

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TÍTULO: SIGNIFICADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
ENMASCARADA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

D. Julio Carlos Alvarez Pitti.

Dirigida por:

Dra. Empar Lurbe i Ferrer

Programa de Doctorado en Medicina 3042

Valencia, 2014



Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Facultad de Medicina y Odontología

TITULO: "SIGNIFICADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENMASCARADA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES"

Autor:

D. Julio Carlos Alvarez Pitti.

Licenciado en Medicina y Cirugía.

Facultativo Especialista en Pediatría y Áreas Específicas

Directora de tesis:

Dra. Empar Lurbe i Ferrer

Jefa de Servicio de Pediatría

Consorcio Hospital General Universitario

Profesora de Pediatría

Universidad de Valencia



Dña. Empar Lurbe i Ferrer, Doctora en Medicina por la Universidad de Valencia y Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “SIGNIFICADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENMASCARADA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES” ha sido realizado íntegramente por D. Julio Alvarez Pitti bajo mi supervisión. Dicho trabajo está concluido y, en mi criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 24 de Enero de 2014.

Fdo.



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Profesora Dña Empar Lurbe Ferrer por los valores y conocimientos que me ha transmitido durante todos estos años: la importancia del trabajo bien hecho, la inquietud por saber, la perseverancia y la preocupación por el paciente. Sin su apoyo e insistencia, nunca hubiese realizado este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital General de Valencia, que me acogieron como a uno más y siempre me han apoyado. En especial a la Dra Elena Montesinos Sanchís y a la Dra Maria Isabel Torró Domenech, muy importantes en distintos momentos de mi trayectoria profesional.

A las auxiliares y enfermeras del Servicio de Pediatría que han colaborado en la recogida de los datos de la investigación. En especial a Dña Rosa Andreu.

A los niños y adolescentes y a sus familias, por la colaboración que han prestado para realizar esta investigación. Gracias a ellos, muchos otros podrán ver mejorada la atención de sus dolencias.

Y por último a mi mujer, Nagore y a mis hijas, Leire y Sara. Por todas las horas que no les he dedicado durante estos últimos años. Nunca me lo han reprochado y siempre han respetado que “papá llegue tarde del hospital”. Pienso que este proceso me ha enriquecido como ser humano y que algún día les podré devolver todo lo que me han dado.



# ÍNDICE

Listado de símbolos, abreviaturas y siglas.....	I
Listado de tablas.....	IV
Listado de figuras.....	VI
1.-INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
1.1.-Importancia de la aplicación de nuevas tecnologías en la medición de la presión arterial.....	3
1.2.-Hemodinámica vascular y la presión arterial.....	5
1.2.1.-Componentes de la presión arterial.....	5
1.2.2.-Propiedades mecánicas de las grandes arterias.....	8
1.2.3.-Factores que aumentan la rigidez arterial.....	18
1.2.3.1.-Factores estructurales.....	19
1.2.3.2.-Factores funcionales.....	21
1.3.- Regulación de la presión arterial.....	21
1.3.1.-Sistemas de regulación inmediata.....	23
1.3.2.-Sistemas de regulación a medio plazo.....	25
1.3.3.-Sistemas de regulación a largo plazo.....	31
1.4.-Hipertensión arterial en niños y adolescentes.....	36

1.4.1-Particularidades de la presión arterial en niños y adolescentes..	36
1.4.2.-Definición de la hipertensión arterial en niños y adolescentes..	38
1.4.3.-Prevalencia e incidencia de la hipertensión arterial en niños y adolescentes.....	40
1.4.4.-Etiología de la hipertensión arterial en niños y adolescentes.....	43
1.4.4.1.-Hipertensión arterial secundaria.....	44
1.4.4.2.-Hipertensión arterial monogénica.....	45
1.4.4.3.-Hipertensión arterial esencial .....	46
1.4.4.3.1.-Factores genéticos, sexo y etnia.....	48
1.4.4.3.2.-Factores ambientales.....	51
1.4.4.3.2.1.-Obesidad como causa de hipertensión arterial.....	51
1.4.4.3.2.2.-Determinantes nutricionales.....	54
1.4.4.3.2.2.1.- Lactancia materna.....	55
1.4.4.3.2.2.2.- Ingesta de sodio.....	55
1.4.4.3.2.2.3.- Ingesta de potasio.....	56
1.4.4.3.2.3.- Inactividad física.....	57

1.4.4.3.3.-Factores fetales.....	59
1.4.5.-Consecuencias de la hipertensión arterial: cambios estructurales en el sistema vascular.....	60
1.4.5.1.-La hipertensión arterial en niños y adolescentes y riesgo de desarrollo de alteraciones metabólicas e hipertensión arterial en la edad adulta.....	61
1.4.5.2.- La hipertensión arterial como causa de lesión de órgano diana.....	61
1.4.5.2.1.-Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	62
1.4.5.2.2.-Alteración de la excreción urinaria de albúmina.....	63
1.4.5.2.3.-Arterioesclerosis.....	64
1.4.5.2.4.-Alteraciones en la retina.....	65
1.4.5.2.5.-Alteración de la función cognitiva.....	66
1.5.- Técnicas de estudio de los componentes de la presión arterial.....	67
1.5.1.-Determinación de la presión arterial clínica.....	67
1.5.1.1.-Método y equipos de medida.....	67
1.5.1.2.-Valores de referencia de la presión arterial clínica.....	69
1.5.2.-Monitorización de la presión arterial ambulatoria.....	71

1.5.2.1.- Método y equipos de medida.....	72
1.5.2.2.- Valores de referencia de la presión arterial ambulatoria.....	76
1.5.2.3.-Experiencia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pediatría.....	76
1.5.2.4.-Ventajas y limitaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	77
1.5.2.5.-Aplicaciones clínicas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pediatría.....	79
1.5.2.5.1.- Diagnóstico de la hipertensión arterial.....	79
1.5.2.5.2.- Evaluación del tratamiento.....	79
1.5.2.5.3.- Detección de las anomalías de la variabilidad circadiana de presión arterial en la diabetes tipo 1.....	80
1.5.2.5.4.-Investigación clínica.....	81
1.5.3.-Condiciones clínicas de presión arterial identificables mediante la determinación combinada de presión arterial clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	84
1.5.3.1.-Hipertensión arterial de bata blanca.....	85
1.5.3.2.-Hipertensión arterial enmascarada.....	87

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	91
3.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	95
4.- SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS.....	99
4.1.-Sujetos a estudio.....	101
4.1.1.-Población a estudio y criterios de inclusión.....	101
4.1.2.-Diseño y procedimiento de estudio.....	102
4.1.3.-Normas éticas.....	103
4.2.-Métodos.....	104
4.2.1.-Somatometría.....	104
4.2.2.-Medida de presión arterial clínica.....	105
4.2.3.-Medida de presión arterial ambulatoria.....	108
4.3.-Análisis estadístico.....	111
5.-RESULTADOS.....	113
5.1.-Características basales de la muestra a estudio.....	115
5.2.-Cambios de la presión arterial en relación con el sexo durante el seguimiento. Dimorfismo sexual.....	120
5.3.- Hipertensión arterial enmascarada y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial persistente.....	125

6.-DISCUSIÓN.....	131
6.1.-Discusión de método.....	133
6.1.1.-Medida de la presión arterial clínica.....	133
6.1.2.-Medida de la presión arterial ambulatoria.....	134
6.2.-Discusión de resultados.....	142
7.-CONCLUSIONES.....	150
8.-BIBLIOGRAFÍA.....	153
9.-ANEXOS.....	177
9.1.-Anexo 1.....	179
9.2.-Anexo 2.....	181
9.3.-Anexo 3.....	183

## **LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.**

A: angiotensinógeno.

AGI: Angiotensina I.

AGII: Angiotensina II.

AGL: ácidos grasos libres.

ARP: Actividad de renina plasmática.

bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico.

Ca<sup>2+</sup>: Calcio.

CE Na<sup>+</sup>: canal epitelial del sodio.

CV: Cardiovascular.

DM: Diabetes Mellitus.

ECA: Enzima convertidora de la angiotensina.

ECG: Electrocardiograma.

ERC: Enfermedad renal crónica.

EUA: Excreción urinaria de albúmina.

FC: Frecuencia cardíaca.

GC: Gasto cardíaco.

GIMc: grosor de la íntima-media de la carótida.

H<sup>+</sup>: Hidrógeno.

HOMA: "Homeostasis Model Assessment".

HTA: Hipertensión Arterial.

HTAbb: Hipertensión Arterial de Bata Blanca.

HTAe: Hipertensión Arterial Enmascarada.

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

I: Corriente.

IL-6: interleukina 6.

IMC: Índice de masa corporal.

IMC Z-score: puntuación Z del índice de masa corporal.

Kg: Kilogramos.

K<sup>+</sup>: Potasio.

LOD: Lesión de órgano diana.

MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.

mmHg: Milímetro de mercurio.

MVI: Masa ventricular izquierda.

NT: Normotensos.

Na<sup>+</sup>: Sodio.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

Ns: Sin significación estadística o no significativo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ON<sup>-</sup>: Óxido nítrico.

P: Percentil.

p: valor p

PA: Presión arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PP: Presión del pulso.

RCV: Riesgo cardiovascular.

R: Resistencia.

RP: Resistencias periféricas.

SEH: Sociedad Europea de Hipertensión.

SNA: Sistema nervioso autónomo.

SNC: Sistema nervioso central.

SNS: Sistema nervioso simpático.

SNPs: "Single nucleotide polymorphisms".

SRA: Sistema Renina-Angiotensina.

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-aldosterona.

TEVI: Tiempo de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

TNF alfa: factor de necrosis tumoral alfa.

VI: Ventrículo izquierdo.

VL: Volumen latido.

VOP: Velocidad de la onda del pulso

$\Delta V$ : Diferencia de potencia.

## **LISTADO DE TABLAS**

**Tabla 1.-** Causas por grupos de edad.

**Tabla 2.-** Causas de hipertensión arterial en adolescentes.

**Tabla 3.-** Definición y clasificación de la hipertensión en niños y adolescentes.

**Tabla 4.-** Características de algunos equipos de monitorización continua ambulatoria de presión arterial.

**Tabla 5.-** Recomendaciones relativas a la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas.

**Tabla 6.-** Situaciones clínicas definidas por la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

**Tabla 7.-** Características de los estudios de hipertensión arterial de bata blanca en niños y adolescentes.

**Tabla 8.-** Características de los estudios de hipertensión arterial enmascarada en niños y adolescentes.

**Tabla 9.-** Características basales por sexos de los participantes.

**Tabla 10.-** Clasificación por sexos según la condición de presión arterial clínica y ambulatoria en el estudio basal.

**Tabla 11.-**Características por sexos según la condición de presentar hipertensión enmascarada en la determinación basal.

**Tabla 12.-**Asociación transversal entre los valores de presión arterial y la edad y cambio longitudinal de la misma con la edad en varones y mujeres.

**Tabla13.-**Prevalencia de presión arterial normal-alta y de hipertensión al final del seguimiento según el sexo y la condición de presión arterial inicial.

## **LISTADO DE FIGURAS**

**Figura 1.** Modelo del sistema vascular.

**Figura 2.-** Factores que definen la presión arterial media.

**Figura 3.-** Componentes de la presión arterial.

**Figura 4.-** Función de amortiguación de las grandes arterias en condiciones normales.

**Figura 5.** Efecto Windkessel en grandes vasos y amortiguación de la presión arterial.

**Figura 6.-** Función de amortiguación de las grandes arterias con disminución de la distensibilidad.

**Figura 7.-** Importancia de la presión arterial sistólica y de la presión del pulso en la prevalencia de eventos coronarios agudos.

**Figura 8.-** Función de amortiguación de las grandes arterias con aumento de las resistencias periféricas.

**Figura 9.-** Efecto de la distensibilidad arterial en la onda refleja y su efecto sobre la onda anterógrada.

**Figura 10.-** Representación esquemática de la transmisión de la onda del pulso a través de la aorta.

**Figura 11.-** Factores estructurales y funcionales que afectan a la elasticidad vascular.

**Figura 12.-** Momento de actuación y potencia de los distintos mecanismos de regulación de la presión arterial.

**Figura 13.-** Aparato yuxtaglomerular.

**Figura 14.-**Sistema renina-angiotensina sistémico y tisular.

**Figura 15.-** Mecanismos de acción de la angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial.

**Figura 16.-** Composición y distribución de los líquidos corporales.

**Figura 17.-** Curva presión-natriuresis.

**Figura 18.-** Factores que influyen en el desarrollo de hipertensión.

**Figura 19:** Factores asociados con la inducción de la hipertensión asociada a la obesidad.

**Figura 20.-** Asociación transversal de la presión arterial sistólica con la edad en varones y mujeres.

**Figura 21.-**Asociación transversal de la presión arterial diastólica con la edad en varones y mujeres.

**Figura 22.-** Cambios en la condición de presión arterial desde la exploración basal a la última del seguimiento, por sexos y condición de presentar hipertensión enmascarada al inicio.

**Figura 23.-**Incidencia de hipertensión persistente entre los sujetos normotensos y los hipertensos enmascarado.

**Figura 24.-**Incidencia de hipertensión persistente en función de la presencia o ausencia de hipertensión enmascarada en la valoración inicial.

**Figura 25.-**Ejemplo de registro de monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas.

**Figura 26.-** Protocolo de identificación de niños y adolescentes con hipertensión arterial enmascarada.

## **1.-INTRODUCCIÓN GENERAL**



## **1.1.- Importancia de la aplicación de nuevas tecnologías en la medición de la presión arterial.**

La hipertensión arterial (HTA) ha sido considerada siempre como una enfermedad prevalente cuyas consecuencias incluso fatales, son frecuentes. La investigación, la tecnología y el conocimiento médico han evolucionado mucho en los últimos años, desarrollándose múltiples herramientas para la valoración de la presión arterial (PA). Esto ha permitido conocer cuáles son los mecanismos que controlan la presión arterial y los factores relacionados con la elevación de la misma. Por ello, actualmente ya no consideramos la HTA como un evento patológico aislado, como una enfermedad en sí, sino como un factor de riesgo (el más importante) de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Quizá en un futuro, la HTA llegue a considerarse principalmente un síntoma de otra entidad nosológica. Este concepto, revolucionaría el manejo de los pacientes hipertensos y nos llevaría al estudio y entendimiento de los eventos fisiopatológicos causantes de la elevación de los valores de presión arterial. Por lo tanto, el enfoque de un paciente hipertenso no se limitaría a intentar normalizar sus valores de presión arterial, sino que se centraría en intentar entender en cada uno de ellos y así solucionar, las causas hemodinámicas y bioquímicas que producen el incremento de los valores de PA.

El estudio de los valores de PA en niños y adolescentes no sólo supone una medida fundamental para detectar y prevenir la enfermedad, sino que también permite entender muchos de los mecanismos fisiopatológicos y de las manifestaciones clínicas que aparecen en la edad adulta. Aunque la medición de PA clínica debe de usarse como el método de referencia para valorar la PA en niños y adolescentes, la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

(MAPA), es una tecnología que se está introduciendo en la valoración del paciente pediátrico. Siguiendo las recomendaciones internacionales, la MAPA se considera actualmente una herramienta muy valiosa para el diagnóstico y manejo de la HTA en niños y adolescentes [1], [2], [3]. Estudios longitudinales con medidas repetidas han demostrado que la MAPA es útil para conocer el pronóstico de algunas entidades patológicas. Este, es el caso de la relación constatada entre la elevación de la presión arterial nocturna y el riesgo de desarrollar nefropatía en pacientes normotensos afectados de diabetes mellitus tipo 1 [4] o el efecto renoprotector del control intensivo mediante MAPA de la PA de los niños y adolescentes con enfermedad renal crónica [5]. Y es que la MAPA no sólo permite diagnosticar la HTA, sino también otras entidades nosológicas previamente muy poco estudiadas hasta la generalización de esta tecnología, como son la Hipertensión de Bata Blanca (HTAbb) y la Hipertensión Enmascarada (HTAe). La HTAe, que es la elevación de la presión arterial ambulatoria en presencia de una PA clínica normal, es una condición clínica que se ha relacionado en adultos con desarrollo de lesión de órgano diana [6], [7], [8] y con un riesgo cardiovascular similar a la HTA persistente (diagnóstico de HTA tanto por PA clínica como por MAPA) [9], [10], [11]. Durante la infancia se ha dado poca importancia a la HTAe, a pesar de que se trata de una entidad no infrecuente con una prevalencia aproximada de un 10% y que además se ha asociado con desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo [12], [13], [14]. El impacto que esta entidad nosológica puede tener sobre el organismo de un individuo en crecimiento y sus consecuencias en la edad adulta son poco conocidas. Tampoco se conocen los factores que predisponen a padecer esta alteración de la PA, lo que hace que sea una entidad infra diagnosticada.

Como introducción al tema origen de la investigación, trataremos algunos conceptos de hemodinámica vascular y la regulación de la PA para continuar posteriormente profundizando en los mecanismos fisiopatológicos de la HTA primaria.

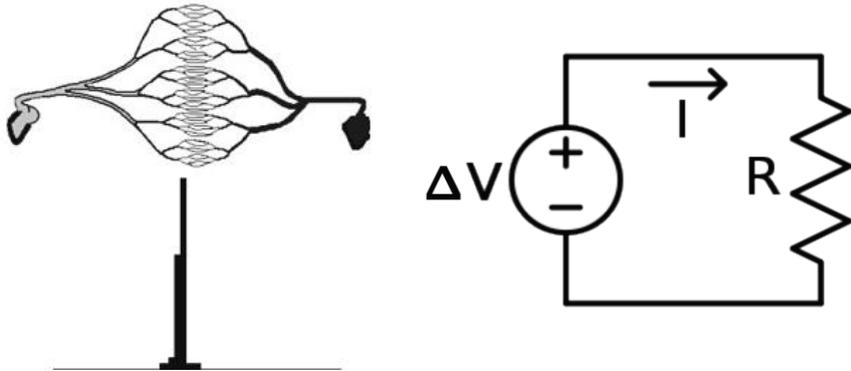
## **1.2.-Hemodinámica vascular y la presión arterial**

### **1.2.1.-Componentes de la presión arterial:**

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

Este sistema hidráulico (el sistema cardiovascular) funciona de forma similar a un sistema eléctrico simple (figura 1). De tal manera que la ley que define la presión arterial deriva directamente de la Ley de Ohm ( $\Delta V=I \cdot R$ ). Así, la diferencia de potencia entre los extremos del circuito ( $\Delta V$ ) representa la diferencia de presión arterial (PA) entre los puntos extremos de la circulación sistémica ( $\Delta PA=PA_1-PA_2$ ). La corriente (I), que atraviesa el sistema sería el Gasto Cardíaco (GC) y la resistencia del circuito (R) representaría a la Resistencia Vascular Periférica (RP).

**Figura 1.** Modelo del sistema vascular



Por lo tanto la fórmula derivada de la Ley de Ohm quedaría como:  
 $\Delta PA = GC * RP$ .

Si consideramos que la presión que ejerce la sangre que retorna al corazón es despreciable, la fórmula quedaría simplificada a:  $PA = GC * RP$ . El GC se calcula multiplicando el Volumen Latido (VL) por la Frecuencia Cardíaca (FC), sustituyendo en la fórmula;  $PA = VL * FC * RP$ .

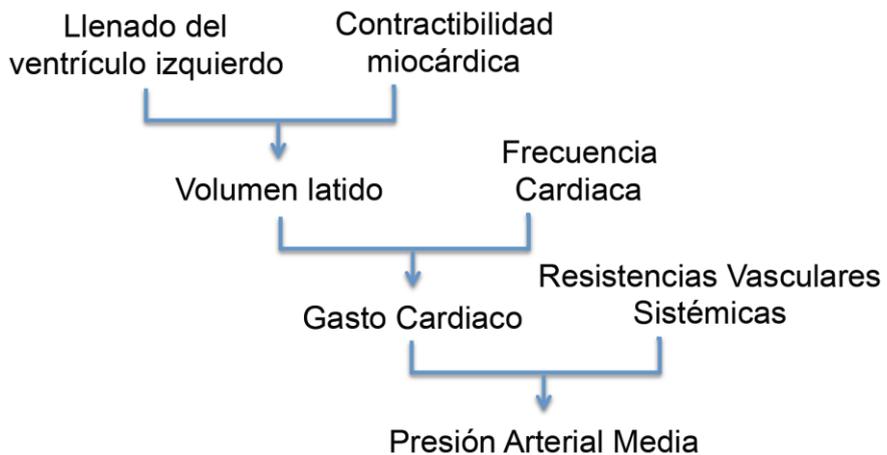
Hasta mediados de los años 80, este era el esquema fisiopatológico más generalizado, de tal manera que el incremento de PA se atribuía básicamente a un aumento de las resistencias periféricas debido a una disminución en el número o en el calibre de las pequeñas arterias y arteriolas. Siguiendo este esquema, la elevación de la presión arterial diastólica (PAD) se consideraba el factor de riesgo más importante, mientras que la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) no se consideraba de relevancia clínica. Como la PAD refleja el grado de resistencia periférica, era la que se intentaba tratar, considerando valores elevados de PAS (hasta 170mmHg), como fisiológicos con el

envejecimiento. El estudio de la HTA desde un punto de vista hemodinámico, cambió totalmente la interpretación de los valores de PA.

Hay que tener en cuenta que la PA tiene dos componentes distintos e independientes, ya que la PA va variando a lo largo de todo el ciclo cardiaco.

-Tiene un componente estático, llamado Presión Arterial Media (PAM), que sería el calculado con la fórmula descrita anteriormente. De esta forma la PAM quedaría definida como;  $PAM = VL * FC * RP$  (figura 2). Como vemos, viene determinada fundamentalmente por las resistencias periféricas, pero también la FC y el Volumen latido.

**Figura 2.-**Factores que definen la Presión Arterial Media.

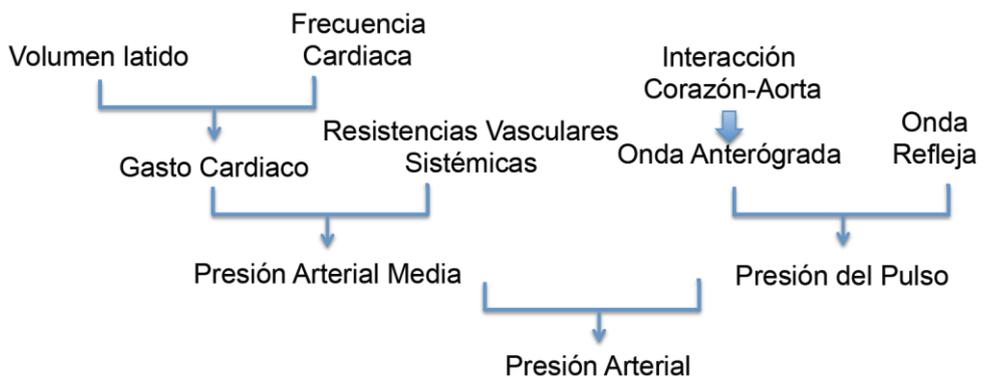


-Tiene una componente pulsátil, llamada Presión del Pulso (PP), que representa la fluctuación de los valores de PA alrededor de la PAM y se define como la diferencia entre la PAS y la PAD ( $PP = PAS - PAD$ ). LA PP viene determinada por: la onda de presión originada por la interacción entre la

contracción del ventrículo izquierdo y las propiedades mecánicas de los grandes vasos, llamada onda anterógrada y que va desde el corazón hacia las arterias, y por las llamadas ondas reflejas. Las ondas reflejas que son las generadas por la onda anterógrada cada vez que pasa por una bifurcación vascular. Parte de esta onda, “rebota” de nuevo hacia el miocardio, formando la onda refleja, que viaja hacia atrás en dirección a la aorta ascendente.

Una manera más integrada de entender la PA y la enfermedad cardiovascular es, por lo tanto, considerar tanto el componente estático (basado en la PAM) como el componente pulsátil (basado en la PAS, PAD y PP) de la misma [15] tal como se recoge en la figura 3.

**Figura 3.-** Componentes de la Presión Arterial



### 1.2.2.- Propiedades mecánicas de las grandes arterias.

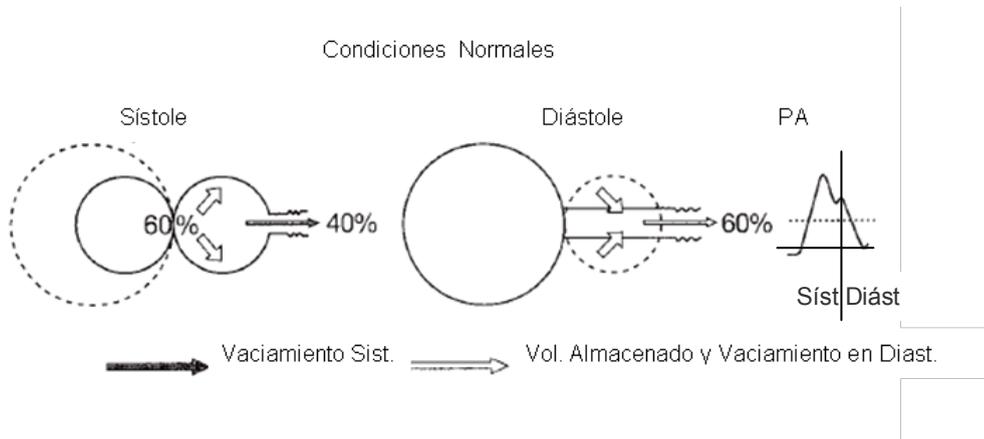
Las grandes arterias tienen un papel fundamental en la regulación de la PA y el flujo periférico. La aorta y las grandes arterias, aparte de la función de transferir la sangre oxigenada (función de “conducción”) desde el corazón a los

tejidos tienen una función de “amortiguación”, al hacer posible controlar el impulso de cada latido debido a sus propiedades visco-elásticas.

Para asegurar un aporte suficiente de sangre en los tejidos periféricos, es necesario mantener un flujo continuo en el sistema arteriolar y capilar. Para mantener este flujo, es necesario mantener en el sistema una presión constante (representada por la PAM) para poder vencer la resistencia ofrecida por la viscosidad de la sangre y la fricción. Como hemos visto, para un determinado gasto cardíaco, la PA vendrá determinada por la resistencia ofrecida por la sección del conjunto de arteriolas y capilares. Por lo tanto, desde un punto de vista hemodinámico, la función de “conducción” de las grandes arterias viene determinada por la PAM, el flujo sanguíneo y la relación entre ellos.

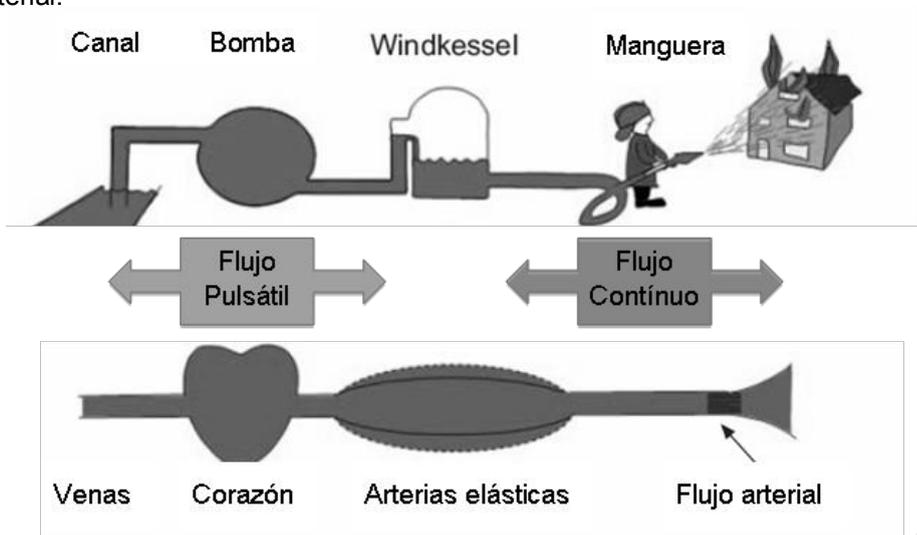
Pero en cada ciclo cardíaco se alterna entre una fase de contracción ventricular en la cual una determinada cantidad de sangre es fuertemente impulsada dentro del sistema arterial (sístole), y una fase de relajación (diástole), cuando se produce el relleno ventricular. La función de “amortiguación” de las grandes arterias consiste en transformar el flujo de sangre pulsátil que sale del ventrículo izquierdo en un flujo continuo a nivel de los tejidos (figura 4). Cuando las propiedades viscoelásticas de la aorta y las grandes arterias están intactas, sólo una pequeña parte del volumen latido (40%) se envía directamente a la periferia, el resto (60%) queda almacenado en el elástico sistema de las grandes arterias.

**Figura 4.-** Función de amortiguación de las grandes arterias en condiciones normales. PA: presión arterial (Modificado de London and Guerin, 1999)



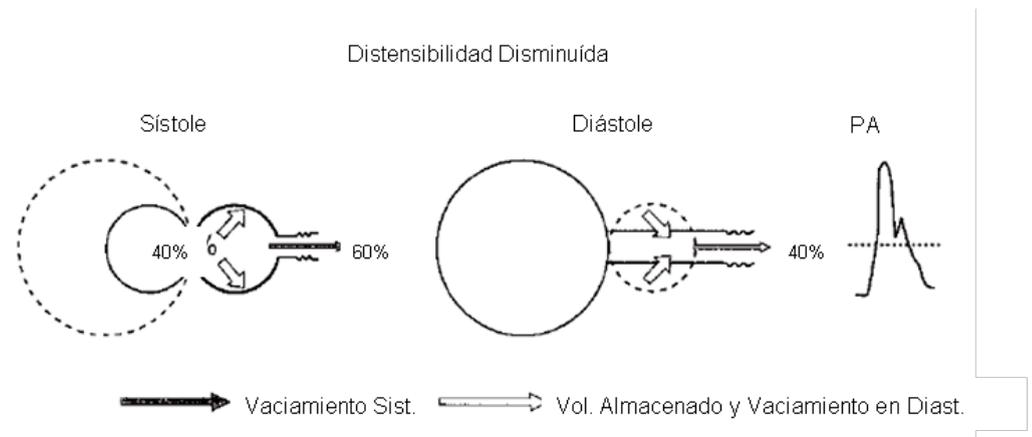
En la diástole, tras el cierre de la válvula aórtica, la aorta, que se había llenado de sangre como un globo durante la sístole, tiende a recuperar su tamaño basal, haciendo que la sangre almacenada avance en el sistema hacia la periferia. De esta manera, la aorta se comporta como una bomba durante la diástole. Esto es similar a lo que ocurre en el llamado efecto Windkessel, utilizado en las bombas de agua (figura 5).

**Figura 5.** Efecto Windkessel en grandes vasos y amortiguación de la presión arterial.



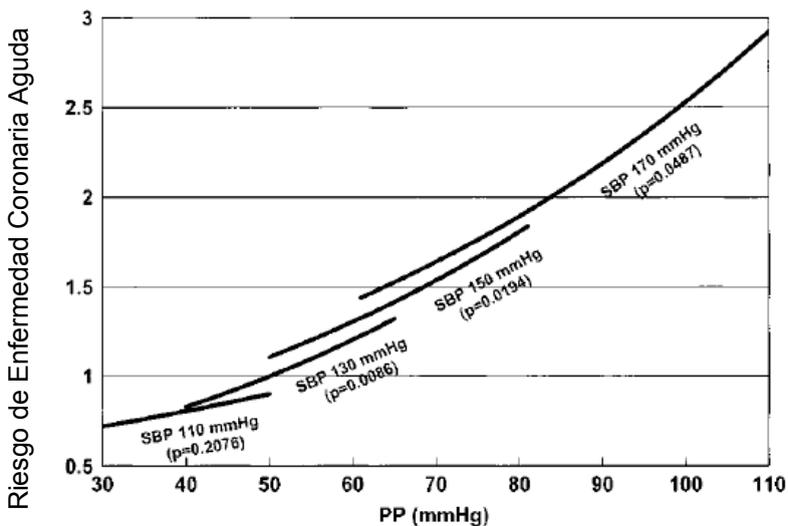
Las propiedades viscoelásticas de los grandes vasos dependen de la proporción de los distintos componentes de la pared arterial que fundamentalmente son la elastina, el colágeno y el músculo liso. Cuanto mayor es la proporción de elastina frente a la de colágeno, mayor es su elasticidad. Condiciones tales como el envejecimiento, la HTA, la inflamación y las alteraciones metabólicas afectan a las propiedades anatómicas, estructurales y funcionales de los grandes vasos, degradando sus propiedades mecánicas. Esto puede hacer que la pared vascular pierda parte de su elasticidad, aumentando su rigidez. Además, favorece que disminuya la capacidad de almacenamiento de sangre de estos vasos durante la sístole y por lo tanto, se propulse directamente hacia la periferia del sistema vascular la mayor parte de ella (60%), reduciéndose el efecto de propulsión de la aorta durante la diástole (40%) (figura 6).

**Figura 6.-** Función de amortiguación de las grandes arterias con disminución de la distensibilidad. PA: presión arterial (Modificado de London and Guerin, 1999)



Este fenómeno tiene 3 consecuencias importantes que son: el aumento de la PAS, la disminución de la PAD y por lo tanto el aumento de la PP. En contra de lo que se creía en los años 70-80, una serie de publicaciones, [16], [17], incluyendo una derivada del estudio Frammingham demostró que, para adultos mayores de 50 años, el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, aumenta progresivamente con el incremento de la presión del pulso (figura 7) . Por ello la importancia del control de la PAS. Incluso en aquellos pacientes con PAS elevada, podría disminuir el riesgo cardiovascular el tener una PAD también elevada, con el fin de que la PP no fuera tan alta.

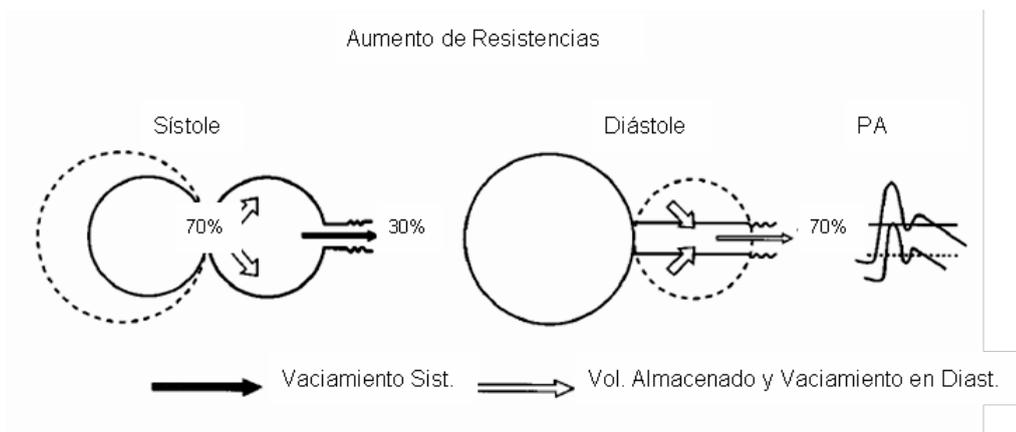
**Figura 7.-**Importancia de la presión arterial sistólica y de la presión del pulso en la prevalencia de eventos coronarios agudos (modificado de Estudio Frammingham, Franklin et al. Circulation, 1999)



De estos hallazgos, podría deducirse que el riesgo de enfermedad coronaria está más relacionado con el stress producido por el componente pulsátil exagerado que por la elevación del componente estático de la PA. Para un mismo valor de PAS, el riesgo de enfermedad coronaria aumenta al aumentar la PP.

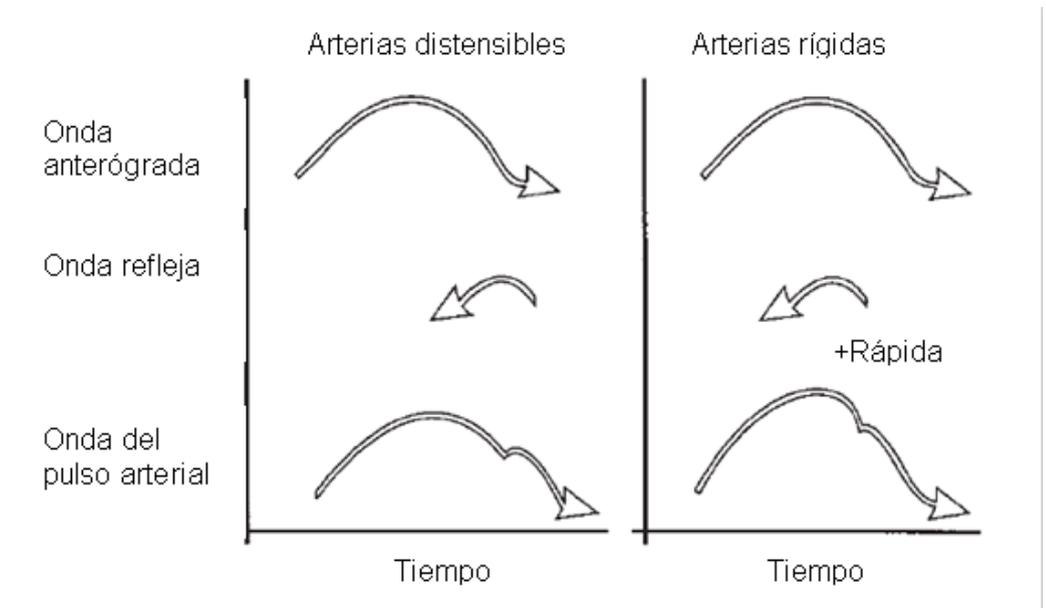
En cambio, el aumento de las resistencias periféricas debido por ejemplo a la vasoconstricción o a la disminución del número de los vasos, dificulta el vaciamiento del ventrículo izquierdo durante la sístole (30%), una mayor cantidad de sangre es almacenada en las grandes arterias y aumenta el vaciamiento durante la diástole (70%) produciendo un aumento de la PAM a costa de un aumento tanto de la PAS como de la PAD (figura 8).

