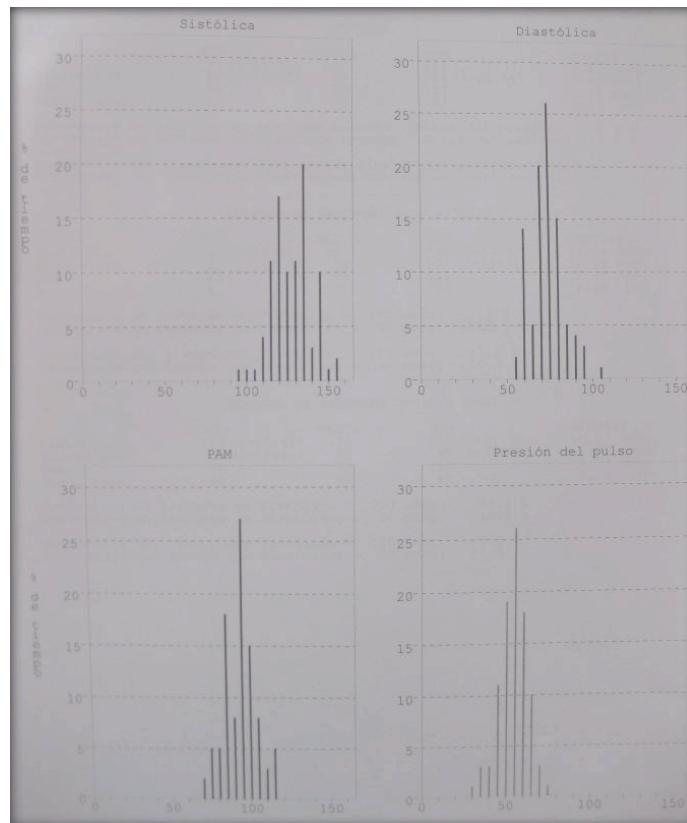


Figura 2. Histogramas de porcentajes: PAS, PAD, PAM y presión del pulso.

RESUMEN				
	MIN	MEDIA	MAX	DESVEST
Sistólica	93 (1-15:51)	128	156 (1-17:33)	12,83 mmHg
Diastólica	53 (1-16:13)	74	107 (1-08:51)	10,49 mmHg
PAM	69	94	117	11,13 mmHg
Frec. card.	60	72	89	5,83 LPM
Porcentaje de lecturas de Sist que exceden límites del periodo:				45,5 %
Porcentaje de lecturas de Diast que exceden límites del periodo:				13,6 %
Porcentaje del tiempo que Sist excede límites del periodo:				45,9 %
Porcentaje del tiempo que Diast excede límites del periodo:				12,5 %
PERIODO DE RESUMEN: 6:00 a 18:00				
	MIN	MEDIA	MAX	DESVEST
Sistólica	93 (1-15:51)	127	156 (1-17:33)	14,24 mmHg
Diastólica	53 (1-16:13)	75	107 (1-08:51)	12,06 mmHg
PAM	69	94	115	12,46 mmHg
Frec. card.	60	72	89	6,29 LPM
Porcentaje de lecturas de Sistólica > 140 mmHg:				13,5 %
Porcentaje de lecturas de Diastólica > 90 mmHg:				13,5 %
Porcentaje del tiempo que Sistólica > 140 mmHg:				11,2 %
Porcentaje del tiempo que Diastólica > 90 mmHg:				10,9 %
PERIODO DE RESUMEN: 18:00 a 6:00				
	MIN	MEDIA	MAX	DESVEST
Sistólica	113 (1-05:41)	130	156 (1-21:31)	10,53 mmHg
Diastólica	58 (1-05:11)	73	95 (1-21:31)	8,27 mmHg
PAM	74	93	117	9,37 mmHg
Frec. card.	60	71	85	5,23 LPM
Porcentaje de lecturas de Sistólica > 120 mmHg:				86,2 %
Porcentaje de lecturas de Diastólica > 80 mmHg:				13,8 %
Porcentaje del tiempo que Sistólica > 120 mmHg:				84,8 %
Porcentaje del tiempo que Diastólica > 80 mmHg:				13,0 %

Figura 3. Resúmenes estadísticos.

PUBLICACIONES RELACIONADAS

1. **González López, M.T; Aranda Granados, P.J; Aranda Lara, P.** 24-hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hypertensive patients with aortic aneurysms: a case-control study. *J Hypertens* 2014; 32(1):562. Joint Meeting European Society of Hypertension & International Society of Hypertension (ESH-ISH). Athens, Greece, 13 – 16 June 2014.

**PP.34.21****24 HOURS AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH AORTIC ANEURYSMS: A CASE-CONTROL STUDY**

M.T. Gonzalez-Lopez ¹, P.J. Aranda-Granados ¹, P. Aranda Lara ².

¹ *Cardiovascular Surgery Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, SPAIN,* ² *Hypertension and Vascular Risk Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, SPAIN*

Objective: To analyze the clinical features of 24 hours (h) ABPM in treated hypertensive patients with aortic aneurysms (AA).

Design and method: In a cross-sectional, case-control study, we compared 116 treated hypertensive patients with AA [abdominal (56%), thoracic (32,7%) and thoraco-abdominal (11,3%)] versus 100 controls matched for age (67 ± 14 vs $65,8\pm 12$ years), gender (87,7 vs 85% males), office BP ($143\pm 18/78\pm 14$ vs $149\pm 15/78\pm 10$ mmHg), duration of hypertension (15 ± 9 vs $16,3\pm 10$ years), and vascular risk profile [associated VRFs (%): type 2 DM 18,8 vs 20), dyslipidemia (58,7 vs 50), obesity (45,6 vs 43) and smoking (58 vs 52)] and vascular complications (%) [stroke (15,2 vs 17), IHD (ischemic heart disease) (21 vs 19), CKD (chronic kidney disease) (31,3 vs 33) and PVD (peripheral vascular disease) (18,8 vs 16)]. Average antihypertensive agents ($3,6\pm 2$ vs $3,4\pm 1$) with predominance of RAS (renin-angiotensin system) blockers (87 vs 90). A 24 h ABPM was performed in all patients.

Results: 24 h ABPM values (cases vs controls): mean BP (mmHg) 24h (115±69 vs 119±70), daytime (116±71 vs 120±72; $p < .01$) and nighttime (116±67 vs 110±60; $< .05$). Degree BP control (%): 24 h (65,2 vs 64), daytime (67,4 vs 73) and nighttime (45 vs 77; $< .01$). Nocturnal intrinsic BP variability (mmHg): systolic (12,4 vs 8,4; $< .03$), diastolic (8,8 vs 3,9; $< .04$). Nocturnal BP load (%): systolic (36,5 vs 8,4; $< .001$), diastolic (15 vs 3,6; $< .005$). Abnormal circadian BP pattern (%): 78,9 vs 45 $< .004$, non-dipper (49,7 vs 39; $< .002$), riser (29,2 vs 5; $< .008$) and extreme dipper (3,1 vs 1; $< .07$). AA vs controls showed more risk (OR (95%CI) for: abnormal circadian pattern (4,4 (2,6-7,7); nocturnal systolic BP load greater than 40% (8,1 (5,1-10,2) and nocturnal diastolic BP intrinsic variability > 10 mmHg (4,2 (3,3-5,9; $< .02$).

Conclusion: Compared with matched controls, hypertensive patients with AA showed a significantly worse nocturnal BP profile (with a poorer control and higher mean levels of systolic and diastolic BP; intrinsic BP variability and BP loads), as well as non dipper and riser BP patterns. These parameters clearly seem to contribute to the aortic wall degeneration and development of the AA.

e562 **Journal of Hypertension** Volume 32, e-Supplement 1, 2014

2. *González López, M.T; Aranda Granados, P.J; Aranda Lara, P; Gutiérrez de Loma, J. Circadian blood pressure profile in patients with thoracic aortic aneurysms: a newer risk factor to bear in mind for the surgeon? J Cardiothorac Surgery 2012;8(1):32. 22nd World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons (WSCTS 2012). Vancouver, British Columbia (BC), Canada, 8 – 11 September 2012.*



CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH THORACIC AORTIC ANEURYSMS: A NEWER RISK FACTOR TO BEAR IN MIND FOR THE SURGEON?

González López, M.T¹; Aranda Granados, P.J¹; Aranda Lara, P²; Gutiérrez de Loma, J¹. Cardiovascular Surgery Department¹, Nephrology Department², Carlos Haya Regional Hospital, Málaga, Spain.

Introduction. Aortic aneurysms are becoming more numerous as a result of the ageing of the population and an increasing prevalence of cardiovascular risk factors. To date, hypertension is the risk factor more consistently associated with aortic disease and it is necessary to make some reflections about the blood pressure (BP) and its 24 hours cyclical pattern. A reproducible 24 hours rhythm for BP is characterized by a period of low values during sleep, an early-morning increase in pressures, and a plateau period while the individual is awake. Hypertensive patients who display the typical nocturnal decrease in BP are termed “dippers”, whereas patients in whom the nocturnal decrease in BP is absent or blunted are termed “non-dippers”. Changes in circadian BP profile are associated with elevated risk of target organ damage and cardiovascular events. Although surgical techniques as well as newer antihypertensive agents have reduced the risk of mortality and improved prognosis in patients with thoracic aortic aneurysms (TAA), information about the effects of an altered circadian BP pattern in this setting has not been defined.

Patients and methods. Thirty-three hypertensive patients with TAA were included in this prospective study (24 men, 9 women). All patients were studied with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during 24 hours and were

divided into 2 groups according with presence (5 patients) or absence (28 patients) of dipper phenomenon. Non-dippers were defined as those with a nocturnal reduction of systolic and diastolic BP of less than 10% of daytime pressures. An abnormal 24-h systolic load was defined as a percentage of altered 24-h mean systolic BP readings equal or greater than 40%. An abnormal daytime systolic load was diagnosed when the number of altered daytime mean systolic BP readings were equal or greater than 40%. An abnormal nighttime systolic load was defined as a percentage equal or above 40% of altered nighttime mean systolic BP readings. A high variability was diagnosed when the standard deviation (SD) of the 24-h mean systolic/diastolic BP was above 15 mm Hg. Both groups were compared from the aspect of increase in TAA diameter, elective surgery and acute aortic events. Qualitative variables were expressed as numbers and percentages and quantitative variables as mean \pm SD. Differences between groups were sought using the χ^2 -test, Student's t-test and stepwise regression analysis. A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. The SPSS v. 19.0 Software was used for statistical analysis.

Results. Median age was 66 \pm 8 years (range 44-79). Prevalence of diabetes was 15.2% (n=5), dyslipidemia 51.5% (n=17) and smoking 54.6% (n=18). All patients were on antihypertensive treatment. Optimal/normal BP levels were detected for 78.7% (n=26). Anatomical locations for TAA were ascending aorta 63.6% (n=21), thoracic descending aorta 21.2% (n=7) and thoraco-abdominal aorta 15.1% (n=5). Prevalence of altered BP pattern was 84.8% (n=28). Characteristics for circadian BP pattern groups are showed in the table. Average follow-up period was 14 months (range 7-24). There were no cases of acute events. Two patients underwent elective surgery (endovascular repair of thoracic descending aorta aneurysm and open surgery for ascending aortic aneurysm). The aneurysms growth rate in the non-dipper group was faster than that in the dipper group (1.7 \pm 1.3 mm/year vs 0.9 \pm 0.6 mm/year, $p > 0.87$), but not statistically significant.

Comparative analysis for circadian BP pattern groups			
	Altered BP pattern (n=28)	Normal BP pattern (n=5)	p
Daytime systolic overload (%) *	10.42	0.97	0.004
Nighttime systolic overload (%) *	30.32	2.36	0.003
Daytime diastolic overload (%)	9.12	6.53	0.04
Nighttime diastolic overload (%) *	14.49	0	0.003
24-hours-systolic variability (mm Hg)	12.77	14.84	0.72
24 hours-diastolic variability (mm Hg)	10.19	11.48	0.81

* $p < 0.05$

Conclusion. Our initial study demonstrates the high prevalence of an altered circadian BP pattern in patients with TAA and a “possible” relationship between the risk of progression and an altered BP profile. Further specific studies with a large number of patients are mandatory to determine the effect of circadian rhythm of BP in patients who suffer TAA. The identification of BP pattern as a predictor of increase in diameter could provide potential new insights for more precise diagnosis and future interventions.

J Cardiothorac Surg 2012;8(1):32.

3. **González López, M.T;** Aranda Granados, P.J; Aranda Lara, P; Gutiérrez de Loma, J. Perfil circadiano de presión arterial y riesgo cardiovascular en pacientes con aneurismas de aorta abdominal. Rev Esp Cardiol 2012;65(3):216[abstract]. Congreso Nacional Sociedad Española Cardiología (SEC) 2012 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, 18 – 20 Octubre 2012.



Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:216

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6000-101 - PERFIL CIRCADIANO DE PRESIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL

María Teresa González López, Pedro Javier Aranda Granados, Pedro Aranda Lara y Julio Gutiérrez de Loma del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga y Servicio de Nefrología, Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Resumen

Introducción y objetivos: La hipertensión arterial (HTA) y un perfil de riesgo cardiovascular (CV) elevado se asocia clásicamente a pacientes con aneurismas de aorta abdominal (AAA). Evaluamos un aspecto novedoso como es el perfil circadiano de presión arterial (PA) en este contexto.

