




ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB
**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

**VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN
CON LA LESIÓN DE ÓRGANO DIANA MEDIADA POR
HIPERTENSIÓN EN ANCIANOS HIPERTENSOS TRATADOS**

Autora

Alejandra Ramos Galí

Directora

Dra. Patricia Fernández Llama

Tutora

Dra. Inka Miñambres Donaire

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS

La felicidad sólo es real cuando se comparte

Esta frase me ha venido a la cabeza al pensar en cómo agradecer todo el apoyo recibido a lo largo de esta tesis doctoral.

Gracias a todos los que os habéis alegrado con cada pequeño avance, habéis sufrido cada bloqueo y habéis confiado en mí por encima de todo. Mi mayor felicidad es poder compartir este logro con todos vosotros.

A mi directora Patricia, por ser guía y ejemplo estos años. A Alex, por su paciencia y conocimiento.

A mis nefrólogas y amigas, por estar en el día a día, por sostenerme.

A mi familia –mis padres, Gabi, Claudia, Balma y Nacho– por darme aire cuando lo he necesitado.

A mis amigas en la distancia, por estar más cerca que nunca.

Y a Berta, mi persona incondicional, en la vida en general y en esta tesis en particular: tu compañía, temperamento, inteligencia y cariño me han salvado y permitido llegar hasta aquí.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AMPA Automedición de la presión arterial

ARA II Antagonistas del receptor de la angiotensina II

CV Cardiovascular

CfV Coeficiente de variación

DE Desviación estándar

DeltaFBB Delta fenómeno de bata blanca

DEP Desviación estándar

DM Diabetes mellitus

EBB Efecto de bata blanca

EUA Excreción urinaria de albúmina

FBB Fenómeno de bata blanca

FE Fracción de eyección

FGe Filtrado glomerular estimado

GRP Grosor relativo de la pared

HBB Hipertensión de bata blanca

HBBnc Hipertensión de bata blanca no controlada

HE Hipertensión enmascarada

HEnc Hipertensión enmascarada no controlada

HO Hipotensión ortostática

HSA Hipertensión sistólica aislada

HTA Hipertensión

HTc Hipertensión controlada

HTnc Hipertensión no controlada

HTS Hipertensión sostenida

HVI Hipertrofia del ventrículo izquierdo

IC Insuficiencia cardíaca

IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

LODMH Lesión de órgano diana mediada por hipertensión

MAPA Monitorización ambulatoria de presión arterial

MVI Masa del ventrículo izquierdo

OR Odd ratio

PA Presión arterial

PAD Presión arterial diastólica

PAS Presión arterial sistólica

PP Presión de pulso

RIC Rango intercuartil

SRAA Sistema renina-angiotensina-aldosterona

VI Ventrículo izquierdo

VOP Velocidad de onda de pulso

VOPa Velocidad de onda de pulso aórtica

VPA Variabilidad de la presión arterial

VRP Variabilidad real promedio

VVV Variabilidad visita a visita

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Patrones geométricos del VI según MVI indexada por talla y GRP.....	39
Tabla 2. Características clínicas de la población general.....	79
Tabla 3. Tratamiento antihipertensivo de la población general.....	80
Tabla 4. PA clínica y ambulatoria (braquial y aórtica) de la población general.....	81
Tabla 5. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH cardíaca.....	85
Tabla 6. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH renal.....	86
Tabla 7. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el cociente de PA noche/día braquial, aórtico y FC y la LODMH renal, antes y después del ajuste por PA y FC de 24h..	86
Tabla 8. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH vascular.....	87
Tabla 9. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el cociente de PA noche/día braquial, aórtico y FC y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA y FC de 24h.....	88
Tabla 10. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según el patrón de descenso de PA.....	91
Tabla 11. Diferencias en las medidas de PA clínica y ambulatoria entre pacientes según su patrón de descenso de PAS nocturna.....	92
Tabla 12. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el patrón de descenso de la PAS nocturna y la LODMH renal, antes y después del ajuste por PA 24h.....	94
Tabla 13. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el patrón de descenso de la PAS nocturna y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA 24h.....	94
Tabla 14. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH cardíaca.....	95