**Figura 8.-** Función de amortiguación de las grandes arterias con aumento de las resistencias periféricas. PA: presión arterial (Modificado de London and Guerin, 1999)



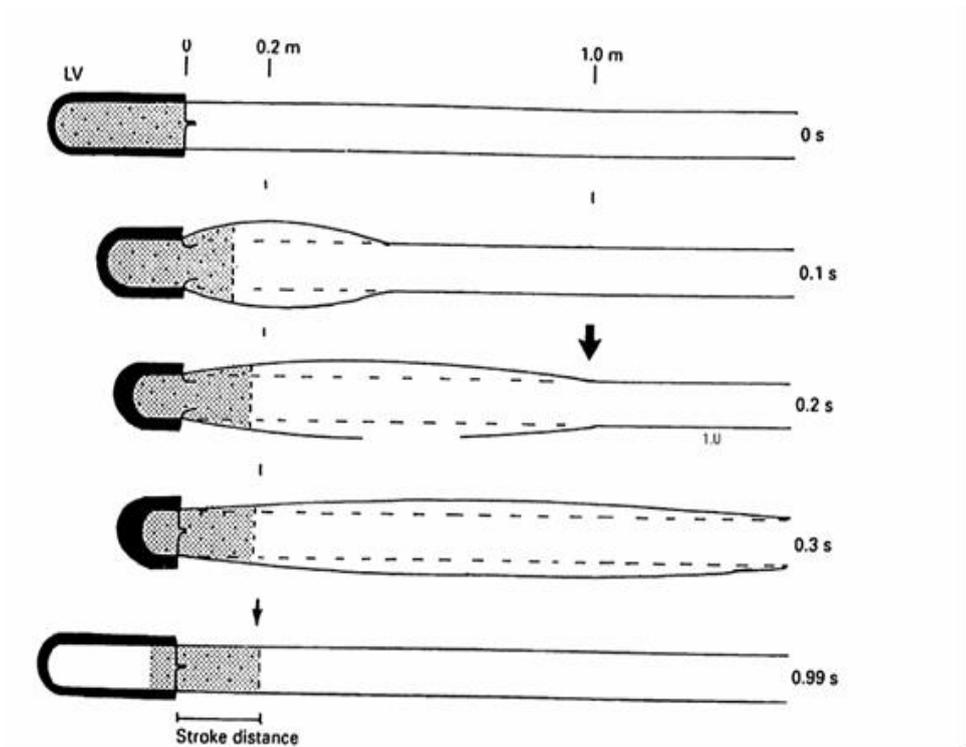
Las propiedades mecánicas de la pared arterial también son responsables del otro determinante del componente pulsátil de la PA, que es la propagación y rebote de las ondas de presión a lo largo de las arterias. El aumento de la rigidez de la pared arterial, aumenta la velocidad con la que se propaga la onda del pulso lo que favorece un retorno temprano de las ondas reflejas. Esto quiere decir que las ondas reflejas pueden alcanzar la raíz aórtica durante la fase de sístole en vez de en la diástole, lo que favorecería un incremento del valor de la PAS (figura 9).

**Figura 9.-**Efecto de la distensibilidad arterial en la onda refleja y su efecto sobre la onda anterógrada (Modificado de London and Guerin, 1999)



La medición de la velocidad de la onda del pulso (VOP), es la manera más sencilla para determinar el grado de rigidez de un segmento arterial específico, no invasivo, reproducible y apoyado por abundante literatura científica. La onda del pulso, se trasmite a través de los vasos arteriales, y su velocidad esta inversamente relacionada con las propiedades viscoelásticas de la pared, a menor elasticidad, mayor velocidad. Hay que tener en cuenta que la velocidad de la onda del pulso no es lo mismo que la velocidad del flujo sanguíneo. La velocidad del flujo cambia a lo largo del ciclo cardiaco y es del orden de centímetros/segundo. La VOP es mucho mayor, del orden de metros/segundo (en un rango entre 4 a 30 m/s). Sería más claro referirse a la VOP como la “Velocidad de la Transmisión de la Onda del Pulso”, concepto similar al de la transmisión de las ondas vibratorias cuando se tira de la cuerda de una guitarra (figura 10).

**Figura 10.-** Representación esquemática de la transmisión de la onda del pulso a través de la aorta (modificado de London & Pannier, 2010)



La flecha negra gruesa representa la “cabeza” de la onda del pulso. El área punteada representa el desplazamiento local de la sangre. La onda del pulso recorre el árbol vascular en 0,3 seg, mientras que la sangre impulsada por el ventrículo izquierdo se desplaza 20 cm por latido (flecha negra estrecha).

Esta diferencia en la velocidad de propagación es fisiológicamente ventajosa para el ventrículo izquierdo (VI) y el flujo arterial [18]. Cuando el VI comienza a empujar la sangre no compresible, se enfrenta ante una columna de sangre ocupando la aorta y el árbol arterial. Durante los primeros milisegundos, la sangre impulsada ha de encontrar espacio, y éste se encuentra en parte distendiendo la aorta proximal y empujando la columna de sangre hacia adelante. Este proceso ha de repetirse por cada segmento de la aorta en cada latido. Si sólo existiese la fuerza de propulsión del corazón para mover la columna de sangre, sería necesario un enorme gasto energético por parte del miocardio. Pero existen otros mecanismos que apoyan esta función. Al mismo tiempo que la sangre entra en la aorta, la presión de la aorta proximal, comienza a subir, creando un pequeño gradiente de presión local, con presiones más elevadas en la parte proximal que en la distal. Este gradiente de presión se va desplazando hacia los segmentos distales a gran velocidad (VOP metros/segundo), desplazando a la sangre segmento a segmento. Como la velocidad de la onda del pulso va aumentando en la aorta hacia las arterias periféricas (fenómeno de amplificación), se va a producir un “efecto shunt” a lo largo del árbol arterial que producirá el movimiento rápido de la columna de sangre hacia adelante. Todo esto ocurre durante el tiempo de eyección, y el descenso de la columna de sangre, libera el espacio necesario para el siguiente volumen latido.

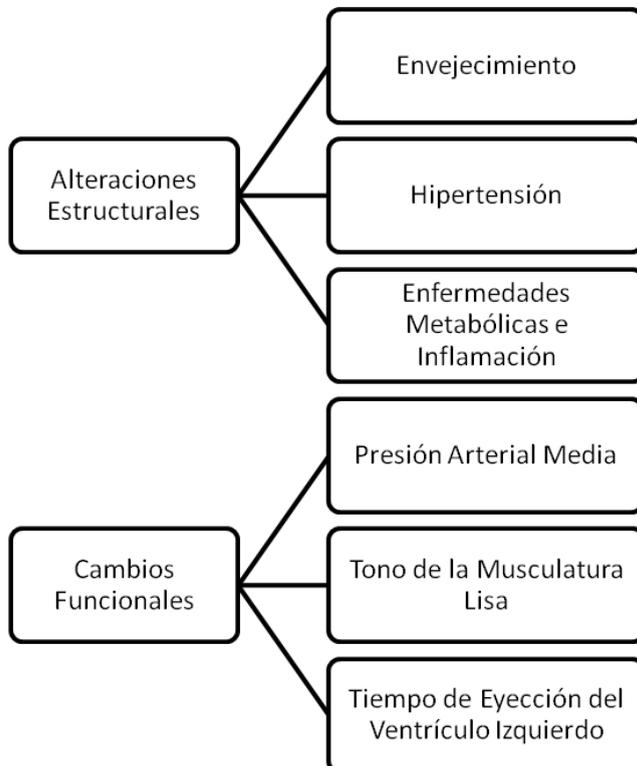
Así el valor de la VOP está condicionado fundamentalmente por las características estructurales de la pared vascular y muy poco condicionada por el nivel de PA detectado en cada momento, excepto en pacientes jóvenes, en los que puede estar condicionado a alteraciones funcionales, como entre otras, el

aumento del tono vascular debido a la activación simpática, que podría afectar a la elasticidad del mismo, variando la VOP.

### 1.2.3.- Factores que aumentan la rigidez arterial

El envejecimiento y la HTA son los dos responsables principales de la rigidez arterial, sin embargo, factores genéticos y ambientales pueden acelerar este proceso. Los factores que pueden alterar la elasticidad arterial, pueden dividirse en factores estructurales y funcionales (figura 11).

**Figura 11.-** Factores estructurales y funcionales que afectan a la elasticidad vascular.



### **1.2.3.1.-Factores estructurales.**

-Envejecimiento: el envejecimiento produce un aumento generalizado de la rigidez de la pared vascular por alteraciones estructurales debido a un aumento de la actividad de la elastasa y una reducción de la síntesis de elastina. Esto produce unas fibras de elastina débiles que se rompen fácilmente, con una disminución del cociente elastina/colágeno. Se ha calculado que entre los 20 y los 80 años, el porcentaje de elastina en la raíz aórtica pasa de un 32 a un 20%, mientras que el porcentaje de colágeno se incrementa de un 21 a un 32% [19]. La pérdida de elasticidad, se compensa parcialmente con la dilatación de las arterias. La principal manifestación de estos cambios es, como ya hemos explicado, la elevación de la PAS y la PP, el aumento de la VOP a nivel aórtico y la desaparición de la amplificación de la presión entre la aorta y las arterias periféricas, debido al retorno precoz de la onda refleja [18].

-Hipertensión: con la HTA, en la pared arterial se incrementa la biosíntesis de fibras de colágeno con el fin de poder afrontar el aumento de presión existente en la luz vascular, produciéndose una alteración en el ratio de elastina/colágeno. Una situación de HTA mantenida va a producir alteraciones estructurales en la pared del vaso que persisten en el tiempo y que sólo tras años de tratamiento farmacológico eficaz se podría mejorar la elasticidad vascular. Este proceso puede ir acompañado también por alteraciones funcionales, como hipertonía de la musculatura lisa y el fenómeno de “remodelado” de la pared arterial, con hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas y alteraciones en la función endotelial. Este fenómeno de remodelado se produce principalmente a nivel de las arteriolas (punto de mayor resistencia el árbol vascular y origen de la onda de retorno) e implica un aumento del ratio entre la pared vascular/luz

vascular. Esto producirá un aumento generalizado de las resistencias vasculares y un aumento de la velocidad de la onda de retorno [20].

Por lo tanto, la degradación de la elastina y el aumento del diámetro arterial son los dos cambios más relacionados con el envejecimiento mientras que, la hipertrofia de la muscular y la acumulación de fibras de colágeno son las principales alteraciones producidas por la HTA y se atribuyen a un estrés mecánico aumentado y/o a la actividad aumentada de factores tróficos [18]. A parte de estas diferencias, los cambios estructurales debidos a la edad, son acelerados de forma notable en la presencia de HTA.

-Enfermedades metabólicas: alteraciones estructurales vasculares han sido descritas en enfermedades y procesos tales como diabetes mellitus, fallo renal, fallo hepático, alteraciones en el metabolismo del calcio, estrés oxidativo, procesos de inflamación crónica subclínica, hiperuricemia. Estos procesos pueden producir aumento del estrés oxidativo, inflamación de la pared arterial y aparición de calcificaciones. La inflamación produce tanto aumento de la rigidez arterial como disfunción endotelial.

No se han encontrado en los distintos estudios realizados cambios en la rigidez de la pared arterial relacionados con el género, excepto durante el periodo de la adolescencia, donde algunos estudios han encontrado diferencias.

También hay que reseñar que el fenómeno de la rigidez arterial es independiente al de la arterioesclerosis, aunque los dos procesos puedan coexistir, debido a que se deben a factores de riesgo similares (envejecimiento, diabetes e hipertensión). Es cierto que la arterioesclerosis generalizada con calcificaciones extensas, puede provocar una cierta rigidez arterial, pero el

concepto de arterioesclerosis (fenómeno de trombosis arterial de componente fundamentalmente intraluminal) debe de diferenciarse del de rigidez arterial.

### **1.2.3.2.-Factores funcionales.**

El papel de los factores funcionales es más complejo, y los cambios que producen son transitorios. Podemos distinguir principalmente tres factores funcionales que pueden producir cambios temporales en la distensibilidad vascular:

-Los valores de Presión Arterial Media, que pueden afectar parcialmente a la VOP.

-El tono de las células musculares lisas de la pared arterial, en relación con la actividad adrenérgica.

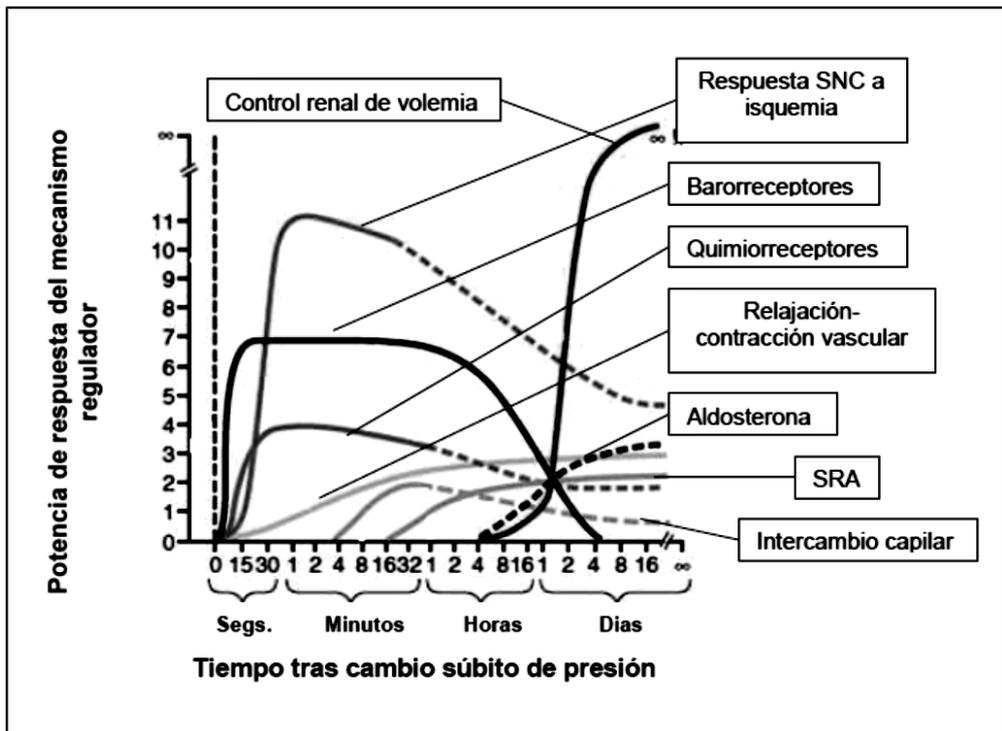
-La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el cual podemos valorar estudiando el Tiempo de Eyección del Ventrículo Izquierdo (TEVI). Un TEVI reducido implica un aumento de la VOP, mientras que la FC, por sí sola no afecta a la VOP [21]

### **1.3.-Regulación de la presión arterial.**

Sobre todos estos determinantes directos descritos, intervienen los denominados determinantes indirectos tales como: la actividad nerviosa central y periférica autonómica, la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y hormonas locales como las prostaglandinas, quininas, factor natriurético atrial y otros péptidos. Además, el endotelio tiene una importante participación en la regulación de vasoconstricción

(VC) y vasodilatación (VD) arterial. Muchos de estos factores están interrelacionados en circuitos de autorregulación consiguiendo mantener la PA en unos límites estrechos. Según el momento en el que actúa cada uno de estos agentes en la regulación de la presión arterial, podemos dividirlos en (figura 12):

**Figura 12.-**Momento de actuación y potencia de los distintos mecanismos de regulación de las Presión Arterial



### **1.3.1.-Sistemas de regulación inmediata (actuación en segundos o minutos).**

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA), especialmente el sistema simpático (SNS), juega un papel importante en el control circulatorio por medio de tres mecanismos. Primero (1) el mecanismo reflejo, que responde a barorreceptores aórticos y carotídeos. Por otro lado (2) el mecanismo de respuesta del SNC a la isquemia y por último (3) el mecanismo de quimiorreceptores. Cuando se produce una situación de hipotensión, como por ejemplo el que se produce tras una hemorragia importante, se desencadena la actuación nerviosa combinado estos tres mecanismos. A través del mecanismo reflejo se produce vasoconstricción venosa y se favorece el llenado del ventrículo derecho. A través del mecanismo de respuesta del SNC a la isquemia, se aumenta la FC y la contractibilidad miocárdica favoreciendo el vaciado ventricular y por último, el mecanismo de los quimiorreceptores produce vasoconstricción arteriolar para impedir la salida del flujo sanguíneo del lecho arterial. Todo esto ocurre casi de forma instantánea con el fin de recuperar los valores de PA compatibles con la supervivencia. Por otro lado, si se produce un aumento rápido de la PA, como el resultante de una sobrecarga de volumen, estos mismos sistemas de control actúan, pero en el sentido contrario, llevando a los valores de PA a la normalidad [22]. No se conoce el mecanismo, pero hay evidencia de que los barorreceptores no responden adecuadamente en algunos casos de pacientes con HTA.

También existen fibras nerviosas simpáticas inervando el miocardio. La estimulación simpática, produce un aumento del cronotropismo e inotropismo cardíaco como respuesta a la disminución de la PA.

El sistema parasimpático, también realiza una función, aunque menor, en el control de la PA, fundamentalmente a nivel del corazón. Existen fibras parasimpáticas en el nervio vago que inervan el corazón, produciendo un efecto bradicardizante e inotrópico negativo.

Las investigaciones realizadas en los últimos años, demuestran una mayor importancia del SNA en la regulación de la PA, pero no sólo a corto, sino también en la regulación a largo plazo [23]. Estudios experimentales han demostrado que la activación simpática puede producir incrementos de PA sostenidos por distintos mecanismos [24], [25]. Actualmente se están desarrollando tratamientos antihipertensivos no farmacológicos dirigidos a modular en SNS incluyendo la denervación renal y la terapia de activación de los barorreceptores, lo que resalta la importancia clínica de la modulación autonómica de la PA [26]. Evidencia indirecta y directa reciente, sugiere que la actividad simpática y la función vascular, ambos factores clave en el desarrollo y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular y los eventos cardiovasculares, podrían estar relacionados complejamente [27], [28]. Incluso el SNS podría modular directamente las propiedades funcionales y mecánicas de las grandes arterias. Esto lo sugiere la evidencia de que marcadores de la función vascular están inversamente relacionados con medidas de la descarga simpática [29] y esto está en línea con los hallazgos en los que se relaciona la disfunción endotelial y las maniobras de excitación simpática [30]. Además, la activación adrenérgica crónica está presente en varias enfermedades cardiovasculares, lo que podría representar un fenómeno de mala adaptación que podría inducir cambios crónicos.

### **1.3.2.-Sistemas de regulación a medio plazo (minutos u horas).**

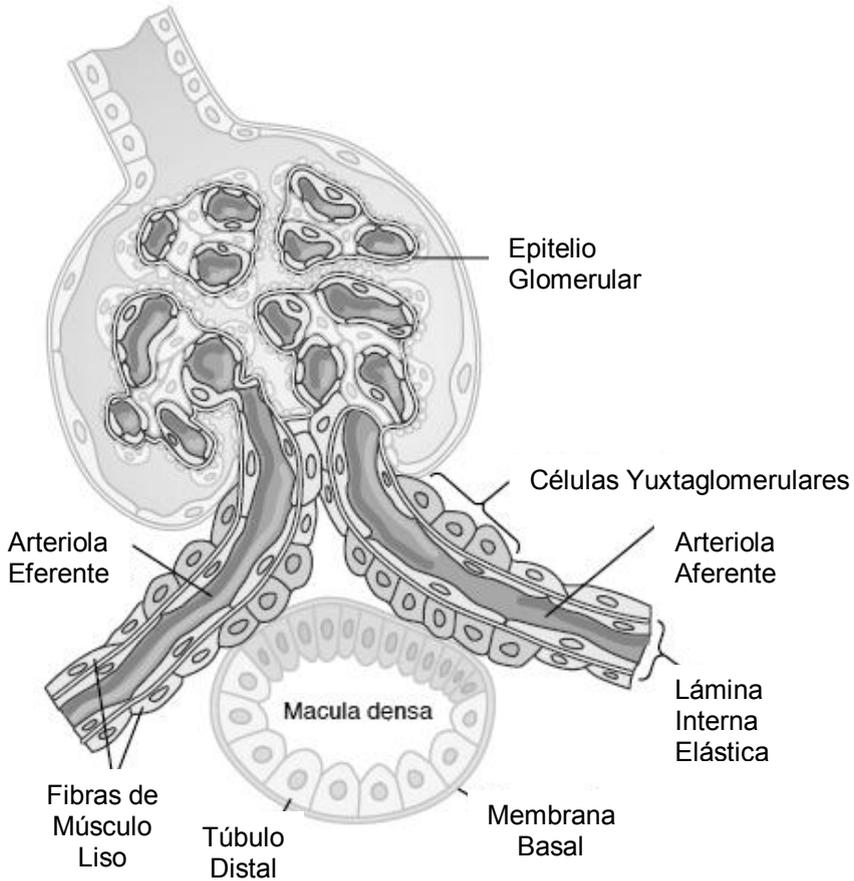
Otros mecanismos de control de la PA muestran respuestas significativas sólo tras unos minutos de que se produzca el cambio de presión. Contamos con tres mecanismos dentro de este grupo: (1) el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), (2) el mecanismo de relajación-contracción vascular y (3) el paso de líquidos a través de la pared capilar entre los compartimentos intravascular e intersticial.

1.- El SRAA participa en la regulación del balance hidroelectrolítico, volumen plasmático y resistencias periféricas y se encuentra en la patogénesis de la HTA.

El SRAA se activa en condiciones en que se reduce el líquido extracelular como el descenso del sodio, la disminución de volemia, el aumento de actividad simpática y la disminución de la PA [31].

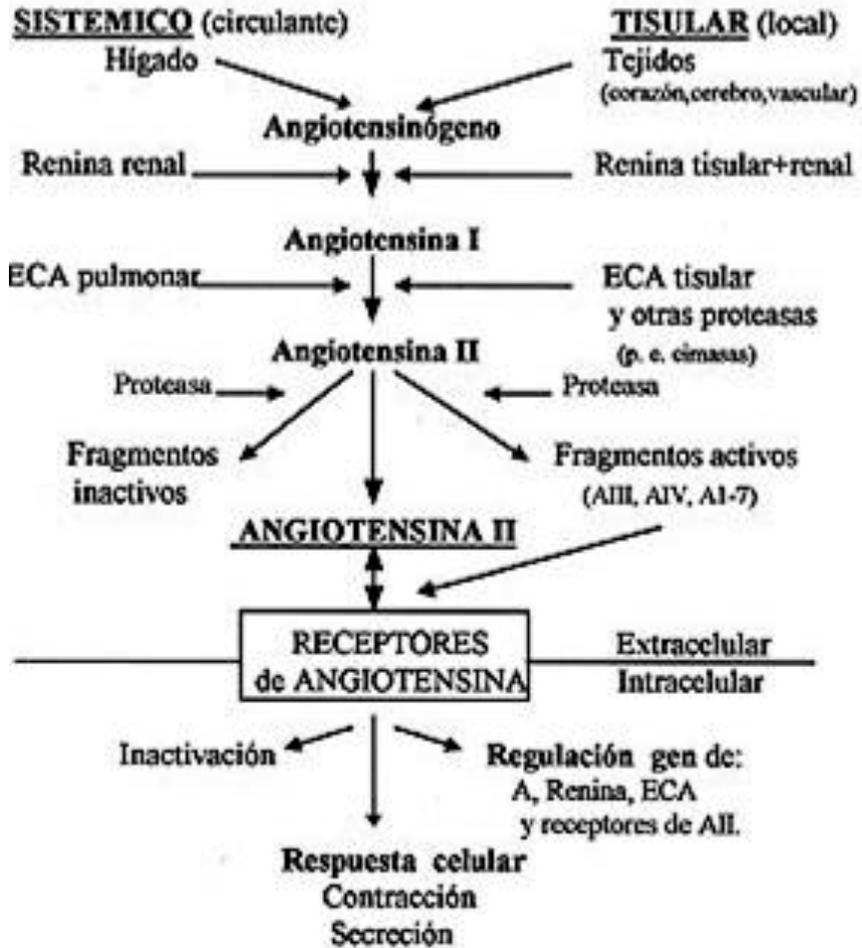
En cuanto a la renina, las células del aparato yuxtaglomerular (figura 13) responden aumentando o disminuyendo su liberación como respuesta a la disminución o elevación de la PA respectivamente. Esto lo hace teniendo en cuenta mecanismos como el tono de la arteriola aferente, la activación de terminaciones nerviosas propias, los niveles de catecolaminas circulantes o según fluctuaciones de iones como el sodio, cloro y calcio. La estimulación  $\beta$ -adrenérgica, la paratormona y glucagón estimulan la liberación de renina y la AGII, el factor natriurético atrial y la somatostatina, la inhiben [32].

**Figura 13.-** Aparato Yuxtaglomerular.



La renina, sintetizada como proenzima en el aparato yuxtaglomerular del riñón, interacciona en la circulación periférica con el angiotensinógeno, producido en el hígado, para formar la angiotensina I (AGI). La AGI es transformada en Angiotensina II (AGII) por la acción de la enzima convertora de AGI (ECA) producida por el endotelio, fundamentalmente en el lecho pulmonar. La formación de AGII estaría regulada por la renina, angiotensinógeno y ECA. Por contra, la AGII inhibiría la renina (retroregulación). Los receptores de AGII tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) modularían el efecto neto del sistema renina-angiotensina (SRA) (figura 14).

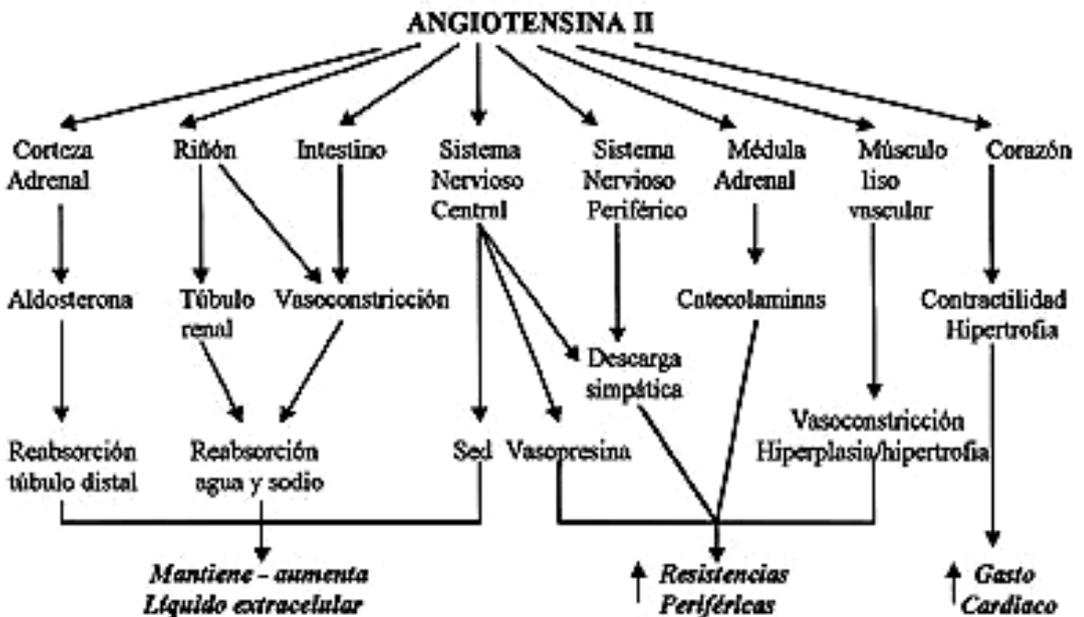
**Figura 14.-**Sistema renina-angiotensina sistémico y tisular.



(A: angiotensinógeno, AII: Angiotensina II, ECA: Enzima convertora de la angiotensina).

La AGII interviene en la PA actuando en diferentes órganos (figura 15) [33]. Por un lado, es un potente vasoconstrictor y el principal controlador de la síntesis y liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. A nivel renal actúa sobre las arteriolas y directamente en el túbulo produciendo reabsorción de sodio y en el aparato yuxtaglomerular inhibiendo la renina. Estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en las terminaciones simpáticas. En el sistema nervioso central aumenta la secreción de vasopresina y otras hormonas hipofisarias, la actividad simpática, la sed y el apetito.

**Figura 15.-** Mecanismos de acción de la Angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial.



El SRA tiene un componente sistémico (circulante) y otro tisular (local) (figura 15) [34]. Esto significa que los diferentes componentes del SRA pueden sintetizarse a nivel local, interaccionando con el sistémico. La AGII tisular, se produce por la existencia y acción de uno o más componentes del SRA en diferentes órganos. Las múltiples acciones de la AGII conducen a minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal y mantener la PA a largo plazo. La AGII ejerce efecto proliferativo y lesivo vascular a través de su interacción con factores de crecimiento [34] como el factor de crecimiento fibroblástico-bFGF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas-PDGF.

La AGII es también uno de los estimulantes más potentes de la secreción de Aldosterona por las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, cuando se produce la activación del SRA, la secreción de aldosterona aumenta. Una de las funciones más importantes de esta hormona, es producir un aumento en la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Este incremento del sodio producirá un aumento en la retención de agua, aumentando el volumen extracelular y por lo tanto la PA a medio-largo plazo. Sin embargo, estudios han demostrado que el efecto hipertensor de la AGII sobre el riñón, puede ser hasta tres veces más potente que el ejercido indirectamente a través de la aldosterona [22].

Una forma de medir el grado de activación SRAA es determinando la Actividad de Renina Plasmática (ARP). Este es el parámetro que cuantifica en el plasma incubado del paciente, los niveles de AGI generados, que serán proporcionales a la cantidad de renina presente. La activación del SRAA es variable en los pacientes hipertensos, y sigue una distribución casi normal. Cabría esperar, en concordancia con la mayor presión de perfusión en las células yuxtglomerulares, una inhibición de la liberación de la renina, y por

tanto, bajos niveles de actividad de renina plasmática. Sin embargo sólo un 30% de los pacientes con hipertensión esencial tiene niveles bajos de renina [35], un 60% los tiene normales y un 10% elevados. Se han propuesto varios mecanismos por los que estos niveles inapropiadamente «normales» o incluso altos de ARP podrían participar en la patogenia de la enfermedad:

- Heterogeneidad de las nefronas con una población de nefronas isquémicas que contribuyen al exceso de renina [36].
- Aumento de la estimulación simpática [37].
- Falta de regulación [38]: regulación deficiente a nivel de la retroalimentación del SRAA en el riñón y en las glándulas suprarrenales, debido a la existencia de un nivel más bien fijo de AGII tisular que, en el tejido suprarrenal no aumenta la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio, y en la circulación renal no permite el aumento del flujo sanguíneo ante una carga de sodio.

La ARP en un determinado paciente con hipertensión esencial, permitiría identificar la contribución relativa de la vasoconstricción –resistencia periférica– (renina elevada) y de la expansión de volumen hídrico corporal (renina baja).

Existe una prevalencia dos veces mayor de ARP baja en la población de raza negra. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la hipertensión primaria con renina baja como la expansión de volumen por exceso de mineralocorticoides, aumento de 18-hidroxiesteroides, altos niveles de cortisol, mutación en el canal epitelial del  $\text{Na}^+$ , ( $\text{CE Na}^+$ ), con mayor actividad de los mismos. En algunos estudios responden mejor a los diuréticos, sin embargo, la edad y la raza predijeron mejor la respuesta a diversos fármacos.

2.- Mecanismo de relajación-contracción vascular. Otro mecanismo de control a medio plazo es el de relajación-contracción de los vasos. Este mecanismo se

puede explicar con un ejemplo: cuando la presión intravascular se vuelve muy alta, los vasos se distienden y se mantienen estirados durante minutos u horas; como resultado, la presión en los vasos va volviendo a la normalidad. Esta capacidad de distensión de los vasos, sirve como un “modulador de presión” a medio plazo.

3.- Mecanismo de Intercambio capilar de fluidos. Este mecanismo quiere decir que, cuando la PA cae mucho, los fluidos son absorbidos a través de las membranas capilares de los tejidos a la circulación, incrementando el volumen intravascular e incrementando la PA. De forma contraria, en caso que la PA se eleve mucho, pasarían fluidos de la circulación a los tejidos, reduciendo el volumen sanguíneo y así las presiones de la circulación.

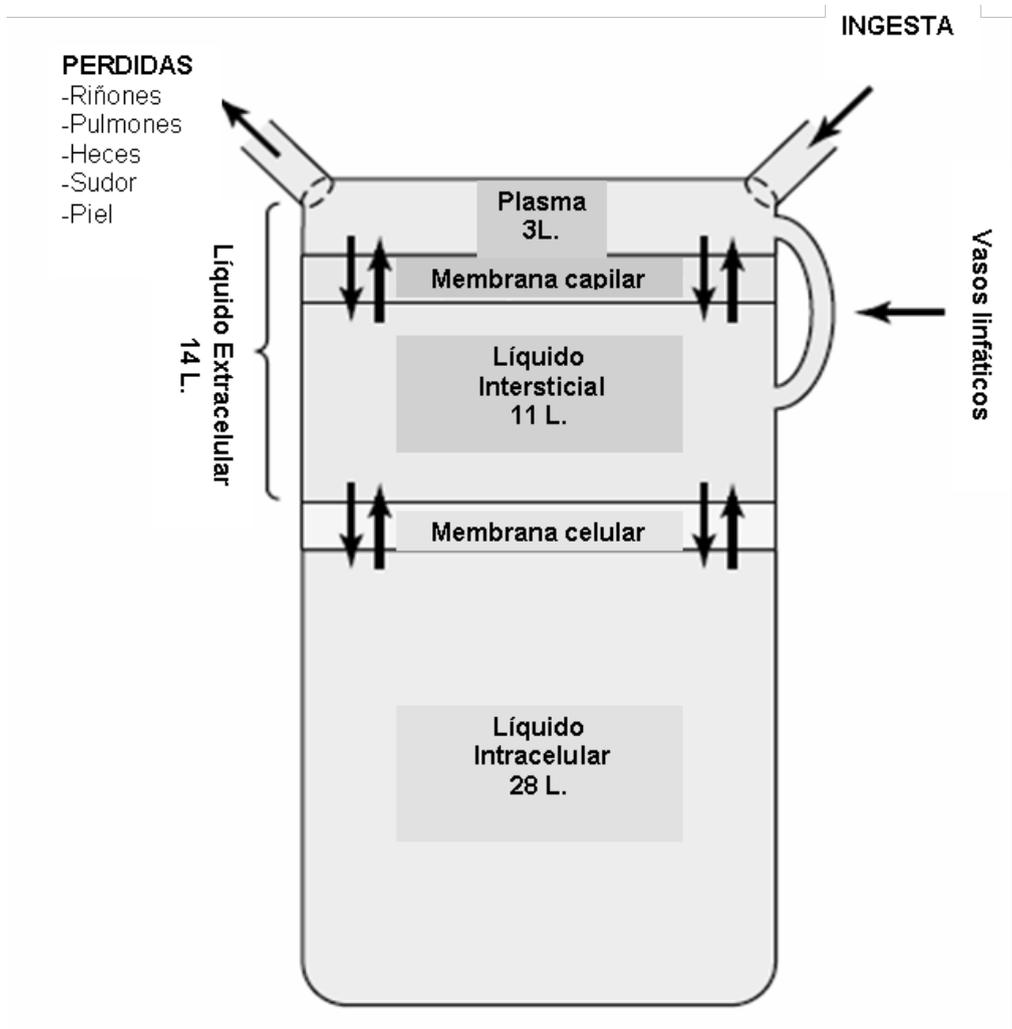
Estos tres mecanismos de medio plazo, realizan su función en un periodo que varía entre unos treinta minutos a varias horas. En este periodo de tiempo, los mecanismos nerviosos generalmente van perdiendo eficacia, lo que explica la importancia de estos mecanismos de control de la PA a medio plazo (figura 12)

### **1.3.3.-Sistemas de regulación a largo plazo (días, meses).**

Los mecanismos que regulan la PA a largo plazo están relacionados con la regulación de sodio y líquido extracelular [33]. El líquido extracelular está compartimentado en líquido intersticial y volumen plasmático, separados por el endotelio a través del cual se intercambian nutrientes, gases, electrolitos y agua (figura 16) [22]. El líquido extracelular, particularmente el componente plasmático, juega un importante papel hemodinámico. El lado venoso de la circulación contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y la capacidad de los reservorios venosos determina el gasto cardiaco (GC). El balance de sodio está

determinado tanto por la ingesta como por la capacidad de excreción renal. Con balance de sodio negativo, el volumen plasmático y el líquido extracelular caen y a la inversa.