Métodos: Estudio transversal sobre muestra aleatoria de 34 pacientes con hipertensión esencial en tratamiento y AAA en seguimiento. Se realizó monitorización ambulatoria de PA con dispositivo SpaceLabs 90217. Se recogieron factores de riesgo, patología establecida, parámetros de PA (ciclo día/noche) y terapia antihipertensiva. El perfil de riesgo CV se estableció según el sistema SCORE: riesgo bajo/moderado (1-14%) y alto riesgo (15% o >). El descenso de PA nocturna se definió en dipper/dipper extremo (caída de PAS media nocturna igual o > 10%) y non-dipper/riser (10%). Se empleó SPSS v. 19.0 para el análisis; las variables cualitativas se expresaron en media \pm desviación estándar. El test chi-cuadrado se empleó para las variables cualitativas. Se consideró un valor 0,05 como significativo.

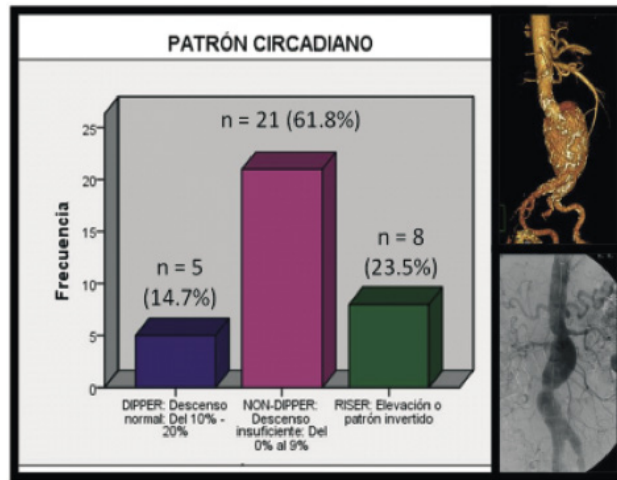
Resultados: La edad media fue 68 ± 10 años, siendo varones el 97% (n = 33). La prevalencia de obesidad (IMC > 30 kg/m²) fue 42,2% (n = 14), tabaquismo previo en 85,3% (n = 29), dislipemia en 61,8% (n = 21), insuficiencia renal crónica en 32,4% (n = 11), diabetes en 26,5% (n = 9), ictus isquémico previo en 8,8% (n = 3) y cardiopatía isquémica sintomática en 38,2% (n = 13). El perfil de riesgo CV bajo/moderado fue del 88,24% (n = 30), con un rango SCORE numérico entre 2-9. La PAS 24 horas fue de 126 ± 18 mm Hg; la PA fue óptima/normal en el 58,8% (n = 20) y presentó un límite alto/estadio 1 o superior en el 41,2% (n = 14). La monoterapia estaba establecida en un 35,3% (n = 12); un 47,1% (n = 16) se trataban con 3 o más fármacos. Los parámetros de perfil circadiano se muestran en la tabla. No hubo diferencias en el perfil de riesgo CV entre pacientes con alteración del perfil circadiano respecto a aquellos sin anomalías del comportamiento de PA.

Parámetros de perfil circadiano de presión arterial

Variable	AAA (n = 34)
Perfil circadiano anormal (non-dipper/riser)	85,3% (n = 29)
Carga sistólica diurna (media, en %)	$14,45 \pm 11,3\%$ (anormal en un 14,7%, n = 5)
Carga sistólica nocturna (media, en %)	$36,97 \pm 28,9\%$ (anormal en un 47,1%, n = 16)
Carga diastólica diurna (media, en %)	$7,47 \pm 5,2\%$ (anormal en un 5,9%, n = 2)
Carga diastólica nocturna (media, en %)	$15,04 \pm 11,6\%$ (anormal en un 17,6%, n = 6)
Variabilidad sistólica 24 h (mmHg)	$13,58 \pm 3,7$
Variabilidad diastólica 24 h (mmHg)	$9,84 \pm 2,7$
Elevación PA matutina > 10%	5,88% (n = 2)

Se define como carga (sistólica o diastólica) anormal cuando existe un porcentaje igual o superior al 40% de medidas de PA realizadas que exceden los límites normales de PA.

Conclusiones: En nuestro medio, los pacientes hipertensos con AAA presentan una elevada prevalencia de alteraciones circadianas de PA, aunque con un perfil de riesgo cardiovascular bajo/moderado (que puede estar infraestimado). El actual tratamiento antihipertensivo es subóptimo y debería ser mejorado para intentar disminuir la prevalencia de dichas anomalías.



Prevalencia de perfiles de patrón circadiano de PA.

0300-8932/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Rev Esp Cardiol 2012;65(3):216.

4. **González López, M.T.**; Aranda Granados, P.J.; Aranda Lara, P.; Gutiérrez de Loma, J. Hipertensión y patología de la aorta: ¿existe una alteración del patrón circadiano de presión arterial? Rev Esp Cardiol 2011;64(3):49[abstract]. Congreso Nacional Sociedad Española de Cardiología (SEC) 2011 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Maspalomas (Gran Canaria), 20 – 22 Octubre 2011.



284. HIPERTENSIÓN Y PATOLOGÍA DE LA AORTA: ¿EXISTE UNA ALTERACIÓN DEL PATRÓN CIRCADIANO DE PRESIÓN ARTERIAL?

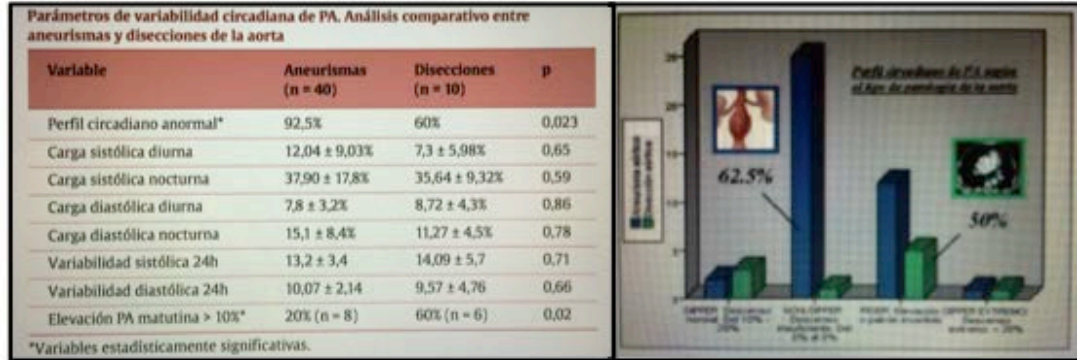
María Teresa González López, Pedro Javier Aranda Granados, Pedro Aranda Lara y Julio Gutiérrez de Loma del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Objetivos: La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas y/o disecciones de aorta. La alteración en el ritmo circadiano de presión arterial (PA) en este contexto es un aspecto desconocido. Presentamos los resultados iniciales del primer estudio realizado de estas características.

Métodos: Estudio transversal sobre una muestra aleatoria de 50 pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico, en seguimiento por aneurismas o disecciones de aorta (sin indicación de tratamiento quirúrgico y/o endovascular actual), realizando un Holter de PA (24 horas) a cada uno. Se recogieron los principales parámetros de PA (ciclo día/noche). Se compararon ambas entidades nosológicas. Se empleó el test exacto de Fisher y U Mann-Whitney (software SPSS v. 17.0).

Resultados: La edad media fue de $67 \pm 8,7$ años, siendo el 84% varones. El 62% presentaba 2 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo; obesidad; dislipemia; diabetes mellitus; enfermedad coronaria previamente sintomática). El síndrome de Marfan se confirmó en un 6%. Se detectaron niveles óptimos o normales de PA en el 72% (n = 36). El 40% recibía 3 o más antihipertensivos, siendo los ARA-II el grupo farmacológico más prevalente. El 80% (n = 8) de las disecciones fueron tipo III De Bakey. El 52,5% (n = 21) de los aneurismas se localizaron a nivel abdominal. Los resultados de los parámetros de ritmicidad de la PA se muestran en la tabla y la figura. En el grupo de aneurismas, el perfil circadiano de PA se presentó anormal en un porcentaje superior (92,5 vs 60%; $p < 0,023$) respecto al grupo de disecciones. El perfil

riser fue más frecuente en las disecciones, con una prevalencia 5 veces superior. Una elevación matutina de la PA > 10% se detectó con mayor frecuencia en las disecciones (60 vs 20%; $p < 0,02$). La carga sistólica nocturna presentó cifras medias límites o anormales en todos los subgrupos.



Conclusiones: Existe una elevadísima prevalencia de alteraciones del patrón circadiano de PA en pacientes hipertensos con enfermedad de la aorta. Las disecciones presentan una mayor labilidad en el perfil tensional, con una prevalencia superior tanto en el perfil riser como en la elevación matutina de la PA. Las implicaciones en la progresión a largo plazo y su posible relación con la presentación circadiana de eventos agudos son objeto de este mismo estudio en la actualidad.

Rev Esp Cardiol 2011;64(3):49.

SUMMARY

***INTRODUCTION.
IMPORTANCE OF ISSUE***

A

quired diseases of the aorta, among which are included aneurysms and dissections, are relatively common events in the general population.

The complex nature of these diseases and significant variations in presentation of individual patients requires a multidisciplinary approach that is unique and individualized and includes all aspects of surgical technique and lifelong medical treatment.

1. GENERAL CONCEPTS OF THE ACQUIRED DISEASES OF THE AORTA.

An aortic aneurysm can occur in a weakened portion of the wall of the aorta and can develop in any section, causing it to bulge outward and enlarge. Based on the anatomical localisation, they can be classified as follows:

1. Thoracic aorta: Aortic root, ascending aorta, aortic arch or thoracic descending aorta can be involved.
2. Abdominal aorta: Suprarrenal, juxtarenal or infrarenal involvement.
3. Thoraco-abdominal aorta: The *Crawford* classification ⁽¹⁾ is used for dividing this anatomical localisation in 4 types.

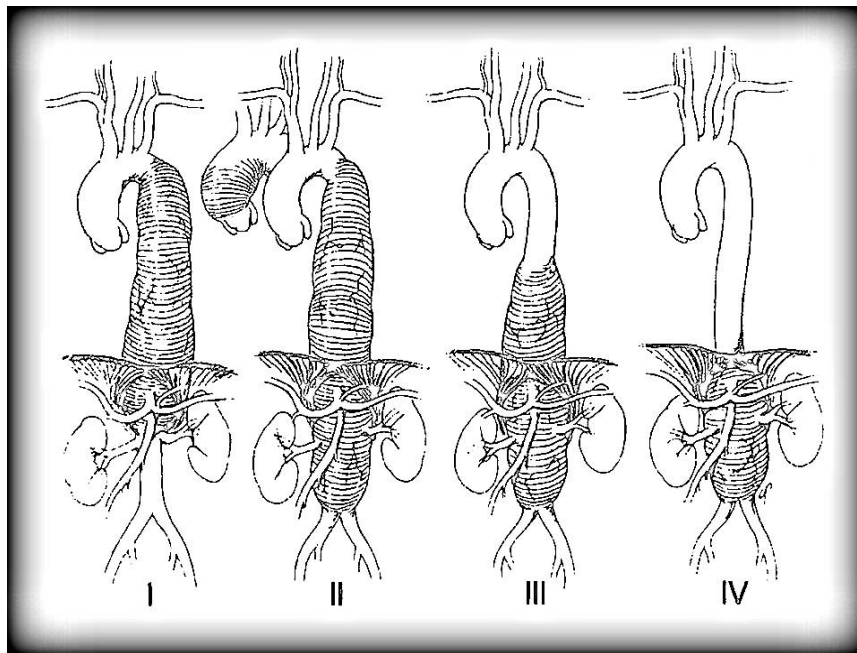


Figure 1. Crawford classification of thoraco-abdominal aneurysms.

Aortic dissection is defined as separation of the layers within the aortic wall. Tears in the intimal layer result in the propagation of dissection (proximally or distally) secondary to blood entering the intima-media space.

The figure 2 shows the types of aortic dissection ⁽²⁾ based on the segment which is involved.

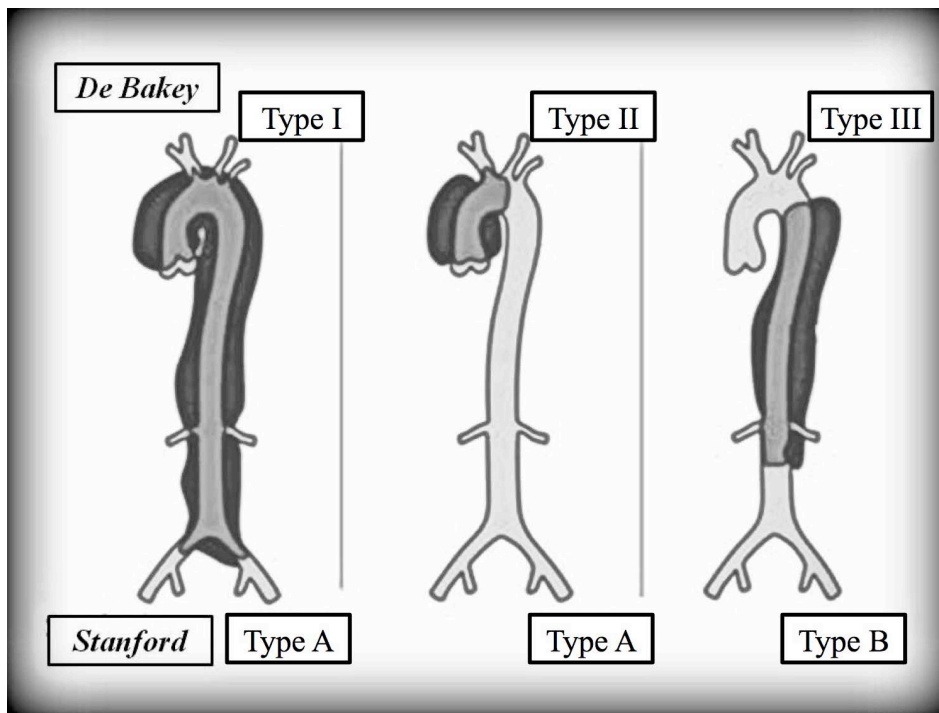


Figure 2. De Bakey and Stanford classifications.