Tabla 15. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH renal.....	96
Tabla 16. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH vascular.....	97
Tabla 17. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH cardíaca; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h).....	101
Tabla 18. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH renal; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h).....	101
Tabla 19. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH vascular; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h).....	102
Tabla 20. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según la presencia de HO...104	
Tabla 21. Odds ratio (IC del 95%) para la asociación entre la HO y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA 24h.....	107
Tabla 22. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la LODMH renal, definida por FGe, antes y después del ajuste por edad y PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.....	109
Tabla 23. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la LODMH renal, definida por EUA, antes y después del ajuste por edad y PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.....	110
Tabla 24. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y el FGe, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.....	112
Tabla 25. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la EUA, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.....	113
Tabla 26. Fenotipos de HTA según la medida clínica y ambulatoria.....	114

Tabla 27. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según los fenotipos de HTA.....	115
Tabla 28. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS y la LODMH cardíaca, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.....	119
Tabla 29. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y la LODMH cardíaca, antes y después del ajuste por edad y PA 24h..	120
Tabla 30. Diferencias en las variables ecocardiográficas entre pacientes distribuidos según el punto de corte óptimo del deltaFBB.....	121
Tabla 31. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y la FE, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.....	121
Tabla 32. Coeficiente B (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y el VolAI, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.....	121
Tabla 33. Distribución de los patrones de remodelado cardíaco según el deltaFBB por punto de corte óptimo.....	122

FIGURAS

Figura 1. Patrones de descenso de PAS nocturna y el aumento matutino.....	33
Figura 2. Fenotipos de HTA según nivel de PA en la consulta y ambulatoria en sujetos no tratados (fuente de letra en negro) y tratados (fuente de letra en azul marino).....	34
Figura 3. Clasificación de la variabilidad de la presión arterial basada en el marco temporal de referencia.....	45
Figura 4. Distribución de la muestra por número de órganos con lesión.....	82
Figura 5. Distribución de la muestra por tipo de órgano con lesión.....	83
Figuras 6a y 6b. Correlación VOP24h con cociente noche/día PAS y PAD braquial.....	89
Figuras 7a y 7b. Correlación VOP24h con cociente noche/día PAS y PAD aórtico.....	89
Figura 8. Patrones circadianos definidos por el cociente noche/día de PAS.....	90
Figura 9. Patrones circadianos definidos por el descenso de PA nocturna $\geq 10\%$ o $<10\%$	90
Figura 10. Distribución del patrón de descenso de PAS nocturna $<10\%$ o $\geq 10\%$ en los pacientes según la presencia de LODMH, cardíaca, renal y vascular.....	94
Figura 11. Distribución de la DEP para la PAS y PAD, braquial y aórtica, en los pacientes según la presencia de LODMH (A) cardíaca, (B) renal y (C) vascular.....	99
Figura 12. Distribución de la VRP para la PAS y PAD, braquial y aórtica, en los pacientes según la presencia de LODMH (A) cardíaca, (B) renal y (C) vascular.....	100
Figura 13. Distribución de la muestra según la presencia o ausencia de HO.....	103
Figura 14. Diferencias en las estimaciones de PAS braquial y aórtica entre pacientes con y sin hipotensión ortostática.....	105
Figura 15. Distribución de la HO según la presencia de LODMH, (A) cardíaca, (B) renal y (C) vascular.....	106
Figura 16. Diagrama de cajas de los valores del delta de PAS y PAD ortostática.....	107

Figura 17. Diferencias en la presencia de LODMH cardíaca entre pacientes con valores delta de PAS y PAD ortostática por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	108
Figura 18. Diferencias en la presencia de LODMH renal definida por FGe entre pacientes con valores delta de PAS y PAD ortostática por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	109
Figura 19. Diferencias en la presencia de LODMH renal definida por EUA entre pacientes con valores delta de PAS y PAD ortostática por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	110
Figura 20. Diferencias en la presencia de LODMH vascular entre pacientes con valores delta de PAS y PAD ortostática por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	111
Figura 21. Diferencias en los valores de FGe (ml/min/1,73 m ²) entre pacientes con valores delta de PAS y PAD ortostática por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	112
Figura 22. Diferencias en los valores de EUA (mg/g) entre pacientes con valores delta de PAS y PAD por debajo (grupo 1) y por encima (grupo 2) de la mediana.....	113
Figura 23. Distribución de los fenotipos de HTA según presencia de LODMH, (A) cardíaca, (B) renal y (C) vascular.....	117
Figura 24. Diagrama de cajas de los valores del deltaFBB de PAS y PAD.....	118
Figura 25. Diferencias en los valores del deltaFBB (PAS de 24h) según la presencia de LODMH.....	119