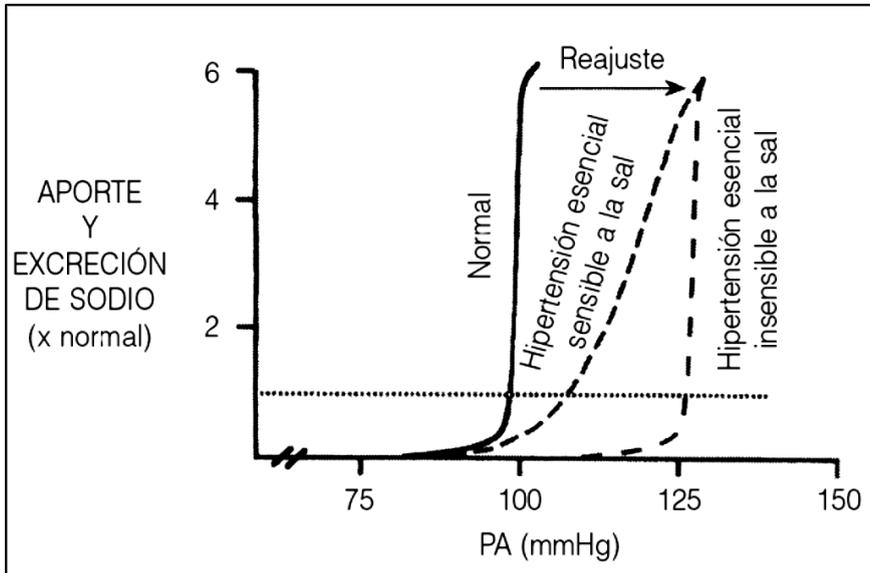
**Figura 16.-** Composición y distribución de los líquidos corporales (modificado de Guyton AC, 2006)



El riñón juega un papel importante en la regulación de la PA y del balance hidroelectrolítico. Reacciona a los cambios de PA con aumento de las resistencias vasculares renales y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona-SRAA-) o con excreción de sodio (fenómeno presión-natriuresis) según la PA baje o se eleve respectivamente. Este mecanismo permitiría la regulación total de la presión arterial, pero son necesarias varias horas para que estos efectos se noten sobre los valores de PA. Por ello es necesario combinarlos con los mecanismos a corto y medio plazo, previamente descritos (figura 12).

Guyton a principios de la década de los 70 estableció la existencia de diferencias en la relación de la PA y excreción urinaria de sodio, la denominada curva de presión-natriuresis entre los normotensos y los hipertensos [39]. En los normotensos el incremento de la PA lleva a un incremento de la excreción urinaria de sodio ( $\text{Na}^+$ ) (fenómeno presión-natriuresis, que permite la normalización de la PA). En los hipertensos se produce un reajuste de la curva con desplazamiento de la misma hacia la derecha [40] , de forma que para excretar la misma cantidad de sodio se precisarán valores más elevados de PA (figura 17).

**Figura 17.-** Curva presión-natriuresis.



Modificado de «Hipertensión clínica». Norman M. Kaplan. Hipertensión primaria: Patogenia. p. 73. Edición en español: Copyright 2003 Waverly Hispánica S.A./S.L.

Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o disminución de la pendiente, según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al  $\text{Na}^+$ . Una desviación hacia la derecha (no sensible al  $\text{Na}^+$ ) obedece a la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, como ocurre en la hipertensión renovascular e HTA esencial. Un aplanamiento de la pendiente (sensible al  $\text{Na}^+$ ) se debe a disminución de ultrafiltración glomerular o al aumento de la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$ , como ocurre en hipertensión en individuos de raza negra, glomerulonefritis, hiperaldosteronismo primario y diabetes.

Hay que recordar que muchos factores pueden afectar este mecanismo de regulación renal de los fluidos corporales. Uno de ellos es el efecto de la aldosterona. Una disminución de la presión arterial, lleva a un incremento de la secreción de aldosterona que será la responsable de la modulación de la PA a través de los mecanismos renales en las siguientes horas y días. A su vez la secreción de aldosterona está regulada por el SRA. Cuando este mecanismo funciona correctamente, la PA puede verse sólo alterada en unos pocos mmHg a pesar de ingesta de  $\text{Na}^+$  muy dispares de un día a otro. Sin embargo, cuando el SRAA falla, la PA es muy sal-dependiente

En resumen, el control de la PA se inicia con las medidas “salvavidas” de los mecanismos nerviosos de control rápido, luego continúa con los potentes mecanismos “sostenedores” a medio plazo y finalmente se estabiliza gracias a los mecanismos a largo plazo basados en la función de control renal de los fluidos.

## **1.4.- Hipertensión arterial en niños y adolescentes.**

### **1.4.1.-Particularidades de la presión arterial en niños y adolescentes.**

Una de las peculiaridades más importantes de la PA en la infancia es que es un parámetro variable con una amplia distribución de los valores de PA que aumenta progresivamente en relación al crecimiento y desarrollo corporal a lo largo de los años, comportamiento que además difiere según el sexo. Por este motivo los valores de normalidad tienen que considerar conjuntamente la edad, sexo y tamaño corporal.

En condiciones fisiológicas, durante el primer mes de vida la PA sistólica aumenta de forma rápida y se ralentiza posteriormente hasta la edad de cinco años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad la PA sistólica aumenta a un ritmo de 1-2 mmHg, y la PA diastólica de 0.5-1 mmHg por año, con mínimas diferencias entre varones y mujeres. La edad comprendida entre 13 a los 18 años se caracteriza por un notable incremento de los valores de PA siendo más evidente en los varones que en las mujeres, alcanzando cifras de PA más elevadas en los niños lo que traduce un desarrollo puberal más tardío y la mayor masa corporal [41].

Aunque la relación entre valores de PA y enfermedad cardiovascular está establecida en el adulto, no existe una relación definida en los niños y adolescentes, debido a que el desarrollo de complicaciones cardiovasculares se produce por una conjunción de los factores de riesgo y la edad. Como consecuencia, la definición de los valores de normalidad en los niños y adolescentes no se basa en unos valores fijos, sino que lo hace en el percentil de distribución de la PA [42]

Estas particularidades de la PA, tienen como consecuencia otra de las características de la PA en niños y adolescentes, que es la dificultad para el diagnóstico de HTA en ellos. Hay varias razones que pueden justificar el infradiagnóstico de la HTA en niños y adolescentes, como puede ser la falta de costumbre entre los profesionales de la medida rutinaria de PA (por la creencia de la baja prevalencia de HTA y baja morbilidad) y menos aún con la técnica adecuada en estos pacientes. Comparado con los adultos, la medición de la PA en niños, requiere de determinados procedimientos técnicos particulares como puede ser la utilización del manguito de presión adecuado al tamaño del niño, y la dificultad de la técnica auscultatoria en niños pequeños. Es necesario utilizar manguitos de presión de tamaños específicos tanto en los niños pequeños como en los obesos si queremos evitar obtener valores de PA erróneos. Además, el método ideal de medición en niños es el auscultatorio, aunque se ha generalizado, por su facilidad de uso, los dispositivos automáticos con método oscilométrico. Todo esto hace que por lo general, el diagnóstico de HTA en niños y adolescentes no sea todo lo adecuado que debiera. Esto quedó demostrado en un estudio realizado en EEUU sobre una población de 14.187 niños y adolescentes [43] (entre 3-18 años de edad) de los que, gracias a contar con historia electrónica, se pudieron recuperar valores de PA de al menos 3 visitas de salud de cada uno de ellos. Según los valores de PA registrados, el 6.6% de los sujetos cumplían criterios de HTA y un 3.4% de PA normal-alta, pero sólo el 26% de los niños hipertensos tenía incluido en su historia clínica el diagnóstico de HTA. Por lo tanto, el 74% de los casos de HTA estaban infradiagnosticados y no tratados, a pesar de que se les había realizado un número de determinaciones de PA suficientes como para poder haber sido diagnosticados.

#### **1.4.2.-Definición de la hipertensión arterial en niños y adolescentes.**

La definición de HTA en adultos, se basa en los valores aproximados de PA que marcan un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muertes. Varios paneles de expertos han acordado que se considere como HTA en adultos el presentar valores de PA Sistólica  $\geq 140$  mmHg y de diastólica  $\geq 90$  mmHg [44], [45], [46]. Estos son los valores a partir de los cuales se ha demostrado que aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y a partir de los cuales el tratamiento se ha mostrado beneficioso. Pero esto no significa que los valores de PA no sean un continuum, de tal manera que el riesgo puede ya aumentar desde valores inferiores. Así para valores de PA por encima de 115/75mmHg, el riesgo de eventos relacionados con la HTA se duplica con cada incremento de 20 mmHg en la PAS y con 10mmHg de la PAD [47]. Siguiendo estos hallazgos, en adultos se definió el término de PA normal-alta o prehipertensión, para los casos de presentar una PAS entre 120 y 139 mmHg y una PAD entre 80 y 89 mmHg y en estos pacientes está indicado intervenir para que adopten estilos de vida saludable para disminuir los valores de PA.

A diferencia de los adultos, en el caso de los niños y adolescentes, no contamos con estos resultados para poder definir la HTA. Tampoco existen estudios prospectivos tan extensos que hayan podido determinar valores de PA en la infancia a partir de los cuales, el riesgo de enfermedad cardiovascular aumente en la época adulta. Por ello, sólo podemos limitarnos a observar cuáles son los valores poblacionales y realizar estudios estadísticos a partir de los que determinar los valores que están por encima de la mayoría en la población estudiada. Esto ya se hizo en 1950 con una población de adultos que incluía adultos jóvenes [48]. Ellos observaron que la PA aumentaba con la edad y

existía un dimorfismo sexual, con valores de PA más elevados en los varones considerando como valores de HTA a aquellos que se desviaban dos desviaciones estándar de la media (percentil 95). Muchos estudios epidemiológicos y clínicos posteriores realizados en adultos invalidaron estos valores como límites de la normalidad. Pero sin embargo, su trabajo aportó un modelo estadístico que permite determinar rangos de normalidad de valores de PA sin contar con información sobre eventos de mortalidad o morbilidad.

Ya en los años 70 se reconoció la necesidad de obtener datos sobre los valores de PA en niños y adolescentes, teniendo en cuenta su crecimiento. Así el “National Heart, Lung, and Blood Institute” (NHLBI), inició una serie de estudios prospectivos que se caracterizaron por la rigurosidad de su metodología, para investigar la variación de la PA con el crecimiento en niños y adolescentes. Fruto de estos datos fue la publicación por la “Task Force for Blood Pressure in Children” [49] en el año 1987 de los primeros valores de referencia de PA clínica para niños y adolescentes. Estos valores, fueron revisados en el año 1996 [42] y posteriormente modificados, considerando junto a la edad cronológica y el sexo, el percentil de talla en el año 2004 [2], dado que la talla es, de los indicadores de maduración, el que mejor correlaciona con la edad esquelética. Estos últimos valores han sido también aceptados en el año 2009 por la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) [1].

Los criterios diagnósticos de HTA en niños tienen en cuenta el hecho de que en ellos la PA se incrementa con la edad y el tamaño corporal, lo que hace imposible establecer un único valor de corte que defina la HTA. En base a estas observaciones, y como ya se expone más adelante con más extensión, se define PA normal cuando la PA sistólica y diastólica es inferior al percentil 90 para

edad, sexo y talla. Se define HTA cuando la PA sistólica y/o diastólica está por encima del percentil 95 para edad, sexo y talla,. Los valores de PA sistólica y/o diastólica que son  $\geq$  percentil 90 pero  $<$ percentil 95 se consideran como normal-alta. Como en los adultos, se recomienda que niños y adolescentes con PA  $\geq 120/80$  mmHg, aún por debajo del percentil 90 deben ser considerados como normal-alta. Para evitar el sobre-diagnóstico de HTA con una única determinación de PA elevada, se recomienda tener 3 determinaciones de PA tomadas en diferentes momentos, cuya media supere el p95, para el diagnóstico de HTA. Una excepción a este principio es la detección de un valor de PA que supere el p95 más 5mmHg o la HTA sintomática, en cuyo caso sólo será necesaria una determinación.

#### **1.4.3.-Prevalencia e incidencia de la hipertensión arterial en niños y adolescentes.**

Está bien establecida la importancia de adoptar medidas eficaces para identificar y tratar la HTA en adultos y ancianos. Sin embargo, se ha prestado poca atención al problema de la HTA en la infancia. Afortunadamente, en la actualidad, cada vez más profesionales no dudan en que la HTA ha de ser detectada en los niños y adolescentes, ya que es una patología sorprendentemente común, y cuya prevalencia va en aumento [2], [50].

La HTA es un problema global, que afecta tanto a países desarrollados y en vías de desarrollo. Recientemente se han comunicado cifras de prevalencia de HTA en adultos del 11% en China y el 26% en Singapur. En Europa y América estas cifras llegan a alcanzar el 40% [51]. Es bien sabido que la HTA en los

adultos es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, así como una de las principales causas de muerte prematura en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 62% de los casos de la enfermedad cerebrovascular y el 49% de los casos de enfermedad cardíaca isquémica se puede atribuir a valores de PA elevados [52].

En cambio, no existen datos fiables de prevalencia de HTA entre niños y adolescentes a nivel global, debido a las diferencias regionales en la definición de HTA, la distribución de los datos de referencia de PA, y la metodología de medición de la PA. Basándonos en el uso del percentil  $\geq 95$  para definir la HTA, sería de esperar que su prevalencia estuviera alrededor del 5%. Sin embargo, debido a los efectos de acomodación del paciente a la técnica y la regresión a la media con medidas repetidas, la prevalencia estimada de HTA es menor del 5% y se calcula que está en un 1-3% siguiendo las recomendaciones de diagnosticar HTA tras tres mediciones separadas en niños con una primera medición de PA  $\geq$  percentil 95. Estudios recientes han proporcionado una estimación más precisa de la prevalencia de la HTA verificada por medidas separadas. En uno de ellos [43], los investigadores revisaron los registros de la historia clínica electrónica de las consultas de atención de niño sano en una cohorte de más de 14.000 pacientes de atención primaria. Con la ventaja de contar con datos de medidas repetidas de PA en visitas separadas, estos investigadores determinaron la prevalencia de HTA en 3,6% y la prevalencia de PA normal-alta de un 3,4% en los niños y adolescentes entre los 3 y 18 años. En un estudio transversal realizado en 6.790 estudiantes de secundaria entre 11 y 17 años, los autores encontraron que la prevalencia de HTA fue del 3,2% y la prevalencia de PA normal-alta fue del 15,7% [53]. En los dos estudios, la presencia de obesidad se asoció con tasas más altas de HTA. En el estudio realizado en estudiantes de

secundaria por McNiece et al., la prevalencia combinada de HTA más PA normal-alta era superior al 30% en los niños obesos y del 23-30% en las niñas obesas según el origen étnico.

Además, según los datos de la Encuesta sobre Salud Nacional y Nutrición de los EEUU (NHANES), se demuestra que los valores medios de PA de los niños y adolescentes en ese país se han elevado en los últimos años. Los valores medios de PAS y de PAD han sufrido un aumento de 1.4 y 3.3 mmHg respectivamente desde el periodo 1988-1994 al periodo 1999-2000 ( $p < 0.001$  tanto para el incremento de PAS como PAD) [50]. Este incremento se hizo patente sobre todo en negros no hispanos, americanos de origen mejicano y en el grupo de niños entre los 8 y 12 años. Los incrementos en la PAD fueron mayores y se detectaron en todos los subgrupos. Además, encontraron una asociación potente entre la PAS y el IMC, por lo tanto, se ha considerado a la obesidad, como uno de los principales responsables del aumento sufrido por los valores de PA de esta población. Otro análisis realizado de esta misma población, demuestra un aumento en la prevalencia de HTA, pasando de un 2,7% en la encuesta de 1988-1994 a un 3,7% en el periodo 1999-2002 [54]. En este análisis también llegan a la conclusión de que el incremento en los valores de PA se atribuye al incremento de la obesidad.

Hay poca información acerca de las tasas de incidencia de hipertensión en la niñez. Analizando los datos de PA recogidos en la "Base de datos nacional de valores de PA en la infancia" realizada en los EEUU [55], existe un subgrupo de adolescentes de los que se tiene información de PA recogida a intervalos de 2 y 4 años. Teniendo en cuenta esta información, entre los adolescentes con pre-hipertensión, el 14% había desarrollado HTA dos años más tarde, lo que supone

una incidencia aproximada de un 7% anual. Una limitación de estos datos es que se basa sólo en una única medición para la clasificación de su PA. A pesar de esta limitación, los datos de la serie indican que los adolescentes con valores de PA elevados (PA normal-alta o HTA), tras 2 años, en un 68% los varones y en un 43% de las mujeres, seguían manteniendo valores elevados de PA (PA normal-alta o HTA).

#### **1.4.4.-Etiología de la hipertensión arterial en niños y adolescentes.**

En contra de lo que podría suponerse hace unos años, la mayoría de las hipertensiones que observamos en la clínica no tienen una etiología definida, constituyendo la hipertensión arterial (HTA) esencial, también denominada primaria o idiopática, la primera causa de HTA en niños mayores y adolescentes. Esto parece explicarse por el enorme impacto que ha supuesto la epidemia de obesidad infantil sobre los valores de PA en esta población, que ha llegado a producir un cambio en la etiología de la HTA. En los niños más pequeños (menores de 10 años) y cuanto más alto sean los valores de PA, sí tendremos que descartar una HTA secundaria. Por último, existe un pequeño número de casos producidos por alteraciones genéticas reconocidas,

Teniendo en cuenta estos principios y siguiendo las Guías Europeas, ante todo niño o adolescente hipertenso tendremos que realizar una historia clínica dirigida, haciendo hincapié en los antecedentes familiares, personales, en la clínica que presenta el paciente y realizaremos una analítica de sangre con iones, función renal, hepática, lípidos y sedimento de orina con microalbuminuria. Si tras este estudio, no hay sospecha de HTA secundaria, sólo en los niños menores de 10-12 años y en los mayores de esta edad pero con valores muy elevados de PA, tendremos que realizar otros estudios complementarios para

descartar HTA. En el resto de los pacientes, la causa más probable de HTA será la esencial.

#### 1.4.4.1.-Hipertensión arterial secundaria.

En algunos casos la presencia de HTA en la infancia es consecuencia de una serie de patologías subyacentes, cuya primera manifestación puede ser la elevación de la PA. En general cuando más joven es el niño y más altos son los valores de PA, más posibilidades de que la HTA sea secundaria, siendo las causas de origen renal, parenquimatosa o vascular, las más frecuentes. La edad de comienzo orienta a las causas más frecuentes. Las causas en el recién nacido y el lactante difieren de las que presentan los niños más mayores y los adolescentes (tabla 1) [2].

**Tabla 1.-** Causas por Grupos de Edad.

<p><b><u>&lt; 1 mes</u></b></p> <p>Trombosis de arteria renal tras canalización arteria umbilical</p> <p>Coartación de aorta</p> <p>Lesión renal congénita</p> <p>Displasia bronco-pulmonar</p>	<p><b><u>&gt; 6 hasta 10 años</u></b></p> <p>Enfermedad parénquima renal</p> <p>Estenosis arteria renal</p> <p>Esencial</p>
<p><b><u>&gt;1 mes hasta 6 años</u></b></p> <p>Enfermedad renal</p> <p>Coartación de aorta</p> <p>Estenosis arteria renal</p>	<p><b><u>&gt; 10 hasta 18 años</u></b></p> <p>Esencial</p> <p>Enfermedad parénquima renal</p> <p>Estenosis arteria renal</p>

La aproximación general a la búsqueda etiológica debe ser escalonada [56] , [57] de lo más sencillo a lo más complejo y evaluar:

1. Identificación de síntomas o signos que sugieran una patología determinada.

2. Descartar que sea secundaria a la administración de fármacos o la ingesta de drogas

3. Estimación del K<sup>+</sup> sérico. En presencia de hipokaliemia deben tenerse en cuenta aquellos factores que pueden reducir los niveles de K<sup>+</sup> (diuréticos, laxantes, corticoides, regaliz) dejando un intervalo libre de un mes desde su consumo, y reevaluarlo con nuevas determinaciones. Es importante recordar que la toma de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina puede aumentar los niveles de K<sup>+</sup>, y enmascarar una situación con tendencia a la hipokaliemia. La presencia de hipokaliemia con persistencia de eliminación de K<sup>+</sup> urinario, obliga a un estudio del sistema renina-angiotensina y del túbulo renal.

4. Evaluación de la morfología y función renales mediante ecografía convencional y/o doppler [58]. La evaluación del riñón como causa de hipertensión obliga a realizar una ecografía convencional para valorar tamaño renal, asimetrías, quistes, tumores, obstrucción de la vía, etc... El eco-doppler nos ofrece datos directos o indirectos de alteración del flujo. De acuerdo con los resultados obtenidos por estas dos pruebas se procedería a seguir con otras más específicas (isótopos, resonancia nuclear magnética y arteriografía).

#### **1.4.4.2.-Hipertensión arterial monogénica.**

Tan solo en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha podido establecer la asociación familiar de herencia mendeliana, en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros

de la familia [59] . Hasta la actualidad cinco son los síndromes de HTA con herencia mendeliana reconocida, que son el hiperaldosteronismo reparable con glucocorticoides, el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle), pseudo hipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon) y la hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.

Estas entidades tienen una prevalencia desconocida y deben sospecharse ante la presencia de HTA familiar, de inicio generalmente durante la adolescencia, con actividad de renina plasmática suprimida y mala respuesta al tratamiento convencional. El estudio molecular altamente sensible y específico permite la confirmación diagnóstica y la detección de los individuos de la familia con riesgo de desarrollar HTA.

#### **1.4.4.3.-Hipertensión arterial esencial.**

Durante los últimos años se ha experimentado un creciente interés en el estudio de la PA en adolescentes, periodo en el cual se producen cambios rápidos del tamaño corporal y tienen lugar los fenómenos de maduración sexual.

En la mayor parte de las hipertensiones arteriales en este grupo de edad no es posible identificar ninguna causa subyacente por lo que la HTA esencial es la más frecuente (tabla 2).

**Tabla 2.-** Causas de HTA en Adolescentes

<b><u>MAS FRECUENTES</u></b>	
ESENCIAL	
Enfermedad renal	
<b><u>OTRAS</u></b>	
Estenosis arteria renal	Hipertiroidismo
Hipercalcemia	Transitoria tras cirugía urológica
Neurofibromatosis	Transitoria por tracción ortopédica
Tumores neurogénicos	Coartación de aorta
Feocromocitoma	Genéticas

La identificación cada vez mayor de adolescentes con HTA esencial conlleva la aceptación general de que la HTA esencial tiene sus raíces en época pediátrica, por lo que la optimización precoz del control de la PA puede reducir la prevalencia de HTA en la edad adulta con el consiguiente descenso de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. De esta forma, los adolescentes con valores de PA mantenidas en los valores cercanos al umbral para definir HTA, representan un grupo de riesgo para el desarrollo de HTA a lo largo de la vida. Su detección permitirá establecer una vigilancia adecuada y la posibilidad de intervención precoz si fuese necesario. En este grupo de edad también se produce el debut de la HTA secundaria a trastornos genéticos por alteraciones

en un gen y que siguen un patrón de herencia mendeliana, cuyo reconocimiento se encuentra en progresivo aumento y que hemos descrito previamente.

Se considera que la HTA esencial resulta de la interacción entre factores genéticos y factores fetales sobre los que se suman a lo largo de la vida factores ambientales [60]. Estos últimos modularán la predisposición subyacente obtenida mediante herencia, o mediante el influjo de alteraciones acaecidas durante la maduración fetal.

#### **1.4.4.3.1 Factores genéticos, sexo y etnia.**

Clásicamente se han implicado factores genéticos en el desarrollo de HTA. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de agregación familiar para la HTA que no sigue un patrón de herencia mendeliana, sino que corresponde a un patrón de los llamados de “rasgos complejos”. Mientras que la herencia mendeliana se caracteriza porque lo que se hereda es una mutación de un gen que es responsable del cuadro clínico, la herencia de rasgos complejos se caracteriza porque lo que se hereda es una predisposición a sufrir una enfermedad, y sobre esta predisposición actúan los factores ambientales determinando, la interacción de ambos factores, el fenotipo final. En esta herencia de rasgos complejos frecuentemente existe la interacción de más de un gen entre sí con los factores ambientales [61]. Además, las modificaciones que se pueden detectar en estos genes y que se asocian a la enfermedad, son variantes que están presentes con frecuencia en la población general. Como ya hemos reseñado previamente, tan sólo en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha podido establecer la asociación familiar de herencia mendeliana en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros de la familia [61].

Varios son los estudios que han analizado la relación entre la PA de los padres y la incidencia de HTA en sus hijos. El estudio, pionero, fue realizado por Hunt et al en Utah [62]. Se valoró retrospectivamente la agregación familiar del riesgo de desarrollar HTA durante 13 años de seguimiento en 94.292 sujetos pertenecientes a 15.200 familias. En los distintos grupos de edad, el riesgo mayor estaba presente cuando los dos padres eran hipertensos, y se incrementaba si la HTA había debutado antes de los 55 años de edad. El grupo de edad en el que el riesgo de ser hipertenso era mayor si se daban estas circunstancias era el de los más jóvenes incluidos en el estudio: los correspondientes a la edad entre 20 y 30 años. Estudios posteriores, como el de Nami et al [63] en Italia y Fuentes et al [64] en Finlandia, han confirmado el mayor riesgo de HTA en presencia de historia familiar. Cuando se estudia en la dirección inversa, los niños hipertensos tienen mayor prevalencia de HTA en sus padres (27 Vs 8 % en niños normotensos), abuelos (47 Vs 23%) y hermanos (14 Vs 5%).

Cuando se habla de asociación familiar de HTA emerge como primer elemento la contribución de la herencia, si bien debemos tener presente que no sólo cabe considerar la herencia de la elevación de los valores de PA, sino también la herencia de otros elementos que contribuyen en gran medida a la elevación de los valores de PA como la obesidad. Tanto el riesgo de HTA como el riesgo de obesidad están condicionados por factores genéticos. Pero los estudios de agregación familiar no permiten distinguir entre el efecto en la PA de los factores genéticos y los ambientales (por ejemplo grado de obesidad, estilo de vida sedentario, ingesta de sal, de alcohol, hiperlipemias, personalidades impulsivas...). Respecto a la HTA esencial en que se observa una asociación de rasgos complejos, se estima que la herencia es responsable entre un 30 % y un

50% [65], [66], [67] del fenotipo de HTA. Esta herencia probablemente proviene de un número de genes no determinado con pequeños impactos cada uno de ellos más que por un solo gen con fuerte impacto. En la búsqueda de factores genéticos en la HTA, varias han sido las estrategias que han venido utilizándose desde el principio de la década de los noventa cuando se iniciaron los estudios de genética molecular. Estas estrategias son, por una parte, en la selección de pacientes, búsqueda de fenotipos intermedios y, por otra, en los métodos utilizados en el laboratorio, estudio de genes candidatos, *scanning* genómico completo, genómica comparativa y los single nucleotide polymorphisms (SNPs) [68].

Influencia del sexo y de la etnia:

a) Sexo: en los estudios realizados en EEUU y Canadá se ha observado que la HTA y la PreHTA es más prevalente en niños varones que en niñas [54], [69]. Como ejemplo, en el estudio de cohortes mencionado realizado en Canadá, se encontró que los niños varones tenían más susceptibilidad que las niñas a ser hipertensos a los 11 (OR 1.29, 95% CI 0.77-2.16), 13 (OR 1.98, 95% CI 01.35-2.93) y 15 años (OR 2.74, 95% CI 1.52-4.94).

b) Raza: El estudio NHANES III, realizado en EEUU, demostró que la incidencia de HTA en adultos estaba influida por la raza y la etnia, de tal manera que es más común la HTA entre los Afro-Americanos (prevalencia de HTA ajustada por edad de un 32%), frente a los Caucásicos (23%) y los de origen Mejicano (23%) [70].

En niños también los datos sugieren que el riesgo de HTA es mayor en los grupos minoritarios [54], [50], [71]. Así en el estudio previamente comentado (NHANES III), la prevalencia de HTA fue del 4.6%, 4.2% y del 3.3 % en niños de

origen Mejicano, Afro-Americanos y Caucásico respectivamente durante el periodo de estudio que fue entre los años 1999 al 2002.

#### **1.4.4.3.2.-Factores Ambientales.**

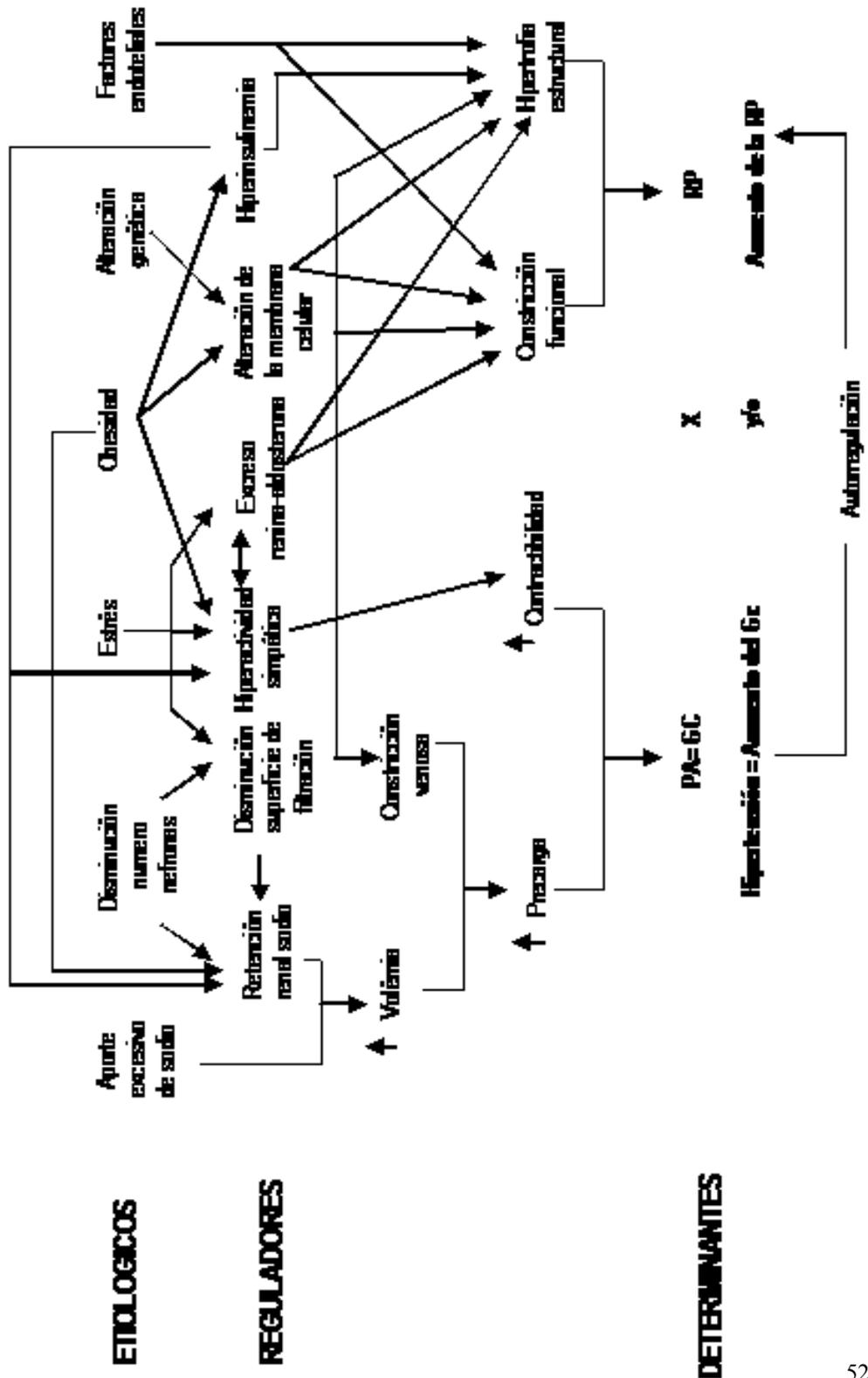
Los factores ambientales que con más fuerza se han asociado al desarrollo de HTA se encuentran tanto los factores nutricionales como la obesidad y el sobrepeso, el consumo excesivo de Na<sup>+</sup> y consumo bajo en K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>, alcohol y resistencia insulínica, así como otros factores como son los asociados con el estrés, factores sociales y psicológicos adversos (por actividad del SNC), la edad, el sexo y el sedentarismo (Figura 18).

##### **1.4.4.3.2.1.-Obesidad como causa de hipertensión arterial.**

De entre los factores ambientales destaca uno por su impacto, la obesidad, situación cuya prevalencia está en continuo aumento en los países desarrollados y en vías de desarrollo [72], [73], [74].

El impacto que ha supuesto la epidemia de obesidad sobre la prevalencia de HTA en la edad pediátrica ha sido enorme. De tal manera que la creencia tradicional de que la HTA en niños era una condición poco frecuente, habitualmente relacionada con una patología renal ha cambiado por completo. En la actualidad, la HTA esencial es la más frecuente en este grupo de edad, asociada en la inmensa mayoría de los casos con obesidad. Esto se apoya en múltiples estudios epidemiológicos en los que se asocia el aumento de la prevalencia de HTA con el incremento de la obesidad y de la gravedad de la misma, algunos de los cuales demuestran que la obesidad, puede aumentar hasta en un 50% el riesgo de sufrir HTA [75], [76], [77], [78].

Figura 18.- Factores que influyen en el desarrollo de HTA.

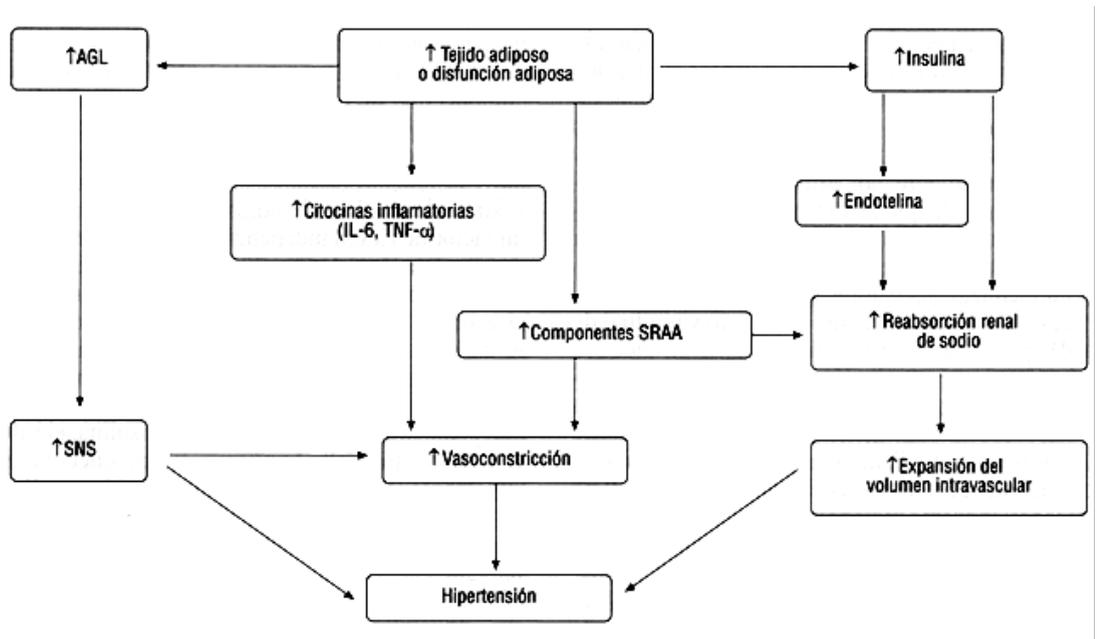


No sólo existe una relación continua entre peso corporal y PA [79], sino que la distribución de la grasa corporal puede jugar también un importante papel y para un mismo índice de masa corporal, el mayor cociente cintura/cadera, aumenta los valores de PA [80], tal como ha demostrado nuestro grupo. El mecanismo por el cual la obesidad y la distribución de grasa abdominal provoca HTA y mayor RCV no es totalmente conocido y menos aún en niños, donde la limitación ética de realizar pruebas invasivas es clara. A pesar de esto, existen datos epidemiológicos que evidencian su asociación como único factor ya desde la infancia [81], [82] y que de mantenerse hasta la edad adulta se acompaña de un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, siendo la obesidad, definida por el IMC, el mayor determinante de RCV en el adulto joven [83], [84], [85], [86].

De una forma simplificada, y extrapolando lo demostrado en adultos, el aumento y/o la distribución anormal del tejido adiposo (aumento de grasa visceral), provoca la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y un aumento en la producción de ácidos grasos libres (AGL) y citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF alfa). La obesidad también produce un estado de hiperinsulinemia y activa el sistema nervioso simpático (y disminuye la actividad parasimpática). Todas estas alteraciones, producen un aumento de la reabsorción renal de sodio, un aumento de la expansión del volumen intravascular y vasoconstricción con aumento de la frecuencia cardiaca, lo que finalmente produce elevación de la PA. (figura 19). También parecen tener una papel relevante dos adipocinas. La leptina, aumentada en pacientes obesos debido a la resistencia a su acción, que parece producir activación del sistema nervioso simpático y por otro lado la Adiponectina, disminuida en obesos, que es una adipocina de efectos protectores. Su déficit parece ser un factor de riesgo

independiente para el desarrollo de HTA, ya que produce alteración de la función endotelial [81].