In general terms, signs and symptoms depend on the location and size of the aortic disease, and the individual's medical condition. When their onset is acute they constitute a significant healthcare problem on account of their incidence and elevated morbidity and mortality.

Of the group of these diseases, which can involve any anatomical localization of the aorta, abdominal aortic aneurysms (AAA) are the most common type and have a greater tendency to rupture, with an estimated incidence of 3.5/1000 persons annually. They are clearly predominant in males aged 50 years and older, and an incidence of asymptomatic AAA of 3-10% is estimated in this population ⁽³⁾. Generally, acute aortic dissection (AAD) may be considered the most common catastrophic event affecting this great vessel. It is usually fatal

and has an estimated incidence of 0.5-3/100,000 inhabitants annually. AAD may sometimes develop on a pre-existing aneurysm ⁽⁴⁾.

Consequently, aneurysms and aortic dissections are diseases of special interest for cardiovascular surgeons as well as all health professionals, whose essential objective is to reduce the associated mortality through early diagnosis, follow-up and medical treatment together with elective surgery in a large number of cases.

The aetiological factors involved in these diseases are many and include specific hereditary syndromes (Marfan, Loeys-Dietz or Ehlers-Danlos) as well as some of the typical cardiovascular risk factors like hypertension (HT), smoking or hypercholesterolaemia, all of which affect the underlying process common to these diseases: the degeneration of the aortic wall.

To date, HT has been demonstrated to be the risk factor with the highest incidence in these patients, and there are multiple mechanisms by which it accelerates the normal degenerative process of the aortic wall layers. It primarily involves the aortic segments subjected to greater fluctuations of pressure and therefore to increased shear stress.

In general terms, the global prevalence of HT for patients with aortic aneurysms is around 85-90% ⁽⁵⁾. In addition, the relative risk for the presence of AAA in hypertensive patients is 1.54 (related to the findings of the Tromso Study) ⁽⁶⁾.

A similar values are detected in aortic dissections: the global prevalence for HT is 70-90%. For this group, the prevalence is increased for DeBakey type III (80-85%), decreasing to 55-60% for types I and II ⁽⁷⁾.

Due to the relationship between the HT and the acquired diseases of the aorta, the cornerstone for the treatment is an optimal control of blood pressure (BP) along with periodical follow-up, avoiding the risk of late complications and morbi-mortality. The starting of antihypertensive therapy remains as a consensus in this setting and selected pharmacological groups such as angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors (in association to statins) have demonstrated the stabilization of the aortic disease in recent years ^(8,9).

2. CIRCADIAN PATTERN OF BLOOD PRESSURE: GENERAL CONSIDERATIONS.

Given that HT is well known as a risk factor for aneurysms and aortic dissections, it also seems reasonable to think that an individual whose BP remains elevated for a longer period of time may be at a greater risk of complications compared to one whose BP is elevated only occasionally, conforming to the overall pressure level maintained or not to that which the aorta will be exposed continuously. This is based on the fact that BP, like any other physiological variable, is dynamic and characterised by a cyclic pattern over a 24-hour period which is affected by periods of activity and sleep. In normal conditions, it displays a nocturnal drop with a maximum decrease of BP of around 10-20% compared to diurnal BP values (*figure 3*).

A reproducible 24 hours rhythm for BP is characterized by a period of low values during sleep, an early-morning increase in pressures, and a plateau period while the individual is awake and active. Hypertensive patients who display the typical nocturnal decrease in BP are termed “dippers”, whereas patients in whom the nocturnal decrease in BP is absent or blunted are termed “non-dippers” ⁽¹⁰⁾. Because of this reason, patients whose nocturnal BP remains high suffer a longer duration of exposure to high BP levels over the 24 hours.

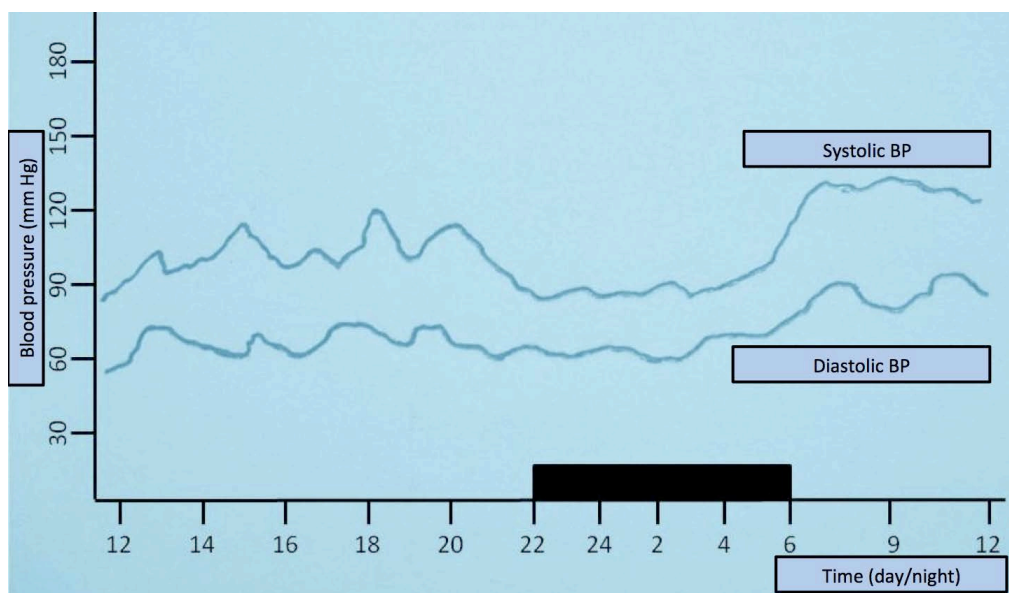


Figure 3. Normal circadian BP pattern (nocturnal drop).

The recording of BP at pre-defined intervals under everyday circumstances is facilitated by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), showing that systolic and diastolic BP display a circadian rhythm in most individuals.

This non-invasive monitoring system (oscillometric system) allows the analysis of the circadian values of the BP, detailed as follows: circadian pattern, intrinsic variability, morning BP elevation, systolic and diastolic load as well as the higher, medium and lower BP values and heart rate ⁽¹⁰⁾.

1. Circadian pattern.

- Normal (dipping or dipper). An individual experiences a nocturnal decrease in both systolic and diastolic BP. A decrease of 10%–20% in the systolic BP is considered normal and is not independently associated with any increased cardiovascular risk. The decrease seems to be most pronounced in the first few hours of sleep followed by a surge in the morning hours corresponding with sleep to wakeful state.
- Nondipping (non-dipper). This pattern, seen in either normotensives or hypertensives, is characterized by an attenuated decrease in the nocturnal systolic BP, defined as less than 10%.
- Extreme dipping. In this pattern, a decrease of more than 20% in nighttime systolic BP is noted.
- Rising/reverse dipping (riser). Risers or reverse dippers have systolic BP greater at night than during daytime hours (a decrease less than 0%).

2. Intrinsic BP variability.

BP is characterized by marked short-term fluctuations occurring within a 24 h period (beat-to-beat, minute-to-minute, hour-to-hour).

BP variations in the very short (beat-to-beat) term mainly reflect the influences of central and reflex autonomic modulation (increased central sympathetic drive and reduced arterial and cardiopulmonary reflexes), elastic properties of arteries (reduced arterial compliance) and the effects of humoral, rheological and emotional factors of diverse nature and duration.

From the recordings, the SD of the mean systolic, diastolic and BP values over a 24 hours period can be calculated.

3. Morning BP surge (morning BP elevation).

Definitions of the morning surge vary extensively in the literature. Terms are defined as follows: a sleep-trough surge, defined as morning BP (2-hour average of four 30-minute blood pressure readings just after awakening) minus lowest nocturnal BP (1-hour average of three BP readings centered on lowest nighttime reading); a prewaking surge, defined as morning BP minus prewaking BP (2-hour average of four BP readings just before wake-up); and a rising BP surge, defined as morning BP measured on rising minus BP in the supine position, 30 minutes before rising. Cutoff levels assigned to each of these have varied from study to study⁽¹¹⁾.

4. Systolic and diastolic BP load.

It is defined as the percentage area under the BP curve above set limits. BP load is the percentage of time that BP readings exceed hypertension threshold during 24 hours and it should be <39%.

In general terms, BP load is a better predictor of cardiac target-organ effects than the corresponding mean BP values.

5. Medium BP values and heart rate.

These simple parameters show the medium values of each data for the daytime, nighttime and 24-hour periods.

3. AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: PROGNOSTIC IMPLICATIONS.

An abnormal BP pattern (including non-dipper and riser types), a reduced day-night BP difference and an increased BP variability are associated with a higher degree of hypertensive cardiovascular complications.

The degree of damage of the “target organs” of the HT (heart, brain, kidney and retina) has been associated with an abnormal BP pattern and mortality from cardiovascular diseases has been demonstrated to be increased for non-dippers and inverted dippers⁽¹²⁻¹⁵⁾. The results suggest that there is a cause-and-effect relationship for dippers and non-dippers. Moreover, an independent association has been reported between the prognosis of HT and each component of ambulatory BP, indicating the prognostic significance of ABPM.

Current studies, either with untreated or treated hypertensive individuals, have demonstrated the accuracy of non-invasive ABPM in assessment of circadian BP rhythm and predicting some of these cardiovascular complications of essential HT^(16,17).

The surge in BP coincides with the circadian nature of various endocrine and hematologic parameters that also have a putative role in triggering the onset of selected cardiovascular events; so that, the incidence of these potentially life-threatening conditions tends to be higher in the early morning than at other times of day.

In general terms, the cardiovascular conditions shown to be associated with rhythmic variations include acute myocardial infarction, sudden death or cerebrovascular events⁽¹⁸⁾ as well as a higher tendency to renal lesions, left ventricular hypertrophy, retinopathy or atrial fibrillation in patients with an abnormal (non-dipper or riser types) BP pattern, as detailed above.

4. ABPM AND ACQUIRED DISEASES OF THE AORTA.

The aorta has still not been considered as another HT “target organ” (*figure 4*), and a systematic review of the current literature shows that there are no studies on the characteristics of the circadian pattern of BP in patients with acquired aortic disease or on their possible abnormalities and prevalence.

Similarly, there are no comparative data for the general population in this context, and to date, there have been no explanations of the implications that a change in BP circadian rhythm may have in the natural progression of aneurysms and aortic dissections.

As 24-hour ABPM methods are not used routinely in these patients, even though they are a high-risk population, we have no information about their diagnostic and prognostic value in this context. Consequently, at present we can infer that antihypertensive treatment is not optimised according to BP parameters which only ABPM is capable of evaluating.

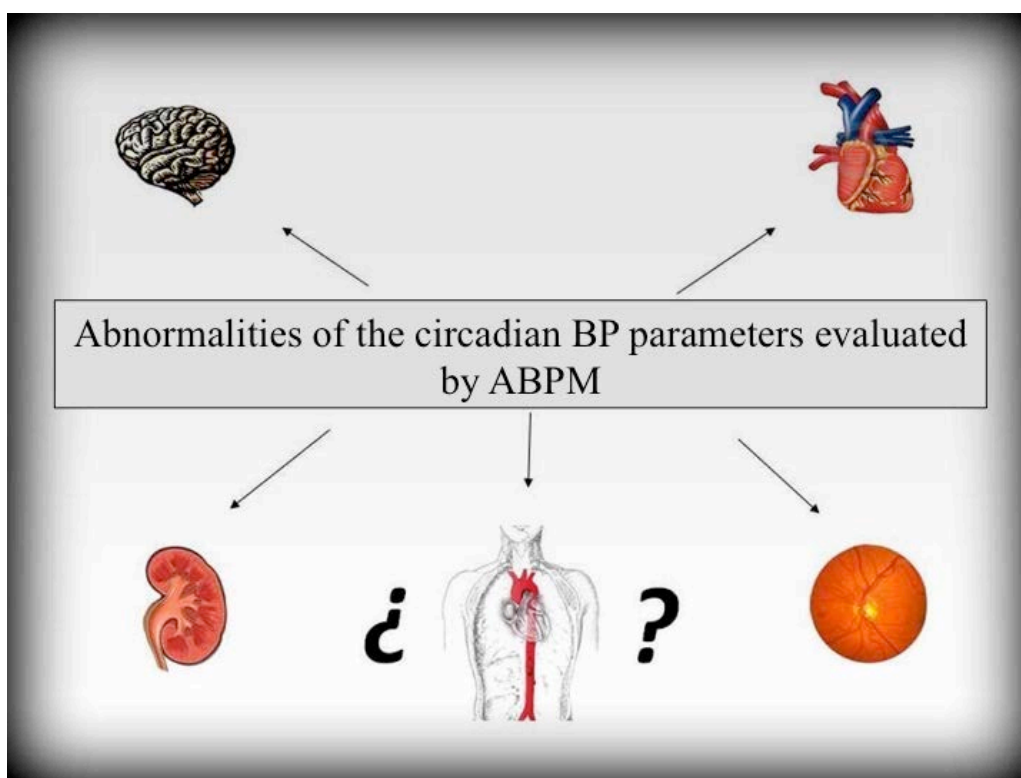


Figure 4. “Target organs” of the hypertension. The abnormalities of the circadian BP parameters increase the risk for organ damage.