**Figura 19:** Factores asociados con la inducción de la HTA asociada a la obesidad



Modificado de Clin Arterioescl Inves Hot Topics 2011;4(2):1-7

#### 1.4.4.3.2.2.-Determinantes nutricionales.

Los hábitos de nutrición son determinantes en el desarrollo de HTA, no sólo porque los hábitos poco saludables puedan facilitar el desarrollo de obesidad, sino que existen nutrientes cuyo consumo puede incrementar o disminuir los valores de PA. Entre los más importantes están:

#### **1.4.4.3.2.2.1.- Lactancia materna.**

Hay pruebas de que la lactancia materna puede estar asociada con la disminución de los valores de PA en la infancia. Esto se ha puesto de manifiesto en dos estudios prospectivos de cohortes. En el primer estudio, 7.276 niños fueron evaluados a los 7,5 años de edad. Los que fueron amamantados cuando eran bebés tenían un PA sistólica y diastólica de 1,2 mmHg y 0,9 mmHg más baja que en los lactantes que nunca fueron amamantados. La reducción de la presión arterial sistólica y diastólica fue mayor en los niños que fueron amamantados en forma exclusiva, y la reducción de la PA sistólica aumenta con la duración de la lactancia materna [87]. Hallazgos similares se encontraron en otro estudio que evaluó los valores de PA de 3864 niños a los 5 años de edad. Los que fueron amamantados durante seis meses tuvieron PA sistólica fue 1,2 mmHg más baja que en los niños que habían sido amamantados menos de seis meses o no habían recibido lactancia materna en absoluto [88].

#### **1.4.4.3.2.2.2.- Ingesta de sodio.**

Uno de los principales factores implicados en el origen de la HTA primaria es el excesivo consumo de sodio (Na<sup>+</sup>), que se ingiere en la dieta en forma de cloruro sódico (sal común, 60% cloruro y 40% sodio), de manera que por cada 2,5 g. de sal se toma 1 g. de sodio. Mientras que en adultos, está claramente demostrada la asociación entre el consumo excesivo de sal e HTA, existen pocos estudios que demuestren esta asociación durante épocas más precoces de la vida, como la infancia y adolescencia [89], [90], [91] [92]

Los mecanismos por los cuales la ingesta excesiva de Na<sup>+</sup> induce HTA son múltiples, aunque el fundamental, es el aumento del volumen sanguíneo y por tanto de la precarga y del GC. Entre los mecanismos implicados se encuentran:

-Defectos en la excreción renal de Na<sup>+</sup>: Vasoconstricción renal y mayores índices de reabsorción proximal de Na<sup>+</sup>.

-Aumento de la actividad del intercambiador Na<sup>+</sup> - H<sup>+</sup> en el túbulo proximal.

-Mayor nivel en la actividad del SNS y mayor reactividad presora que la normal.-

Disfunción endotelial por disminución de la respuesta del ON<sup>-</sup> a cargas de Na<sup>+</sup>.

Aunque la asociación positiva entre el aporte de Na<sup>+</sup> e HTA está avalada por datos de múltiples estudios epidemiológicos, estudios intervencionistas no han demostrado de forma consistente una reducción en los niveles de PA cuando se reduce la ingesta diaria de Na<sup>+</sup>. Así podemos encontrar, dentro de un mismo nivel de ingesta de Na<sup>+</sup>, que existen dos tipos de pacientes; unos en los que se objetivan cambios de PA al modificar de forma significativa la ingesta de Na<sup>+</sup> (sal-sensibles) y otros en los que no se produce este fenómeno. Se consideran predictores clínicos de sensibilidad al Na<sup>+</sup>: la obesidad, edad avanzada, raza negra, niveles bajos de renina plasmática, actividad incrementada del SNS y presencia de resistencia insulínica o DM, insuficiencia renal, microalbuminuria o ausencia del patrón circadiano de la PA [93], [94], [95]. También se han asociado alteraciones genéticas con la sal-sensibilidad como son mutaciones en los genes que codifican la alfa-adducina (que modula la absorción de Na<sup>+</sup> en el túbulo proximal) y el angiotensinógeno [96], [97]

A pesar de esto, el consejo de la disminución en la cantidad de Na que ha de ingerirse es universal y la OMS ha recomendado que la ingesta máxima de sal diaria sea de 5 g. con el objeto de la prevención de la hipertensión arterial [98].

#### **1.4.4.3.2.2.3.- Ingesta de potasio.**

La ingesta reducida de potasio (K<sup>+</sup>) se ha asociado a valores elevados de PA y al desarrollo de enfermedad cardiovascular [99], [100].

La función del K<sup>+</sup> en el organismo está estrechamente ligada al Na<sup>+</sup>, de tal manera que cuanto mayor es la ingesta de Na<sup>+</sup>, más beneficioso resulta la ingesta de K<sup>+</sup>, ya que parece mitigar los efectos perniciosos que tiene el exceso de Na<sup>+</sup> sobre los valores de PA [101]. Estudios han demostrado que la relación entre el Na<sup>+</sup> y el K<sup>+</sup> es un importante factor de RCV [102], de tal manera que ensayos clínicos han demostrado que la reducción en la ingesta de Na<sup>+</sup>, acompañada de un incremento de la de K<sup>+</sup> es eficaz en la disminución de la PA y la enfermedad CV del adulto [103].

Por ello la OMS en un reciente documento [104] recomienda que el consumo de potasio debe situarse en torno a aproximadamente de 90 mmol al día, preferiblemente a partir de alimentos tales como fruta fresca y vegetales y debe de ser ajustada a la baja en niños, según sus requerimientos energéticos. Alimentos ricos en potasio son las alubias y guisantes (1.300 mg de potasio por cada 100 g), frutos secos (600 mg/100 g), las espinacas, la col y el perejil (550 mg/100 g) y frutas como el plátano (300 mg/100 g).

#### **1.4.4.3.2.3.-Inactividad física (sedentarismo).**

Los beneficios de la actividad física en la prevención y tratamiento de la HTA de adultos han sido muy bien descritos [105]; [106]. Las personas que realizan actividad física regular tienen un riesgo menor de desarrollar HTA [107], y tanto la actividad física esporádica como la realizada de forma regular reduce la PA en las personas con HTA, incluyendo aquellos que son obesos [105]. Por el contrario, la baja condición física, definida como presentar una condición física medida en una prueba de esfuerzo en el quintil inferior, se asocia con un incremento del riesgo de 2,6 y 1,3 veces de desarrollar HTA en adultos jóvenes delgados y adultos jóvenes con sobrepeso, respectivamente [108]. En conjunto,

estos datos sugieren que el aumento actividad física proporciona cierto grado de protección contra la HTA en adultos con sobrepeso.

Existe menos evidencia en el ámbito pediátrico, aunque en los últimos años se han realizado varios estudios que apoyan el efecto beneficioso de la actividad física en el control de los valores de PA. Datos de la encuesta NHANES de 1998-2002 realizada sobre población general, demuestran una relación inversamente proporcional entre los valores de PA y la condición física en los adolescentes [108], mientras que una condición física baja se asocia un riesgo de un 35% superior de desarrollar HTA. Otros estudios observacionales realizados en Europa, llegan a la misma conclusión, siendo esta relación inversa entre condición física aeróbica y PA más potente en los niños y adolescentes obesos[109], [110].

En cuanto a los estudios experimentales, se han centrado casi exclusivamente en los niños hipertensos [111], [112] o con sobrepeso-obesidad [113],[114],[115] y la mayoría de los estudios tuvieron tamaños de muestra pequeños. Los dos estudios más grandes incluyen 99 [112] y 67 [115] niños, respectivamente. Hansen y cols. estudiaron a niños con sobrepeso-obesidad tanto normotensos como hipertensos. Observaron, tras 8 meses de intervención con un programa de actividad física, una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica de 6,5 y 4,1 mm Hg, respectivamente, en los normotensos y de 4,9 y 3,8 mm Hg, respectivamente, en el grupo de hipertensos. La mayoría de los estudios proponen entre los 60 y 180 min / semana de ejercicio prescrito lo que equivale a 9-30 min / día de promedio y en los sujetos que cumplen la prescripción, se encuentran disminuciones significativas de la PA, fundamentalmente de la PAS. Lo que ocurre es que no cualquier “dosis de

actividad física” es eficaz para disminuir la PA y en una revisión sistemática publicada en el año 2011[116], concluye que una intervención en ejercicio físico de 30 min al día, al menos 3 días en semana con una intensidad suficiente como para producir una mejora en la condición física, puede ser eficaz en la disminución de la PAS de niños y adolescentes hipertensos.

#### **1.4.4.3.3.-Factores fetales.**

Junto a la influencia genética y al impacto de ciertos factores ambientales bien conocidos como sobrepeso, consumo de sal y alcohol, en los últimos años se ha descrito el efecto que factores fetales que actúan durante los periodos de crecimiento rápido y desarrollo del organismo pueden tener en el establecimiento de los valores de PA y, por ende, en la aparición de HTA. La relación inversa entre el peso al nacimiento y las PA clínicas se ha puesto de manifiesto en diversos estudios incluyendo gran número de sujetos y destacando la importancia del peso al nacimiento como determinante de los niveles de PA en época adulta [117], [118]. La PA aumenta a medida que es menor el peso al nacimiento, en ambos sexos y de una forma más evidente para la PA sistólica. Esta relación sería especialmente significativa en los sujetos nacidos con retraso del crecimiento intrauterino. El efecto de estos factores fetales se amplifica a lo largo de la vida, siendo ya notable en el adolescente [119]. También la prematuridad se ha asociado a mayor riesgo de HTA. Un meta-análisis de 10 estudios que incluyó un total de 3083 individuos de 8 países distintos, reporta la relación entre la prematuridad y valores elevados de PA en la adolescencia y la edad adulta. Aquellos que nacieron prematuramente presentaron de media una PA significativamente mayor, independientemente del peso al nacer [120].

Por último también se ha demostrado una asociación entre el ritmo de recuperación de peso (o catch up) acelerado en los niños con bajo peso al nacer y el riesgo de sufrir HTA [121], de tal manera que aquellos lactantes que tiene una recuperación de peso muy acelerada durante los primeros meses de vida, tiene mayor riesgo de presentar posteriormente obesidad, resistencia a insulina y disfunción endotelial, que puede derivar en diabetes mellitus y PA elevada en época adulta [122], [123].

#### **1.4.5-Consecuencias de la hipertensión arterial: cambios estructurales en el sistema vascular.**

Al igual que en adultos, la HTA en niños y adolescentes suele ser asintomática o en algunos casos puede ser responsable de síntomas leves tales como cefalea, epistaxis, respiración entrecortada, cambios en el comportamiento o en el rendimiento escolar, por lo que la relación entre la HTA y esta sintomatología en muchas ocasiones se pasa por alto. No ocurre lo mismo cuando los valores de PA son excepcionalmente elevados, desencadenando una Urgencia o Emergencia Hipertensiva, en cuyo caso, la crisis puede producir daños graves.

Pero aparte de estas manifestaciones, el desarrollo de HTA durante la infancia y la adolescencia se relaciona con importantes consecuencias a largo plazo.

#### **1.4.5.1.-La hipertensión arterial en niños y adolescentes predispone al desarrollo de alteraciones metabólicas e hipertensión arterial en la edad adulta.**

La HTA del niño y adolescente se mantiene durante la edad adulta. Está demostrado que en aquellos niños con valores de PAS compatibles con HTA, se multiplica el riesgo de ser adultos hipertensos (a los 30 años) por 3 o por 4 frente a los niños con PAS dentro de la normalidad [2]. No se conoce, en cambio, si el tratamiento para reducir la PA durante la infancia, puede frenar la progresión a HTA en época adulta. Por otro lado, mientras que en adultos, está bien establecida la relación entre HTA y la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y la enfermedad renal, hay muy pocos estudios prospectivos a largo plazo en los que se haya estudiado los niveles de PA desde la infancia hasta la edad adulta. Por lo tanto, el valor de la PA en la infancia como predictor de enfermedad CV o renal en la época adulta es desconocido.

Datos recientemente publicados del Estudio Longitudinal Fels, en el que se realizaron determinaciones de PA seriadas en 493 participantes desde los 2 años hasta la adultez, mostraron que los adultos que desarrollaron síndrome metabólico, tenían PAS significativamente más elevados en su infancia que los que no lo desarrollaron y también mayor riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico [124].

#### **1.4.5.2.- La hipertensión arterial como causa de lesión de órgano diana.**

Aunque los valores de PA durante la infancia no pueden relacionarse directamente con la enfermedad cardiovascular o renal del adulto, bastantes estudios han reportado los marcadores intermedios de lesión de órgano diana

(LOD) detectables en niños y adolescentes hipertensos. Los más importantes son los siguientes:

#### **1.4.5.2.1.-Hipertrofia del ventrículo izquierdo.**

En adultos, la Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo (HVI) es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular y se considera la evidencia clínica más importante de lesión de órgano diana debido a la HTA durante la infancia y adolescencia [2]. En un estudio transversal realizado en 130 sujetos entre 6 y 23 años, con elevación persistente de la PA por encima del percentil 90, durante una media de 2 años, sólo 58 pacientes (45%), presentaron una masa ventricular normal. El 55% restante de hipertensos, tenía hipertrofia ventricular y de ellos, 19 pacientes (14%) presentaron una masa ventricular por encima del P99 (HVI severa) [125]. El estudio de regresión logística realizado en esta muestra determinó que el IMC elevado, los menores valores de FC en un esfuerzo máximo y el sexo masculino, fueron predictores independientes de HVI. El “Strong Heart Study” evaluó los factores de RCV entre la población nativa de los EEUU entre 1989 y 2003. Este estudio demostró que entre los pacientes más jóvenes (1940 participantes menores de 40 años), el 15% sufría HTA y el 35% presentaban una PA normal-alta. La prevalencia de HVI se incrementaba más de 3 veces en los hipertensos y se duplicaba en los de PA Normal-Alta. Es de reseñar el hallazgo de aumento de riesgo de desarrollar lesión de órgano diana en adolescentes y jóvenes adultos incluso en este grupo de pacientes con valores de PA normal-alto. La obesidad en la época de la infancia y adolescencia también parece que podría contribuir al desarrollo de HVI en época adulta tal como determinó el estudio Bogalusa [126].

La HVI es sin duda el principal marcador de LOD en pacientes pediátricos con HTA, por ello la SEH en sus guías de manejo, recomiendan la determinación de la masa ventricular izquierda en todo paciente HTA y además su presencia, determina la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico [127].

#### **1.4.5.2.2.-Alteración de la excreción urinaria de albúmina.**

La excreción renal de pequeñas cantidades de proteínas, o microalbuminuria, es un marcador precoz de daño renal. La proteinuria (o incluso la microalbuminuria) está asociado a un riesgo aumentado de enfermedad CV y renal en adultos diabéticos y no diabéticos [128]. Unos pocos estudio realizados en niños han demostrado relación entre la microalbuminuria y factores de RCV como la HTA. Por ejemplo, un estudio pequeño realizado con 55 niños y adolescentes entre 11 y 19 años con HTA esencial, encontró la microalbuminuria como un factor pronóstico para el desarrollo de HVI [129]. En el Estudio Bogalusa, los valores elevados de PA durante la infancia predijeron la microalbuminuria en adultos, pero sólo en Afro-Americanos y no en blancos [130]. Estas diferencias raciales también se han detectado en estudios más pequeños realizados en adolescentes, en los que se ha objetivados valores de excreción urinaria de albúmina (EUA) mayores en Afro-americanos normotensos, cuando se compara con blancos y que la EUA se correlaciona positivamente con la PAS sólo en los Afro-americanos [131].

El impacto de la PA sobre la microalbuminuria, parece que se agrava cuando se añaden otros factores de RCV. En un análisis transversal del NHANES realizado entre 1999 al 2004 se objetivó que en adolescentes normopeso, el único factor de RCV que se asoció con la microalbuminuria fue la Diabetes

Mellitus (DM). En cambio entre los adolescentes obesos, la microalbuminuria se asoció con HTA, alteración de la glucemia en ayunas, resistencia a insulina, DM y la condición de fumador [132].

Así, aunque el papel de la determinación de microalbuminuria en los pacientes pediátricos con HTA tiene que aclararse, este emerge como un marcador precoz de lesión de órgano diana, y por eso las Guías Europeas recomiendan su determinación en todo paciente pediátrico con HTA [127].

#### **1.4.5.2.3.-Arterioesclerosis.**

El grosor de la íntima-media de la carótida (GIMc), es utilizado como marcador de LOD (arterioesclerosis pre-clínica). En un estudio publicado en el año 2006 realizado en 28 niños hipertensos, con diagnóstico confirmado mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) y comparando con 28 niños pareados por edad y peso, los autores encontraron una fuerte correlación entre los valores elevados de PA diurna ( $r=0.57$ ;  $P=.003$ ) y el aumento del GIMc, independiente del grado de obesidad. Los mayores GIMc, correspondían a los pacientes con HTA más severa [133]. En el estudio Bogalusa también se encontró una correlación entre el GIMc en jóvenes adultos y los factores de riesgo detectados en la infancia tales como HTA, valores elevados de colesterol LDL y IMC elevado [126]. También en el “Young Finns Study”, estudio de una cohorte poblacional en el que se evaluó a 2229 adultos caucásicos entre 24 a 39 años de los que se tenían datos desde la infancia, se demostró que la PAS elevada en la infancia, supuso un riesgo de presentar mayor GIMc en la época adulta. Otros factores de riesgo de desarrollar aumento

del GIMc detectado en este estudio fueron el IMC en varones y mujeres y el colesterol LDL, los triglicéridos y los valores de PAD en mujeres [134].

Del estudio Bogalusa también se puede extraer información del análisis post-mortem realizado en algunos de sus participantes. Así, en pacientes entre 2 y 39 años de edad, que murieron por distintas causas (principalmente traumatismos) se ha podido demostrar la relación entre distintos factores de RCV estudiados extensamente en estos sujetos y la presencia de placas de ateroma en muestras de carótida y coronaria analizadas. Se encontró una correlación significativa entre el IMC, la PA y las lipoproteínas y la presencia de lesiones de ateroma. Específicamente, la PAS estaba fuerte y significativamente correlacionada con la presencia de estrías grasas tanto en la aorta como en las coronarias, y con la presencia de placas fibrosas en las coronarias. La PAD también se correlacionó con la presencia de placas fibrosas en las coronarias [135]. Estas observaciones confirman la noción de que los factores de riesgo cardiovascular contribuyen al desarrollo de la arterioesclerosis desde épocas muy tempranas de la vida.

#### **1.4.5.2.4.-Alteraciones en la retina.**

El estrechamiento de las arteriolas de la retina es una consecuencia bien conocida de la HTA y es un predictor de morbi-mortalidad CV [136]. Datos recientes de dos estudios realizados en Australia y Singapur sobre 1952 niños obtenidos de población general demuestran que entre niños con HTA existe un estrechamiento de los vasos retinianos desde épocas tan precoces de la vida como los 6 y 8 años de vida [137].

#### **1.4.5.2.5.-Alteración de la función cognitiva.**

En adultos, la HTA y la dislipemia son factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo leve, llevando a disminución en la capacidad de atención, tiempo de reacción, fluidez verbal y función ejecutiva [138]. El deterioro cognitivo puede producirse por el estrechamiento y la esclerosis de los pequeños vasos cerebrales, lo que contribuye a la hipoperfusión, pérdida de autorregulación y desmielinización de la sustancia blanca subcortical. Usando los datos de la encuesta del NHANES (1988-1994) de niños entre 6 a 16 años, Lande y cols demostraron una relación entre valores elevados de PA (superiores al percentil 90) y puntuaciones significativamente más bajas en cuestionarios diseñados para determinar la función intelectual, las habilidades constructivas y el rendimiento académico, cuando los comparaban con niños con PAS por debajo del P90 [139]. En un estudio de casos y controles realizado posteriormente por los mismos autores, encontraron que los niños con HTA, independientemente del grado de obesidad, presentaban puntuaciones más bajas reportadas por los padres en cuestionarios que medían la función ejecutiva, en comparación con niños normotensos, indicando que, incluso durante la infancia, los cambios en la función cognitiva asociados a la HTA pueden ser detectados [140].

## **1.5.- Técnicas de estudio de los componentes de la presión arterial.**

### **1.5.1.-Determinación de la presión arterial clínica.**

Las mediciones de la PA realizadas en la consulta (PA clínica) constituyen la base del conocimiento actual sobre el posible riesgo asociado con la HTA [141]. En este tipo de mediciones se ha fundamentado durante muchos años el tratamiento de los pacientes. Uno de los aspectos que hay que considerar en niños y adolescentes es si ha de utilizarse el método auscultatorio u oscilométrico en la medición de la PA.

#### **1.5.1.1.-Método y equipos de medida.**

1.-El método auscultatorio está basado en la interrupción del flujo arterial mediante la aplicación de presión sobre la parte externa de la arteria braquial utilizando un manguito inflable. Cuando la presión aplicada por el manguito es mayor que la del interior del vaso se colapsa y el flujo se detiene, al disminuir la presión exterior se reanuda el flujo inicialmente turbulento y da lugar a la aparición de unos ruidos que permite la identificación de la PAS y PAD. La determinación basada en los ruidos de Korotkoff ha sido el método que se ha utilizado con más frecuencia para determinar la PAS (K1) y la PAD (K4 o K5). Si bien en un principio se aceptó de forma general el ruido K4 como la medida de la PAD en niños de edad inferior a 13 años, en la actualidad se recomienda el ruido K5 [2].

2.-La PA clínica también se puede medir mediante el método oscilométrico, método que fue descrito por Marey en 1875 y corroborado posteriormente por otros investigadores. La determinación oscilométrica de PA se basa en la observación de que al registrar la amplitud de las oscilaciones de pulso a través

del brazal, cuando éste es desinflado gradualmente, la presión correspondiente al momento de máxima oscilación equivale a la PAM obtenida por registro intra-arterial, determinándose la PAS y PAD mediante fórmulas matemáticas basadas en el valor de la PAM calculada. Por ello, en los casos en los que la oscilación es menor de lo habitual (algo común en niños), aumenta la probabilidad de que se realicen mediciones erróneas [142]. Sin embargo, los dispositivos oscilométricos actualmente se están utilizando de forma sistemática a cualquier edad sobre todo debido a las normativas Europeas vigentes de uso restringido de mercurio. Debido al posible error en este tipo de medida, si se aplica un método oscilométrico, el monitor deberá haber sido validado mediante el procedimiento recomendado por la Sociedad Británica de Hipertensión [143], la Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica [144] o por el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión [145].

En el año 2009, la Sociedad Europea de Hipertensión, publicó las “Guías Europeas para el Manejo de la Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes” [1], que se ha convertido en el documento de referencia. Las recomendaciones sobre determinación de PA clínica recogidas en estas guías son las siguientes:

-Deberá medirse la PA a todos aquellos niños mayores de 3 años que acudan a consulta.

-En niños de menor edad, la PA deberá medirse en circunstancias especiales en las que pueda existir un mayor riesgo de hipertensión: en enfermedades neonatales que requieran asistencia intensiva o cuando el niño presente cardiopatía o nefropatía congénitas, indicios de una mayor presión intracraneal, o haya recibido tratamiento con fármacos que eleven la presión arterial.

-Si la PA se mide por el método oscilométrico, se realizará mediante el esfigmomanómetro oscilométrico validado tal como se ha referido previamente.

-Para la determinación de la PAS y PAD se realizará la media de 3 medidas realizadas tras 5 minutos de reposo con un intervalo entre las mismas de al menos 3 minutos.

-Si se determina que existe hipertensión mediante el método oscilométrico, deberá confirmarse mediante el método auscultatorio.

También se describe la metodología a seguir para la correcta toma de PA clínica.

#### **1.5.1.2.- Valores de referencia de la presión arterial clínica.**

Los valores de normalidad más aceptados en la actualidad para niños y adolescentes, estimados por edad, sexo y percentil de talla, son los de la Task-Force del año 2004 [2]. Fueron realizados mediante el método auscultatorio sobre un total de más de 70.000 niños de ambos sexos y edades comprendidas entre 0 y 18 años. Se han calculado los correspondientes percentiles de PA en función del sexo, el grupo de edad y de siete categorías (percentiles) de talla. Los percentiles de talla se basan en las tablas de crecimiento del "Centre for Disease Control and Prevention". Estos valores son los asumidos también por la SEH [1]. Siguiendo estos criterios, en niños, la PA normal se define como una PAS y una PAD inferiores al percentil 90, para el grupo de edad, el sexo y la talla. Por otra parte, HTA se define como una PAS y/o una PAD que de forma reiterada se mantiene en el percentil 95 o por encima de éste, debiéndose realizar al menos tres mediciones, mediante el método auscultatorio. Se considera que los niños que presentan valores promedio de PAS o de PAD iguales o superiores al percentil 90, pero inferiores al percentil 95, tienen una PA normal-alta. Asimismo, se considera que los adolescentes con un valor de PA  $\geq$  120/80 mm Hg, incluso aunque esté por debajo del percentil 90, también tienen

PA normal-alta. Por otra parte, las guías europeas también aportan los criterios para clasificar la gravedad de la HTA en niños y adolescentes, que puede resultar de utilidad en el ámbito clínico, a la hora de realizar las pertinentes evaluaciones e instaurar el tratamiento adecuado. La HTA de grado 1 se define como un valor de PA comprendido entre el percentil 95 y el percentil 99 más 5 mmHg. La HTA de grado 2 se define como cualquier valor de PA por encima del percentil 99 más 5 mmHg. Los niños o adolescentes con HTA de grado 2 deben evaluarse y tratarse de forma más rápida y/o intensa que los que presenten un menor incremento de la PA (Tabla 3).

**Tabla 3.-** Definición y clasificación de la hipertensión en niños y adolescentes

<b>Clasificación</b>	<b>Percentil de PAS y/o PAD</b>
Normal	< percentil 90
Normal-alta	≥ percentil 90 y < percentil 95 ≥120/80, incluso aunque esté por debajo del percentil 90 en adolescentes
Hipertensión de grado 1	percentil 95 al percentil 99 mas 5 mmHg
Hipertensión de grado 2	> percentil 99 mas 5 mmHg

Modificado a partir del estudio del Grupo de Trabajo en Hipertensión en Niños y Adolescentes [24]. El término “prehipertensión” se ha modificado a “presión alta-normal”, de acuerdo con las guías de la ESH/ESC (2007) [2].

### **1.5.2.-Monitorización de la presión arterial ambulatoria.**

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar la toma de presión arterial en el medio habitual y en las condiciones cotidianas del individuo. Aunque introducida en el estudio y valoración de la hipertensión arterial de pacientes adultos durante la década de los años 1980, su incorporación al campo pediátrico ha sido más reciente en base a los avances obtenidos en aspectos fundamentales, como es la reducción del tamaño de los equipos, conocer la tolerancia de la técnica y disponer de valores de referencia. Las medidas obtenidas con este método parecen poseer un valor pronóstico superior a las obtenidas en clínica por el método convencional [146] y han demostrado una mejor correlación con las repercusiones orgánicas de la hipertensión arterial [147], [148]

La MAPA se basa en la obtención de múltiples medidas de PA en condiciones habituales de vida mediante un equipo automático. Para realizar las medidas fuera del ambiente sanitario y sin participación de terceras personas, se utilizan equipos automáticos en los que se puede predeterminar la frecuencia de las medidas. Este equipo está compuesto de un manguito que se hincha periódicamente, con una frecuencia preestablecida, recogiendo la medida de PA en una grabadora con memoria en estado sólido. Estos equipos, cada vez de menor tamaño, registran la PA mediante el método oscilométrico o considerando los sonidos de Korotkoff, el método auscultatorio. La obtención de múltiples medidas en estas condiciones permite una mayor precisión en los valores de PA además de observar sus fluctuaciones durante los periodos de actividad, reposo y sueño [149].

### **1.5.2.1.- Método y equipos de medida.**

Para la realización de la MAPA contamos, al igual que para la determinación de la PA clínica, distintos equipos que utilizan el método auscultatorio y oscilométrico para la determinación de la PA.

-Los equipos que usan el método auscultatorio, utilizan un pequeño micrófono piezoeléctrico situado sobre la arteria braquial, bajo el manguito, y detecta los sonidos de Korotkoff de la misma forma que lo hace el oído humano al restablecer la circulación arterial tras ocluir la misma por el manguito. Algunos equipos incorporan además un registro ECG simultáneo destinado a hacer coincidir los sonidos percibidos con la onda R del ECG, de tal forma que los ruidos que aparecen entre 150 a 300 milisegundos después de la onda R se interpretan como ruidos de Korotkoff, minimizando la posibilidad de falsas lecturas por ruidos artefactados.

-Los equipos que usan el método oscilométrico, lo hacen de la misma manera que los utilizados para determinar la PA clínica, ya descrito previamente.

Existe un consenso por el que el método oscilométrico resulta el más adecuado para su uso en la infancia ya que la utilización de un micrófono en el método auscultatorio condiciona mayor número de errores, debido a los movimientos y problemas de interpretación entre las fases IV y V de Korotkoff [150]. Los equipos disponibles y más utilizados se recogen en la Tabla 4. Estos equipos incorporan el método auscultatorio, el oscilométrico o ambos simultáneamente tal y como queda reflejado en la misma tabla. Todos ellos pueden incorporar manguito o brazal, seleccionándose el tamaño según el diámetro de brazo al igual que se realizaba para la toma de presión clínica. El brazal se debe colocar sobre el brazo no dominante del paciente.

**Tabla 4.-** Características de algunos equipos de monitorización continua ambulatoria de la presión arterial

IDENTIFICACIÓN EQUIPO	SISTEMA	PESO
Spacelabs 90202	Oscilométrico	0.5 Kg
Spacelabs 90207	Oscilométrico	0.3 Kg
Del Mar Avionics Pressurometer IV	Auscultatorio	0.8 kg
Oxford Medilog	Auscultatorio	0.5 kg
Colin ABPM 630	Mixto	0.8kg
Suntech Accutacker II	Auscultatorio	0.4 kg
Takeda TM-2420	Auscultatorio	0.4 Kg
A-D tm-2421	Mixto	0.4 kg
IEM Electronic ACP 2200ie	Oscilométrico	0.5 Kg
Novacor Diasys 200	Auscultatorio	0.5 kg

Datos procedentes de Pickering Tg y de Imai y cols.

Todos los equipos disponen de una grabadora portátil con memoria de estado sólido y compresor, que el paciente lleva mediante un cinturón o bolsa, cuya forma o peso son variables según el equipo, siendo en la actualidad cada vez de tamaño más pequeño, prácticamente como el de una cajetilla de tabaco y de peso inferior a 3000 g. El compresor funciona a intervalos previamente programados y permite un sistema automático de inflado y desinflado del manguito, aunque puede también obedecer a ordenes manuales. Todas las

medidas de PA obtenidas, que suelen ser de 50-100, se almacenan en la memoria sólida para su posterior procesamiento y edición.

Para una mayor reproducibilidad y para la obtención de parámetros comparables deben estandarizarse y homogeneizarse las condiciones de la monitorización, tanto a la hora de inicio como el intervalo de lectura, así como conocer las condiciones en que se realiza la MAPA, debido a las influencia de las más diversas circunstancias habituales (trabajo, descanso, sueño, comida) o no habituales (emociones, discusiones, estrés, ejercicio físico... etc.) capaces de actuar sobre los niveles de PA. Por ello se aconseja seguir las siguientes normas para la realización de la MAPA [151] :

-Sólo ha de realizarse la monitorización por personal entrenado en ella. El manguito de presión, que ha de ser del tamaño apropiado, ha de colocarse en el brazo no dominante a no ser que esté contraindicado (presencia de lesión en el mismo o de una fístula arteriovenosa)

-El monitor ha de ser programado para realizar una determinación de presión cada 15-30 minutos durante el periodo establecido como día y cada 20-60 minutos durante el periodo noche. Se recomienda que los periodos en que se divide las 24 horas deben incluir, en los periodos diurnos una duración de  $15 \pm 2$  horas (habitualmente desde las 6-9 horas hasta las 21-24 horas) y en el periodo nocturno  $9 \pm 2$  horas (habitualmente desde las 21-24 horas hasta 6-9 horas). Para el análisis de los resultados, y con el fin de unificar los periodos día y noche, las lecturas obtenidas en los periodos inter-fases o de transición (de 6-8 horas y de 22 a 24 horas), son desestimados. También es posible individualizar los periodos de día y noche utilizando un diario en el que cada paciente registre el momento de despertar y de iniciar el descanso nocturno. Es necesario un número mínimo de determinaciones de PA válidas para considerar adecuado el

estudio. Así se requiere al menos una determinación válida por hora, incluyendo el periodo de la noche y como mínimo 40 o 50 determinaciones en las 24 horas.

-Todos los pacientes a los que se les coloque la MAPA deben realizar sus actividades habituales diarias sin prácticas deportivas (debido a la gran cantidad de medidas erróneas que se producen durante los periodos de esfuerzo) [152], evitando situaciones de estrés innecesarias.

Existe una serie de parámetros que han de ser estudiados en todo registro de MAPA. Para ello, hay que tener en cuenta que la cuantificación de los valores de PA obtenidos mediante MAPA se realiza promediando los valores obtenidos durante las 24 horas o en aquellos períodos que puedan tener mayor significación fisiológica, siendo las medias del periodo de actividad y sueño las más utilizadas. Del mismo modo, podemos derivar una serie de parámetros que pueden tener significación fisiológica y aplicación clínica. Entre ellos, destacan la variabilidad circadiana o nictameral, calculada como el cociente entre los valores medios de PA de la actividad y el sueño [153] y la carga tensional definida como el porcentaje de lecturas por encima de un valor considerado como límite superior de la normalidad [154]. En cuanto al ritmo nictameral, podemos identificar dos tipos de patrones. Aquellos pacientes que presentan ritmo nictameral (*dipping*) que son aquellos en los que su PA nocturna es al menos un 10% menor que la diurna y por otro lado los sujetos que no presentan ritmo nictameral (*non dipping*), en los que no se produce este descenso nocturno. Esta segunda situación se ha detectado en pacientes con DM tipo 1 y 2 con nefropatía incipiente y puede estar asociado a distintas patologías como daño renal precoz, presencia de apneas del sueño...[4], [3]

### **1.5.2.2.- Valores de referencia de la presión arterial ambulatoria.**

La utilidad de la MAPA en una población precisa conocer los valores de referencia como guía para las decisiones clínicas. El definir los valores de referencia siempre supone aceptar unos límites arbitrarios de "normalidad". Aunque arbitrarios, pueden basarse en la distribución de los valores en sujetos normotensos o en una muestra representativa de la población general.

Actualmente, la Sociedad Europea de Hipertensión [1] ha propuesto los valores publicados por Wühl y cols realizados sobre 949 niños y jóvenes centroeuropeos [155], para ser utilizados de referencia a pesar de considerar estos datos como preliminares. A diferencia de lo que ocurre con los valores de referencia de la PA clínica, para el diagnóstico de HTA ambulatoria no se tiene en cuenta el percentil de talla sino únicamente el sexo y la edad o la talla (según los valores escogidos). Existen valores de referencia tanto del periodo día como el de la noche. En todos los casos, consideraremos valores de PA ambulatoria normales aquellos que estén por debajo del percentil 90, consideraremos HTA de estadio I a aquellos sujetos con valores de PA por encima del percentil 95 y por último HTA de estadio 2 a los que estén por encima del percentil 95. Estas situaciones pueden darse sólo durante el periodo día, el periodo noche o en ambos.

### **1.5.2.3.-Experiencia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pediatría.**

La aplicación de la MAPA en pediatría requiere una serie de consideraciones. Es una técnica que necesita cierto grado de colaboración y aceptación por parte del sujeto y que se aplica a una población con un amplio rango de edad. Estas dos premisas obligan a la aproximación individual en cada caso, tanto en lo que

hace referencia a aspectos metodológicos (tamaño del manguito, nivel de instrucción) como al análisis de los resultados (valores de normalidad específicos, según edad y sexo) [156].

#### **1.5.2.4.-Ventajas y limitaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial.**

La introducción de una nueva técnica requiere un conocimiento exhaustivo de su sensibilidad y de sus limitaciones [157] así como de aquellos aspectos que ofrece como ventaja frente a los anteriormente disponibles. Ello, si cabe, es más necesario cuando se trata de métodos económicamente más costosos e incluso más molestos para el niño.

Las ventajas se derivan principalmente de la posibilidad de obtener un gran número de medidas durante las actividades habituales de vida, incluido el sueño, en ausencia de cualquier influencia del medio sanitario, tanto ambiental como personal. La obtención de múltiples medidas y el que éstas se realicen sin “efecto de bata blanca”, permiten una mayor precisión y reproducibilidad en los valores de presión arterial.

La MAPA ofrece una mejor reproducibilidad que las medias de la PA clínica tanto en los sujetos normotensos como en los hipertensos, independientemente de la edad [158]. La reproducibilidad entre medidas de PA realizadas dos días distintos depende del número de medidas realizadas durante la observación. La variabilidad intra-individual, definida como la diferencia entre las dos medidas, disminuye progresivamente cuando más medidas de la PA se obtienen. A partir de 20 medidas en 24 horas no se observa una mejor reproducibilidad [159]. Cuando se estudió la reproducibilidad de la PA en niños y adolescentes [160],

[161] las PA ambulatorias durante los periodos de 24 horas, actividad y sueño, se reprodujeron mejor, sobre todo la PA sistólica, que las PA clínicas.

Además de la mayor precisión de las medidas, que señalan el componente tónico de la presión arterial, se pueden observar también sus componentes fásicos. La variabilidad circadiana o ritmo nictameral puede cuantificarse, así como la variabilidad intrínseca, aunque para esta última la monitorización intermitente ofrece una serie de limitaciones.

Por otro lado, la MAPA, permite identificar situaciones clínicas de PA que no podrían haberse detectado mediante la determinación clínica de la PA. Entre estas situaciones se incluyen los casos que presentan el descenso fisiológico de la PA nocturna (*dipping*), los que no presentan este descenso de PA nocturno (*non dipping*), y los casos de HTA de bata blanca [162] y de HTA enmascarada [163]. Sobre todos estos conceptos, se profundizará a continuación.

En definitiva, la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es una técnica que ha contribuido significativamente a entender la HTA, y además, ha permitido "desenmascarar" casos de HTA que no se identificaban midiendo solamente la PA en la consulta.

Las limitaciones de la MAPA son, en parte, consecuencia de las molestias que los pacientes tienen durante el trabajo o jornada escolar y el sueño, por el hecho físico del hinchado del manguito, con algunos efectos secundarios derivados de la compresión (petequias, equimosis, flebitis, erupción alérgica, etc...). A todo ello se suma que, aún en la actualidad, el coste de los equipos sigue siendo elevado.

### **1.5.2.5.-Aplicaciones clínicas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pediatría.**

La mayor precisión y la visión más amplia de los diferentes componentes de la PA que nos aporta la MAPA, la erigen en una herramienta de gran utilidad en la aplicación clínica en todos aquellos procesos en los que la PA sea un parámetro a valorar. Las aplicaciones clínicas de la MAPA en pediatría las podemos agrupar en aquellas cuya utilidad se dirige al diagnóstico de hipertensión arterial y/o la detección de anomalías del patrón circadiano, en el control de la efectividad del tratamiento antihipertensivo y en el campo de la investigación clínica.

#### **1.5.2.5.1.- Diagnóstico de la hipertensión arterial.**

El diagnóstico de hipertensión se basa en las medidas de la consulta pero, en ocasiones, una excesiva reactividad ante la medida (“efecto de bata blanca”) puede ofrecernos valores elevados de PA cuando realmente no lo están fuera del ambiente médico. Aunque existen pocos estudios de la frecuencia de este fenómeno en la edad pediátrica [164], en nuestra experiencia, su existencia es prácticamente excepcional. Sin embargo, existen niños que muestran grandes discrepancias entre las medidas obtenidas en diferentes momentos y es, en ellos, donde puede ser de utilidad la MAPA. De igual forma, niños con hipertensión en crisis, en las que la hipertensión arterial cursa con elevaciones transitorias, pueden beneficiarse de este método diagnóstico.

#### **1.5.2.5.2.- Evaluación del tratamiento.**

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbilidad e incluso la mortalidad asociadas a las elevaciones tensionales. La persistencia de un

control inadecuado reduce los beneficios que pueden obtenerse con el tratamiento. La MAPA puede ser útil para evaluar el control de la PA mediante el tratamiento farmacológico en niños con un fenómeno de “bata blanca” acentuado, en presencia de patologías en las que está disminuido el descenso fisiológico de la PA nocturna (non-dipping) y en aquellos niños con enfermedad renal [165], [166]. En los niños con patología renal la PA debe reducirse de forma marcada para poder enlentecer la caída del filtrado glomerular. En estas situaciones el conocer que existe una reducción adecuada de la PA y que ésta se mantiene a lo largo de las 24 horas sólo puede valorarse mediante MAPA.

#### **1.5.2.5.3.-Detección de las anomalías de la variabilidad circadiana de presión arterial en la diabetes tipo 1.**

Mediante la MAPA se pueden poner de manifiesto trastornos sutiles de regulación de la PA no observables mediante las medidas en la consulta. En pacientes normotensos, con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria persistente, el descenso fisiológico nocturno de la PA está atenuado en contraste con los normoalbuminúricos [4]. Esta anomalía presente en algunos pacientes normoalbuminúricos aumenta en frecuencia cuando la nefropatía incipiente aparece, la microalbuminuria persistente. Este aumento es aún más evidente cuando la nefropatía está clínicamente establecida, presencia de proteinuria. Concomitantemente se aprecia un descenso progresivo del cociente día/noche dado que la PA ambulatoria aumenta más marcadamente durante la noche según la nefropatía empeora. Estos hallazgos ponen en evidencia una asociación precoz entre anomalías en la regulación de la PA durante la noche y la nefropatía incipiente [167]

La importancia de la PA nocturna apoya la utilidad de la MAPA en el control y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de ahí que el documento de consenso español para las pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética contempla la realización de MAPA en estos pacientes.

#### **1.5.2.5.4.-Investigación clínica**

La investigación clínica en el campo de la hipertensión arterial y en aquellas situaciones en las que la PA sea un parámetro a controlar, se beneficia de la utilización de la MAPA debido a que la mayor precisión de los valores permite detectar diferencias sutiles y que la medida de PA en períodos de reposo nocturno permite expandir nuestras posibilidades de observación.

Las ventajas de la MAPA permiten que sea aplicable a la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos antihipertensivos [168]. Ello puede evitar algunas de las dificultades prácticas que normalmente aparecen en los ensayos clínicos en estos grupos de edad haciendo fundamental referencia a la elegibilidad de los sujetos así como a los objetivos de reducción de la PA. Es precisamente en este grupo de edad donde la MAPA puede tener aún un papel más decisivo que en los adultos dado que el número de niños con hipertensión arterial mantenida es menor que en los adultos.

La detección de las diferencias sutiles de PA se pone de manifiesto en estudios previos. Schwartz y cols. [169] demuestran mediante el uso de la MAPA que los hijos de hipertensos tienen niveles de PA durante el período de actividad superiores a los que presentan los hijos de normotensos, independientemente de los niveles de la ingesta de sodio, mientras que no se podían observar diferencias entre ambos grupos con las medidas de PA clínicas. Nuestro grupo,

mediante el uso de la MAPA, ha puesto de manifiesto el efecto del peso al nacimiento en los valores de PA durante la infancia y la adolescencia [170]. En un estudio realizado en niños y adolescentes normotensos nacidos de embarazo a término y en ausencia de retraso de crecimiento intrauterino, se observó que existe una relación inversa entre el peso al nacimiento y la PA sistólica del período de actividad, independientemente del sexo, edad, peso y talla en el momento del estudio. Estas diferencias no se observaron en las PA clínicas.

La posibilidad de extender la observación de la PA al período nocturno, nos ha permitido estudiar la relación entre presión y natriuresis en el momento más adecuado, el reposo nocturno. Se observa como el peso actual y el peso al nacer ejercen un efecto independiente en la excreción nocturna de sodio, de manera que los niños que pesaron menos al nacer tuvieron una menor excreción nocturna de sodio, a igual PA nocturna [171]. Si este puede ser uno de los mecanismos implicados en el desarrollo de hipertensión arterial en el adulto, es algo que precisa de posteriores estudios en los cuales la contribución de la MAPA puede ser de gran ayuda. Además, nos ha permitido establecer una relación entre el grado de resistencia a insulina y los valores de PA nocturna en niños y adolescentes obesos. Observamos que en estos pacientes, aquellos con un grado de resistencia a insulina mayor (expresado como índice de HOMA), tenía valores de PA nocturna significativamente más elevados. Esta observación, establece un nuevo nexo de unión entre las alteraciones metabólicas y hemodinámicas en este grupo de pacientes [79].

Toda esta evidencia ha hecho de la MAPA una herramienta fundamental también en niños y adolescentes, y así lo reflejan las indicaciones de la utilización de la MAPA de la Sociedad Europea de Hipertensión (Tabla 5).

**Tabla 5.-**Recomendaciones relativas a la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas (reproducido de Lurbe y cols. Guías Europeas para el manejo de la HTA en niños y adolescentes)

<p><b>Durante el proceso diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Confirmar la hipertensión previamente al comienzo de la administración de un tratamiento farmacológico antihipertensivo</li><li>-Diabetes tipo 1</li><li>-Nefropatía crónica</li><li>-Trasplante de riñón, hígado o corazón</li></ul>
<p><b>Durante el tratamiento farmacológico antihipertensivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Evaluación de la hipertensión refractaria</li><li>-Evaluación del control de la PA en niños con daño orgánico</li><li>-Síntomas de hipotensión</li></ul>
<p><b>Ensayos clínicos</b></p>
<p><b>Otras enfermedades clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Disfunción autonómica</li><li>Sospecha de tumores secretores de catecolaminas</li></ul>

### 1.5.3.-Condiciones clínicas de presión arterial identificables mediante la determinación combinada de presión arterial clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Cuando se mide la PA mediante dos técnicas distintas puede ocurrir que el resultado sea concordante o no. En el caso de la medición de la PA clínica y la MAPA simultáneamente lleva a clasificar a los pacientes en cuatro situaciones. Las que existe concordancia entre las dos técnicas como normotensión o hipertensión arterial y aquellas en las que existe una discrepancia que son la hipertensión arterial de bata blanca y la hipertensión arterial enmascarada.

La HTA de bata blanca (HTAbb) se define como aquella situación clínica en la que el paciente es diagnosticado de HTA por determinaciones de PA clínica siendo las PA ambulatorias normales. La otra situación posible se denomina HTA enmascarada (HTAe), en la que las PA clínicas del paciente son normales pero que al realizar una MAPA, se detectan valores compatibles con el diagnóstico de HTA ambulatoria (Tabla 6).

**Tabla 6.-** Situaciones clínicas definidas por la MAPA.

Situación	PA Clínica*	PA diurna por MAPA**
Hipertensión	HTN	HTN
HTA Bata blanca	HTN	NT
HTA Enmascarada	NT	HTN
Normotensión	NT	NT

\*PA clínica: *Task Force BP in Children, Pediatrics 2004;114:555-576*

\*\*PA de día: *Wühl et al, J Hypertens 2002;20:1995-2007*

Tanto la HTAbb como la ambulatoria no son condiciones normales y pueden diagnosticarse desde la época de la infancia.

### **1.5.3.1.- Hipertensión arterial de bata blanca.**

La prevalencia de esta situación en niños y adolescentes varía entre un 1 y hasta un 44%, según los distintos estudios realizados [172]. Esta gran variabilidad puede explicarse por tres razones: los valores de referencia utilizados, la población estudiada y el método utilizado para la determinación de la PA. La primera es que para llegar a clasificar a un paciente de sufrir HTA de bata blanca pueden usarse distintos puntos de corte (según los valores de referencia utilizados). En algunos estudios, se han utilizado tanto para cualificar los valores de PA clínica como ambulatoria los puntos de corte de PA clínica y en otros, se han usado los de PA clínica para los de clínica y los valores de referencia de ambulatoria para los valores obtenidos mediante MAPA. Teniendo en cuenta que los puntos de corte para el diagnóstico de HTA de los valores de referencia de PA ambulatoria son más elevados [164], la prevalencia de HTA de bata blanca (HTA por clínica, normotensión por ambulatoria) en los estudios en los que han sido utilizados, será superior [173]. La otra razón puede ser el tipo de población incluida en cada estudio. En dos estudios realizados en niños remitidos a una clínica para el estudio de HTA, realizados por Sorof [164] y Stabouli [13], encontraron una prevalencia de HTAbb de 21 y 44% respectivamente, porcentajes similares a los de otros estudios realizados en este mismo tipo de población [12], [174], [175], [176], [177]. En cambio, en un estudio realizado en niños y adolescentes sanos, se llegó al diagnóstico de HTAbb en solamente un 1,7% [14]. Esta prevalencia tan baja se debe tanto al tipo de población como al procedimiento empleado para la determinación de la presión

arterial clínica, que en este estudio, frente a los que referencian prevalencias mayores, fue la media de tres determinaciones de PA tomadas por una enfermera entrenada, lo que reduce la elevación de la PA reactiva.

**Tabla 7.-** Características de los Estudios de Hipertensión Arterial de Bata Blanca en Niños y Adolescentes.

<b>Autor</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Asociación con LOD</b>
Sorof, 2001	71 sujetos remitidos	31%	--
Matsuoka, 2002	202 sujetos remitidos (normoPA o HTA)	47%	--
Lurbe, 2005	592 población general	1,7%	--
Stabouli, 2005	85 sujetos remitidos	12,9%	--
McNiece, 2007	163 sujetos remitidos	Grado 1: 34% Grado 2: 15%	--
Kavey, 2007	119 sujetos remitidos	52%	HTVizq
Lande, 2008	217 sujetos remitidos	31%	--
Stergiou, 2008	102 sujetos remitidos	18%	--

En cuanto a la significación clínica de la HTAbb, los niños que la sufren tienden a presentar valores más elevados de masa ventricular izquierda que los pacientes normotensos, aunque en los estudios realizados esta diferencia no se

ha mostrado significativa [164], [13], [175], [177]. Hasta el momento no se han publicado estudios de seguimiento a largo plazo de niños con HTAbb que nos permitan conocer la reproducibilidad, la persistencia del fenómeno y el impacto de esta condición. Tanto si la HTAbb es una situación inocua como si se trata de una situación previa al desarrollo de HTA sostenida en la época adulta es algo que ha de ser demostrado.

### **2.5.3.2.- Hipertensión arterial enmascarada.**

De las situaciones clínicas de la PA, la que menos atención ha recibido es la HTA enmascarada. La información de la que se dispone es limitada respecto a su prevalencia y su relación con presencia de daño orgánico, pero según estudios realizados en los últimos años, ni es una entidad rara en la infancia ni banal.

En adultos, distintos estudios realizados indican que la prevalencia de HTA enmascarada oscila entre el 10 y el 20% [178], [179], [10]. Su presencia, se ha asociado con mayor morbilidad cardiovascular [180] y presencia de daño orgánico [181], [182]. Incluso en un meta-análisis publicado recientemente, se comprueba que el riesgo de enfermedad cardiovascular y de sufrir eventos cardiocirculatorios de los pacientes con HTA enmascarada, es muy similar al de los pacientes con HTA mantenida [183]. De estos estudios se obtiene la evidencia de que la HTA enmascarada en los adultos, es una condición clínica asociada a lesión de órgano diana y riesgo cardiovascular similar a la condición de HTA (tanto clínica como ambulatoria).

En la población pediátrica hasta la actualidad se han publicado 7 estudios en los que se valora la prevalencia de esta entidad y su relación con la presencia de

daño orgánico manifestado como aumento de la masa ventricular izquierda (MVI). Uno de ellos está realizado en población con enfermedad renal crónica [184], alcanzándose una prevalencia del 38% de HTA enmascarada y aumento de la MVI. Otro publicado recientemente se ha realizado en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de reparación de Coartación de Aorta, y en estos se alcanza una prevalencia de HTA enmascarada de un 47,4% y se objetiva HVI [185]. Otros cuatro se han llevado a cabo en niños y adolescentes remitidos para descartar HTA [12], [13], [175], [177]. En estos estudios se encuentra una prevalencia de HTA enmascarada del 6 al 11 y hasta del 22% respectivamente y en dos de ellos se objetiva que los sujetos con HTA enmascarada, presentan mayor MVI que los normotensos.

El único estudio de prevalencia de HTA enmascarada y su relación con el desarrollo de lesión de órgano diana (aumento de MVI) realizado en población general en niños y adolescentes se publicó por nuestro grupo en el año 2005 [14]. Este estudio incluyó 592 niños y adolescentes con edades entre 6-18 años y demostró una prevalencia de HTA enmascarada del 7.6%. En cerca del 40% de los casos de HTA enmascarada, se mantenía esta condición de manera persistente lo que se asociaba con un aumento de la MVI. Su valor pronóstico hasta el momento no es conocido.

Los resultados principales de estos 7 trabajos quedan reflejados en la siguiente tabla.

**Tabla 8.-** Características de los Estudios de Hipertensión Arterial Enmascarada en Niños y Adolescentes.

<b>Autor</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Asociación con LOD</b>
Matsuoka, 2004	138 sujetos remitidos (normoPA-HTA)	11%	--
Lurbe, 2005	592 población general	7.6%	↑MVI
Stabouli, 2005	85 sujetos remitidos	9.4%	↑MVI
McNiece, 2007	163 sujetos remitidos	20%	↑MVI
Stergiou, 2008	102 sujetos remitidos	11%	--
Mitsniefess 2010	366 sujetos con ERC	38%	↑MVI
Di Salvo, 2011	76 sujetos con Coartación de Aorta reparada	47,4%	↑MVI

La importancia de la HTA enmascarada, como entidad clínica, depende de que implique un aumento del riesgo cardiovascular en edades posteriores. Si esto fuese así, los pacientes con HTAe, requerirían un seguimiento de sus valores de PA clínica con el fin de detectar de forma precoz posibles incrementos de la misma. Además, desde un punto de vista terapéutico, deberían de recibir pautas para que sigan estilos de vida que favorezcan la mejora de la salud cardiovascular y que potencialmente permitan disminuir la PA o evitar la progresión a HTA.

Los pediatras tenemos el problema de identificar a estos pacientes “enmascarados”, ya que todos ellos son normotensos cuando se les hace la determinación de PA clínica. Esto hace que se plantee la siguiente pregunta: ¿a quién realizar una determinación de PA ambulatoria?. No parece razonable el utilizar la MAPA como medida de cribado universal, a diferencia de la medición de PA clínica. Por ello es muy importante investigar cuáles son las características de los pacientes que tienen un riesgo mayor para sufrir HTA enmascarada. Para tratar de aclarar estos puntos, se ha realizado este estudio de seguimiento a largo plazo.

## **2.- HIPOTESIS DE TRABAJO**



## **2.- HIPOTESIS DE TRABAJO**

1.-La hipertensión arterial enmascarada, es una condición prevalente y de riesgo.

La utilización de la MAPA en el estudio de la presión arterial en niños y adolescentes ha dado lugar a la caracterización de 4 condiciones clínicas. Dos de ellas (normotensión e hipertensión) están en concordancia el diagnóstico por MAPA y medición clínica de la presión. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, las más interesantes son las situaciones que presentan discrepancia, la HTA de bata blanca y a HTA enmascarada. Esta última ha sido poco estudiada, sin embargo es prevalente en la población pediátrica y de riesgo.

2.-Existen unas características clínicas particulares que pueden identificar a los sujetos en riesgo de presentar hipertensión arterial enmascarada.

Está demostrado que en el desarrollo de la hipertensión arterial esencial, están implicados factores genéticos como los antecedentes familiares de hipertensión, el sexo masculino, algunas etnias y factores ambientales como la obesidad, el bajo peso al nacer, determinados nutrientes o el sedentarismo. Pero este mismo conocimiento no está disponible en el caso concreto de la hipertensión arterial enmascarada. Esto tiene importantes implicaciones clínicas, ya que el diagnóstico de esta condición se realiza únicamente a través de una exploración complementaria (la MAPA), no rutinaria y difícil de utilizar como herramienta de cribado.

3.-La hipertensión arterial enmascarada predispone al desarrollo de HTA mantenida.

Se ha demostrado en adultos que la presencia de HTA enmascarada predispone al desarrollo de HTA persistente. Sin embargo, en el caso de los niños y adolescentes la información que existe al respecto es escasa. En esta población, conocer el riesgo de desarrollar HTA persistente de los sujetos que sufren HTA enmascarada sería más relevante si cabe que en el adulto, por la repercusión que tiene en un organismo en desarrollo los valores elevados de presión arterial.

### **3.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



### **3.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### Objetivo principal

1.-Profundizar en el conocimiento de la HTA enmascarada como valor clínico y pronóstico en una población de niños y adolescentes.

#### Objetivos específicos:

1.-Identificar los factores asociados a la presencia de HTA enmascarada.

2. Estudiar la persistencia de la condición de HTA enmascarada.

3.-Determinar el valor pronóstico de la HTA enmascarada en el desarrollo de hipertensión arterial persistente.

4. Estudiar el riesgo de desarrollar HTA persistente en los diferentes grupos de edad y sexo.



#### **4.- SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS.**



## **4.- SUJETOS A ESTUDIO Y MÉTODOS.**

### **4.1.-Sujetos a estudio.**

#### **4.1.1.-Población a estudio y criterios de inclusión.**

La población total estudiada fue de 272 niños y adolescentes de edades comprendidas entre 5 y 18 años, seleccionados de forma consecutiva de la consulta de la Unidad de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes del Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Se trata de la extensión de un estudio de seguimiento a largo plazo que se inició en noviembre de 1990 y finaliza en agosto de 2011. La muestra se obtuvo de los niños participantes en la determinación de valores de referencia y determinantes de presión arterial ambulatoria en la infancia en caso de los controles, o en caso de obesos y sobrepeso de los niños remitidos a la Unidad de Riesgo Cardiovascular para estudio y control de presión arterial o de otros factores de riesgo.

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

- Ausencia de enfermedad renal y sistémica descartada mediante exploración física y analítica general: hemograma, bioquímica básica y sedimento de orina.
- Ausencia de HTA clínica, definida como valores de PA clínica tanto sistólica como diastólica  $<p_{95}$  según los valores de referencia de la “Task Force for Blood pressure in Children” de 2004 específicos para la edad, sexo y talla.

- Ser niños y adolescentes nacidos de embarazo controlado, a término, definido como edad gestacional mayor o igual a 37 semanas y sin patología.
- Tener al menos dos determinaciones de presión arterial ambulatoria (la determinación basal y al menos otra) durante el periodo mínimo de seguimiento (3 meses). Se consideraron válidos para el estudio, aquellos pacientes que, como parte del seguimiento de la unidad, tuvieran realizadas las exploraciones basales dentro de los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.
  - Consentimiento informado de participar en el estudio. A tal efecto, se les entregó (también a los representantes legales) una hoja informativa (anexo 1) en la que se indicaban todos los aspectos relacionados con el estudio (objetivos, metodología, beneficios y riesgos derivados...). Una vez informados y, si estaban de acuerdo en participar, se firmó el consentimiento informado (anexo 2). El estudio se ha realizado con la aprobación del Comité Ético del CHGUV.

#### **4.1.2.-Diseño y procedimiento de estudio.**

Estudio prospectivo de cohortes en el que se realizaron como determinaciones basales:

- Historia clínica incluyendo estudio de los antecedentes familiares (primer grado) de hipertensión mediante cuestionario estandarizado (anexo 3).

- Exploración física y somatometría al inicio del estudio, consistente en peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC) .
- Análisis de sangre en ayunas con determinación de glucemia, función renal (creatinina y urea), función hepática (GOT, GPT), perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL) e insulinemia. Análisis de orina con determinación de pH, densidad urinaria, glucosuria, proteinuria y hematuria.
- Previo a la colocación de la monitorización ambulatoria de PA, se realizó la medida de PA clínica mediante esfigmomanómetro de mercurio según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión descritas en el apartado de métodos.
- Tras la misma se procedió a la monitorización ambulatoria de PA mediante un monitor automático oscilométrico durante 24 horas en un día de escolarización normal, según la técnica descrita en el apartado de métodos.

#### **4.1.3.-Normas éticas.**

A todos los participantes se les aplicaron las normas éticas de actuación formuladas en la declaración de Helsinki de 1964 (modificadas en Junio de 2000)[186], siendo debidamente informados los padres y los niños tanto de las exploraciones que iban a ser realizadas como de sus objetivos y resultados. En cada caso se obtuvo un consentimiento informado y firmado por uno de los padres aceptando el estudio que se iba a realizar. En el caso de los niños que tenían más de 12 años se obtuvo también su propio consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (con número de registro 1746).

## **4.2.-Métodos**

### **4.2.1.- Somatometría.**

La somatometría para el estudio se obtuvo el mismo día que se inició la monitorización ambulatoria de PA, previa a su colocación. Como valores de referencia se han utilizado las tablas de Cole y cols [187]. Siguiendo estas tablas, definimos como obesos a aquellos pacientes cuyo Índice de Masa Corporal (IMC) supere el percentil 95. El grado de obesidad lo definiremos a través del cálculo de la puntuación Z del IMC (IMC Z-score) siguiendo el método descrito por Cole tal como se recoge a continuación:

-El peso, expresado en kilogramos con fracciones de 100 gramos, se obtuvo en una balanza calibrada antes de cada medición, colocando al paciente descalzo y en ropa interior en el centro sin moverse ni sujetarse a la misma u otro apoyo externo.

-La talla expresada en metros con fracciones de 0.1 cm se midió con el paciente descalzo, en posición erecta, con pies juntos, piernas en extensión y con talones, glúteos y cabeza firmemente apoyada contra un estadiómetro (Stadiometer Holtain). La cabeza se alineó de forma que el borde inferior de la órbita estuviera en el mismo plano que la parte inferior del conducto auditivo externo, apoyando la barra del tallímetro sobre el cuero cabelludo.

Se calculó el IMC basándose en los parámetros de peso y talla mediante la fórmula de Quetelet, peso expresado en kilogramos dividido por la talla expresada en metros y elevado al cuadrado (Kg/m<sup>2</sup>).

Se cuantificó el grado de obesidad mediante el IMC-Z score calculado por el método LMS, teniendo como referencia unas curvas creadas por Cole y cols [188] basadas en datos provenientes de seis países (Brasil, Gran Bretaña, China, Holanda, Singapur y Estados Unidos) estableciéndose para cada país curvas que a la edad de 18 años pasaran por los puntos de corte de 25 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Estas curvas resultantes posteriores se promediaron para establecer puntos de corte específicos para edad y sexo, desde los 2 a los 18 años de edad.

Se calculó IMC-Zscore mediante la siguiente fórmula:

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

Donde las tres variables se obtienen de las curvas de referencia según la edad y sexo y representan: M= mediana de distribución de referencia de IMC, L= es el valor de transformación de Box y Cox o cambio de grado de desvío de la media y S= coeficiente de variación.

#### **4.2.2.-Medida de presión arterial clínica.**

La PA clínica se obtuvo en el brazo no dominante mediante esfigmomanómetro de mercurio siguiendo las recomendaciones metodológicas de la Sociedad Europea de Hipertensión[1]:

Previo a la determinación de PA, se mantuvo al paciente en un ambiente adecuado para lo cual debe estar en una habitación tranquila, confortable de temperatura y sin ruido. El paciente estuvo en reposo durante 5 minutos y no debía haber comido ni bebido sustancias estimulantes media hora antes. Se debe reconocer si existen factores que puedan alterar la toma de PA como, puede ser ansiedad, fiebre, dolor, esfuerzo, alteraciones emocionales, tabaco, ciertos alimentos etc.

-El paciente permaneció sentado con el brazo no dominante ligeramente flexionado y el antebrazo a la altura del corazón, apoyando sobre una superficie dura. La toma de PA varía con la posición por lo que cualquier otra toma de PA en distinta postura fue especificada. El antebrazo en posición horizontal a nivel del cuarto espacio intercostal y del esternón con el brazo en supino.

-Se seleccionó el manguito de tamaño más adecuado en cada caso (4\*8cm, 6\*12 cm, 9\*18cm, 10\*24 cm, 13\*30 cm) teniendo en cuenta que pueda ceñir al menos el 40% de la longitud y al 80-100% del perímetro del brazo, colocándose a media distancia entre el olécranon y el acromio, dejando 2.5 cm por encima del espacio antecubital, siendo aplicado el centro sobre la superficie media del brazo, es decir, sobre la arteria braquial. Si no fuera posible seleccionar la medida exacta se prefirió elegir un tamaño más ancho que el ideal, pues el error de sobrestimación es menor que el de sobrevaloración producido por la selección de un brazal demasiado estrecho.

-El manguito neumático se infló a una presión entre 20-30 mmHg por encima del momento en que desaparece el pulso radial. A partir de ese momento se desinfló de forma lenta y progresiva a razón de 2-3 mmHg/segundos para permitir una lectura precisa. El estetoscopio utilizado fue el de campana, aplicado sobre el espacio antecubital en donde se palpa el pulso, justo al borde del manguito. Se

debe aplicar sin que quede espacio entre la piel y el mismo pero no creando excesiva presión puesto que puede ocasionar ruidos que interfieran en la medición y con el fin de escuchar de forma nítida los ruidos de Korotkoff. Este autor describió cinco ruidos o sonidos debidos a la auscultación de las turbulencias producidas al restablecerse el flujo sanguíneo al deshinchar el manguito, pudiendo identificarse cinco fases:

- Fase I, auscultación de un ruido abrupto, alto y progresivamente intenso. Es indicativo de que la PAS del vaso ha sobrepasado la presión de inflado del manguito distensible. Esta fase es utilizada para determinar el valor de PAS.
- Fase II, cuando el sonido se hace más intenso y prolongado, y se percibe claro e inequívoco.
- Fase III, el sonido continúa alto y claro, aunque comienza a percibirse un breve murmullo en su inicio y desaparición.
- Fase IV, en esta fase hay una perdida brusca de la intensidad del sonido, que se hace marcadamente apagado, acompañando de un ligero murmullo casi continuo. En ocasiones es el último sonido que se ausculta.
- Fase V, desaparición total de los ruidos al hacerse el flujo laminar. Esta fase corresponde a la PAD sólo para los niños  $\geq$  de 13 años según las consideraciones realizadas por la Task-Force de 1987, siendo la fase IV la que determinara la PAS en los niños de menor edad. Posteriormente, según las modificaciones realizadas en 1996, se consideró la fase V como la que mejor se correspondía con la PAD tanto para mayores como para menores de 13 años. Esta decisión se mantiene en las

últimas guías publicadas por la Sociedad Europea de Hipertensión en el año 2009.

Así en nuestro estudio, la PAS se cualificó en base a la fase I de Korotkoff, mientras que la PAD se consideró por la fase V de Korotkoff. Se tomó como referencia para los valores de normalidad de la “Task Force for Blood pressure in Children” de 2004 aceptadas por la Sociedad Europea de Hipertensión.

La PA se tomó siempre en el mismo día previo a la monitorización ambulatoria, considerando la media de tres determinaciones realizadas por el mismo observador y con el paciente en sedestación tras cinco minutos de reposo.

#### **4.2.3.-Medida de presión arterial ambulatoria.**

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

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

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

La monitorización ambulatoria de PA o MAPA se realizó, siguiendo las recomendaciones actuales [151], en un día de actividad escolar normal, aconsejándose únicamente evitar deportes de contacto o ejercicio físico violento. La monitorización se inició entre las 8.30 y 9.00 horas de la mañana tras la medida de la PA clínica realizándose lecturas cada 20 minutos desde las 6.00 a las 24.00 horas y cada 30 minutos en el periodo restante. Desde las 8.00 horas hasta las 22.00 horas se programó una señal acústica previa a la toma de la PA para avisar al niño permitiendo así que relajara el brazo. Si la lectura resultaba errónea se repetía automáticamente a los 2 minutos sin perderse la secuencia previamente establecida. A nivel individual se determinaron los periodos de actividad y de sueño mediante un mini diario que cada niño aportaba al día siguiente, y que en el que constaba la hora de acostarse y de levantarse.

Los parámetros estudiados en cada caso fueron:

- a) Número total de lecturas válidas y porcentaje de lecturas erróneas.
- b) Los valores medios de la PAS, PAD y frecuencia cardiaca de las 24 horas, periodo de actividad y periodo de sueño.
- c) La variabilidad circadiana o ritmo nictameral, entendida como la diferencia entre las PAS y PAD medias del periodo de actividad y del periodo de sueño. Se consideró presencia de ritmo circadiano o nictameral, cuando el cociente entre la PAS o PAD de actividad y PAS o PAD del periodo sueño respectivamente fue mayor o igual al 10%.

A nivel individual se consideraron como lecturas erróneas, excluyéndose del cómputo global, las que poseían una o más de las siguientes características.

- a) PAS > 220 mmHg o < 70 mmHg.

- b) PAD >140 mmHg o < 40 mmHg.
- c) PAD>PAS.
- d) Lectura superior al doble de la anterior o la posterior.

Se aceptaron como registros válidos aquellos que a lo largo de las 24 horas ofrecían un número de lecturas erróneas inferior al 20% y al menos una lectura válida por cada periodo horario.

A partir de los valores crudos, se calcularon las medias de presión arterial ponderadas según el periodo de tiempo, para los periodos de 24 horas, el periodo de día (de 10:00 AM a 8:00 PM) y el periodo noche (12:00 AM a 6:00 AM). Estos periodos de tiempo fijos se corresponden estrechamente con los periodos de vigilia y sueño de todos los participantes y excluyen los periodos de transición entre el día y la noche, durante los cuales los valores de PA cambian muy rápidamente.

Usando los valores de referencia publicados tanto para valores de PA clínica [2] como ambulatoria [127], [151], [155] y utilizando los valores de PA obtenidos mediante los dos métodos, se dividieron a los pacientes en 4 subgrupos: sujetos Normotensos (NT), Hipertensos (HTA), con HTA de Bata Blanca (HTAbb) y sujetos con HTA Enmascarada (HTAe). En el grupo de normotensos, se incluyeron pacientes que eran clasificados como normotensos tanto mediante determinación de PA clínica como ambulatoria y en el grupo de HTA los que fueron clasificados como hipertensos por ambos métodos de medida. En el grupo de HTAbb se incluyeron los que mediante MAPA fueron normotensos en el periodo de día, pero en cambio, clasificados como hipertensos mediante la determinación de PA clínica y dentro del grupo de HTAe se incluyeron a los hipertensos durante el periodo día por MAPA, pero normotensos por clínica. Se incluyó en un grupo llamado “HTA enmascarada persistente” a aquellos sujetos

que fueron diagnosticados de HTAe en 2 o más exámenes, separados al menos por un periodo de 3 meses.

#### **4.3.-Análisis estadístico**

El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico SAS, versión 9,3 (SAS Institute, Cary, NC), Las medias y las proporciones se compararon utilizando el test de T de Student y el estadístico  $\chi^2$ . Los cambios longitudinales de la PA por año fueron calculados. Se identificaron los factores de riesgo para desarrollar HTA utilizando el Modelo de riesgo proporcional univariado y multivariado de Cox. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron: sexo, edad, historia familiar de HTA, PAS clínica y el IMC z score en el examen basal, la presencia de HTAe en el examen basal, la frecuencia cardiaca del periodo día en el examen basal, y el cambio del IMC (IMC z-score) desde el examen basal al examen de seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo un error  $\alpha$  menor del 0,05 .



## **5.-RESULTADOS**



## **5.-RESULTADOS**

Se incluyó en el estudio un total de 272 sujetos de entre 6 y 18 años, de los cuales, 152 (55,8%) eran niñas. El tiempo medio de seguimiento de los sujetos con HTAe fue de 45 meses (de 5-135meses), superior al de los NT ( $p<0.016$ ), que fue de 35 meses (de 7 a 80 meses). El número de registros de MAPA realizado por paciente fue de 2 (basal y el de seguimiento) en 156 casos, de 3 en 73 y de 4 o más en 43 sujetos. En total el estudio incluye el análisis de 736 monitorizaciones con una media por paciente de 2,7 registros. (percentiles 5 a 95 corresponden a intervalo 2 a 5).

### **5.1.-Características basales de la muestra a estudio.**

Las características de la muestra en el momento del estudio basal, divididos por sexos, se recogen en la tabla 9. Podemos comprobar que el antecedente de HTA en los padres aparece de forma similar tanto en varones como en mujeres ( $p=0,14$ ), mientras que la obesidad es más prevalente entre los varones ( $p=0,03$ ). Tanto la edad media ( $p=0,46$ ), como el IMC ( $p=0,73$ ), como los valores PA clínica y ambulatoria ( $p>=0,27$ ) fueron similares en ambos sexos independientemente del periodo del día en que se realizase la medición.

Los estudios de sangre y orina basales no fueron parte del análisis de datos al no ser el objetivo de este trabajo, y sólo se tuvieron en cuenta para descartar pacientes que sufrieran alguna enfermedad que implicara su exclusión en el estudio. No hubo ninguna exclusión por este criterio.

**Tabla 9.-** Características basales por sexos de los participantes.

<b>Características</b>	<b>Varones (n=120)</b>	<b>Mujeres (n=152)</b>	<b>p</b>
<b><u>Numero (%)</u></b>			
<b>Historia Familiar de Hipertensión</b>	32 /120 (26.7)	29 /152 (19.1)	0.14
<b>Obesidad</b>	19 /120 (15.8)	11 /152 (7.2)	0.03
<b><u>Valores medios±DS</u></b>			
<b>Edad, años</b>	9.4±2.8	9.7±2.5	0.46
<b>Indice de masa corporal, kg/m<sup>2</sup></b>	19.7±4.1	19.8±3.6	0.73
<b>PA clínica, mmHg</b>			
Sistólica	98.1±11.2	98.0±8.6	0.95
Diastólica	55.1±7.1	56.0±7.5	0.31
<b>PA Ambulatoria</b>			
PA sistólica de 24 h, mmHg	110.3±9.0	109.7±9.1	0.58
PA sistólica diurna, mmHg	114.7±9.5	114.0±9.7	0.53
PA sistólica nocturna, mmHg	102.6±9.8	102.5±9.5	0.92
PA diastólica de 24 h, mmHg	65.1±5.0	64.9±5.5	0.72
PA diastólica diurna, mmHg	69.8±5.7	69.8±6.0	0.95
PA diastólica nocturna, mmHg	57.1±6.0	56.3±6.6	0.27

PA, presión arterial; SD, desviación estándar. Obesidad definida como IMC> 95 para edad y sexo

En la tabla 10 se recoge la distribución de la muestra en el estudio basal según la condición de presión arterial. Las categorías de PA clínica se definieron según edad, sexo y percentil de talla. Las categorías según la PA ambulatoria fueron definidas por sexo y edad, talla o ambas. En ambos casos se utilizaron los valores de referencia publicados [1].