Then, we expose the current study with the following hypothesis:

1. We think a high prevalence of abnormalities of the BP circadian values may be present in the patients with acquired diseases of the aorta, characterized by:
 - a. Abnormal BP circadian pattern.
 - b. A significative increase in intrinsic BP variability.
 - c. A significative increase in systolic and diastolic BP load.
 - d. An increasing in morning BP surge.
 - e. Abnormal medium BP values for daytime and nighttime periods.
2. The patients with previous diagnosis of aortic aneurysms or dissections may exhibit a typical BP circadian pattern as well as an increased prevalence for HT and circadian BP abnormalities evaluated by ABPM in comparison to the control population.

3. A faster progression of aneurysms growth or expansion of dissections may be present for those patients with an abnormal BP circadian pattern in comparison to those patients with no alterations in BP circadian parameters. These hypothesis may reflect the need for surgical or endovascular treatment for selected cases, according to the progression.

OBJECTIVES

It is obvious that acquired diseases of the aorta are characterised by high morbidity and mortality during the course of their natural progression.

Over the years, many surgical strategies have been designed in an attempt to slow down the progression of lesions. These have not always resolved the problem on account of the complexity of the anatomical territory involved in some cases. In addition to the surgical options, we have pointed out above that antihypertensive treatment is an essential element in controlling both the acute and chronic phases. In fact, the progression of these diseases reveals the presence of a basic medical treatment failure.

The objectives of our study are the following:

General objective:

To describe and compare the circadian BP profile over a 24 hours period, including the changes in the circadian BP patterns in patients with acquired diseases of the aorta and to evaluate their possible implications in the medium-term follow-up.

Specific objectives:

1. To describe and compare the circadian BP parameters for the daytime and nighttime periods in these patients.
2. To describe and compare the circadian BP pattern between the established groups: nosologic group (aneurysms and dissections), anatomical location (thoracic and abdominal) and the presence of HT as risk factor (hypertensive and normotensive patients).
3. To compare the characteristics and prevalence of abnormalities of the circadian BP pattern during the 24-hour period for patients with acquired diseases of the aorta in comparison with a control group from our general database.
4. To evaluate the relationship between the circadian anomalies of the BP evaluate by ABPM and the progression of the dissections and aneurysms growth at medium-term follow-up.

Due to the previous objectives, the justification for this Thesis is based on the following facts:

1. Given that HT is one of the most predominant risk factors in these diseases and that BP is a dynamic biological variable, it will also be essential to assess the parameters informing about the circadian BP variation to understand its potential repercussions in this population.
2. It is necessary to evaluate the possible presence of a common link between the disease progression rate and the abnormalities in cyclic pattern of BP during the diurnal and nocturnal periods to clarify the implications this may have on associated morbidity and mortality in these patients.
3. To date, there are no similar studies in the international literature. Regardless of the diagnostic and prognostic implications, these data will provide greater knowledge and understanding of the pathophysiology of acquired diseases of the aorta.

PATIENTS AND METHODS

This study has been conducted in the Cardiovascular Surgery Department in close collaboration with the Hypertension and Vascular Risk Unit (founded in 1978, Excellence European Center recognized by the European Society of Hypertension (ESH)) ⁽¹⁹⁾, from the University Regional Hospital of Málaga (Spain).

1. POPULATION.

The protocol of our study was approved by Ethics Committee of the University Regional Hospital of Málaga (Spain).

We included 138 consecutive patients (in the first 12-month period of the study) on periodical follow-up in the Cardiovascular Surgery Department.

Inclusion criteria were age 18 years or greater, presence of aortic aneurysms or dissections demonstrated by radiological evaluation (echography, angiography computed tomography or magnetic resonance) which had not yet received endovascular or surgical treatment and agreement to perform a 24-hour ABPM.

We included 100 patients for the control group obtained from the ABPM General Database of the Hypertension and Vascular Risk Unit of our Center (representative sample of the population of cases). All of them showed the absence of acquired disease of the aorta demonstrated by radiological imaging evaluation. The following characteristics were selected to be representative of the prevalence for the population of cases: gender, interval of age (+/- 5 years) and cardiovascular risk profile according to dyslipidemia, diabetes mellitus, body mass index (BMI) > 30 kg/m², previous history of coronary heart disease, smoking habit, presence and severity of the HT and number of antihypertensive drugs.

2. STUDIES: TYPES.

We have performed four types of main studies along the four years of researching (January 2009-January 2013), which are described as follows:

1. DESCRIPTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY.

We describe the demographic and baseline clinical characteristics as well as the features of the acquired diseases of the aorta in our group of patients. Moreover, we describe the general features of the BP parameters evaluated by ABPM, including the prevalence of abnormalities for the evaluated data.

2. COMPARATIVE STUDY.

A comparative analysis of the BP circadian parameters and the abnormalities in relation to the established groups is conducted: nosologic group, anatomical location and presence of HT as risk factor.

3. CASE-CONTROL STUDY.

We describe the anthropometric and clinical features along with the BP parameters evaluated by ABPM and the abnormalities detected in our group of patients in comparison to a control group (n = 100).

4. PROSPECTIVE STUDY (FOLLOW-UP).

We have carried out a follow-up at a maximum period of 4 years (medium follow-up 41 +/- 7 months, range 34-48 months). We describe the main progression features of aneurysms and dissections (diameter, growth) by imaging studies and survival analysis; comparative analysis of BP parameters and abnormalities detected for the two groups based on the significative progression or not of the disease (“*progressors*” and “*non-progressors*”); as well as stratified analysis (based on the clinical features and antihypertensive treatment) for both progression groups.

3. TWENTY-FOUR HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM).

ABPM was performed using a SpaceLabs 90217-1B oscillometric device ⁽²⁰⁾ (SpaceLabs Medical, Inc., Washington, USA) (*figure 5*).



Figure 5. SpaceLabs 90217-1B oscillometric device.

The patients were instructed to maintain their usual activities (normal activity day, avoiding extenuant physical exercise) and all registries were performed on working days. BP readings were obtained at 20 minutes interval during the day and at 30-minutes at night. The daytime period was defined as 06:00 h-22:00 h and nighttime as 22:00-06:00 h.

We considered the following quality criteria to include a registry as valid, according to the 2007 ESH recommendations ⁽²¹⁾: 24-hour duration; at least 14 recordings of systolic and diastolic BP during the day; at least 7 measurements at night; and at least one BP measurement per hour. A minimum of 80% satisfactory readings was also required. If this minimum was not met, the ABPM was repeated.

4. CLINICAL VARIABLES.

1. Clinical records, anamnesis and physical examination were performed in each patient. Clinical variables were based on risk factors (demographics, anthropometrics, BP values, smoking habits, presence of diabetes and lipids levels).
 - We included: age; gender; BMI, being defined obesity when this parameter was 30 kg/m^2 or greater; smoking habit; duration of hypertension (years); diagnosis of dyslipidemia; previous diagnosis of diabetes mellitus; and history of cardiovascular disease.
 - Details about antihypertensive therapy were collected (pharmacologic group, number of drugs and dosing time in a three-category scheme).

2. Variables of aortic disease were collected: nosologic group, anatomical location, progression rate and diameters evaluated by periodical imaging studies at follow-up (echocardiography, echography or computed-tomography angiography).
 - Transverse diameters (aneurysms) and antegrade/retrograde intimal flap progression, false lumen aneurismatization and arterial branches involvement (dissections) were evaluated per year.

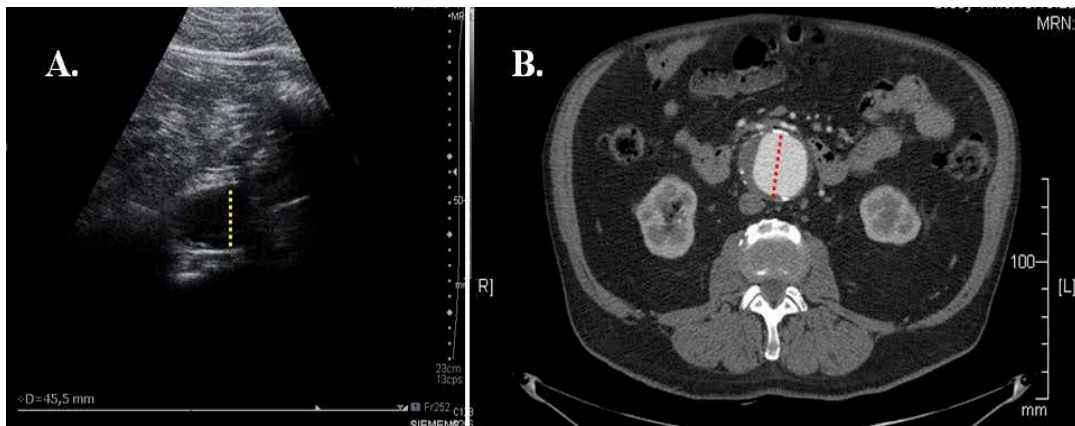


Figure 6. Transverse diameter of AAA. Abdominal echography (A). Computed-tomography angiography (B).

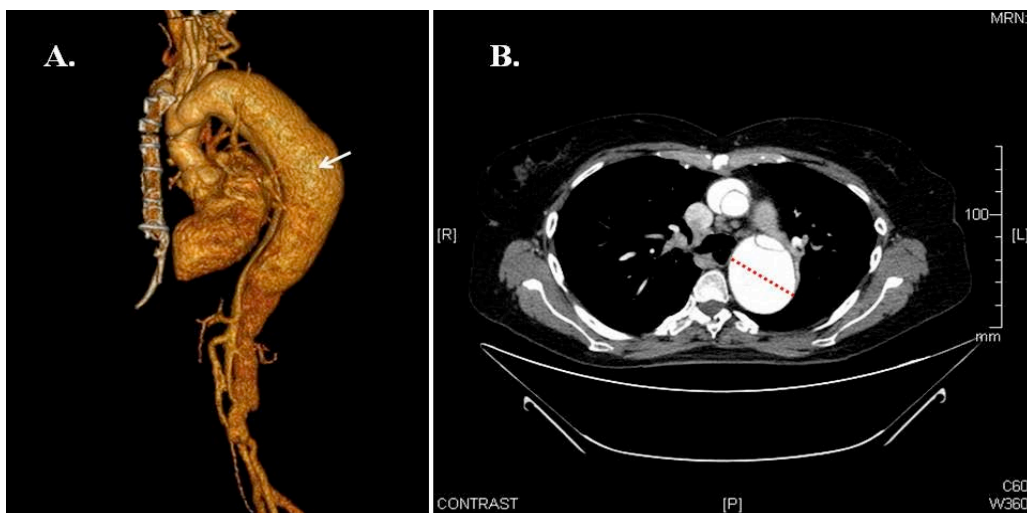


Figure 7. Dissection (false lumen). Three-dimensional reconstruction (A). False lumen diameter evaluated by computed-tomography angiography (B).

- A significant progression of the aortic disease were defined as a growth of the transverse diameter of an aneurysm or the false lumen of a dissection equal or greater than 2 mm in the radiological measurements ⁽²²⁾.
- A major adverse combined effect (MACE) was defined as death due to an acute aortic event (AAD or aneurysm rupture) or the need for emergent surgical/endovascular treatment.
- Elective surgical/endovascular treatment incidence (“cross-over”) was assessed at follow-up.
- Based on the presence of significant progression, two groups were established (progressors and non-progressors). A second 24 h-ABPM study was performed for the progressors group.

5. DEFINITIONS OF BP COMPONENTS.

Definitions were established according to the 2007 ESH guidelines ⁽²¹⁾. Mean BP (mm Hg) from daytime, nighttime and the whole 24-hour period were all measured. Levels of normality of mean BP during the day were defined as normal (< 135/85); levels of normality during the night were defined as normal (< 120/70); and a normal 24-hour mean BP was defined when values were lower than 130/80.

<i>Category</i>	<i>SBP*</i>	<i>DBP*</i>
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
High-normal	130 - 139	85 - 89
Grade 1 HT	140 - 159	90 - 99
Grade 2 HT	160 - 179	100 - 109
Grade 3 HT	Greater or equal than 180	Greater or equal than 110
Isolated systolic HT	Greater or equal than 140	Less or equal than 90

* SBP: Systolic blood pressure / DBP: Diastolic blood pressure

Table 1. Classification of BP values according to European Society of Hypertension (ESH) 2007.

<i>Period</i>	<i>SBP (mm Hg)</i>	<i>DBP (mm Hg)</i>
<i>Activity</i>	< 135	< 85
<i>Sleep</i>	< 120	< 70
<i>24 hours</i>	< 130	< 80

* SBP: Systolic blood pressure / DBP: Diastolic blood pressure

Table 2. Normal BP values by ABPM (ESH 2007).

<i>BP pattern</i>	<i>Definition</i>
<i>Extreme dipper</i>	Greater than 20%
<i>Dipper</i>	10%-20% (both included)
<i>Non-dipper</i>	Less than 10%
<i>Riser (inverted pattern)</i>	Less than 0%

Table 3. Circadian BP patterns evaluated by ABPM.

Circadian patterns were defined (*table 3*) depending on nocturnal systolic BP fall: a dipper pattern was diagnosed when the reduction in the average systolic BP during the night period was equal or greater than 10% of mean systolic BP during the day; the patient was classified as an extreme dipper when this proportion was greater than 20%; a non-dipper profile was diagnosed when the night average systolic BP levels were less than 10% with respect to day values; and when the mean night systolic BP was higher than the day values the patient was classified as a riser.

An abnormal 24-h systolic load was defined as a percentage of altered 24-h mean systolic BP readings equal or greater than 40%; an abnormal daytime systolic load was diagnosed when the number of altered daytime mean systolic BP readings were equal or greater than 40%; and an abnormal nighttime systolic load was defined as a percentage equal or above 40% of altered nighttime mean systolic BP readings.

A high variability was diagnosed when the SD of the 24-h mean systolic BP was above 10 mm Hg. An alteration in getting-up BP was diagnosed when the difference between 24-h mean systolic BP at awakening and one hour before was > 25%.

6. STATISTICAL ANALYSIS.

- Sample size. The estimated sample size was $n = 100$ for the cases group to obtain statistical significance.
- Qualitative variables were expressed as numbers and percentages, prevalences and quantitative variables as mean \pm SD.
- Differences between groups were sought using the X^2 -test (qualitative variables), Student's t-test / U Mann-Whitney (qualitative and quantitative data), odds ratio (OR) (case-control study), simple lineal regression (quantitative variables) and stepwise regression analysis (multivariate analysis/confounding factors).
- Survival analysis was carried-out (Kaplan-Meier). Associations were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Relative risk (RR) was calculated.
- A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. The SPSS version 21.0 for Macintosh OS X v. 10.9.3 was used for statistical analysis.

RESULTS

W

e present the results concerning to the general features of the population included in the study; the findings of the comparative analysis for the BP parameters and circadian patterns along with the case-control study and finally, we expose the results for the prospective study (follow-up).

1. POPULATION.

1.1. Demographic features.

	<i>Global (n = 138)</i>	<i>Male (87.7%, n = 121)</i>	<i>Female (12.3%, n = 17)</i>
<i>Age (years)</i>	67 +/- 14	66 +/- 11 *	70 +/- 8 *
<i>HT</i>	84.06%	85.6% *	64.7% *
<i>Diabetes</i>	18.8%	19.1%	16.3%
<i>Smoking</i>	58.7%	57.3%	62.2%
<i>Dyslipidemia</i>	58.7%	58.8% *	51.9% *
<i>Chronic renal failure</i>	31.1%	31.7%	28.7%
<i>Coronary heart disease</i>	21%	20.6%	23.5%
<i>Marfan syndrome</i>	2.9%	2.9%	0%

* Statistically significant variables (p < 0.05).

Table 4. Demographic and clinical features of the patients.

	n = 116
PHARMACOLOGICAL GROUP	
Angiotensin receptor blockers	53.4% (n = 62)
Angiotensin converting enzyme inhibitors	33.6% (n = 39)
Beta-blockers	15.5% (n = 18)
Diuretics	11.2% (n = 13)
Antagonist of calcium	9.48% (n = 11)
NUMBER OF DRUGS	
Monotherapy	26.7% (n = 32)
2 drugs	40.5% (n = 47)
3 or > drugs	32.8% (n = 37)

Table 5. A. Antihypertensive treatment for the hypertensive patients.

	n = 116
DURATION (YEARS) OF HT	
Medium (years +/- SD), (range)	15 +/- 9 years (4 - 35)
> 20 years	41.3% (n = 57)
CONTROL OF HT	
< 130/80 / 24 hours	67.2% (n = 78)
< 135/85 / daytime	76.1% (n = 88)
< 125/75 / nighttime	49.7% (n = 57)

Table 5. B. Antihypertensive treatment and control of HT for the hypertensive patients (continuation).

1.2. Features of the acquired disease of the aorta.

For a total number of 138 patients, aortic aneurysms were present in 74.6% (n = 103) and 25.4% (n = 35) exhibited aortic dissections.

ANEURYSMS			
Ascending aorta	Descending thoracic aorta	Abdominal aorta	Thoraco-abdominal aorta
19.42% (n = 20)	3.62% (n = 5)	51.9% (n = 68)	7.25% (n = 10)

DISSECTIONS			
Type I (Type A)	Type II (Type A)	Type IIIa (Type B)	Type IIIb (Type B)
14.29% (n = 5)	----	31.43% (n = 11)	54.29% (n = 19)

Table 6. Prevalence of anatomical locations for aneurysms and dissections.

The type of dissection is showed (based on the De Bakey classification and the equivalent in the Stanford classification).

1.3. General BP features evaluated by ABPM.

N = 138			
	24 hours	Daytime	Nighttime
BP load (%)	SBP: 22.5 +/- 10.2 DBP: 10.58 +/- 4.3	SBP: 11.16 +/- 8.3 DBP: 7.17 +/- 4.5	SBP: 36.5 +/- 14.1 DBP: 14.88 +/- 8.9
Intrinsic variability (mm Hg)	SBP: 13.67 +/- 3.7 DBP: 9.93 +/- 2.5	SBP: 13.29 +/- 3.7 DBP: 9.86 +/- 2.8	SBP: 12.44 +/- 4.4 DBP: 8.73 +/- 2.8
BP morning surge (medium increase, mm Hg)	8.04 +/- 4.1	---	---
BP morning surge > 25%	14.5% (n = 20)	---	---

* SBP: Systolic blood pressure / DBP: Diastolic blood pressure.

Table 7. General BP parameters of the sample of patients: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and BP morning surge.

Total number of patients (n = 138)	24 hours	Daytime	Nighttime
Abnormal systolic BP load*	21.5% (n = 30)	9.2% (n = 13)	41.5% (n = 57)
Abnormal diastolic BP load*	9.2% (n = 13)	4.6% (n = 6)	13.8% (n = 19)

* Abnormal load: equal or superior to 40%.

Table 8. Global prevalence of abnormal BP load.

ANEURYSMS (n = 103)			
	24 hours	Daytime	Nighttime
BP load (%)	SBP: 22.95 +/- 14.1 DBP: 10.17 +/- 6.3	SBP: 11.9 +/- 9.8 DBP: 6.83 +/- 3.2	SBP: 36.68 +/- 16.7 DBP: 14.41 +/- 7.9
Intrinsic variability (mm Hg)	SBP: 13.41 +/- 3.4 DBP: 9.87 +/- 2.4	SBP: 12.99 +/- 3.6 DBP: 9.83 +/- 2.9	SBP: 12.47 +/- 3.9 DBP: 8.78 +/- 2.6
BP morning surge (medium increase, mm Hg)	7.4 +/- 3.3	---	---
BP morning surge > 25%	4.6% (n = 12)	---	---

* SBP: Systolic blood pressure / DBP: Diastolic blood pressure.

Table 9. BP parameters for the aneurysms group: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and BP morning surge.

Aneurysms (n = 103)	24 hours	Daytime	Nighttime
Abnormal systolic BP load*	22.2% (n = 23)	11.1% (n = 11)	40.7% (n = 42)
Abnormal diastolic BP load*	9.3% (n = 9)	3.7% (n = 4)	14.8% (n = 15)

*Abnormal load: equal or superior to 40%.

Table 10. Prevalence of abnormal BP load for the aneurysms group.

DISSECTIONS (n = 35)			
	24 hours	Daytime	Nighttime
BP load (%)	SBP: 18.26 +/- 11.9 DBP: 6.37 +/- 3.9	SBP: 5.23 +/- 3.4 DBP: 3.95 +/- 2.3	SBP: 33.76 +/- 14.4 DBP: 9.31 +/- 3.8
Intrinsic variability (mm Hg)	SBP: 13.26 +/- 3.1 DBP: 9 +/- 1.5	SBP: 13.96 +/- 4.2 DBP: 9.24 +/- 1.7	SBP: 10.21 +/- 2.7 DBP: 7 +/- 1.7
BP morning surge (medium increase, mm Hg)	9.2 +/- 5.3	---	---
BP morning surge > 25%	22.8% (n = 8)	---	---

* SBP: Systolic blood pressure / DBP: Diastolic blood pressure.

Table 11. BP parameters for the dissections group: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and BP morning surge.

Dissections (n = 35)	24 hours	Daytime	Nighttime
Abnormal systolic BP load*	20% (n = 7)	5.7% (n = 2)	42.8% (n = 15)
Abnormal diastolic BP load*	12.2% (n = 4)	5.7% (n = 2)	11.4% (n = 4)

*Abnormal load: equal or superior to 40%.

Table 12. Prevalence of abnormal BP load for the dissections group.

An abnormal BP circadian pattern was detected in 89.3% (n = 92) of the patients of the aneurysm group and 77.7% (n = 27) of the patients with aortic dissections.

	Normal BP circadian pattern (% , n)	Abnormal BP circadian pattern (% , n)
General (n = 138)	13.7% (n = 19)	86.2% (n = 119)
Aneurysms (n = 103)	10.7% (n = 11)	89.3% (n = 92)
Dissections (n = 35)	22.3% (n = 8)	77.7% (n = 27)

Table 13. Prevalence of abnormal BP circadian pattern for both groups.

Non-dipper pattern was detected in 49.7% (n = 72) and reverse pattern (riser) in 29.2% (n = 42) of the total number of patients.

Circadian pattern	Total number of patients (n = 138)
Dipper	12.3% (n = 19)
Extreme dipper	3.1% (n = 5)
Non-dipper	49.7% (n = 72)
Riser	29.2% (n = 42)

Table 14. Prevalence of BP circadian pattern for the entire group of patients.

For the aneurysm group, the non-dipper (62.1%) and riser (25.9%) BP patterns were the most prevalent circadian profiles.

Circadian pattern	ANEURYSMS (n = 103)
Dipper	9.3% (n = 11)
Extreme dipper	0.97% (n = 1)
Non-dipper	62.1% (n = 64)
Riser	25.9% (n = 27)

Table 15. Prevalence of BP circadian pattern for the aneurysms group.

For the dissection group, the riser (44.4%) was the most prevalent BP pattern. The dipper and non-dipper patterns showed a similar values (22.2% for each one of these types).

Circadian pattern	DISSECTIONS (n = 35)
Dipper	22.2% (n = 8)
Extreme dipper	11.1% (n = 4)
Non-dipper	22.2% (n = 8)
Riser	44.4% (n = 15)

Table 16. Prevalence of BP circadian pattern for the dissections group.

2. RESULTS OF THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BP CIRCADIAN PARAMETERS.

2.1. Nosologic groups: aneurysms and dissections.

A BP morning surge > 25% was the only parameter statistically significant for these groups.

Variable	ANEURYSMS (n = 103)	DISSECTIONS (n = 35)	p
BP morning surge > 25%	4.6% (n = 12)	22.8% (n = 8)	0.003 *

Table 17. Comparative analysis of the circadian BP parameter (statistically significant): BP morning surge.

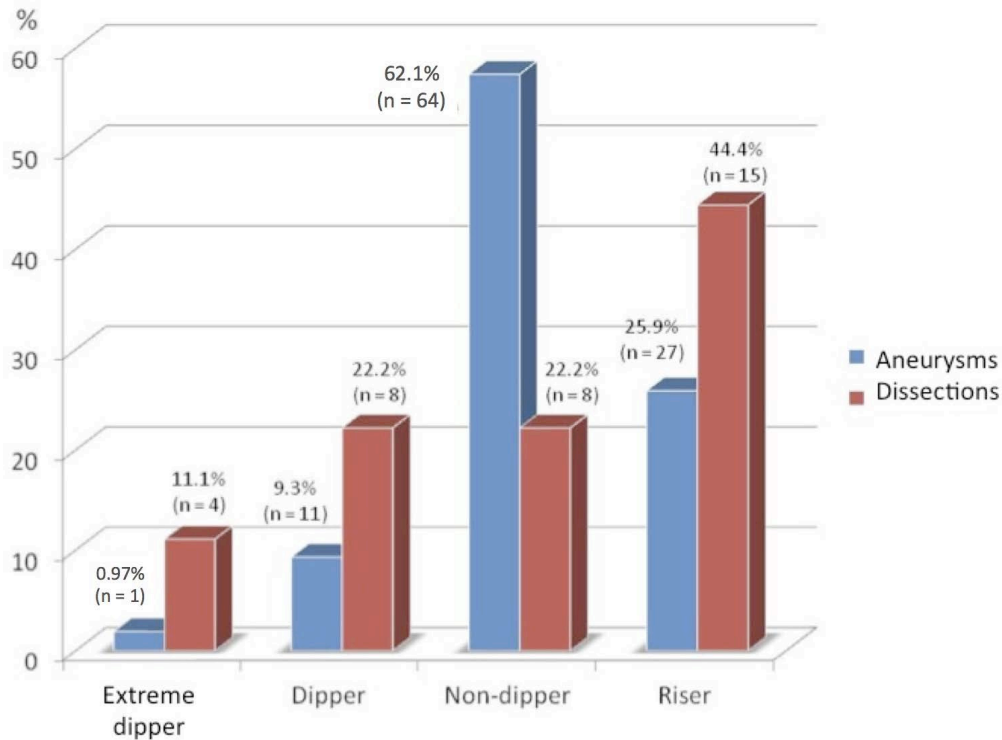
All the types of BP circadian patterns showed statistical significance for both groups (aneurysms and dissections), as it is showed in the table 18 and the bars graphic 1.