**Tabla 10.-** Clasificación por sexos según la condición de presión arterial clínica y ambulatoria en el estudio basal.

<b>Características</b>	<b>Varones (n=120)</b>	<b>Mujeres (n=152)</b>	<b>p</b>
<b>PA Clínica</b>			ns
Normotensión	120 /120 (100 )	151 /152 (99.3)	
PA normal-alta	0 /120 (0.0 )	1 /152 (0.7 )	
Hipertensión	0 /120 (0.0 )	0 /152 (0.0 )	
<b>PA clínica y ambulatoria diurna</b>			ns
Normotensión	104 /120 (86.7)	129 /152 (84.9)	0.73
HTA de bata blanca	0 /120 (0.0 )	0 /152 (0.0 )	1.00
HTA enmascarada	16 /120 (13.3)	23 /152 (15.1)	0.73
HTA	0 /120 (0.0 )	0 /152 (0.0 )	1.00

Normotensión: tanto PA sistólica como diastólica < percentil 90. PA normal-alta: PA sistólica o diastólica entre el percentil 90 y el 95. Hipertensión: PA sistólica o diastólica ≥ percentil 95. Si el punto de corte del niño está por encima del punto de corte definido para el adulto (130/80 para PA normal-alta y 135/85 para HTA ambulatoria de día) el punto de corte del adulto es el utilizado.

La prevalencia de HTAe en varones, fue similar a la de mujeres (n=16, 13.3% Vs n=23, 15.1%; p=0.73). No encontramos diferencias en el estudio basal en prevalencia entre sexos de cada una de las 4 condiciones iniciales de PA (NT/HTA/HTAbb/HTAe).

En la tabla 11 mostramos las características de la muestra diferenciadas por sexos, según la condición de presentar HTAe en la determinación basal.

**Tabla 11.-**Características por sexos según la condición de presentar hipertensión enmascarada en la determinación basal.

Características	Varones (n=120)		Mujeres (n=152)	
	NT (n=104)	HTA Enmascarada (n=16)	NT (n=129)	HTA Enmascarada (n=23)
<b>Número (%)</b>				
<b>Historia Familiar de Hipertensión</b>	24 /104 (23.1)	8 /16 (50.0)*	24 /129 (18.6)	5 /23 (21.7)
<b>Obesidad</b>	16 /104 (15.4)	3 /16 (18.8)	10 /129 (7.8)	1 /23 (4.3)
<b>Valores medios±DS</b>				
<b>Edad, años</b>	9.4±2.9	9.8±1.8	9.7±2.6	9.3±2.3
<b>Índice de masa corporal, kg/m<sup>2</sup></b>	19.4±4.1	21.3±4.1	19.7±3.7	20.2±3.0
<b>PA clínica, mmHg</b>				
Sistólica	96.6±10.6	107.9±9.8***	97.1±8.0	103.3±9.9**
Diastólica	54.5±7.0	58.9±6.7*	56.0±7.6	56.4±7.2
<b>PA Ambulatoria</b>				
PA sistólica de 24 h, mmHg	107.9±7.0	125.6±3.7***	107.3±7.5	122.9±5.0***
PA sistólica diurna, mmHg	112.1±7.1	131.7±4.3***	111.5±8.1	127.9±4.8***
PA sistólica nocturna, mmHg	100.6±8.6	115.6±6.6***	100.3±8.1	114.4±7.9***
PA diastólica de 24 h, mmHg	63.9±3.9	73.0±3.6***	63.7±4.8	71.7±4.3***
PA diastólica diurna, mmHg	68.3±4.4	79.1±4.7***	68.5±5.2	77.4±4.3***
PA diastólica nocturna, mmHg	56.3±5.7	62.5±5.8***	55.2±6.1	62.0±6.6***

PA, presión arterial; NT, normotensión; HTA, hipertensión

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, para la comparación entre HTA enmascarada y normotensión

No encontramos diferencias significativas entre los participantes normotensos frente a los enmascarados ni en edad, ni en IMC o prevalencia de obesidad. En cambio en niños varones, y no en niñas, los sujetos con HTAe, tenían en mayor proporción antecedentes parentales de HTA en comparación con los normotensos (50.0% vs 23.1%,  $p < 0.05$ ). Por otro lado, los sujetos con HTAe, presentaron valores de PA clínica (en niñas sólo en el caso de la PAS) y ambulatoria de 24h, diurna y nocturna, significativamente más elevados que los sujetos NT.

## **5.2.-Cambios de la presión arterial en relación con el sexo durante el seguimiento. Dimorfismo sexual.**

El tiempo de seguimiento medio (36 meses, intervalo percentil 5 a 95: 7 a 92 meses) fue similar en varones y en mujeres ( $p=0.55$ ). Al realizar el estudio transversal de la correlación de los valores de PA con la edad, se comprueba que tanto en chicos como en niñas hay una correlación significativa entre la edad en la exploración basal y sus valores de PA sistólica clínica y ambulatoria de 24 horas, diurna y nocturna (esta última sólo en varones). Para los valores de PAD, sólo se encontró relación con la edad en ambos sexos en la PA clínica (tabla 12).

Los cambios longitudinales de la PA con la edad fueron calculados, ya que la PA varía con la edad, el crecimiento y la maduración sexual. Así, el incremento de la PA sistólica clínica desde el valor de la exploración basal, hasta el último valor recogido durante el seguimiento, fue significativamente mayor ( $p=0.0015$ ) en el grupo de los varones (3.2 mmHg por año, 95% CI: 2.7 a 3.7,  $p < 0.0001$ ) que en niñas (1.2 mmHg por año, 95% CI: 0.56 a 1.84,  $p=0.062$ ). De forma parecida, el incremento de la PA diurna desde la determinación basal a la última obtenida durante el seguimiento fue significativamente mayor ( $p=0.0022$ ) en

varones con un incremento significativo de 1.14 mmHg por año (95% CI: 0.59 a 1.7,  $P < 0.05$ ) frente a los -0.23 mmHg, anuales (95% CI: -0.7 a 0.28,  $p = ns$ ) en las chicas. Esto denota un importante dimorfismo sexual en la evolución de los valores de PA (tabla 12).

**Tabla 12.-** Asociación transversal entre los valores de presión arterial y la edad y cambio longitudinal de la misma con la edad en varones y mujeres.

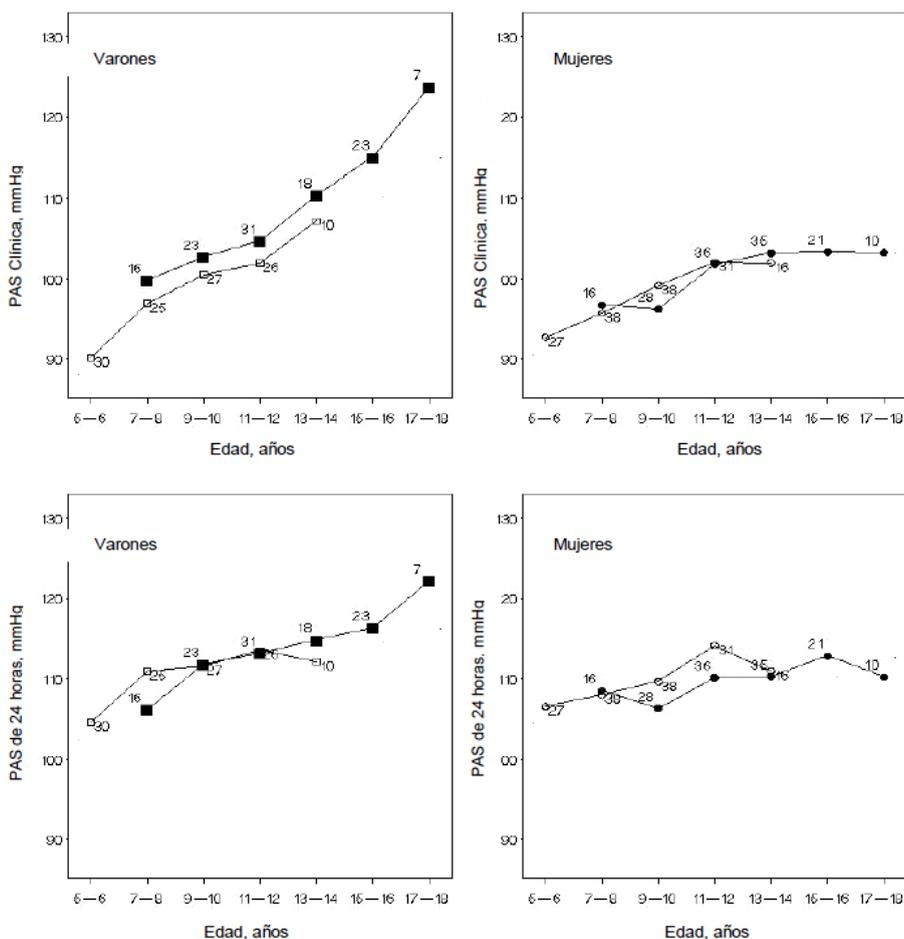
Variables por sexo	Asociación transversal con la edad (mm Hg/año)		Cambio longitudinal (mm Hg/año)
	Basal	Ultimo	Ultimo menos basal
<b>Mujeres</b>			
Número	152	152	152
Edad media (rango)	9.5 (5.1-15.3)	12.8 (7.0-26.4)	3.0 (0.2-17.1)
PA clínica sistólica	1.24±0.26 <sup>***</sup>	0.85±0.25 <sup>***</sup>	1.19±0.64 <sup>NS</sup>
PA sistólica de 24 h, mmHg	0.78±0.29 <sup>**</sup>	0.55±0.19 <sup>**</sup>	-0.36±0.44 <sup>NS</sup>
PA sistólica diurna, mmHg	0.88±0.30 <sup>**</sup>	0.60±0.20 <sup>**</sup>	-0.23±0.51 <sup>NS</sup>
PA sistólica nocturna, mmHg	0.45±0.30 <sup>NS</sup>	0.33±0.21 <sup>NS</sup>	-0.64±0.50 <sup>NS</sup>
PA clínica diastólica	0.96±0.23 <sup>***</sup>	0.72±0.18 <sup>***</sup>	0.10±0.64 <sup>NS</sup>
PA diastólica de 24 h, mmHg	-0.10±0.18 <sup>NS</sup>	0.23±0.13 <sup>NS</sup>	-0.58±0.34 <sup>NS</sup>
PA diastólica diurna, mmHg	-0.05±0.19 <sup>NS</sup>	0.28±0.14 <sup>*</sup>	-0.57±0.39 <sup>NS</sup>
PA diastólica nocturna, mmHg	-0.38±0.21 <sup>NS</sup>	0.08±0.15 <sup>NS</sup>	-0.66±0.40 <sup>NS</sup>
<b>Varones</b>			
Número	120	120	120
Edad media (rango)	9.2 (5.0-18.2)	12.2 (6.7-19.4)	2.9 (0.3-10.8)
PA clínica sistólica	1.81±0.33 <sup>***</sup>	2.31±0.36 <sup>***</sup>	3.21±0.54 <sup>***</sup>
PA sistólica de 24 h, mmHg	1.12±0.28 <sup>***</sup>	1.32±0.26 <sup>***</sup>	0.86±0.38 <sup>*</sup>
PA sistólica diurna, mmHg	1.08±0.30 <sup>***</sup>	1.28±0.27 <sup>***</sup>	1.14±0.55 <sup>*</sup>
PA sistólica nocturna, mmHg	0.98±0.31 <sup>**</sup>	1.32±0.29 <sup>***</sup>	0.39±0.49 <sup>NS</sup>
PA clínica diastólica	0.79±0.22 <sup>***</sup>	0.91±0.24 <sup>***</sup>	1.93±0.67 <sup>**</sup>
PA diastólica de 24 h, mmHg	-0.02±0.16 <sup>NS</sup>	-0.08±0.15 <sup>NS</sup>	-0.34±0.37 <sup>NS</sup>
PA diastólica diurna, mmHg	-0.02±0.19 <sup>NS</sup>	-0.12±0.17 <sup>NS</sup>	-0.09±0.42 <sup>NS</sup>
PA diastólica nocturna, mmHg	-0.20±0.20 <sup>NS</sup>	-0.12±0.18 <sup>NS</sup>	-0.58±0.47 <sup>NS</sup>

El coeficiente de regresión (n±SE), describe la relación transversal entre los valores de PA y la edad del sujeto. Para la evaluación del estudio longitudinal, los valores estudiados son los cambios medios por año (último valor menos el basal)

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.00

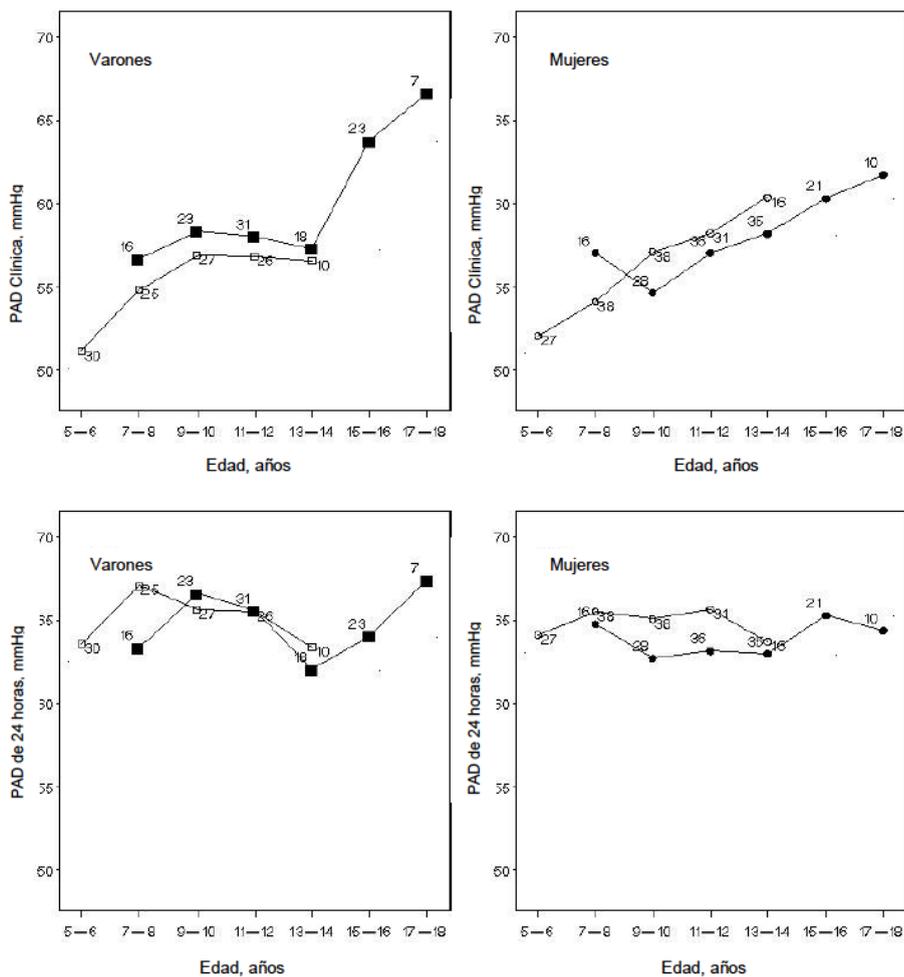
El dimorfismo sexual que existe en la evolución de los valores de PA tanto clínicos como ambulatorios con la edad entre varones y mujeres puede verse claramente en las figuras 20 y 21.

**Figura 20.-**Asociación transversal de la presión arterial sistólica con la edad en varones y mujeres.



Asociación transversal entre la PA clínica (cuadros superiores) y la PA ambulatoria de 24h (cuadros inferiores) sistólica con la edad en varones (cuadros a la izquierda) y mujeres (cuadros a la derecha) tanto en las determinaciones basales (marcador vacío) como en la última determinación (marcadores sombreados).

**Figura 21.-**Asociación transversal de la presión arterial diastólica con la edad en varones y mujeres.



Asociación transversal entre la PA clínica (cuadros superiores) y la PA ambulatoria de 24h (cuadros inferiores) diastólica con la edad en varones (cuadros a la izquierda) y mujeres (cuadros a la derecha) tanto en las determinaciones basales (marcador vacío) como en la última determinación (marcadores sombreados).

### 5.3.- Hipertensión arterial enmascarada y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial persistente.

Del total de la muestra, 16 pacientes desarrollaron HTA persistente. En la tabla 13, queda reflejado el número de pacientes que, a lo largo del seguimiento (entre la determinación basal y la última determinación de PA obtenida), progresan a valores de PA considerados como normal-alto y a valores compatibles con la condición de HTA, teniendo en cuenta su sexo y la condición basal de presentar o no HTAe.

**Tabla 13.-** Prevalencia de presión normal-alta y de hipertensión al final del seguimiento según el sexo y la condición de presión arterial inicial.

	Varones (n=120)		Mujeres (n=152)	
	NT (n=104)	HTA Enmascarada (n=16)	NT (n=129)	HTA Enmascarada (n=23)
<b>PA Clínica</b>				
Normotensión	97 /104 (93.3)	5 /16 (31.3)	124 /129 (96.1)	16 /23 (69.6)
PA Normal-Alta	3 /104 (2.9)	2 /16 (12.5)	1 /129 (0.8)	2 /23 (8.7)
Hipertensión	4 /104 (3.8)	9 /16 (56.3)	4 /129 (3.1)	5 /23 (21.7)
<b>PA ambulatoria diurna</b>				
Normotensión	87 /104 (83.7)	4 /16 (25.0)	111 /129 (86.0)	7 /23 (30.4)
PA normal-alta	7 /104 (6.7)	2 /16 (12.5)	10 /129 (7.8)	1 /23 (4.3)
Hipertensión	10 /104 (9.6)	10 /16 (62.5)	8 /129 (6.2)	15 /23 (65.2)
<b>PA clínica y ambulatoria diurna</b>				
Normotensión	93 /104 (89.4)	6 /16 (37.5)	118 /129 (91.5)	8 /23 (34.8)
HTA de bata blanca	1 /104 (1.0)	1 /16 (6.3)	3 /129 (2.3)	1 /23 (4.3)
HTA enmascarada	7 /104 (6.7)	1 /16 (6.3)	7 /129 (5.4)	10 /23 (43.5)
HTA	3 /104 (2.9)	8 /16 (50.0)	1 /129 (0.8)	4 /23 (17.4)

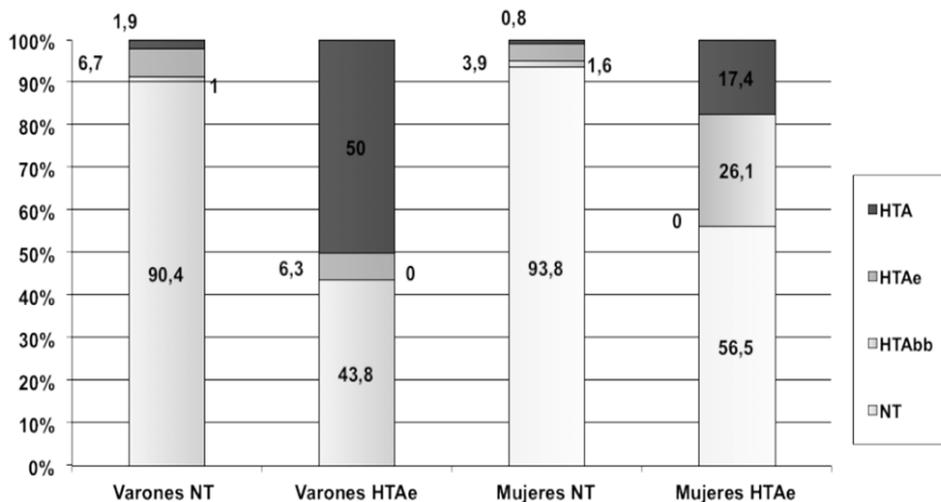
PA, presión arterial; NT, normotensión; HTA, hipertensión; (%)

P<0.02 para todas las comparaciones entre HTA enmascarada y normotensión.NT

Las niñas con HTAe en la determinación basal tenían más tendencia durante el seguimiento a desarrollar HTA persistente que las chicas con normotensión de día (n=4 [17.4%] vs n=1 [0.8%], p=0.0019). De forma similar entre los varones, los que tenían HTAe en la determinación basal desarrollaron en mayor proporción HTA persistente que los niños que eran normotensos en ese mismo momento (n=8 [50.0%] vs n=2 [1.9%], p<0.0001). Incluso los niños varones con HTAe desarrollaron con mayor frecuencia HTA persistente que las niñas con HTAe (50.0% vs 17.4%, p=0.041) (figura 22). Queda así un gran porcentaje de niñas con HTAe en el estudio basal, que se mantienen en esta situación tras el tiempo de seguimiento del estudio, lo cual, podría indicar un riesgo potencial de posterior progresión a HTA o un efecto protector de las hormonas femeninas durante esta época de la vida.

También la proporción tanto de varones como de mujeres con HTAe que desarrollan PA normal-alta, es más elevada al compararla con los normotensos.

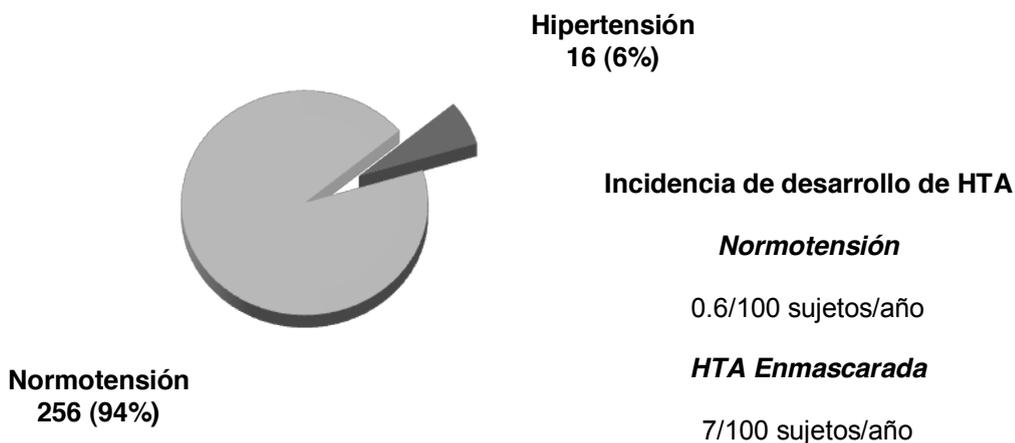
**Figura 22.-**Cambios en la condición de presión arterial desde la exploración basal a la última del seguimiento, por sexos y condición de presentar hipertensión enmascarada al inicio.



NT: Normotensión. HTAe: HTA enmascarada. HTAbb: HTA de bata blanca  
Valores en porcentaje (%)

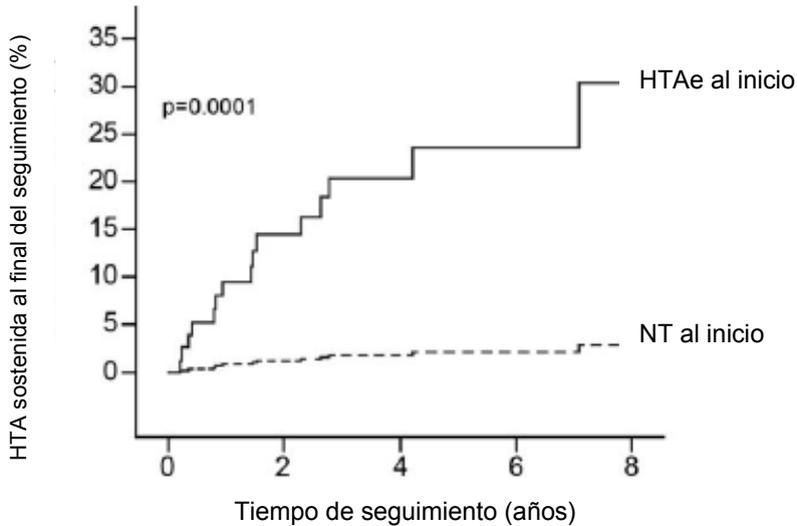
El tiempo de seguimiento medio de los pacientes con HTAe (45 meses, PI: 5 a 135) fue mayor ( $p=0.016$ ) que el de los NT (35 meses, PI: 7 a 80 meses). Analizando todas las determinaciones de PA realizadas durante el tiempo de seguimiento, la incidencia de desarrollar HTA persistente fue de 7 por cada 100 sujetos por año ( $n=12$ ) entre los sujetos con HTAe y de 0.6 por cada 100 ( $n=4$ ) entre los NT (Figura 23)

**Figura 23.**-Incidencia de hipertensión persistente entre los sujetos normotensos y los hipertensos enmascarados.



El riesgo de desarrollar HTA sostenida fue calculado mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. La condición de tener HTA enmascarada en la valoración basal fue el determinante más importante para desarrollar HTA persistente (HR 15.6; 95th CI 4.91-49.7;  $p < 0.0001$ ). También el sexo masculino implicó mayor riesgo (HR 3.25; CI 1.12-9.39;  $p = 0.0295$ ). Ambos fueron factores asociados de forma independiente con la incidencia de HTA mantenida durante el seguimiento. Estos resultados se mantienen incluso tras incluir otros factores en el modelo tales como la PAS clínica en determinación basal, la historia familiar de HTA, el IMC (Z-score) en determinación basal, el cambio de IMC (Z-score) desde determinación basal a final de seguimiento y la frecuencia cardíaca diurna en determinación basal. La incidencia de HTA mantenida durante el tiempo en función de la presencia o ausencia de HTA enmascarada está representada en la figura 24.

**Figura 24.**-Incidencia de hipertensión persistente en función de la presencia o ausencia de hipertensión enmascarada en la valoración inicial.



Sujetos en estudio  
HTA e  
NT

HTA e	39	26	17	10	6
NT	233	163	66	14	6

NT: Normotensión. HTAe: HTA enmascarada.  
Valores en porcentaje (%) y años

En un análisis realizado considerando sólo 4 años de seguimiento, para ajustar por el seguimiento más prolongado realizado sobre los sujetos con HTA enmascarada en comparación con los normotensos, objetivamos que 13 pacientes desarrollaron HTA. En este análisis, la HTA enmascarada, también

estaba significativamente asociada con la incidencia de desarrollo de HTA persistente (HR 20.8; CI 5.7-75.6;  $p < 0.001$ ).

## **6.-DISCUSIÓN.**



## **6.-DISCUSIÓN.**

### **6.1.-Discusión de método.**

#### **6.1.1.-Medida de la PA clínica**

Para estudiar la presión arterial el método más sencillo es determinar la presión arterial clínica, aunque no por ello está exento de problemas. Las dificultades para medir la presión arterial en un sujeto, y que hacen que resulte poco reproducible, derivan de tres aspectos diferentes. El primero es su gran variabilidad, pues se modifica por múltiples situaciones externas e internas del paciente, desde la temperatura ambiente al estado físico o emocional, pero especialmente por el tipo de actividad que realiza. El segundo deriva de las limitaciones en la precisión de la medida indirecta, siendo el propio observador la mayor fuente de inexactitud. Y el tercer aspecto y más difícil de corregir es precisamente la modificación yatrógena de la presión: la mayoría de los sujetos experimentan una reacción de alerta a la toma de la misma que en algunos casos puede ser muy importante, es el llamado fenómeno de bata blanca. Otro aspecto metodológico importante es que para la correcta medida de los valores de presión arterial se debe utilizar un manguito adecuado para cada niño, ya que si se utilizan manguitos pequeños se sobrestiman la presión arterial a cualquier edad y si en cambio se utiliza un manguito excesivamente grande se puede infravalorar la medición, aunque en éste último caso la magnitud del error es menor [189]. En este estudio se seleccionó como manguito adecuado aquel que acoja el 80-100% de la circunferencia del brazo en el punto medio de la distancia entre el acromio y el olécranon y que además cubra el 40% del brazo de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión.

La presión arterial presenta una variabilidad intrínseca relacionada con las fluctuaciones de los mecanismos de ajuste de presión y una variabilidad extrínseca debida a la influencia de factores externos. Así, es la actividad del sujeto la que explica las oscilaciones más importantes de presión, de tal forma que si se corrige la presión arterial con la estimación del impacto que la actividad tiene sobre ella (andar, hablar, ver televisión, etc.) desaparecen dichas oscilaciones, incluido el ritmo circadiano, que en realidad depende del patrón reposo-actividad y no del día-noche, como se ha demostrado claramente en trabajadores nocturnos. Por ello la situación en la que se encuentra el sujeto en el momento de la medida de la presión arterial puede modificar de forma importante su resultado. Aquí reside la importancia de seguir de forma sistemática las recomendaciones de toma de PA, descritas previamente en el apartado de material y métodos y contar con personal experto en la toma de PA, tal como contamos en nuestra unidad.

### **6.1.2.-Medida de la PA ambulatoria.**

La monitorización ambulatoria de presión arterial o MAPA es una técnica de apoyo en clínica e investigación y que soluciona varias de las limitaciones de las medidas casuales de presión arterial en la consulta. Surgió como consecuencia de la permanente variabilidad que presenta la presión arterial a lo largo de las 24 horas en respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y ambientales (actividad física, estado emocional, postura, grado de alerta, etc.) y que hacía que una medida aislada de la presión arterial no tuviera suficiente valor al ser una lectura aislada.

La MAPA mide la presión arterial múltiples veces durante un período de tiempo predefinido, lo cual refleja de manera más fiable la naturaleza continua de

la presión arterial y permite la medida de la presión arterial en el ambiente normal del paciente tanto en los períodos actividad como de reposo nocturno, con lo cual se reduce la posibilidad de las elevaciones transitorias inducidas por el estrés y además valora otros componentes de la presión arterial, como la variabilidad tanto intrínseca como circadiana, que se han asociado a mayor riesgo cardiovascular y/o renal independientemente de los valores medios de presión arterial.

Como hemos comentado, existen dos métodos para medir la presión arterial con monitores ambulatorios, el auscultatorio y el oscilométrico, siendo el método oscilométrico con el Spacelabs 90207 el más adecuado para su uso en la población pediátrica ya que los monitores que utilizan el método auscultatorio llevan incorporados un micrófono bajo el manguito para auscultar los ruidos de Korotkoff en la arteria braquial y cualquier desplazamiento del mismo interfiere en la medida de la presión arterial [150]. Aunque el método oscilométrico podría presentar problemas por la amplitud de la oscilación de la onda del pulso, y ser menos fiable durante la actividad física por la interferencia que produce los movimientos del brazo, los estudios practicados parecen demostrar la buena correlación que ofrece con las PA obtenidas al mismo tiempo con el esfigmomanómetro de mercurio [190], [152]. Estas recomendaciones son apoyadas y recogidas en el consenso publicado en el año 2008 por la Sociedad Americana de Cardiología [151]. Prácticamente, todos los trabajos de validación de la técnica en la edad pediátrica, así como los valores de normalidad actualmente aceptados por las sociedades científicas, se han realizado utilizando el método oscilométrico.

Un problema que podría tener la realización de la MAPA en edad pediátrica podría ser la aceptación de la técnica por parte de los niños. La posibilidad de la

realización y tolerancia de la MAPA en niños fue, obviamente, una de las primeras cuestiones planteadas, ya que se trata de una técnica que necesita de un cierto grado de cooperación y aceptación por parte del niño. Nuestro grupo demostró previamente, que es posible realizar la MAPA en la infancia, incluso en niños pequeños de hasta de tres años de edad, utilizando un equipo Spacelabs 90207 de 340 gramos de peso, incluido baterías, eligiendo en cada caso el tamaño adecuado de manguito y procediendo a realizar una fase de explicación y adaptación del niño al monitor. El grado de aceptación de la MAPA la hemos evaluado en más de 500 niños mediante una encuesta dirigida, realizada al finalizar la monitorización. La aceptación subjetiva del estudio es excelente, ya que tan solo un 1,8% manifestó la negativa a realizarse un nuevo estudio [142].

Otro problema podría ser la calidad de los datos obtenidos en la población pediátrica, con un dispositivo de nueva introducción como es el monitor de PA ambulatoria. La calidad de la MAPA y los factores que influyen en la misma, fueron estudiados en un total de 248 niños normotensos, en los que se realizó la MAPA siguiendo nuestro protocolo. Se valoró mediante la estimación del porcentaje de lecturas válidas sobre el total de realizadas. El 50% tenían un 5% o menos de medidas erróneas y tan solo el 7,9% superaban el 25%, valor límite para considerar un registro adecuado para su análisis [159]. Por lo tanto, el número de casos, en los que no es posible obtener una monitorización adecuada para su análisis es escaso. Los factores que pueden influir en la calidad de la monitorización son el tamaño corporal y los valores de PA. Así, los niños más pequeños y los que tienen valores más bajos de PA son los que presentan el mayor porcentaje de errores.

Cuáles son los valores de referencia a utilizar con la monitorización ambulatoria es también un asunto que merece discusión. Nuestro grupo estudió

los valores de referencia de PA ambulatoria a partir de los datos obtenidos en una población pediátrica cualificada como normotensa, a partir de PA clínicas [191]. La distribución de los valores de PA se calculó en función de la edad, talla y sexo, considerándose como límites superiores de la normalidad los correspondientes al percentil 95 para definir la hipertensión. Los valores de PA sistólica ambulatoria, al igual que la clínica, mostraron un incremento progresivo en función del crecimiento fisiológico en ambos sexos. En contraste, el incremento observado en las PA diastólicas clínicas no se reflejó en las ambulatorias ya que éstas apenas se elevan entre el periodo de seis a los 16 años de edad. Calculados los percentiles 50 y 95 para la PA sistólica y la PA diastólica correspondientes al periodo de 24 horas, día y noche en función de la edad, se observó que los valores de la PA sistólica y PA diastólica del periodo de 24 horas correspondientes al percentil 50 fueron ligeramente superiores a los obtenidos en clínica por el método convencional. Sin embargo, los valores del percentil 95 fueron prácticamente superponibles a los valores del percentil 95 de las PA clínicas, según la "Task Force for Blood Pressure in Children" del año 1987 [49] lo que hace razonable su consideración como límite superior de la "normalidad" y, por lo tanto, adecuado para la definición de la hipertensión arterial. Nuestro grupo amplió el número de niños incluidos para el estudio de valores de referencia y fueron publicados en el año 2000 [192]. Los valores de PA obtenidos durante el día fueron sistemáticamente superiores a los de la noche, reflejando la influencia de la actividad sobre la PA. Considerando el valor que tienen los cambios de PA a lo largo del día, debemos valorar como medir la variabilidad circadiana y la consistencia de los datos obtenidos. Para el uso clínico diario las diferencias o el cociente entre medias son los más utilizados. En nuestro estudio [161], la PA sistólica durante la noche fue un 11% inferior a la del

día, mientras que la PA diastólica lo fue un 22% menor. Es de significar que los valores medios de la PA ambulatoria de 24 horas y, por supuesto, durante el periodo de día, son superiores a los observados en la clínica. Varios factores pueden influir en esta diferencia observada, el método de medida empleado, el auscultatorio para las medidas clínicas y el oscilométrico para las ambulatorias, así como el no limitar la actividad durante la realización del MAPA. En la actualidad existe un estudio más amplio de valores de referencia para la MAPA pediátrico, el realizado por Soergel y cols. Es un estudio realizado en 949 niños y jóvenes centroeuropeos [155] sanos que fueron estratificados por talla para establecer los percentiles 50, 90 y 95 de medidas durante 24 horas, con medias diurnas y nocturnas de MAPA. Por el momento, son estos los valores considerados por la Sociedad Europea de Hipertensión como valores preliminares de referencia y los que han sido utilizados en el presente estudio.

No está establecido cual es el periodo ideal en la infancia y adolescencia para definir HTA ambulatoria. Con la extrapolación de los datos obtenidos en el adulto, se propone el periodo de actividad como el más indicado para el diagnostico de HTA y por tanto, en caso de discrepancia, serían la PAS y PAD de actividad los que se utilizarían para el diagnostico de hipertensión o normotensión arterial.

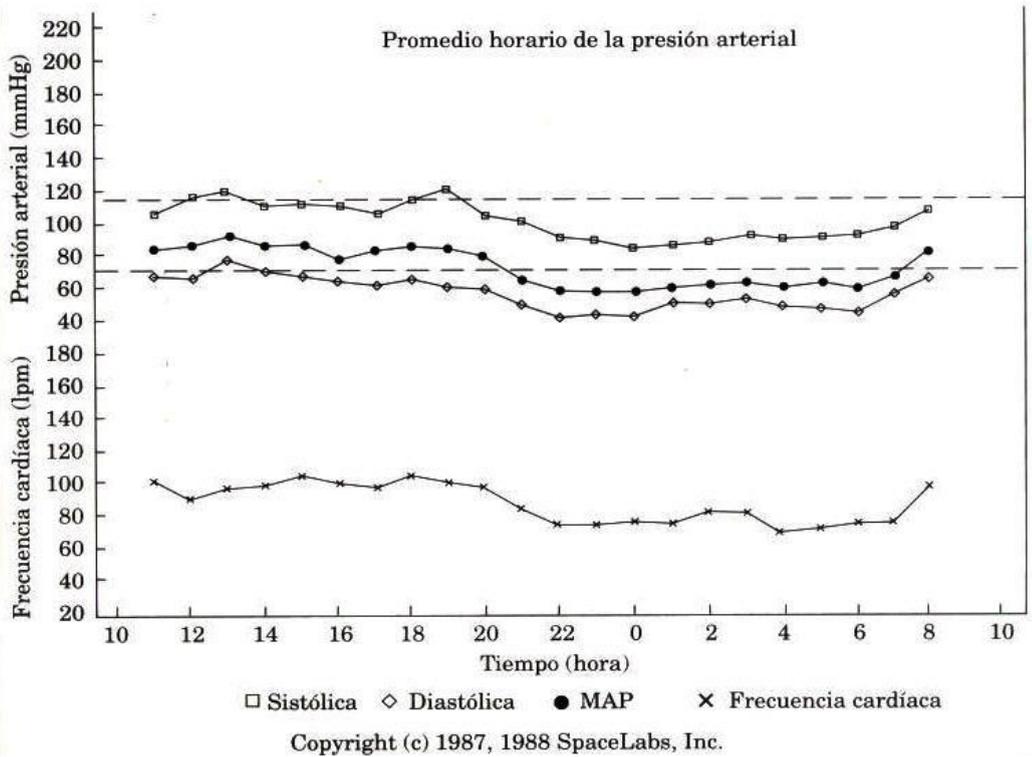
Una ventaja que ofrece la presión arterial ambulatoria es poder estudiar el comportamiento de los valores de presión arterial a lo largo de 24 horas, variabilidad circadiana y cociente día y noche. La forma más sencilla de calcularla es mediante el cociente entre la presión arterial del periodo de actividad y del periodo de sueño [193], [194], [195]. Para facilitar el cálculo del cociente día y noche, tanto su uso en la clínica diaria como para investigación, se ha estandarizado el empleo de periodos fijos de tiempo ya que se ha visto

que no existen diferencias con este y la utilización de tiempo individualizados [142].

Por último, para una mayor reproducibilidad y para la obtención de parámetros comparables deben estandarizarse y homogeneizarse las condiciones de la monitorización, tanto a la hora de inicio como el intervalo de lectura, así como conocer las condiciones en que se realiza la MAPA, debido a las influencia de las más diversas circunstancias habituales (trabajo, descanso, sueño, comida) o no habituales (emociones, discusiones, estrés, ejercicio físico... etc.) capaces de actuar sobre los niveles de PA. Nosotros previo colocación del monitor, damos unas recomendaciones estándar a todos los pacientes, entre las que está la de evitar actividad deportiva durante la monitorización debido a la gran cantidad de fallos de medida que general y con el fin de intentar amortiguar el impacto que la actividad física intensa puede ejercer sobre los valores de PA. Además se explica la cumplimentación de un diario de eventos , para poder tener en cuenta al valorar el MAPA las posibles incidencias y valorar si los periodos de actividad y sueño se ajustan a los prefijados por el operador. Los valores en los periodos de transición son descartados para el análisis. A pesar de esto, no hemos controlado la actividad de cada paciente mediante un método fiable, como podría ser la acelerometría. De todas formas, por el momento hay poca evidencia de que la determinación de los periodos de sueño o actividad mediante acelerometría sea superior al registro en diario [196].

En la figura 25 se muestra el registro ambulatorio de PA de uno de los sujetos incluido en el estudio.

**Figura 25.-**Ejemplo de registro de monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas.



En el eje de ordenadas se ha representado la PA (mmHg) y la FC (latidos/minuto), y en el eje de abscisas el tiempo en horas. La parte superior de la figura corresponde a los valores de PA del periodo de actividad y sueño, mientras que la parte inferior corresponde a la FC. Las líneas discontinuas horizontales, representan el p95 de la PAS (línea superior) y el p95 de la PAD (línea inferior) específico para la edad y sexo del individuo en que se realiza la prueba. Las líneas discontinuas verticales reflejan los valores de PAS y PAD tomados, cada 20 minutos durante el periodo de actividad, y cada 30 minutos durante el periodo sueño. El número de lecturas fue de 69, siendo el porcentaje de lecturas satisfactorias del 99%, lo que demuestra la buena calidad de la monitorización. Además se observa en la misma figura como los valores de PAS y PAD se encuentran por debajo de p95% tanto durante el periodo de actividad como durante el periodo de sueño. Los valores de la PA fueron superiores durante el periodo de actividad, con pequeñas oscilaciones a lo largo del mismo, lo que pone de manifiesto la variabilidad de los valores de PA inherente a la actividad del individuo. Durante el periodo sueño (22:00-7:30) se observa el descenso de los valores de PA, es decir la variabilidad circadiana de la PAS y PAD. Asimismo se observa como al levantarse (7:30 horas) nuevamente aumenta los valores de PA. Igual comportamiento se reflejó en la FC.

## 6.2.-Discusión de resultados.

Este estudio es el primero realizado con el objetivo de analizar el valor pronóstico a largo plazo de la HTAe como precursor del desarrollo de HTA sostenida. También hemos determinado la persistencia de esta condición, en población infanto-juvenil sana. No sólo eso, sino que hemos objetivado que el riesgo de desarrollar HTA sostenida es mayor en los varones con HTAe que en las mujeres con HTAe. Un 50% de los niños que padecían HTAe en el estudio basal, desarrolló HTA sostenida. Sin embargo entre las mujeres que tenían HTAe en el estudio inicial, un 25% se mantuvo en la misma condición, y sólo algunas de ellas desarrollaron HTA durante el tiempo de seguimiento. De hecho, el ritmo de incremento anual de PAS en varones fue de 3.2 mmHg para la PA clínica y de 1.1mmHg para la ambulatoria de día y de 1.2mmHg y -0.2mmHg para mujeres respectivamente. Estos hallazgos muestran un dimorfismo sexual en la evolución en el tiempo de los valores de PA, en el que, ya sea el patrón de crecimiento o la acción de las hormonas, pueden jugar un papel fundamental. La persistencia de la condición de HTAe en las chicas implica un riesgo persistente a corto o medio plazo de evolucionar a HTA sostenida. Es bien conocido que los valores de PA aumentan desde la infancia a la edad adulta [197], pero la baja progresión a HTA sostenida observada en las chicas, está en concordancia con la menor prevalencia de HTA en mujeres jóvenes-adultas frente a varones jóvenes-adultos [198]. Teniendo esto en cuenta, podríamos pensar que la situación de HTAe en mujeres jóvenes, podría ser un factor de riesgo de desarrollar HTA sostenida durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos hormonales. Este hecho podría ser motivo de nuevos estudios ya que se trata de una población vulnerable debido

a que habitualmente es considerada sana, y tiene poco contacto con los sistemas sanitarios, por lo que el diagnóstico podría demorarse.

Otro tema sobre el que nuestro estudio presenta claves clínicas es sobre la PA normal-alta. Los pacientes con HTAe no sólo presentan un riesgo aumentado de desarrollar con el tiempo de HTA persistente, sino también de presentar PA normal-alta. Estudios previos han demostrado que la progresión de la condición de PA normal-alta a HTA en adolescentes, no es sólo estadísticamente significativa, sino que sus tasas de incidencia son relevantes. Así, en adolescentes con PA normal-alta, la tasa de progresión a HTA fue de un 1.1% por año frente a un 0.3% en normotensos [199]. El punto de corte del percentil 95 de PA, es una definición puramente estadística que podría estar infra-estimando el nivel de riesgo de la PA y por lo tanto el riesgo cardiovascular asociado. Los pacientes con PA normal-alta requieren una mayor atención, y si esta se confirma, ello va a implicar para el sujeto un riesgo incrementado de desarrollar HTA en épocas posteriores.

Este estudio se ha centrado en aclarar cuál es el valor potencial de la monitorización de PA de 24 horas en pacientes normotensos por PA clínica. De forma separada hay que considerar cuál es la utilidad de la MAPA en el estudio y seguimiento de pacientes con HTA o con enfermedad subyacente, como el diabético tipo 1 o el paciente con enfermedad renal crónica [1]. Los hallazgos de este estudio son relevantes desde un punto de vista diagnóstico, subrayando el valor complementario de la MAPA a la determinación de PA clínica en la consulta en población pediátrica. Gracias al uso de la MAPA, se ha podido identificar la condición de HTAe, que es una situación relativamente frecuente (entre un 10 a un 14% en adultos) [200], [7], [201] y nada banal. La HTAe se ha asociado con lesión de órgano diana establecida [6] y aumento de morbilidad y

mortalidad cardiovascular [180], [183], [9], [10] y además con aumento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus [202]. Como hemos dicho, en niños y adolescentes hay muy pocos trabajos publicados. La persistencia de la condición de HTAe, demostrada en un estudio anterior de nuestro grupo en alrededor de un 40% de los casos [14], se ha confirmado en el presente estudio. Junto con este dato, el riesgo aumentado de desarrollar HTA establecida de los niños/as con HTAe hace que sea necesario realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes y valorar intervenir en aquellos en que la condición persista en el tiempo.

El hecho de que la HTAe no sea una condición benigna y que implica un riesgo de morbilidad cardiovascular aumentado [203], [204], [11] incrementa la importancia de su diagnóstico precoz. Por lo tanto, se debería de realizar MAPA en todos aquellos pacientes que tengan riesgo de sufrir HTAe. Entre los potenciales marcadores de riesgo de sufrir HTAe y por lo tanto, indicador de tener que realizar una MAPA para diagnosticarla, podrían estar los siguientes:

1) Los valores de PA clínica. En nuestro estudio, los valores de PA clínica de los pacientes con HTAe fueron significativamente más altos que los de los normotensos. Sin embargo, todos los pacientes con HTAe presentaron valores de PA clínica al inicio por debajo del p90 excepto una chica, con valores de PA compatibles con PA normal-alta. Por lo tanto los valores de PA clínica no nos servirían de marcador.

2) Otro potencial marcador es la presencia de sobrepeso u obesidad. En nuestro estudio el índice de masa corporal y el grado de obesidad determinado por el Z-score era similar entre los enmascarados y los normotensos tanto en varones como en niñas.

3) La historia familiar de HTA podría ser un marcador válido. Los estudios poblacionales han descrito una agregación familiar en la HTA [205], [206]. En los descendientes de personas hipertensas existe una mayor prevalencia e incidencia de HTA y además tienen unos valores de PA más elevados cuando se compara con la descendencia de padres normotensos. En nuestro estudio, la historia familiar de HTA está presente en el doble de casos entre los pacientes varones con HTAe y significativamente más elevada también entre las mujeres con HTAe que en los sujetos normotensos [207], [208]. Pero cuando se realiza el estudio estadístico posterior para conocer cuánto eleva el riesgo de sufrir HTA sostenida el hecho de tener antecedentes familiares de HTA, la diferencia no es estadísticamente significativa. Esto puede ser debido a que el peso de tener la condición de HTA enmascarada al inicio es tal, que la potencial influencia de los antecedentes familiares de HTA quedan diluidos.

4) Por último, también encontramos diferencias en la evolución de los valores de PA según sexos. La PA se incrementa a un ritmo mayor durante el desarrollo en varones frente a mujeres. Además, demostramos que los sujetos varones con HTAe tienen un mayor riesgo (HR 3.25; CI 1.12-9.39;  $p=0.0295$ ) de desarrollar HTA sostenida. Estos datos pueden hacernos pensar en que el riesgo de desarrollar HTA en jóvenes varones sea algo superior al de las mujeres. En ellas, el riesgo parece trasladarse a épocas posteriores de la vida.

En definitiva, la historia familiar de HTA sería el único marcador clínico que podríamos utilizar para decidir si realizar o no una MAPA a un paciente normotenso por PA convencional y sin otra clínica asociada y con un riesgo algo más incrementado en varones. En la práctica diaria, el número de pacientes que cumplen con este criterio es limitado, ya que la mayor parte de sus progenitores son adultos jóvenes, muchos de ellos no diagnosticados de HTA, ya sea porque

no lo son o porque nunca han sido estudiados ya que la prevalencia de HTA en este grupo aún es baja [209], por lo que sería una medida que podría implementarse.

Los resultados de este estudio han de ser interpretados dentro del contexto de sus limitaciones. La hipótesis tiene sus orígenes en la práctica clínica. El hecho de ser una muestra clínica, explica que el intervalo de las distintas determinaciones de presión arterial y el número de pruebas realizadas varíe de unos sujetos participantes en el estudio a otros. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados para poder compensar estas diferencias, que tienen en cuenta únicamente los primeros 4 años de seguimiento, confirmaron los resultados.

Por otro lado, la definición de HTA clínica y ambulatoria viene dada por los límites de PA consensuados. Los valores de referencia utilizados son los asumidos tanto por la Sociedad Europea de Hipertensión [1] como por la Sociedad Americana de Cardiología [2].

Uno de los puntos fuertes del estudio, es su diseño prospectivo, contando con un gran número de monitorizaciones durante el seguimiento. Los resultados se obtuvieron de una muestra de niños y adolescentes inicialmente diagnosticados de HTAe en comparación con otra muestra de normotensos, con una distribución de sexo y edad similar en ambos grupos. La incidencia de HTA entre los sujetos normotensos fue de un 0.6% anual, incidencia muy similar a la reportada recientemente en un estudio epidemiológico en el que se utilizó para detectar este dato, medidas repetidas de PA clínica [199].

Los hallazgos de este estudio, tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y el tratamiento de la HTA en niños y adolescentes y para investigaciones futuras. Desde el punto de vista diagnóstico, nuestras observaciones subrayan la utilidad del uso conjunto de la determinación de PA clínica con la ambulatoria en la práctica clínica habitual y establece el hecho de que la HTAe es un precursor de la HTA establecida, sobre todo en varones. Basándonos en estos hallazgos, recomendaríamos en todos pacientes con antecedentes de HTA en sus progenitores, la determinación de PA clínica y PA ambulatoria de 24 horas, con el fin de identificar de forma temprana la HTAe y establecer los controles necesarios para detectar posibles elevaciones futuras de la PA (figura 26) . Según los resultados de estas pruebas, podemos clasificar al paciente en una de las cinco condiciones conocidas:

1) Paciente normotenso: en cuyo caso recomendamos realizar nueva determinación de PA clínica y ambulatoria cada 2 años (por el riesgo incremental de desarrollar HTA con la edad) y si la situación se mantiene sin cambios tras dos determinaciones finalizar el seguimiento.

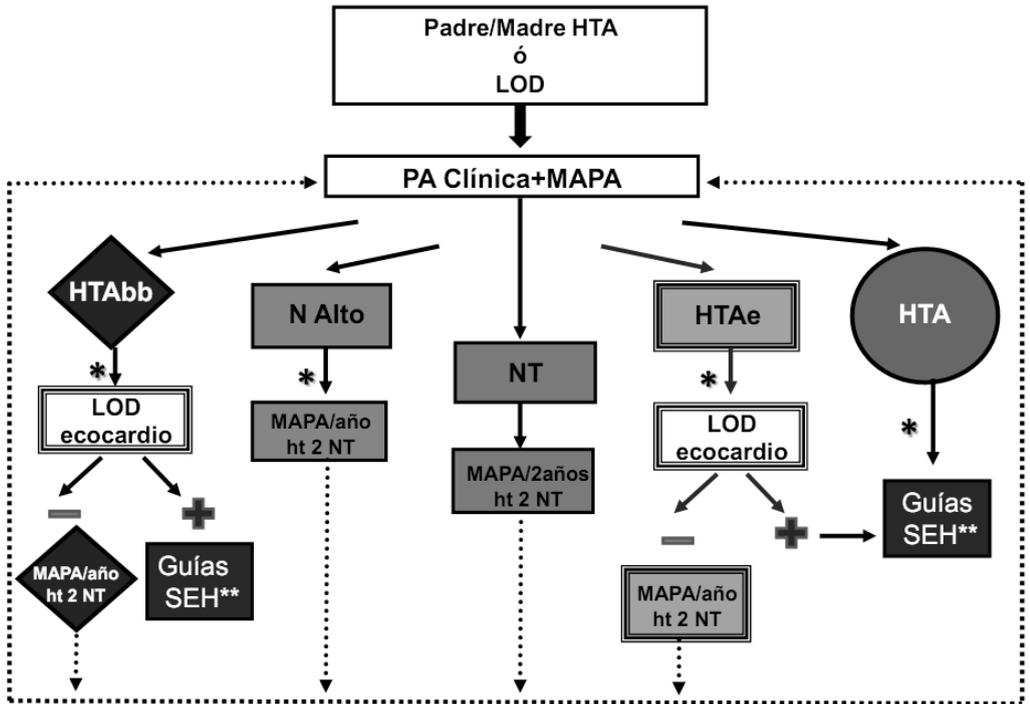
2) Paciente con HTA: en cuyo caso seguiremos las recomendaciones ya recogidas en la Guías Europeas de HTA (tratamiento conservador+/- farmacológico) [1] .

3) Paciente con PA normal-Alta: en el que se instaurarán medidas de tratamiento conservador según SEH y recomendamos realizar nueva determinación de PA clínica y ambulatoria anual (por el riesgo incremental de desarrollar HTA con la edad) reclasificando al paciente tras cada control. Si pasa a situación de NT, tras dos determinaciones como normotenso finalizar el seguimiento.

4) Paciente con HTA de bata blanca: esta es una situación poco estudiada en pediatría. En este estudio no hemos obtenido información nueva al respecto, pero diversos estudios realizados en adultos consideran que la situación de HTAbb tiene una situación de riesgo intermedio entre la normotensión y la HTAe [203], [9]. Por ello, recomendaríamos medidas de tratamiento conservador y estudio de lesión de órgano diana (determinación de masa ventricular y excreción urinaria de albúmina). En caso de presencia de LOD, se seguirían las recomendaciones de la SEH (tratamiento conservador+/-farmacológico). En caso contrario, recomendamos realizar nueva determinación de PA clínica y ambulatoria anual (por el riesgo incremental de desarrollar HTA con la edad), reclasificando al paciente tras cada control y si pasa a situación de NT, tras dos determinaciones como normotenso finalizar el seguimiento.

5) Paciente con HTA Enmascarada: En este caso recomendamos realizar en todo caso una ecocardiografía para determinar la masa ventricular. En el caso de presentar Hipertrofia del Ventrículo izquierdo, se establecerían medidas conservadoras y se valoraría iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo, siguiendo la indicación de iniciar tratamiento propuesta por la SEH ante la presencia de lesión de órgano diana. Si no presenta LOD, se recomendarían medidas conservadoras y proponemos nuevo control de PA clínica y ambulatoria anual, reclasificando al paciente tras cada control . Si pasara a la situación de normotensión, tras dos años de mantener esta situación, finalizaríamos el seguimiento específico.

**Figura 26.-** Protocolo de identificación de niños y adolescentes con HTA enmascarada.



HTAbb: HTA de bata blanca. N Alto: PA normal alta. NT: normotensión. HTAe: HTA enmascarada. EH: Soc. Europea de HTA  
 \*Tratamiento conservador según SEH (1). \*\*Ttmo conservador+Farmacológico según SEH(1). LOD: lesión de organo diana.  
 (1)E. Lurbe et al. "Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension.,"  
 Journal of Hypertension, vol. 23, no. 9, pp. 2033–2039, 2009.

## **7.-CONCLUSIONES**

## **7.-CONCLUSIONES**

1.- La prevalencia de hipertensión arterial enmascarada en la muestra de niños y adolescentes estudiada fue del 14% y fue una condición persistente en el 28% de los casos.

2.- La historia familiar de hipertensión arterial en los padres, en general adultos jóvenes, es un elemento de riesgo para la presencia de hipertensión arterial enmascarada. El ser hijo de padres hipertensos es un dato clínico que apoyaría la realización de monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas.

3.- La hipertensión arterial enmascarada es un factor pronóstico de riesgo de desarrollar hipertensión arterial persistente.

4.- Durante un periodo de seguimiento medio de 3 años y 9 meses se ha observado un dimorfismo sexual en el riesgo de desarrollar hipertensión arterial persistente entre los sujetos con hipertensión arterial enmascarada. Mientras que en los varones la incidencia fue del 50% en las mujeres la incidencia fue significativamente menor, de un 17,5%.

5.-Las mujeres con hipertensión arterial enmascarada muestran la persistencia de dicha condición en el tiempo, lo que hace imprescindible su control y seguimiento, con el fin de detectar su progresión a hipertensión arterial persistente.

6.-La identificación de un niño o adolescente con hipertensión arterial enmascarada establece la indicación de un seguimiento clínico a largo plazo mediante determinación periódica de presión arterial clínica y ambulatoria

7.- La introducción de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la población pediátrica facilita un mejor conocimiento de la historia natural de la hipertensión arterial esencial entre otros elementos por la identificación de la hipertensión arterial enmascarada y su evolución en el tiempo.

## **8.-BIBLIOGRAFÍA**



## 8.-BIBLIOGRAFÍA

- [1] E. Lurbe, R. Cifkova, J. K. Cruickshank, M. J. Dillon, I. Ferreira, C. Invitti, T. Kuznetsova, S. Laurent, G. Mancia, F. Morales-Olivas, W. Rascher, J. Redon, F. Schaefer, T. Seeman, G. Stergiou, E. Wühl, and A. Zanchetti, "Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension.," *J. Hypertens.*, vol. 23, no. 9, pp. 2033–2039, 2009.
- [2] G. Village, "The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents," *Pediatrics*, vol. 114, no. 2, pp. 555–576, Aug. 2004.
- [3] E. Urbina, B. S. Alpert, J. Flynn, L. Hayman, G. a Harshfield, M. S. Jacobson, L. Mahoney, B. McCrindle, M. Mietus-Snyder, J. Steinberger, and S. Daniels, "Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovas," *Hypertension*, vol. 52, no. 3, pp. 433–51, Sep. 2008.
- [4] E. Lurbe, J. Redon, A. Kesani, J. M. Pascual, J. Tacons, V. Alvarez, and D. Batlle, "Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 11, pp. 797–805, Sep. 2002.
- [5] E. Wühl, A. Trivelli, S. Picca, M. Litwin, A. Peco-Antic, A. Zurowska, S. Testa, A. Jankauskiene, S. Emre, A. Caldas-Afonso, A. Anarat, P. Niaudet, S. Mir, A. Bakaloglu, B. Enke, G. Montini, A.-M. Wingen, P. Sallay, N. Jeck, U. Berg, S. Caliskan, S. Wygoda, K. Hohbach-Hohenfellner, J. Dusek, T. Urasinski, K. Arbeiter, T. Neuhaus, J. Gellermann, D. Drozdz, M. Fischbach, K. Möller, M. Wigger, L. Peruzzi, O. Mehls, and F. Schaefer, "Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 17, pp. 1639–50, Oct. 2009.
- [6] J. E. Liu, M. J. Roman, R. Pini, J. E. Schwartz, T. G. Pickering, and R. B. Devereux, "Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 131, no. 8, pp. 564–72, Oct. 1999.
- [7] K. Bjorklund, "Isolated Ambulatory Hypertension Predicts Cardiovascular Morbidity in Elderly Men," *Circulation*, vol. 107, no. 9, pp. 1297–1302, Feb. 2003.
- [8] F. Angeli, G. Reboldi, and P. Verdecchia, "Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 23, no. 9, pp. 941–8, Sep. 2010.

- [9] T. Ohkubo, M. Kikuya, H. Metoki, K. Asayama, T. Obara, J. Hashimoto, K. Totsune, H. Hoshi, H. Satoh, and Y. Imai, "Prognosis of 'masked' hypertension and 'white-coat' hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 508–15, Aug. 2005.
- [10] G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli, G. Grassi, and R. Sega, "Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure.," *Hypertension*, vol. 47, no. 5, pp. 846–53, May 2006.
- [11] S. S. Franklin, L. Thijs, T. W. Hansen, Y. Li, J. Boggia, M. Kikuya, K. Björklund-Bodegård, T. Ohkubo, J. Jeppesen, C. Torp-Pedersen, E. Dolan, T. Kuznetsova, K. Stolarz-Skrzypek, V. Tikhonoff, S. Malyutina, E. Casiglia, Y. Nikitin, L. Lind, E. Sandoya, K. Kawecka-Jaszcz, Y. Imai, J. Wang, H. Ibsen, E. O'Brien, and J. A. Staessen, "Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population.," *Hypertension*, vol. 59, no. 3, pp. 564–71, Mar. 2012.
- [12] S. Matsuoka and M. Awazu, "Masked hypertension in children and young adults.," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 19, no. 6, pp. 651–4, Jun. 2004.
- [13] S. Stabouli, V. Kotsis, S. Toumanidis, C. Papamichael, A. Constantopoulos, and N. Zakopoulos, "White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage.," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 20, no. 8, pp. 1151–5, Aug. 2005.
- [14] E. Lurbe, M. I. Torro, V. Alvarez, T. Nawrot, R. Paya, J. Redón, and J. a Staessen, "Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth.," *Hypertension*, vol. 45, no. 4, pp. 493–8, Apr. 2005.
- [15] G. M. London and a P. Guerin, "Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function.," *Am. Heart J.*, vol. 138, no. 3 Pt 2, pp. 220–4, Sep. 1999.
- [16] J. Blacher, J. A. Staessen, X. Girerd, J. Gasowski, L. Thijs, L. Liu, J. G. Wang, R. H. Fagard, and M. E. Safar, "Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 160, no. 8, pp. 1085–9, Apr. 2000.
- [17] J. A. Millar, A. F. Lever, and V. Burke, "Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial.," *J. Hypertens.*, vol. 17, no. 8, pp. 1065–72, Aug. 1999.

- [18] G. M. London and B. Pannier, "Arterial functions: how to interpret the complex physiology.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 25, no. 12, pp. 3815–23, Dec. 2010.
- [19] M. Faber and G. Moller-Hou, "The human aorta. V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta.," *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, vol. 31, no. 3, pp. 377–82, Jan. 1952.
- [20] G. H. Gibbons and V. J. Dzau, "The emerging concept of vascular remodeling.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 20, pp. 1431–8, May 1994.
- [21] P. Salvi, *Pulse Waves*. Milano: Springer Milan, 2012.
- [22] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology: 11e (Guyton Physiology)*. Saunders, 2005, p. 1104.
- [23] R. M. Bruno, L. Ghiadoni, G. Seravalle, R. Dell'oro, S. Taddei, and G. Grassi, "Sympathetic regulation of vascular function in health and disease.," *Front. Physiol.*, vol. 3, no. July, p. 284, Jan. 2012.
- [24] G. Fink, "Sympathetic Activity, Vascular Capacitance and Long-Term Regulation of Arterial Pressure," vol. 53, no. 2, pp. 307–312, 2009.
- [25] G. Grassi, "Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives.," *Hypertension*, vol. 54, no. 4, pp. 690–7, Oct. 2009.
- [26] T. Unger, L. Paulis, and D. A. Sica, "Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches.," *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 22, pp. 2739–47, Nov. 2011.
- [27] R. M. Bruno, I. Sudano, L. Ghiadoni, L. Masi, and S. Taddei, "Interactions between sympathetic nervous system and endogenous endothelin in patients with essential hypertension.," *Hypertension*, vol. 57, no. 1, pp. 79–84, Jan. 2011.
- [28] Y. Hirooka, T. Kishi, K. Sakai, A. Takeshita, and K. Sunagawa, "Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 300, no. 4, pp. R818–26, Apr. 2011.
- [29] E. Swierblewska, D. Hering, T. Kara, K. Kunicka, P. Kruszewski, L. Bieniaszewski, P. Boutouyrie, V. K. Somers, and K. Narkiewicz, "An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans.," *J. Hypertens.*, vol. 28, no. 5, pp. 979–84, May 2010.

- [30] J. Padilla, C. N. Young, G. H. Simmons, S. H. Deo, S. C. Newcomer, J. P. Sullivan, M. H. Laughlin, and P. J. Fadel, "Increased muscle sympathetic nerve activity acutely alters conduit artery shear rate patterns.," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 298, no. 4, pp. H1128–35, Apr. 2010.
- [31] G. Seravalle, B. M. Cattaneo, C. Giannattasio, R. Perondi, A. Saino, G. Grassi, and G. Mancia, "RAA system and cardiovascular control in normal subjects, hypertensives and patients with congestive heart failure.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 7 Suppl 2, pp. S13–8, Aug. 1993.
- [32] P. M. Kang, A. J. Landau, R. T. Eberhardt, and W. H. Frishman, "Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system.," *Am. Heart J.*, vol. 127, no. 5, pp. 1388–401, May 1994.
- [33] L. G. Navar, "The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension.," *Med. Clin. North Am.*, vol. 81, no. 5, pp. 1165–98, Sep. 1997.
- [34] P. B. Timmermans, P. C. Wong, A. T. Chiu, W. F. Herblin, P. Benfield, D. J. Carini, R. J. Lee, R. R. Wexler, J. A. Saye, and R. D. Smith, "Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists.," *Pharmacol. Rev.*, vol. 45, no. 2, pp. 205–51, Jun. 1993.
- [35] M. H. Alderman, H. W. Cohen, J. E. Sealey, and J. H. Laragh, "Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2004.
- [36] J. E. Sealey, J. D. Blumenfeld, G. M. Bell, M. S. Pecker, S. C. Sommers, and J. H. Laragh, "On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship.," *J. Hypertens.*, vol. 6, no. 10, pp. 763–77, Oct. 1988.
- [37] S. Julius, "Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension.," *Am. Heart J.*, vol. 116, no. 2 Pt 2, pp. 611–6, Aug. 1988.
- [38] G. H. Williams, N. D. Fisher, S. C. Hunt, X. Jeunemaitre, P. N. Hopkins, and N. K. Hollenberg, "Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension.," *Kidney Int.*, vol. 57, no. 4, pp. 1404–7, Apr. 2000.
- [39] A. C. Guyton, "Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes.," *Hypertension*, vol. 19, no. 1 Suppl, pp. I2–8, Jan. 1992.

- [40] J. E. Hall, M. W. Brands, and E. W. Shek, "Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 10, no. 10, pp. 633–9, Oct. 1996.
- [41] Z. Kułaga, M. Litwin, A. Grajda, K. Kułaga, B. Gurzkowska, M. Gózdź, and H. Pan, "Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents.," *J. Hypertens.*, vol. 30, no. 10, pp. 1942–54, Oct. 2012.
- [42] National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents, "Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program," *Pediatrics*, vol. 98, no. 4, pp. 649–658, Oct. 1996.
- [43] M. L. Hansen, P. W. Gunn, and D. C. Kaelber, "Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents.," *JAMA*, vol. 298, no. 8, pp. 874–9, Aug. 2007.
- [44] "The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 157, no. 21, pp. 2413–46, Nov. 1997.
- [45] "1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee.," *J. Hypertens.*, vol. 17, no. 2, pp. 151–83, Feb. 1999.
- [46] G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R. E. Schmieder, H. A. J. S. Boudier, A. Zanchetti, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellemans, S. D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtem, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J. L. Zamorano, S. Erdine, W. Kiowski, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, L. H. Lindholm, M. Viigimaa, S. Adamopoulos, V. Bertomeu, D. Clement, C. Farsang, D. Gaita, G. Lip, J.-M. Mallion, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, E. O'Brien, P. Ponikowski, J. Redon, F. Ruschitzka, J. Tamargo, P. van Zwieten, B. Waeber, and B. Williams, "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.*, vol. 25, no. 6, pp. 1105–87, Jun. 2007.
- [47] R. S. Vasan, M. G. Larson, E. P. Leip, J. C. Evans, C. J. O'Donnell, W. B. Kannel, and D. Levy, "Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 18, pp. 1291–7, Nov. 2001.

- [48] A. M. Master, L. I. Dublin, and H. H. Marks, "The normal blood pressure range and its clinical implications.," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 143, no. 17, pp. 1464–70, Aug. 1950.
- [49] Task Force on Blood Pressure Control in Children, "Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987," *Pediatrics*, vol. 79, no. 1, pp. 1–25, Jan. 1987.
- [50] P. Muntner, J. He, J. a Cutler, R. P. Wildman, and P. K. Whelton, "Trends in blood pressure among children and adolescents.," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 291, no. 17, pp. 2107–13, May 2004.
- [51] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. K. Whelton, and J. He, "Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review.," *J. Hypertens.*, vol. 22, no. 1, pp. 11–9, Jan. 2004.
- [52] "WHO | Prevention of cardiovascular disease: Guideline for assessment and management of cardiovascular risk," 2003.
- [53] K. L. McNiece, T. S. Poffenbarger, J. L. Turner, K. D. Franco, J. M. Sorof, and R. J. Portman, "Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents.," *J. Pediatr.*, vol. 150, no. 6, pp. 640–4, 644.e1, Jun. 2007.
- [54] R. Din-Dzietham, Y. Liu, M.-V. Bielo, and F. Shamsa, "High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002.," *Circulation*, vol. 116, no. 13, pp. 1488–96, Sep. 2007.
- [55] B. Falkner, S. S. Gidding, R. Portman, and B. Rosner, "Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence.," *Pediatrics*, vol. 122, no. 2, pp. 238–42, Aug. 2008.
- [56] J. D. Kay, A. R. Sinaiko, and S. R. Daniels, "Pediatric hypertension.," *Am. Heart J.*, vol. 142, no. 3, pp. 422–32, Sep. 2001.
- [57] A. Sinaiko, "Measurement of blood pressure in children.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 14, no. 9 Pt 1, pp. 976–7, Sep. 2001.
- [58] M. J. Dillon, "The diagnosis of renovascular disease.," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 11, no. 3, pp. 366–72, Jun. 1997.
- [59] R. P. Lifton, "Genetic determinants of human hypertension.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 92, no. 19, pp. 8545–51, Sep. 1995.
- [60] B. Falkner, E. Lurbe, and F. Schaefer, "High blood pressure in children: clinical and health policy implications.," *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, vol. 12, no. 4, pp. 261–76, Apr. 2010.

- [61] E. S. Lander and N. J. Schork, "Genetic dissection of complex traits.," *Science*, vol. 265, no. 5181, pp. 2037–48, Sep. 1994.
- [62] S. C. Hunt, R. R. Williams, and G. K. Barlow, "A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease.," *J. Chronic Dis.*, vol. 39, no. 10, pp. 809–21, Jan. 1986.
- [63] R. Nami, M. Martinelli, G. Simone, F. Panza, P. Cecere, F. Saia, and C. Gennari, "[Evaluation of the hereditary component in patients with essential arterial hypertension].," *Minerva Cardioangiol.*, vol. 40, no. 5, pp. 169–78, May 1992.
- [64] R. M. Fuentes, I. L. Notkola, S. Shemeikka, J. Tuomilehto, and A. Nissinen, "Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 14, no. 7, pp. 441–5, Jul. 2000.
- [65] J. M. Lalouel and A. Rohrwasser, "Development of genetic hypotheses in essential hypertension.," *J. Hum. Genet.*, vol. 46, no. 6, pp. 299–306, Jan. 2001.
- [66] B. Keavney, "Genetic association studies in complex diseases.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 14, no. 6, pp. 361–7, Jun. 2000.
- [67] O. Smithies, H. S. Kim, N. Takahashi, and M. H. Edgell, "Importance of quantitative genetic variations in the etiology of hypertension.," *Kidney Int.*, vol. 58, no. 6, pp. 2265–80, Dec. 2000.
- [68] S. T. Turner and E. Boerwinkle, "Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy.," *Circulation*, vol. 102, no. 20 Suppl 4, pp. IV40–5, Nov. 2000.
- [69] K. Dasgupta, J. O'Loughlin, S. Chen, I. Karp, G. Paradis, J. Tremblay, P. Hamet, and L. Pilote, "Emergence of sex differences in prevalence of high systolic blood pressure: analysis of a longitudinal adolescent cohort.," *Circulation*, vol. 114, no. 24, pp. 2663–70, Dec. 2006.
- [70] V. L. Burt, P. Whelton, E. J. Roccella, C. Brown, J. A. Cutler, M. Higgins, M. J. Horan, and D. Labarthe, "Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991.," *Hypertension*, vol. 25, no. 3, pp. 305–13, Mar. 1995.
- [71] A. W. Voors, T. A. Foster, R. R. Frerichs, L. S. Webber, and G. S. Berenson, "Studies of blood pressures in children, ages 5-14 years, in a total biracial community: the Bogalusa Heart Study.," *Circulation*, vol. 54, no. 2, pp. 319–27, Aug. 1976.

- [72] I. Janssen, P. T. Katzmarzyk, W. F. Boyce, C. Vereecken, C. Mulvihill, C. Roberts, C. Currie, and W. Pickett, "Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns.," *Obes. Rev.*, vol. 6, no. 2, pp. 123–32, May 2005.
- [73] C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, and K. M. Flegal, "Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010.," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 307, no. 5, pp. 483–90, Feb. 2012.
- [74] Y. Wang and T. Lobstein, "Worldwide trends in childhood overweight and obesity.," *Int. J. Pediatr. Obes.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–25, Jan. 2006.
- [75] B. Torrance, K. A. McGuire, R. Lewanczuk, and J. McGavock, "Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature.," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 3, no. 1, pp. 139–49, Jan. 2007.
- [76] R. J. Garrison, W. B. Kannel, J. Stokes, and W. P. Castelli, "Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study.," *Prev. Med. (Baltim).*, vol. 16, no. 2, pp. 235–51, Mar. 1987.
- [77] G. S. Berenson, "Obesity--a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study.," *Prev. Cardiol.*, vol. 8, no. 4, pp. 234–41; quiz 242–3, Jan. 2005.
- [78] C. Graf, S. V Rost, B. Koch, S. Heinen, G. Falkowski, S. Dordel, B. Bjarnason-Wehrens, N. Sreeram, K. Brockmeier, H. Christ, and H.-G. Predel, "Data from the StEP TWO programme showing the effect on blood pressure and different parameters for obesity in overweight and obese primary school children.," *Cardiol. Young*, vol. 15, no. 3, pp. 291–8, Jun. 2005.
- [79] E. Lurbe, M. I. Torro, F. Aguilar, J. Alvarez-Pitti, J. J. Alcon, J. M. Pascual, and J. Redón, "Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents.," *Hypertension*, vol. 51, no. 3, pp. 635–41, Mar. 2008.
- [80] E. Lurbe, V. Alvarez, Y. Liao, J. Tacons, R. Cooper, B. Cremades, I. Torro, and J. Redón, "The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 11, no. 4 Pt 1, pp. 418–24, Apr. 1998.
- [81] S. A. Morse, R. Zhang, V. Thakur, and E. Reisin, "Hypertension and the metabolic syndrome.," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 330, no. 6, pp. 303–10, Dec. 2005.