Riser BP pattern was more prevalent in dissection group (44.4% vs 25.9, $p < 0.009$) and non-dipper pattern was found to be more prevalent in the aneurysms group (62.1% vs 22.2%, $p < 0.032$).

Circadian pattern	ANEURYSMS (n = 103)	DISSECTIONS (n = 35)	p
Extreme dipper	0.97% (n = 1)	11.1% (n = 4)	0.008 *
Dipper	9.3% (n = 11)	22.2% (n = 8)	0.006 *
Non-dipper	62.1% (n = 64)	22.2% (n = 8)	0.032 *
Riser	25.9% (n = 27)	44.4% (n = 15)	0.009 *

* $p < 0.05$: statistic significance.

Table 18. Comparative analysis of the circadian pattern for both groups (aneurysms and dissections).



Graphic 1. Bars graphic. Bivariant analysis of the circadian pattern for the aneurysms and dissections.

2.2. Groups based on the presence of HT as risk factor.

The variables showed in the table 19 are statistically significant for both groups according to the presence of HT as risk factor.

Variable	Hypertensive (n = 116)	Normotensive (n = 22)	p
Systolic BP load (nighttime) (%)	31.7 +/- 15.5	25.4 +/- 9.2	0.047 *
Systolic BP load 24 h (%)	22.4 +/- 9.9	15.5 +/- 8.5	0.044 *
Morning BP surge (medium increase, mm Hg)	8.9 +/- 3.5	3.8 +/- 2.2	0.02 *
BP morning surge > 25%	15.52% (n = 18)	9.02% (n = 2)	0.041 *

* p < 0.05: statistic significance.

Table 19. Comparative analysis: medium values of BP load, intrinsic variability and BP morning surge.

3. CASE-CONTROL STUDY: RESULTS.

3.1. Clinical and anthropometric features.

A total number of 138 patients were included in the case group and a total number of 100 control individual were added to the control group.

<i>Variable</i>	CASES (n = 138)	CONTROLS (n = 100)	<i>p</i>
Age (years)	67 +/- 14	65.5 +/- 11	0.96
Gender	Male: 87.7% (n = 121)	Male: 85% (n = 85)	0.88
	Female: 12.3% (n = 17)	Female: 15% (n = 15)	0.87
Cardiovascular risk factors (%)			
HT	84.06% (n = 116)	87% (n = 87)	0.77
Dyslipidemia	58.7% (n = 81)	49% (n = 49)	0.09
Obesity	45.6% (n = 63)	43% (n = 43)	0.87
Diabetes	18.8% (n = 26)	20% (n = 20)	0.54
Smoking	58.7% (n = 81)	52% (n = 52)	0.32
Cardiovascular disease (%)			
Coronary heart disease	21% (n = 29)	19% (n = 19)	0.34
Chronic renal failure	31.1% (n = 43)	33% (n = 33)	0.78
Peripheral artery disease	18.8% (n = 26)	16% (n = 16)	0.22
Marfan syndrome	2.9% (n = 4)	0% (n = 0)	0.07
HT duration (years)	15 +/- 9	16.3 +/- 10.2	0.83
Number of antihypertensives (n)	3 +/- 2	3 +/- 1	0.99

Table 20. Anthropometric and clinical features of cases and controls.

3.2. Results of the BP circadian parameters.

The following five BP parameters were found to be statistically significant: the presence of an abnormal circadian pattern, systolic load (nighttime), diastolic load (nighttime) and systolic variability along with diastolic variability (nighttime).

Variable	CASES (n = 138)	CONTROLS (n = 100)	p
Abnormal circadian pattern	82.6% (n = 114)	46% (n = 46)	0.004*
Systolic load (nighttime) (%)	36.5 +/- 14.1	8.4 +/- 5.3	0.001*
Diastolic load (nighttime) (%)	14.88 +/- 8.9	3.6 +/- 1.5	0.005*
Systolic variability (nighttime) (mm Hg)	12.44 +/- 4.4	6.9 +/- 3.2	0.03*
Diastolic variability (nighttime) (mm Hg)	8.73 +/- 2.8	3.9 +/- 2	0.04*

* BP < 130/80 mm Hg: normality value for 24 h BP evaluated by ABPM (ESH guidelines 2007).

* p < 0.05: statistical significance.

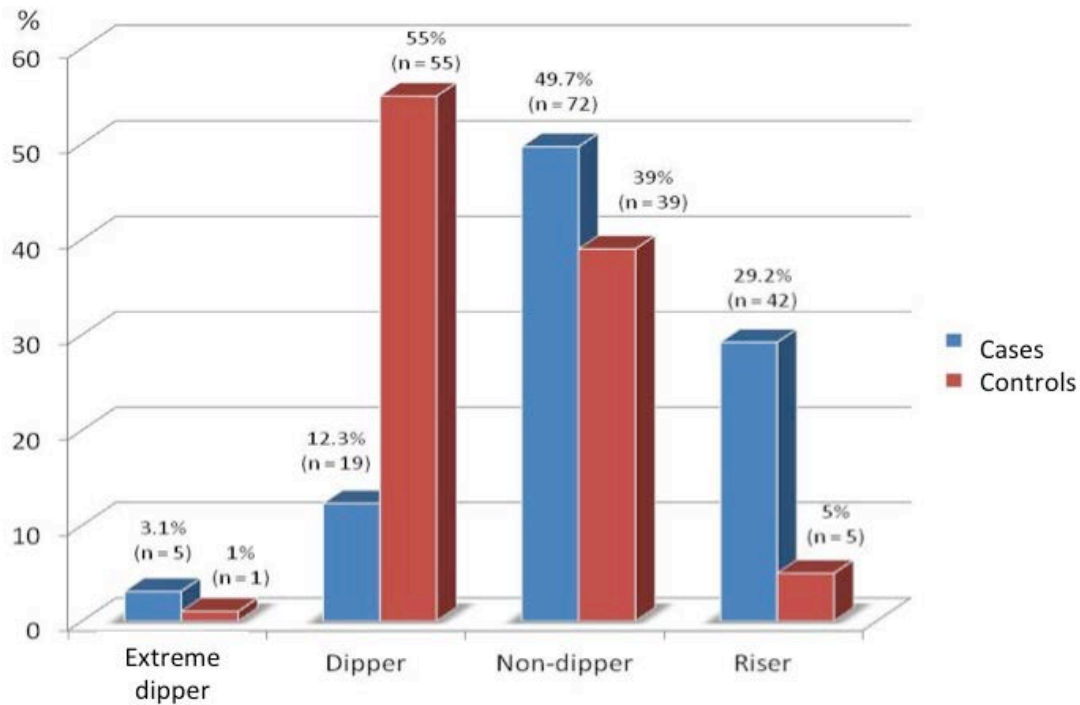
Table 21. Case-control analysis: circadian pattern, medium values of BP load and intrinsic variability.

A normal pattern (dipper type) was more prevalent for the control group (55% vs 12.3%, p < 0.0021), whereas the non-dipper (49.7% vs 39%, p < 0.036) and the riser (29.2% vs 5%, p < 0.0084) patterns were more prevalent for the case group.

Circadian pattern	Cases (n = 138)	Controls (n = 100)	p
Extreme dipper	3.1% (n = 5)	1% (n = 1)	0.072
Dipper	12.3% (n = 19)	55% (n = 55)	0.0021*
Non-dipper	49.7% (n = 72)	39% (n = 39)	0.036 *
Riser	29.2% (n = 42)	5% (n = 5)	0.0084 *

* p < 0.05: statistical significance.

Table 22. Circadian BP patterns for case and control groups.



Graphic 2. Bars graphic. Prevalence of circadian patterns for both groups (cases and controls).

<i>Variable</i>	<i>Adjusted OR</i>	<i>CI 95%</i>
Abnormal BP circadian pattern	4.4	2.6 - 7.7
Abnormal systolic BP load (nighttime)	8.1	5.1 - 10.2
Abnormal diastolic variability (nighttime)	4.2	3.3 - 5.9

Table 23. OR > 1 for BP circadian parameters.

These three circadian BP parameters were found to have an OR > 1 in the case-control study.

4. PROSPECTIVE STUDY: RESULTS.

The average follow-up was 41 +/- 7 months (range 34-48 months) for the 138 patients included in the study.

4.1. Progression.

ANEURYSMS (n = 103)	
Annual progression rate (mm / year)	2.2 +/- 1.1
Global progression rate (mm / total period)	4.8 +/- 2.1

Table 24. Annual and global progression rate of aortic aneurysms.

For this group, the cumulative incidence for significant growth was 37.8% (n = 39) at the follow-up period (this group was the so-called “*progressors*”).

For the progressors group, two groups were established based on the need for surgical or endovascular treatment (“*cross-over*”) or not (“*non cross-over*”), as it is showed in the table 25.

ANEURYSMS: progressors group (n = 39)	
Non cross-over	53.8% (n = 21) 20.4% of the total number of aneurysms
Cross-over	46.2% (n = 18) 17.5% of the total number of aneurysms

Table 25. Aortic aneurysms: progressors group. Prevalence of “*cross-over*” (%) at average follow-up.

DISSECTIONS (n = 35): cumulative incidence for progression	
Intimal flap progression (antegrade/retrograde)	11.4% (n = 4)
False lumen aneurismatization	8.6% (n = 3)
Arterial branches involvement	2.8% (n = 1)

Table 26. Cumulative incidence of progression for aortic dissections.

For the group of dissections, the cumulative incidence of significant progression was 20% (n = 7) (“*progressors*” group). No cases of “*cross-over*” were noted.

4.2. Univariate survival analysis.

The analysis of the freedom from MACE (mortality or acute events) related to the disease of the aorta is exposed. The cumulative incidence of MACE was 1.45% (n = 2) (both cases due to acute events in patients with no indication for surgical/endovascular treatment because of the high-risk and associated co-morbidities). There were no any other mortality cases related to the aortic disease.

4.3. Bivariate analysis of the BP parameters: progression groups.

An abnormal BP circadian pattern, a high values of systolic BP load (nighttime) and a BP morning surge > 25% were found to be more prevalent for the progressors group.

Variable	Progressors (33.3%, n = 46)	Non-progressors (66.7%, n = 92)	p
Abnormal BP circadian pattern	89.13% (n = 41)	73.91% (n = 68)	0.008 *
Systolic BP load (nighttime) (%)	41.5 +/- 9.2	29.4 +/- 13.7	0.04 *
BP morning surge > 25%	10.87% (n = 5)	16.3% (n = 15)	0.047 *

* p < 0.05: statistical significance.

Table 27. Comparative analysis of BP parameters: progression groups.

The incidence of significant progression of the aortic disease for hypertensive patients was 2.5 higher in comparison to non-hypertensive patients: the RR was 2.5 (1.6 - 5.4) (CI 95%).

The incidence of significant progression of the aortic disease for hypertensive patients with a sub-optimal control of the BP was 9.4 higher in comparison to hypertensive patients with an optimal control: the RR was 9.4 (5.8 – 12.4) (CI 95%).

The incidence of significant progression of the aortic disease for patients with abnormal 24 h-systolic BP load was 12.1 higher in comparison to those with normal 24 h-systolic BP load: the RR was 12.1 (7.3 – 15.8) (CI 95%).

4.4. Stratified analysis: progression groups.

No significant differences for the clinical parameters, cardiovascular risk factors and antihypertensive therapy were detected at follow-up for the group of progressors (between the aneurysms and dissections).

In addition, for this progressors group, no significant differences between the aneurysms and dissections were noted for the following circadian BP parameters: circadian pattern, variability and systolic/diastolic load for the daytime and nighttime periods as well as for the control of BP levels. Moreover, the circadian BP parameters remained unchanged between the first and the second 24-h ABPM study performed for this group.

The findings of the multivariate analysis conducted between the two groups related to the significant progression of the disease of the aorta (progressors and non-progressors) are showed in the table 28. The following confounding factors were controlled: age > or < 65 years, presence of HT, smoking history and optimal BP control (< 130/80 mm Hg).

No statistical significance was achieved for the following BP parameters: abnormal intrinsic (systolic or diastolic) BP variability (higher than 10 mm Hg) and BP morning surge > 25%.

The variables with statistical significance are included: an abnormal circadian BP pattern and a high value of systolic BP load during the nighttime period were the BP parameters associated to the progressors group.

Variable	Progressors (33.3%, n = 46)	No progressors (66.7%, n = 92)	p
Abnormal circadian BP pattern	89.13% (n = 41)	73.91% (n = 68)	0.003 *
Systolic BP load (nighttime) (%)	41.5 +/- 9.2	29.4 +/- 13.7	0.021 *

* p < 0.05.

Table 28. Multivariate analysis of circadian BP parameters for both progression groups.

DISCUSSION

In view of the results described above concerning the characteristics of the circadian variation of BP in patients with acquired diseases of the aorta, as well as the differences regarding the general population and the results taken from the analysis of the follow-up on the course of these diseases, we must thoroughly analyse the findings from this study, which to date is the only one to describe for the first time the possible implications between the cyclic nature of BP and aneurysms and aortic dissections.

1. DESCRIPTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY.

1.1. Baseline characteristics of the population.

In general terms, we can observe that in addition to being a population with an advanced mean age (67 +/- 14 years, with 66.2% aged over 65 years), these are individuals with a very high-risk cardiovascular profile. To some extent, this reflects the data submitted by Sierra *et al.* in the largest study conducted to date in the Spanish population on ABPM, which included over 31,000 patients and revealed their clinical characteristics, noteworthy among which is that a high percentage have a high-risk profile ⁽²³⁾.

Regarding the characteristics of these diseases and as has been illustrated in numerous previous studies ^(24,25), aortic aneurysms and dissections are predominant in males. These data are consistent with those of our study (87.7%). More specifically, and also coinciding with what has been published to date, the abdominal aorta is usually the most affected segment (51.9% in our series) when we refer to aneurysms, followed by the ascending aorta (19.42%). This has always been related to the high-risk cardiovascular profile displayed by these patients, given that typical factors such as cholesterol or smoking ⁽³⁾, among others, have been directly associated with the onset and development of degeneration of the abdominal aortic wall, promoting events such as inflammation or elastolysis at this level and finally leading to the aneurysmal process.

Regarding patients with dissections (25.4%), as opposed to the percentage findings in the literature for types IIIa and IIIb ⁽²⁶⁾, there is a predominance of type IIIb in our study (54.29%, as there is involvement of the descending aorta which is not isolated, but

rather characterised by variable extension towards the abdominal aorta), although there is no prognostic significance for this finding.

1.2. General BP characteristics.

It is significant that given that half (50.8%) the hypertensive patients (apart from the 22 with normal BP) had controlled HT, it is not surprising that the BP averages in the various periods during the day are within the normal range. The variation this control experiences during the night is significant: BP control drops notably during the nocturnal period, becoming even more marked in the group of patients with aortic dissections (54.2% of patients controlled during the day compared to 31.4% during the night), which already allows us to recognise the loss of circadian BP control present in this context^(27,28), even though a majority of these patients are receiving drug treatment. Although this will be discussed in greater detail below, we can already perhaps detect a certain change in the circadian regulation mechanisms in the diseases affecting the aortic wall.

Another significant detail underlying this idea is the value of nocturnal systolic BP, which is significantly more elevated in the hypertensive patients (119 +/- 7.4 vs 107 +/- 6.3; $p < 0.001$).

Regarding the BP variability parameters and similarly to that pointed out in the paragraph above, in the global patient group an abnormal systolic BP load is identified during the night (defined by the presence of 40% or more of the total of BP readings above normal values) in a very high number of patients (41.5%), although without an associated elevation of diastolic BP load, which only shows abnormal values in 13.8% of the patients for this nocturnal period. This is illustrated again when we perform the analysis according to the type of diagnosis, with abnormal nocturnal systolic BP loads shown in 40.7% of patients with aneurysms and in up to 42.8% of those with dissections, which are markedly high prevalences.

Consequently, this should reveal the prognostic consistency that nocturnal BP could potentially have, demonstrating a significantly higher percentage of nocturnal systolic load compared to the diurnal and 24-hour loads, as well a significant percentage of patients with an abnormal nocturnal load compared to diurnal load. These factors illustrate the considerable lack of BP control during this period.

With regard to the types of circadian profile of BP in these patients we also find multiple abnormalities which should be analysed thoroughly, and which, similarly to what takes place with nocturnal BP loads and averages, again shows a clear loss of nocturnal BP control.

A 86.2% of patients display an abnormal BP circadian pattern, with a predominance of the non-dippers (49.7%). A minority of these patients (3.1%) display an extreme dipper pattern: although this may be a result of various underlying abnormalities, we understand it to be a consequence of a certain deterioration of left ventricular function in such patients, who are unable to maintain adequate cardiac output during this period.

In the data for the general population ⁽²⁹⁾ the incidence of an abnormal circadian profile is found to be significantly less, even in qualified populations such as cardiovascular high-risk profile, as demonstrated by the Spanish group from Gorostidi involving 20,000 patients ⁽³⁰⁾. This again indicates the possible change in BP regulating mechanisms in patients with acquired disease of the aorta when they show an elevated incidence of abnormalities in BP parameters.

2. COMPARATIVE ANALYSIS.

In the analysis performed for the aneurysms and dissections groups, an excessive morning BP elevation (greater than 25%) was the parameter which achieved statistical significance, and a greater change in this value was detected in patients with dissections (22.8% vs 4.6%; $p < 0.003$). The BP elevation on awakening is a physiological phenomenon, but our findings unquestionably demonstrate an excessive elevation of BP for dissections at that time which may be another contributing factor to the tendency to dissection in comparison to aneurysmal degeneration from the pathophysiological point of view.

In recent studies, the onset of AAD has been related to physical activity in 86.6% of cases, with an increase in BP being the most important factor. In general terms, AAD occurs predominantly between 06:00 h and 12:00 hours, with a peak in the morning and the triggering activities do not differ between Stanford types A and B ⁽³¹⁾.

Very few of AAD fall under the genetic category such as Marfan's disease, Ehlers Danlos type IV or Loeys-Dietz syndrome. So that, on the basis of vascular

neuroimmunological observations, speculations regarding micro-environmental regulatory pathways are offered. Some potentially mechanisms may play a role in the occurrence of the chronobiological periodicity, such as rhythmic variation in the sympathovagal balance, due to a surge in sympathetic activity accompanied by vagal withdrawal in the morning hours, leading to an increase in sheer forces secondary to elevation in BP and heart rate ⁽³²⁾.

The data from IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection) indicate a strong influence of chronobiological rhythm on the occurrence of AAD ⁽³³⁾.

A circadian variation has also been demonstrated in AAA rupture, being BP the one physiological variable consistently associated with this life-threatening cardiovascular emergency ⁽³⁴⁾.

The comparative analysis of the circadian BP patterns for groups of dissections and aneurysms shows a significative higher prevalence of “extreme BP patterns” for dissections: riser pattern (44.4% vs 25.9%, $p < 0.009$) and extreme dipper (11.1% vs 0.97%, $p < 0.008$). For the aneurysms group, the non-dipper pattern was the most prevalent and significative higher in comparison to dissections group (62.1% vs 22.2%, $p < 0.032$).

This therefore suggests that these more extreme, marked values may be associated with the pathophysiological mechanism of this event (aortic dissection) as opposed to aneurysmal degeneration, which may have its effect on the circadian distribution of the acute clinical onset of a dissection ⁽³⁵⁾.

In general terms, the normal BP pattern (dipper) shows a lower prevalence in comparison to the general population for both groups, showing the disregulation in the underlying mechanisms of the control of the BP along the nighttime in patients with acquired diseases of the aorta.

When we stratify our patients based on the presence or absence of HT as a risk factor, in spite of the fact that normotensive patients are a minority group ($n = 22$), the mean systolic load values [global values over 24 hours (22.4 ± 9.9 vs 15.5 ± 8.5 ; $p < 0.044$) and nocturnal values (31.7 ± 15.5 vs 25.4 ± 9.2 ; $p < 0.047$)], are higher in the hypertensive patients, occasionally achieving abnormal values. Equally, hypertensive patients also demonstrated a rise in morning BP surge (8.9 ± 3.5 vs 3.8 ± 2.2 ; $p <$

0.02) together with a higher incidence of patients with excessive BP elevation on awakening (15.52% vs 9.02%; $p < 0.041$).

As has been shown to date, the presence of HT is not necessarily going to involve a loss of control over the physiological cycle of BP during the day/night: BP variability parameters remain unchanged in a high number of hypertensive patients, and therefore BP levels are elevated without affecting the variables of circadian rhythm at the same time. However, it appears that this is not applicable to hypertensive patients when they have some type of acquired aortic disease, since these hypertensive patients show a clear change in the variability parameters, represented by systolic load values as well as elevated BP on awakening.

Nevertheless, we could be more accurate if we analyse both patient groups (hypertensive patients and those with normal BP) considered by disease classification groups or by aortic segment involved. In theory, there are no differences in the incidence of HT, irrespective of the disease group (78.45% in the aneurysms group and 71.43% in the dissections group) or the anatomical localisation group (84.09% in the thoracic aorta and 85.9% in the abdominal aorta).

More specifically, the presence of an elevated nocturnal systolic BP load in all the groups persists, partly as a result of the ongoing neurohormonal activity, regardless of the presence or absence of HT, although this becomes slightly significant in hypertensive patients with thoracic aorta involvement (30.7 +/- 14 vs 38.2 +/- 8.3; $p < 0.032$).

3. CASE-CONTROL ANALYSIS.

3.1. Baseline characteristics.

The clinical features of the control group (n = 100) are not distinctive of the case group (n = 138) (similar cardiovascular risk profile and clinical characteristics).

In spite of the fact that both the mean time from HT diagnosis and the percentage of hypertensive patients together with the average and percentage distribution of antihypertensive drugs are practically equivalent for both groups, it is striking that in the cases group there is still a significantly worse degree of BP control with nocturnal

predominance. This again emphasises the possible abnormalities in the complex BP control mechanisms in patients with acquired aortic diseases.

3.2. BP parameters in cases and controls.

The data described in the general population regarding the predominance of an abnormal BP profile are around 20-35%, which has been demonstrated to have various and significant implications in the microvascular damage of the target organs (heart, retina, kidney and brain), partly because of mechanical stress and the consequent remodelling of the vascular wall in the long term resulting from these circadian abnormalities, as described previously ^(36,37).

This typically described percentage differs with regard to the population analysed in our study, in which an abnormal circadian BP profile is identified in up to 46% of the controls. This rises to 82.6% in the cases group, which suggests the high cardiovascular risk of the population.

Although established parameters such as diurnal variability and BP loads as well as the mean increase of BP on awakening do not appear to differ in the cases compared to the controls, there are obvious differences when nocturnal load and variability (systolic and diastolic) are analysed. These are significantly higher in the cases group, which is a clear indicator of a worse cardiovascular prognosis, as established previously ⁽³⁸⁾. Moreover, the prevalence of an abnormal circadian BP pattern is also significant with regard to the predominant non-dipper and riser types in the cases group (82.6% vs 46%, $p < 0.004$), together with a less predominant normal (dipper) profile (12.3% vs 55%, $p < 0.0021$). The increased percentage of individuals with a riser pattern in the cases group is particularly noteworthy.

All this reflects the serious BP abnormalities in patients with acquired aortic disease compared to the population without them, since BP circadian rhythm which is clearly abnormal is identified in up to 82.6% of them: non-dipper (49.7%) and inverted or riser pattern (29.2%).

It appears reasonable to think that not only must we attempt to achieve a better degree of BP control generally, as emphasised above, but also find the exact balance to restore

a normal BP circadian pattern (dipper type), at least in a significant proportion of these patients.

4. ANALYSIS OF THE FOLLOW-UP STUDY.

4.1. General characteristics.

For the group of aneurysms, the cumulative incidence of significant progression was 37.8% at average follow-up, consistent with the current published literature.

In the group of patients with aortic dissections (n = 35), the accumulated incidence of progression based on the previously defined parameters was 20%, the majority being because of progression of the intimal flap. This is also consistent with previous descriptions^(39,40), given that once the acute episode has been stabilised following the onset of a dissection, a majority of them will not show progression (or if they do, it is no significant) in the short to medium-term follow-up, while the small percentage which shows progression does so at the cost of the antegrade advance of the intimal flap, partly as a result of excessively elevated BP and gradual tearing at this level.

Of the total of patients in the study (n = 138), 33.3% displayed some type of progression (predominantly the patients with aneurysms), while in 66.7% the disease remained stable according to the established limits. Typically, the progression of dissections as well as the increased diameter of the aneurysms have been related to the presence and inadequate control of HT^(5,7). However, we must take into consideration several points regarding circadian BP pattern in these patients and the possible role that it may play in the potential progression of this disease, as discussed below.

4.2. BP parameters in the progression groups: implications.

Significant changes in 24-hour BP parameters are observed in the progression group. These individuals show clear BP indicators of high risk, such as an abnormal circadian BP pattern (89.1% vs 73.9%, $p < 0.008$) and abnormal nocturnal systolic BP load (41.5% vs 29.4%, $p < 0.004$) in comparison to the non-progression group. Both these parameters have been shown to be changed continuously and markedly from the start of this study, both in the initial descriptive analysis of the group of patients globally, as well as in the subsequent cases and controls study, in which equally significant changes

of these parameters were shown in the patients when they were compared with a control group taken from the general population.

Currently, the persistence of abnormalities in the circadian BP profile and in nocturnal systolic loads also leads us to think about the possible effect they have on the significant progression of this disease, given the differences encountered, although this fact will be discussed below following the multivariate analysis.

However, it seems surprising that 16.3% of the individuals with excessively elevated BP on awakening belong to the non-progression group, compared to a significantly lower value (10.8%) in those with disease progression ($p < 0.047$). This may be explained by the fact that progression is greater in subjects with aneurysms, and consequently they predominate in the progression group. Moreover and in particular, as we have seen previously, marked morning BP elevation is a characteristic element of dissections (which for the most part do not display obvious progression and which therefore become predominant in the non-progression group).