- [82] F. Orio, S. Palomba, T. Cascella, S. Savastano, G. Lombardi, and A. Colao, "Cardiovascular complications of obesity in adolescents.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 30, no. 1, pp. 70–80, Jan. 2007.
- [83] A. R. Sinaiko, R. P. Donahue, D. R. Jacobs, and R. J. Prineas, "Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study.," *Circulation*, vol. 99, no. 11, pp. 1471–6, Mar. 1999.
- [84] P. T. Katzmarzyk, S. R. Srinivasan, W. Chen, R. M. Malina, C. Bouchard, and G. S. Berenson, "Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents.," *Pediatrics*, vol. 114, no. 2, pp. e198–205, Aug. 2004.
- [85] S. P. Garnett, L. A. Baur, S. Srinivasan, J. W. Lee, and C. T. Cowell, "Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 86, no. 3, pp. 549–55, Sep. 2007.
- [86] E. Lurbe, "Childhood blood pressure: a window to adult hypertension.," *J. Hypertens.*, vol. 21, no. 11, pp. 2001–3, Nov. 2003.
- [87] R. M. Martin, A. R. Ness, D. Gunnell, P. Emmett, and G. Davey Smith, "Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC).," *Circulation*, vol. 109, no. 10, pp. 1259–66, Mar. 2004.
- [88] D. A. Lawlor, J. M. Najman, J. Sterne, G. M. Williams, S. Ebrahim, and G. Davey Smith, "Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes.," *Circulation*, vol. 110, no. 16, pp. 2417–23, Oct. 2004.
- [89] J. M. Geleijnse, A. Hofman, J. C. Witteman, A. A. Hazebroek, H. A. Valkenburg, and D. E. Grobbee, "Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure.," *Hypertension*, vol. 29, no. 4, pp. 913–7, Apr. 1997.
- [90] "Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group.," *BMJ*, vol. 297, no. 6644, pp. 319–28, Jul. 1988.
- [91] P. Elliott, J. Stamler, R. Nichols, A. R. Dyer, R. Stamler, H. Kesteloot, and M. Marmot, "Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt

Cooperative Research Group.,” *BMJ*, vol. 312, no. 7041, pp. 1249–53, May 1996.

- [92] A. P. Rocchini, J. Key, D. Bondie, R. Chico, C. Moorehead, V. Katch, and M. Martin, “The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 321, no. 9, pp. 580–5, Aug. 1989.
- [93] T. W. Kurtz, H. A. Al-Bander, and R. C. Morris, “‘Salt-sensitive’ essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important?,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 17, pp. 1043–8, Oct. 1987.
- [94] M. H. Weinberger, “Salt sensitivity of blood pressure in humans.,” *Hypertension*, vol. 27, no. 3 Pt 2, pp. 481–90, Mar. 1996.
- [95] G. Barba, F. Galletti, F. P. Cappuccio, A. Siani, A. Venezia, M. Versiero, E. Della Valle, P. Sorrentino, G. Tarantino, E. Farinaro, and P. Strazzullo, “Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study.,” *J. Hypertens.*, vol. 25, no. 7, pp. 1465–71, Jul. 2007.
- [96] D. Cusi, C. Barlassina, T. Azzani, G. Casari, L. Citterio, M. Devoto, N. Glorioso, C. Lanzani, P. Manunta, M. Righetti, R. Rivera, P. Stella, C. Troffa, L. Zagato, and G. Bianchi, “Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension.,” *Lancet*, vol. 349, no. 9062, pp. 1353–7, May 1997.
- [97] G. Capasso, A. Cantone, C. Evangelista, M. Zacchia, F. Trepiccione, D. Acone, and M. Rizzo, “Channels, carriers, and pumps in the pathogenesis of sodium-sensitive hypertension.,” *Semin. Nephrol.*, vol. 25, no. 6, pp. 419–24, Nov. 2005.
- [98] W. H. O. (WHO) Geneva, “WHO | Sodium intake for adults and children,” 2012.
- [99] J. Who and F. A. O. E. Consultation, “Diet , Nutrition and The Prevention Of Report Of A Joint Who / Fao Expert Consultation,” 2003.
- [100] J. M. Geleijnse, F. J. Kok, and D. E. Grobbee, “Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials,” *J. Hum. Hypertens.*, vol. 17, no. 7, pp. 471–480, Jul. 2003.
- [101] H. Adrogué and N. Madias, “Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension,” *N. Engl. J. Med.*, 2007.
- [102] Q. Yang, T. Liu, E. V Kuklina, W. D. Flanders, Y. Hong, C. Gillespie, M.-H. Chang, M. Gwinn, N. Dowling, M. J. Khoury, and F. B. Hu, “Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from

the Third National Health and Nutrition Examination Survey.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 171, no. 13, pp. 1183–91, Jul. 2011.

- [103] H.-Y. Chang, Y.-W. Hu, C.-S. J. Yue, Y.-W. Wen, W.-T. Yeh, L.-S. Hsu, S.-Y. Tsai, and W.-H. Pan, "Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, no. 6, pp. 1289–96, Jun. 2006.
- [104] Geneva World Health Organization (WHO), "Guideline : Potassium intake for adults and children," 2012.
- [105] J. M. Hagberg, J. J. Park, and M. D. Brown, "The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update.," *Sports Med.*, vol. 30, no. 3, pp. 193–206, Sep. 2000.
- [106] S. P. Whelton, A. Chin, X. Xin, and J. He, "Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 136, no. 7, pp. 493–503, Apr. 2002.
- [107] S. N. Blair, N. N. Goodyear, L. W. Gibbons, and K. H. Cooper, "Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women.," *JAMA*, vol. 252, no. 4, pp. 487–90, Jul. 1984.
- [108] M. R. Carnethon, M. Gulati, and P. Greenland, "Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults.," *JAMA*, vol. 294, no. 23, pp. 2981–8, Dec. 2005.
- [109] G. A. Nielsen and L. B. Andersen, "The association between high blood pressure, physical fitness, and body mass index in adolescents.," *Prev. Med. (Baltim)*, vol. 36, no. 2, pp. 229–34, Feb. 2003.
- [110] L. B. Andersen, "Blood pressure, physical fitness and physical activity in 17-year-old Danish adolescents.," *J. Intern. Med.*, vol. 236, no. 3, pp. 323–9, Sep. 1994.
- [111] J. S. Danforth, K. D. Allen, J. M. Fitterling, J. A. Danforth, D. Farrar, M. Brown, and R. S. Drabman, "Exercise as a treatment for hypertension in low-socioeconomic-status black children.," *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 58, no. 2, pp. 237–9, Apr. 1990.
- [112] C. K. Ewart, D. R. Young, and J. M. Hagberg, "Effects of school-based aerobic exercise on blood pressure in adolescent girls at risk for hypertension.," *Am. J. Public Health*, vol. 88, no. 6, pp. 949–51, Jun. 1998.
- [113] E. B. Kahle, W. B. Zipf, D. R. Lamb, C. A. Horswill, and K. M. Ward, "Association between mild, routine exercise and improved insulin dynamics and glucose control in obese adolescents.," *Int. J. Sports Med.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–6, Jan. 1996.

- [114] L. M. Bell, K. Watts, A. Siafarikas, A. Thompson, N. Ratnam, M. Bulsara, J. Finn, G. O'Driscoll, D. J. Green, T. W. Jones, and E. A. Davis, "Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 11, pp. 4230–5, Nov. 2007.
- [115] H. S. Hansen, K. Froberg, N. Hyldebrandt, and J. R. Nielsen, "A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study.," *BMJ*, vol. 303, no. 6804, pp. 682–5, Sep. 1991.
- [116] L. B. Andersen, C. Riddoch, S. Kriemler, A. P. Hills, and A. Hills, "Physical activity and cardiovascular risk factors in children.," *Br. J. Sports Med.*, vol. 45, no. 11, pp. 871–6, Sep. 2011.
- [117] G. Gennser, P. Rymark, and P. E. Isberg, "Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood.," *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 296, no. 6635, pp. 1498–500, May 1988.
- [118] A. A. Davies, G. D. Smith, M. T. May, and Y. Ben-Shlomo, "Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated.," *Hypertension*, vol. 48, no. 3, pp. 431–6, Sep. 2006.
- [119] C. M. Law, M. de Swiet, C. Osmond, P. M. Fayers, D. J. Barker, A. M. Cruddas, and C. H. Fall, "Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life.," *BMJ*, vol. 306, no. 6869, pp. 24–7, Jan. 1993.
- [120] F. de Jong, M. C. Monuteaux, R. M. van Elburg, M. W. Gillman, and M. B. Belfort, "Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure.," *Hypertension*, vol. 59, no. 2, pp. 226–34, Feb. 2012.
- [121] A. Singhal and A. Lucas, "Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis?," *Lancet*, vol. 363, no. 9421, pp. 1642–5, May 2004.
- [122] N. Stettler, V. A. Stallings, A. B. Troxel, J. Zhao, R. Schinnar, S. E. Nelson, E. E. Ziegler, and B. L. Strom, "Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula.," *Circulation*, vol. 111, no. 15, pp. 1897–903, Apr. 2005.
- [123] Y. Ben-Shlomo, A. McCarthy, R. Hughes, K. Tilling, D. Davies, and G. D. Smith, "Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study.," *Hypertension*, vol. 52, no. 4, pp. 638–44, Oct. 2008.

- [124] S. S. Sun, G. D. Grave, R. M. Siervogel, A. a Pickoff, S. S. Arslanian, and S. R. Daniels, "Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life.," *Pediatrics*, vol. 119, no. 2, pp. 237–46, Feb. 2007.
- [125] S. R. Daniels, J. M. Loggie, P. Khoury, and T. R. Kimball, "Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension.," *Circulation*, vol. 97, no. 19, pp. 1907–11, May 1998.
- [126] S. Li, W. Chen, S. R. Srinivasan, M. G. Bond, R. Tang, E. M. Urbina, and G. S. Berenson, "Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study.," *JAMA*, vol. 290, no. 17, pp. 2271–6, Nov. 2003.
- [127] E. Lurbe, R. Cifkova, J. K. Cruickshank, M. J. Dillon, I. Ferreira, C. Invitti, T. Kuznetsova, S. Laurent, G. Mancia, F. Morales-Olivas, W. Rascher, J. Redón, F. Schaefer, T. Seeman, G. S. Stergiou, E. Wühl, and A. Zanchetti, "Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension.," *J. Hypertens.*, vol. 27, no. 9, pp. 1719–42, Sep. 2009.
- [128] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Hsu, "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 13, pp. 1296–305, Sep. 2004.
- [129] F. Assadi, "Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension.," *Pediatr. Cardiol.*, vol. 28, no. 1, pp. 27–33.
- [130] S. Hoq, W. Chen, S. R. Srinivasan, and G. S. Berenson, "Childhood blood pressure predicts adult microalbuminuria in African Americans, but not in whites: the Bogalusa Heart Study.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 15, no. 12, pp. 1036–41, Dec. 2002.
- [131] C. D. Hanevold, J. S. Pollock, and G. A. Harshfield, "Racial differences in microalbumin excretion in healthy adolescents.," *Hypertension*, vol. 51, no. 2, pp. 334–8, Feb. 2008.
- [132] S. Nguyen, C. McCulloch, P. Brakeman, A. Portale, and C. Hsu, "Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents.," *Pediatrics*, vol. 121, no. 1, pp. 37–45, Jan. 2008.
- [133] M. B. Lande, N. L. Carson, J. Roy, and C. C. Meagher, "Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study.," *Hypertension*, vol. 48, no. 1, pp. 40–4, Jul. 2006.

- [134] O. T. Raitakari, M. Juonala, M. Kähönen, L. Taittonen, T. Laitinen, N. Mäki-Torkko, M. J. Järvisalo, M. Uhari, E. Jokinen, T. Rönnemaa, H. K. Akerblom, and J. S. A. Viikari, "Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.," *JAMA*, vol. 290, no. 17, pp. 2277–83, Nov. 2003.
- [135] G. S. Berenson, S. R. Srinivasan, W. Bao, W. P. Newman, R. E. Tracy, and W. A. Wattigney, "Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 23, pp. 1650–6, Jun. 1998.
- [136] N. Witt, T. Y. Wong, A. D. Hughes, N. Chaturvedi, B. E. Klein, R. Evans, M. McNamara, S. A. M. Thom, and R. Klein, "Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke.," *Hypertension*, vol. 47, no. 5, pp. 975–81, May 2006.
- [137] P. Mitchell, N. Cheung, K. de Haseh, B. Taylor, E. Rochtchina, F. M. A. Islam, J. J. Wang, S. M. Saw, and T. Y. Wong, "Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children.," *Hypertension*, vol. 49, no. 5, pp. 1156–62, May 2007.
- [138] A. V Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, J. T. Wright, and E. J. Roccella, "Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.," *Hypertension*, vol. 42, no. 6, pp. 1206–52, Dec. 2003.
- [139] M. B. Lande, J. M. Kaczorowski, P. Auinger, G. J. Schwartz, and M. Weitzman, "Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States.," *J. Pediatr.*, vol. 143, no. 6, pp. 720–4, Dec. 2003.
- [140] M. B. Lande, H. Adams, B. Falkner, S. R. Waldstein, G. J. Schwartz, P. G. Szilagyi, H. Wang, and D. Palumbo, "Parental assessments of internalizing and externalizing behavior and executive function in children with primary hypertension.," *J. Pediatr.*, vol. 154, no. 2, pp. 207–12, Feb. 2009.
- [141] S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler, R. Collins, P. Sorlie, J. Neaton, R. Abbott, J. Godwin, A. Dyer, and J. Stamler, "Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.," *Lancet*, vol. 335, no. 8692, pp. 765–74, Mar. 1990.
- [142] E. Lurbe, B. Cremades, C. Rodriguez, M. I. Torro, V. Alvarez, and J. Redon, "Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 12, no. 9 Pt 1, pp. 929–33, Sep. 1999.

- [143] E. O'Brien and K. O'Malley, "Evaluation of blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems.," *J. Hypertens. Suppl.*, vol. 8, no. 7, pp. S133–9, Dec. 1990.
- [144] F. M. Charbonnier, "AAMI/ANSI standard for automatic or advisory external defibrillators. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standards Institute.," *J. Electrocardiol.*, vol. 26 Suppl, pp. 147–50, Jan. 1993.
- [145] G. Parati, G. S. Stergiou, R. Asmar, G. Bilò, P. De Leeuw, Y. Imai, K. Kario, E. Lurbe, A. Manolis, T. Mengden, E. O. Brien, T. Ohkubo, P. Padfield, P. Palatini, T. Pickering, J. Redón, M. Reverte, L. M. Ruilope, A. Shennan, and J. A. Staessen, "on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring," *J. Hypertens.*, no. Box 1, pp. 1505–1530, 2008.
- [146] E. Lurbe, J. M. Sorof, and S. R. Daniels, "Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children.," *J. Pediatr.*, vol. 144, no. 1, pp. 7–16, Jan. 2004.
- [147] J. M. Sorof, G. Cardwell, K. Franco, and R. J. Portman, "Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children.," *Hypertension*, vol. 39, no. 4, pp. 903–8, Apr. 2002.
- [148] C. W. Belsha, T. G. Wells, K. L. McNiece, P. M. Seib, J. K. Plummer, and P. L. Berry, "Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 11, no. 4 Pt 1, pp. 410–7, Apr. 1998.
- [149] M. A. Weber, "Whole-day blood pressure.," *Hypertension*, vol. 11, no. 3, pp. 288–98, Mar. 1988.
- [150] S. R. Daniels, J. M. Loggie, T. Burton, and S. Kaplan, "Difficulties with ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents.," *J. Pediatr.*, vol. 111, no. 3, pp. 397–400, Sep. 1987.
- [151] E. Urbina, B. Alpert, J. Flynn, L. Hayman, G. a Harshfield, M. Jacobson, L. Mahoney, B. McCrindle, M. Mietus-Snyder, J. Steinberger, and S. Daniels, "Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovas," *Hypertension*, vol. 52, no. 3, pp. 433–51, Sep. 2008.
- [152] A. C. Jacoby, D. E. Fixler, and E. J. Torres, "Limitations of an oscillometric ambulatory blood pressure monitor in physically active children.," *J. Pediatr.*, vol. 122, no. 2, pp. 231–6, Feb. 1993.

- [153] J. Staessen, C. J. Bulpitt, E. O'Brien, J. Cox, R. Fagard, A. Stanton, L. Thijs, S. Van Hulle, G. Vyncke, and A. Amery, "The diurnal blood pressure profile. A population study.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 5, no. 6 Pt 1, pp. 386–92, Jun. 1992.
- [154] W. B. White, H. M. Dey, and P. Schulman, "Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension.," *Am. Heart J.*, vol. 118, no. 4, pp. 782–95, Oct. 1989.
- [155] E. Wühl, K. Witte, M. Soergel, O. Mehls, and F. Schaefer, "Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions.," *J. Hypertens.*, vol. 20, no. 10, pp. 1995–2007, Oct. 2002.
- [156] G. Parati, G. S. Stergiou, R. Asmar, G. Bilo, P. De Leeuw, Y. Imai, K. Kario, E. Lurbe, A. Manolis, T. Mengden, E. O. Brien, T. Ohkubo, P. Padfield, P. Palatini, T. Pickering, J. Redon, M. Revera, L. M. Ruilope, A. Shennan, and J. A. Staessen, "European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring," no. Box 1, pp. 1505–1530, 2008.
- [157] Grupos de trabajo en hipertensión, "Monitorización ambulatoria de la presión arterial," in *Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.*, MADrid: Editorial IDEPSA, 1993.
- [158] P. Palatini, P. Mormino, C. Canali, M. Santonastaso, G. De Venuto, G. Zanata, and A. C. Pessina, "Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study.," *Hypertension*, vol. 23, no. 2, pp. 211–6, Feb. 1994.
- [159] A. V. Lurbe E, Tacons J, Aguilar F, Redón J, "Age and blood pressure value as determinants of ambulatory blod pressure monitoring quality in pediatric population.le," *Am J Hypertens.*, vol. 10, p. 67A, 1997.
- [160] E. Lurbe, F. Aguilar, A. Gomez, J. Tacons, V. Alvarez, and J. Redon, "Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children.," *J. Hypertens. Suppl.*, vol. 11, no. 5, pp. S288–9, Dec. 1993.
- [161] E. Lurbe, L. Thijs, J. Redón, V. Alvarez, J. Tacons, and J. Staessen, "Diurnal blood pressure curve in children and adolescents.," *J. Hypertens.*, vol. 14, no. 1, pp. 41–6, Jan. 1996.
- [162] T. G. Pickering, G. D. James, C. Boddie, G. A. Harshfield, S. Blank, and J. H. Laragh, "How common is white coat hypertension?," *JAMA*, vol. 259, no. 2, pp. 225–8, Jan. 1988.

- [163] T. G. Pickering, "Masked Hypertension," *Hypertension*, vol. 40, no. 6, pp. 795–796, Nov. 2002.
- [164] J. M. Sorof, T. Poffenbarger, K. Franco, and R. Portman, "Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 14, no. 9 Pt 1, pp. 855–60, Sep. 2001.
- [165] M. M. Mitsnefes, T. R. Kimball, and S. R. Daniels, "Office and ambulatory blood pressure elevation in children with chronic renal failure.," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 18, no. 2, pp. 145–9, Feb. 2003.
- [166] J. M. Sorof, T. Poffenbarger, and R. Portman, "Abnormal 24-hour blood pressure patterns in children after renal transplantation.," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 35, no. 4, pp. 681–6, Apr. 2000.
- [167] E. Lurbe, J. Redon, J. M. Pascual, J. Tacons, and V. Alvarez, "The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients.," *J. Hypertens.*, vol. 19, no. 8, pp. 1421–8, Aug. 2001.
- [168] J. T. Flynn, "Ethics of placebo use in pediatric clinical trials: the case of antihypertensive drug studies.," *Hypertension*, vol. 42, no. 5, pp. 865–9, Nov. 2003.
- [169] G. L. Schwartz, S. T. Turner, and C. F. Sing, "Twenty-four-hour blood pressure profiles in normotensive sons of hypertensive parents," *Hypertension*, vol. 20, no. 6, pp. 834–840, Dec. 1992.
- [170] E. Lurbe, J. Redon, V. Alvarez, R. Durazo, A. Gomez, J. Tacons, and R. S. Cooper, "Relationship between birth weight and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 9, no. 8, pp. 787–94, Aug. 1996.
- [171] J. Redh, J. Tacons, and M. I. Torro, "Current and Birth Weights Exert Independent Influences on Nocturnal Pressure-Natriuresis Relationships in Normotensive Children Empar Lurbe, Josep Redón, Jose Tacons, Isabel Torró and Vicente Alvarez Hypertension 1998;31:546-551," 2009.
- [172] J. M. Sorof and R. J. Portman, "Ambulatory blood pressure measurements.," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 13, no. 2, pp. 133–7, Apr. 2001.
- [173] R. J. Lurbe E, "The role of ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension and evaluation of target-organ damage.," in *Pediatric hypertension.*, 2nd ed., P. R. Flynn JT, Ingelfinger JR, Ed. New Jersey: Humana Press, 2011, pp. 517–528.
- [174] S. Matsuoka, K. Kawamura, M. Honda, and M. Awazu, "White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients.," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 17, no. 11, pp. 950–3, Nov. 2002.

- [175] K. L. McNiece, M. Gupta-Malhotra, J. Samuels, C. Bell, K. Garcia, T. Poffenbarger, J. M. Sorof, and R. J. Portman, "Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria.," *Hypertension*, vol. 50, no. 2, pp. 392–5, Aug. 2007.
- [176] R.-E. W. Kavey, D. A. Kveselis, N. Atallah, and F. C. Smith, "White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect.," *J. Pediatr.*, vol. 150, no. 5, pp. 491–7, May 2007.
- [177] G. S. Stergiou, E. Nasothimiou, P. Giovas, A. Kapoyiannis, and A. Vazeou, "Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring.," *J. Hypertens.*, vol. 26, no. 8, pp. 1556–62, Aug. 2008.
- [178] T. W. Hansen, J. Jeppesen, S. Rasmussen, H. Ibsen, and C. Torp-Pedersen, "Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study.," *Hypertension*, vol. 45, no. 4, pp. 499–504, Apr. 2005.
- [179] M. Bombelli, R. Sega, R. Facchetti, G. Corrao, H. Polo Friz, A. M. Vertemati, R. Sanvito, E. Banfi, S. Carugo, L. Primitz, and G. Mancia, "Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ('reversed white coat' condition) in a general population.," *J. Hypertens.*, vol. 23, no. 3, pp. 513–20, Mar. 2005.
- [180] T. G. Pickering, K. Davidson, W. Gerin, and J. E. Schwartz, "Masked hypertension.," *Hypertension*, vol. 40, no. 6, pp. 795–6, Dec. 2002.
- [181] R. Sega, G. Trocino, A. Lanzarotti, S. Carugo, G. Cesana, R. Schiavina, F. Valagussa, M. Bombelli, C. Giannattasio, A. Zanchetti, and G. Mancia, "Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study).," *Circulation*, vol. 104, no. 12, pp. 1385–92, Sep. 2001.
- [182] V. Kotsis, S. Stabouli, M. Bouldin, A. Low, S. Toumanidis, and N. Zakopoulos, "Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension.," *Hypertension*, vol. 45, no. 4, pp. 602–7, Apr. 2005.
- [183] S. D. Pierdomenico and F. Cuccurullo, "Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 24, no. 1, pp. 52–8, Jan. 2011.
- [184] M. Mitsnefes, J. Flynn, S. Cohn, J. Samuels, T. Blydt-Hansen, J. Saland, T. Kimball, S. Furth, and B. Warady, "Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 21, no. 1, pp. 137–44, Jan. 2010.

- [185] G. Di Salvo, B. Castaldi, L. Baldini, S. Gala, F. del Gaizo, A. D'Andrea, G. Limongelli, A. F. D'Aiello, G. Scognamiglio, B. Sarubbi, G. Pacileo, M. G. Russo, and R. Calabrò, "Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: impact on left ventricular geometry and function.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 25, no. 12, pp. 739–45, Dec. 2011.
- [186] "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.," *J. Int. Bioethique*, vol. 15, no. 1, pp. 124–9, Mar. 2004.
- [187] T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, and W. H. Dietz, "Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.," *BMJ*, vol. 320, no. 7244, pp. 1240–3, May 2000.
- [188] T. J. Cole, "Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey," *Bmj*, vol. 320, no. 7244, pp. 1240–1240, May 2000.
- [189] J. C. Petrie, E. T. O'Brien, W. A. Littler, and M. de Swiet, "Recommendations on blood pressure measurement.," *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 293, no. 6547, pp. 611–5, Sep. 1986.
- [190] R. J. Portman, R. J. Yetman, and M. S. West, "Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children.," *J. Pediatr.*, vol. 118, no. 6, pp. 842–9, Jun. 1991.
- [191] E. Lurbe, J. Redon, Y. Liao, J. Tacons, R. S. Cooper, and V. Alvarez, "Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children.," *J. Hypertens.*, vol. 12, no. 12, pp. 1417–23, Dec. 1994.
- [192] R. J. Lurbe E, Cremades B, Torró I, Rodríguez C, Alvarez V, "Reference values of ambulatory blood pressure in children and adolescents," *J Hypertens*, vol. 18, no. s, p. 176, 2000.
- [193] A. J. Peixoto and W. B. White, "Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability.," *Kidney Int.*, vol. 71, no. 9, pp. 855–60, May 2007.
- [194] R. Fagard, J. A. Staessen, and L. Thijs, "The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies.," *J. Hypertens.*, vol. 13, no. 8, pp. 823–9, Aug. 1995.
- [195] P. Gosse, P. Ansoborlo, P. Lemetayer, and J. Clementy, "Daytime and nighttime ambulatory blood pressures should be calculated over the true sleep/waking cycle and not over arbitrary periods.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 9, no. 3, pp. 269–72, Mar. 1996.

- [196] M. A. Eissa, T. Poffenbarger, and R. J. Portman, "Comparison of the actigraph versus patients' diary information in defining circadian time periods for analyzing ambulatory blood pressure monitoring data.," *Blood Press. Monit.*, vol. 6, no. 1, pp. 21–5, Feb. 2001.
- [197] W. Bao, S. A. Threefoot, S. R. Srinivasan, and G. S. Berenson, "Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 8, no. 7, pp. 657–65, Jul. 1995.
- [198] A. Tirosh, A. Afek, A. Rudich, R. Percik, B. Gordon, N. Ayalon, E. Derazne, D. Tzur, D. Gershnel, E. Grossman, A. Karasik, A. Shamiss, and I. Shai, "Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26,980 teenagers.," *Hypertension*, vol. 56, no. 2, pp. 203–9, Aug. 2010.
- [199] K. M. Redwine, A. A. Acosta, T. Poffenbarger, R. J. Portman, and J. Samuels, "Development of hypertension in adolescents with pre-hypertension.," *J. Pediatr.*, vol. 160, no. 1, pp. 98–103, Jan. 2012.
- [200] R. Sega, G. Trocino, a. Lanzarotti, S. Carugo, G. Cesana, R. Schiavina, F. Valagussa, M. Bombelli, C. Giannattasio, a. Zanchetti, and G. Mancia, "Alterations of Cardiac Structure in Patients With Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension: Data From the General Population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study)," *Circulation*, vol. 104, no. 12, pp. 1385–1392, Sep. 2001.
- [201] Y. Imai, I. Tsuji, K. Nagai, M. Sakuma, T. Ohkubo, N. Watanabe, O. Ito, H. Satoh, S. Hisamichi, and K. Abe, "Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community.," *Hypertens. Res.*, vol. 19, no. 3, pp. 207–12, Sep. 1996.
- [202] G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti, F. Madotto, F. Quarti-Trevano, G. Grassi, and R. Sega, "Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension.," *J. Hypertens.*, vol. 27, no. 8, pp. 1672–8, Aug. 2009.
- [203] M.-R. a Hänninen, T. J. Niiranen, P. J. Puukka, J. Johansson, and A. M. Jula, "Prognostic significance of masked and white-coat hypertension in the general population: the Finn-Home Study.," *J. Hypertens.*, vol. 30, no. 4, pp. 705–12, May 2012.
- [204] G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti, F. Madotto, F. Quarti-Trevano, H. Polo Friz, G. Grassi, and R. Sega, "Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension.," *Hypertension*, vol. 54, no. 2, pp. 226–32, Aug. 2009.

- [205] C. Fava, P. Burri, P. Almgren, L. Groop, U. L. Hulthén, and O. Melander, "Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families.," *J. Hypertens.*, vol. 22, no. 9, pp. 1717–21, Sep. 2004.
- [206] J. Seidlerová, M. Bochud, J. A. Staessen, M. Cwynar, M. Dolejšová, T. Kuznetsova, T. Nawrot, A. Olszanecka, K. Stolarz, L. Thijs, W. Wojciechowska, H. A. Struijker-Boudier, K. Kawecka-Jaszcz, R. C. Elston, R. Fagard, and J. Filipovský, "Heritability and intrafamilial aggregation of arterial characteristics.," *J. Hypertens.*, vol. 26, no. 4, pp. 721–8, Apr. 2008.
- [207] R. Stamler, J. Stamler, W. F. Riedlinger, G. Algera, and R. H. Roberts, "Family (parental) history and prevalence of hypertension. Results of a nationwide screening program.," *JAMA*, vol. 241, no. 1, pp. 43–6, Jan. 1979.
- [208] N. I. Parikh, M. J. Pencina, T. J. Wang, E. J. Benjamin, K. J. Lanier, D. Levy, R. B. D'Agostino, W. B. Kannel, and R. S. Vasan, "A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 148, no. 2, pp. 102–10, Jan. 2008.
- [209] R. Gabriel, M. Alonso, A. Segura, M. J. Tormo, L. M. Artigao, J. R. Banegas, C. Brotons, R. Elosua, A. Fernández-Cruz, J. Muñiz, B. Reviriego, and F. Rigo, "Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 61, no. 10, pp. 1030–1040, Oct. 2008.



## **9.-ANEXOS**



## **9.1.-Anexo 1**

### **IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION**

TÍTULO: SIGNIFICADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENMASCARADA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

INVESTIGADOR PRINCIPAL : JULIO ALVAREZ PITTI

OBJETIVOS: el objetivo de este estudio es el de determinar el significado clínico de la Hipertensión Arterial Enmascarada, situación en la que el paciente parece normotenso cuando es medida su Presión Arterial en la consulta, pero presenta valores de presión arterial elevados cuando se la medimos mediante un dispositivo portátil durante su vida cotidiana. Esta condición, no parece ser benigna.

Nuestro propósito es estudiar los factores asociados a la presencia de Hipertensión enmascarada y estudiar el valor pronóstico de la Hipertensión enmascarada en el desarrollo de Hipertensión mantenida.

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

A los pacientes participantes en el estudio se les realizarán las siguientes determinaciones: 1)historia clínica y exploración física, 2)medidas de presión arterial clínica y ambulatoria, 3)extracción analítica de sangre (35cm), y recogida de orina para conocer el nivel de azúcar, lípidos. Las pruebas se realizarán al iniciar el estudio y se repetirán en un periodo aproximado de 12-24 meses.

-----

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.

Si tú estas de acuerdo, libremente firma el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

#### **RIESGOS Y BENEFICIOS**

Los riesgos a los que estás expuesto son los efectos secundarios de la extracción de sangre, pudiendo aparecer un hematoma en la zona de la punción. Durante la determinación de PA ambulatoria, debido a la presión del manguito, puedes ver alterado ligeramente el sueño y se han descrito casos en los que han aparecido rozaduras, reacciones cutáneas y petequias en el brazo debidas al roce del mismo.

Como beneficio de tu participación en el estudio obtendrás una valoración completa del riesgo cardiovascular que presentas, con un seguimiento personalizado durante al menos 24 meses.

Según tu condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

## **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparan por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

El procedimiento de destrucción de las muestras será el mismo que se utiliza habitualmente con el resto de las muestras del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con El Dr. D. Julio Alvarez Pitti, con nº de teléfono 961972000-EXT 52113, que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: Julio Alvarez Pitti  
Investigador Principal del Proyecto  
Servicio de Pediatría. CHGUV.  
961972000-EXT 52113

## 9.2.-Anexo 2

### CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

Título del proyecto de investigación :

Yo, .....

He leído la hoja de información anterior.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado .....

Fecha.....

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL.

Título del proyecto de investigación:

Yo, .....  
en calidad de: .....  
de: .....

He leído la hoja de información anterior.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....

Comprendo que la participación es voluntaria.  
Comprendo que puede retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

En mi presencia se ha dado a:

.....  
.....toda la información pertinente  
adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que .....  
..... participe en el estudio.

Firmado ..... Fecha.....

### Anexo 3

#### CUESTIONARIO ESTANDARIZADO DE ANTECEDENTES FAMILIARES

Pregunta 1: Por favor, especifique si algún familiar del niñ@ padece (o ha padecido) **PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA (HIPERTENSIÓN)** o toma fármacos para la presión.

Por favor, **sólo marque una** casilla por familiar y **la edad aproximada** a la que se la diagnosticó el médico y los fármacos que toma, si lo conoce.

Familiar (del niñ@)				Edad inicio	Fármaco
El padre	SI	NO	desconocido		
El abuelo (paterno)	SI	NO	desconocido		
La abuela (paterna)	SI	NO	desconocido		
La madre	SI	NO	desconocido		
El abuelo (materno)	SI	NO	desconocido		
La abuela (materna)	SI	NO	desconocido		
1 o más hermanos del niñ@	SI	NO	desconocido		
1 o más hermanos del padre	SI	NO	desconocido		
1 o más hermanos de la madre	SI	NO	desconocido		

Pregunta 2: Por favor, especifique si algún familiar del niñ@ padece (o ha padecido) **OBESIDAD (OB) O SOBREPESO (SP)**.

Por favor, sólo marque una casilla por familiar y la edad aproximada a la que se la diagnosticó el médico si la conoce.

Familiar (del niñ@)				Edad inicio	Número personas
El padre	SI	NO	desconocido		
El abuelo (paterno)	SI	NO	desconocido		
La abuela (paterna)	SI	NO	desconocido		
La madre	SI	NO	desconocido		
El abuelo (materno)	SI	NO	desconocido		
La abuela (materna)	SI	NO	desconocido		
1 o más hermanos del niñ@	SI	NO	desconocido		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
1 o más hermanos del padre	SI	NO	desconocido		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
1 o más hermanos de la madre	SI	NO	desconocido		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

Pregunta 3: ¿Ha sufrido **el padre o la madre del niñ@** o padece actualmente de alguna **ENFERMEDAD QUE AFECTE AL CORAZÓN O A LOS VASOS SANGUÍNEOS?**

-Señale si se trata del Padre y/o la Madre del niñ@

- Si responde sí: por favor, especifique las enfermedades que le afectan al corazón o a los vasos sanguíneos.

Familiar	Padre / Madre	Padre / Madre
Enfermedad		
Fecha de inicio (mes/año)		
Fecha de cura (mes/año)		

Pregunta 4: ¿Ha sufrido **el padre o la madre del niñ@**. o padece actualmente de alguna enfermedad que afecte a los **RIÑONES O A LAS VÍAS URINARIAS?**

-Señale si se trata del Padre y/o la Madre del niñ@

- Si responde sí: por favor, especifique las enfermedades que le afectan los riñones o a las vías urinarias.

Familiar	Padre / Madre	Padre / Madre
Enfermedad		
Fecha de inicio (mes/año)		
Fecha de cura (mes/año)		

Pregunta 5: ¿Tiene **el padre o la madre del niñ@** actualmente **buena salud**?

-Señale si se trata del Padre y/o la Madre del niñ@. Por favor, marque la respuesta correcta.

Si la respuesta es no: por favor, especifique las enfermedades que sufre actualmente o ha sufrido.

Familiar	Padre / Madre	Padre / Madre
Enfermedad		
Fecha de inicio (mes/año)		
Fecha de cura (mes/año)		

Pregunta 6: ¿ **El padre o la madre del niñ@** ha tomado **alguna medicina** en los últimos 2 semanas?

Por favor, rodee la respuesta correcta.

**Si**                      **No**

Si la **respuesta es sí**: por favor, especifique el nombre del medicamento que Ud. ha estado tomando y también la dosis de cada uno de ellos.

**Padre**

**Madre**

nombre del medicamento	cantidad/dia.	nombre del medicamento	cantidad/dia.

Por favor escriba su nombre:.....

Por favor escriba su teléfono:.....

Por favor escriba su dirección de correo electrónico:.....

La información recogida en este cuestionario es parte de la historia clínica habitual que realizamos a todos los pacientes, por ello es muy importante su cumplimentación para una adecuada valoración y tratamiento de su hij@.

**Si tiene alguna duda en alguna pregunta, consulte a la enfermera o al pediatra.**

Muchas gracias por la colaboración.

Utilizaremos la información de contacto para poder comunicarnos con usted para anunciarle cualquier información relevante sobre la valoración de su hij@ o sobre actividades realizadas por la unidad.

**Tras completar el cuestionario, por favor devuélvalo al pediatra de su hijo.**

Unidad contra el riesgo cardiovascular en niños y adolescentes  
CHGUV