4.3. BP parameters in the progression groups: implications from the multivariate analysis.

Initially as a point of description and interest, the progression group displays a tendency towards continuing tobacco consumption at follow-up (61.5% in the aneurysms group and 50% in the dissections group). In spite of the fact that this is a known and typical cardiovascular risk factor, it appears that patients are not succeeding in discontinuing this habit, which, together with maintaining strict BP control, is essential for preventing these events.

In addition, performing a second ABPM study in this progression group attempts to achieve better reproducibility of the activity-sleep pattern and greater reproducibility of diurnal BP averages, and to possibly increase the correlation with the target organ lesion which in this context is centred on aortic disease. This is in spite of the fact that it has not been clearly defined whether there are significant changes in an initial ABPM study compared to subsequent ones, which is also demonstrated in our patients^(41,42) (only a small number of patients may exhibit changes of the circadian dipping profile on a second ABPM, based on the current studies).

The stratified analysis, based on clinical characteristics defined by their involvement in aortic disease progression (presence or absence of HT, age greater or less than 65 years, absence/discontinuation or persistence of smoking and degree of BP control over 24 hours) ^(5,6,21,43,44), was performed to try to evaluate the real impact of BP circadian parameters in these patients more thoroughly. Consequently, the presence of an abnormal circadian BP profile was again significantly higher for patients with disease progression (89.13% vs 73.91%, $p < 0.003$), together with the abnormal nocturnal systolic BP load values (41.5 +/- 9.2% vs 29.4 +/- 13.7%, $p < 0.021$), once more revealing that the control of established nocturnal BP variability parameters such as these may be of paramount importance for a better approach to the disease in these patients.

Nevertheless, we need to keep in mind that the association between two biological or structural changes (circadian rhythm of BP and degeneration of the wall of the aorta) does not always mean causality from the first to the second. We cannot exclude that the abnormal degeneration of the wall of the aorta can eventually generate hemodynamic changes in the central pressure and peripheral waves reflection that can produce an abnormal nighttime regulation of BP and the change of circadian patterns.

In addition, it is therefore possible that the mechanisms for an optimal control of the BP (such as the sympathovagal autonomic system) can suffer changes and it could be a real underlying disease capable of causing both changes to the circadian BP patterns and leading to changes to the target organs (such as the aorta). In this case it would be necessary to correct the underlying disease instead of its manifestation.

Currently, we cannot conclude certainly that the abnormal patterns of the circadian BP are the real and direct cause of the increased risk for the progression of the aortic aneurysms and dissections, but based on the relevant findings of our study not reported before, this hypothesis needs to be addressed with long-term follow-up studies to attribute the abnormalities of the circadian rhythm of BP to the significative progression of the acquired diseases of the aorta.

5. FINAL CONSIDERATION

The current study shows some limitations, which need to be addressed:

1. Given that the 24-hour ABPM is performed once for each patient throughout the study, we cannot detect whether or not significant changes occurred in the BP variability parameters in all patients at follow-up. Such changes may be on account of modifications in the treatment or progressive physiological changes. The follow-up ABPM could only be performed in patients with progression, as the results could not be compared with the non-progression group. However, we assume that the ABPM study can provide a perfectly good idea of the baseline haemodynamic profile based on current evidence, since as we have seen in the progression patient group (n = 44) with a second ABPM study, no significant changes were observed.
2. Due to ethical implications, the antihypertensive treatment was not temporary discontinued for any patient.

All the results discussed in this Thesis reveal the pathophysiological significance in acquired aortic disease of the presence of a state of hyperactivity of the vasoactive systems (causing endothelial dysfunction, oxidative stress, cell proliferation, fibrosis and thrombosis), together with activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and persistently high BP levels, which will accelerate the vascular remodelling process and atherosclerosis in patients with these diseases. This pathophysiological observation emphasises the need for a multifactorial therapeutic focus in these patients which includes the medical and surgical techniques indicated in each case as well as overall control of the current risk factors, stressing the avoidance of smoking and strictly controlling BP, glucose and lipid values.

The management of aortic disease is an ever growing challenge, and our study has demonstrate for the first time the high prevalence of circadian BP pattern abnormalities in patients with previous history of acquired disease of the aorta. Our findings, not reported previously, suggests that 24-hour BP control and specially in the nighttime

period may be necessary to gain complete benefit from BP-lowering therapy, adding a potential novel pharmacological approach in this population setting.

These data are an advance in the knowledge of the changes in the autonomic control of BP and the aortic organ damages. So it opens several ways for new studies that may identify or deny a possible causal relationship between these entities in order to allow adequate preventive or therapeutic attitudes of aortic changes.

Similarly, we must encourage lines of research enabling us to consolidate more the evidence on the benefits comprised by real control of 24-hour BP, modulating the circadian rhythm of the patient with acquired disease of the aorta. The potential benefit associated with the normalization of the circadian BP pattern in aortic aneurysms as well as aortic dissections from an appropriately envisioned treatment strategy need to be addressed. The benefits of a chronotherapeutic approach should be elucidated by large-scale outcome studies and it could become an interesting matter of debate.

CONCLUSIONS

1. The patients with diagnosis of acquired disease of the aorta (aneurysms and/or dissections) exhibit a high prevalence of abnormalities of the circadian BP pattern, reflecting the underlying anomalies in the complex physiological mechanisms for BP control.
2. The patients with aortic dissections exhibit a significant BP morning surge as well as a higher prevalence for “extreme BP patterns” (riser and extreme dipper), which may be a contributing factor to the tendency to dissection from the pathophysiological point of view.
3. The common note between normotensive and treated hypertensive patients, regardless of disease type (aneurysm or dissection) or localisation (thoracic or abdominal), is the presence of an elevated nocturnal systolic BP load and elevated BP values on awakening, which expresses a certain baseline dysfunction in BP control, irrespective of the presence of HT.
4. Compared to the control group of cardiovascular high-risk patients, the presence of acquired aortic disease increases the risk of abnormalities of the 24-hour BP profile, therefore contributing to a worse cardiovascular prognosis.
5. In the longitudinal analysis, abnormalities in the circadian BP pattern and the nocturnal systolic load values are associated to those patients with a greater extent to the progression of this disease, reinforcing the importance of achieving strict control of normal BP rhythm in these patients.
6. We must emphasise the need to personalise antihypertensive treatment in these patients, adjusting it according to the data obtained by the ABPM, since we think there is a common connection between disease progression and the change in the cyclic pattern of BP during the diurnal and nocturnal periods.
7. Achieving an optimal BP control based not only on BP values but also on chronobiology can have direct consequences on the morbidity and mortality associated with these diseases.

8. The aorta needs to be considered as another “target organ” of the HT in a similar way than the kidney, brain, heart or retina.

9. Given the scarcity of 24-hour ABPM studies in patients with acquired aortic disease, the results from this study are particularly relevant since they reveal their contribution to improved diagnostic-therapeutic management of these patients. Given its potential prognostic value, the systematic use of ABPM should be evaluated in the context of periodic follow-up of these diseases.

REFERENCES

1. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:389-404.
2. De Bakey ME, Henly WS, Cooley DA et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:130.
3. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126:441-9.
4. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* 2004;79:176-8.
5. Alcorn HG, Wolfson SK, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, O'Leary D. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:963-70.
6. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation* 2009;119:2202-8.
7. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:439-68.
8. Daugherty A, Rateri DL, Cassis LA. Role of the renin-angiotensin system in the development of abdominal aortic aneurysms in animals and humans. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1085:82-91.
9. Van Kuijk JP, Flu WJ, Witteveen OP, Voute M, Bax JJ, Poldermans D. The influence of statins on the expansion rate and rupture risk of abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:599-609.
10. Parte I: aspectos generales. En: Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica. Coca A, Aranda P, Redon J. Editorial Panamericana 2009.
11. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.

12. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertension* 2013;27:663-70.
13. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991;9:34-8.
14. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4:249-56.
15. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:599-605.
16. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2006;24:11.
17. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007;23:132-8.
18. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:15-29.
19. New ESH Excellence Centres. *Blood Press* 2012;4:265-266.
20. Baumgart P, Kamp J. Accuracy of the SpaceLabs Medical 90217 ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit* 1998;3:303-307.
21. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
22. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. *J Vasc Surg* 1995;21:945-52.
23. Sierra C, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): clinical characteristics of 31.530 patients. *Med Clin (Barc)* 2007;129:1-5.
24. Makrygiannis G, Courtois A, Drion P, Defraigne JO, Kuivaniemi H, Sakalihasan N. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: the role of sex hormones. *Ann Vasc Surg* 2014;[in press].

25. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109:3014-21.
26. Part 5: diseases of the great vessels. Chapter 50: aortic dissection. En: *Cardiac surgery in the adult*. Cohn LH. Fourth edition.
27. Bilfinger TV. Acute aortic dissection: microenvironmental regulation. *Med Sci Monit* 2010;16:143-6.
28. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007;25:1233-9.
29. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:599-605.
30. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20.000 patients database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.
31. Manfredini R, Fabbian F, Manfredini F, Salmi R, Gallerani M, Bossone E. Chronobiology in aortic diseases-“is this really a random phenomenon?”. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;116-24.
32. Gallerani M, Portaluppi F, Grandi E, Manfredini R. Circadian rhythmicity in the occurrence of spontaneous acute dissection and rupture of thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:603-604.
33. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:149-59.
34. Manfredini R, Boari B, Gallerani M, Salmi R, Bossone E, Distante A et al. Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004;40:382-8.
35. Kojima S, Sumiyoshi M, Nakata Y, Daida H. Triggers and circadian distribution of the onset of acute aortic dissection. *Circ J* 2002;66:232-235.
36. Bombelli M, Toso E, Peronio M, Fodri D, Volpe M, Brambilla G et al. The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:238-43.

37. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9:42-4.
38. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013;20:13-8.
39. Onitsuka S, Akashi H, Tayama K, Okazaki T, Ishihara K, Hiromatsu S et al. Long-term outcome and prognostic predictors of medically treated acute type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1268-73.
40. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:368-74.
41. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Cortic C et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:245-51.
42. Ash GI, Walker TJ, Olson KM, Stratton JH, Gómez AL, Kraemer WJ et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure changes from initial values on two different days. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:1509-15.
43. Palazzuoli A, Gallota M, Guerrieri G, Quatrini I, Franci B, Campagna MS et al. Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: comparison with high cardiovascular risk population. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:977-83.
44. Trimarchi S, Jonker FH, Van Bogerijen GH, Tolenaar JL, Moll FL, Czerny M et al. Predicting aortic enlargement in type B aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:285-91.

TABLES AND FIGURES

FIGURES

Figure 1. Crawford classification of thoraco-abdominal aneurysms213

Figure 2. De Bakey and Stanford classifications214

Figure 3. Normal circadian BP pattern (nocturnal drop)216

Figure 4. “Target organs” of the hypertension. The abnormalities of the circadian BP parameters increase the risk for organ damage220

Figure 5. SpaceLabs 90217-1B oscillometric device231

Figure 6. Transverse diameter of AAA. Abdominal echography (A). Computed-tomography angiography (B)232

Figure 7. Dissection (false lumen). Three-dimensional reconstruction (A). False lumen diameter evaluated by computed-tomography angiography (B)232

Graphic 1. Bars graphic. Bivariant analysis of the circadian pattern for the aneurysms and dissections247

Graphic 2. Bars graphic. Prevalence of circadian patterns for both groups (cases and controls)250

TABLES

Table 1. Classification of BP values according to European Society of Hypertension (ESH) 2007233

Table 2. Normal BP values by ABPM (ESH 2007)234

Table 3. Circadian BP patterns evaluated by ABPM234

Table 4. Demographic and clinical features of the patients239

Table 5. Antihypertensive treatment and control of the HT for the hypertensive patients239-240

Table 6. Prevalence of anatomical locations for aneurysms and dissections240

Table 7. General BP parameters of the sample of patients: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and BP morning surge241

Table 8. Global prevalence of abnormal BP load241

Table 9. BP parameters for the aneurysms group: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and BP morning surge242

Table 10. Prevalence of abnormal BP load for the aneurysms group242

Table 11. BP parameters for the dissections group: medium values of BP load (%), intrinsic variability (mm Hg) and morning BP surge243

Table 12. Prevalence of abnormal BP load for the dissections group243

Table 13. Prevalence of abnormal BP circadian pattern for both groups244

Table 14. Prevalence of BP circadian pattern for the entire group of patients244

Table 15. Prevalence of BP circadian pattern for the aneurysms group245

Table 16. Prevalence of BP circadian pattern for the dissections group245

Table 17. Comparative analysis of the circadian BP parameter (statistically significant): BP morning surge246

Table 18. Comparative analysis of the circadian pattern for both groups (aneurysms and dissections)246

Table 19. Comparative analysis: medium values of BP load, intrinsic variability and BP morning surge247

Table 20. Anthropometric and clinical features of cases and controls248

Table 21. Case-control analysis: circadian pattern, medium values of BP load and intrinsic variability249

Table 22. Circadian BP patterns for case and control groups249

Table 23. OR > 1 for BP circadian parameters250

Table 24. Annual and global progression rate of aortic aneurysms251

Table 25. Aortic aneurysms: progressors group. Prevalence of “cross-over” (%) at average follow-up251

Table 26. Cumulative incidence of progression for aortic dissections252

Table 27. Comparative analysis of BP parameters: progression groups252

Table 28. Multivariate analysis of circadian BP parameters for both progression groups254

----- TESIS DOCTORAL. PhD Thesis -----
María Teresa González López
2015