ÍNDICE

RESUMEN	19
ABSTRACT	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. Hipertensión arterial en el anciano	27
1.1.1. Epidemiología y etiología.....	27
1.1.2. Características específicas	28
1.1.3. Diagnóstico	29
1.1.4. Parámetros derivados de la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	32
1.1.4.1. Patrones circadianos de presión arterial	32
1.1.5. Tratamiento y valores de presión arterial objetivo.....	35
1.2. Lesión de órgano diana mediado por hipertensión arterial (LODMH) y enfermedad clínica mediada por hipertensión arterial	37
1.2.1. Afectación cardíaca.....	38
1.2.2. Afectación renal.....	40
1.2.3. Afectación vascular	41
1.2.4. Afectación en otros órganos.....	43
1.3. Variabilidad de la presión arterial (VPA)	44
1.3.1. VPA temporal.....	44
1.3.1.1. Clasificación.....	44
1.3.1.2. Diagnóstico.....	45
1.3.1.3. Índices de VPA.....	46
1.3.1.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular	47
1.3.1.5. Tratamiento.....	50

1.3.2. VPA con la postura: hipotensión ortostática.....	51
1.3.2.1. Definición, etiología y epidemiología.....	51
1.3.2.2. Fisiopatología en el anciano.....	51
1.3.2.3. Diagnóstico.....	53
1.3.2.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular	53
1.3.2.5. Tratamiento.....	53
1.3.3. VPA con el entorno de medición (clínico y ambulatorio): hipertensión y fenómeno de bata blanca.....	54
1.3.3.1. Definición, etiología y epidemiología.....	54
1.3.3.2. Fisiopatología en el anciano.....	55
1.3.3.3. Diagnóstico.....	55
1.3.3.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular	56
1.3.3.5. Tratamiento.....	56
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	61
3. OBJETIVOS	67
4. METODOLOGÍA	71
4.1. Diseño y población a estudio.....	71
4.2. Parámetros clínicos y analíticos	72
4.3. Mediciones de presión arterial.....	73
4.4. Evaluación de la LODMH	75
4.5. Declaración ética	76
4.6. Análisis estadístico.....	76
5. RESULTADOS	81
5.1. Descripción de la población estudiada.....	81
5.1.1. Características clínicas	81

5.1.2. Distribución de la LODMH	84
5.2. Estudio I: VPA temporal a corto plazo	86
5.2.1. Análisis del cociente noche/día	86
5.2.1.1 Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular	86
5.2.1.2. Relación con la velocidad de onda de pulso aórtica de 24 horas ...	90
5.2.2. Análisis de los patrones circadianos de la presión arterial	91
5.2.2.1. Relación con las características clínicas	92
5.2.2.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular	95
5.2.3. Análisis de la VPA ultracircadiana y su relación con la LODMH cardíaca, renal y vascular	97
5.2.3.1. Desviación estándar y coeficiente de variación	97
5.2.3.2. Desviación estándar ponderada	100
5.2.3.3. Variabilidad real promedio	101
5.2.3.4. Modelos ajustados de regresión logística con parámetros de variabilidad ultracircadiana	102
5.3. Estudio II: VPA con la postura	105
5.3.1. Análisis de la hipotensión ortostática	105
5.3.1.1. Relación con las características clínicas	105
.....	107
5.3.1.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular	108
5.3.2. Análisis del delta de presión arterial ortostática	109
5.3.2.1. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular	110
5.3.2.2. Relación con el filtrado glomerular estimado y la excreción urinaria de albúmina	113
5.4. Estudio III: VPA según el entorno de la medición (clínico y ambulatorio)	116

5.4.1. Análisis de los fenotipos de hipertensión arterial según los valores de presión arterial clínica y ambulatoria	116
5.4.1.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular.....	118
5.4.2. Análisis del delta de presión arterial clínica-ambulatoria: fenómeno de bata blanca.....	120
5.4.2.1. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular.....	120
5.4.2.2. Determinación del punto de corte del delta de presión para predecir la LODMH cardíaca: curva ROC	121
5.4.2.2.1. Relación con otras variables ecocardiográficas	122
6. DISCUSIÓN	127
7. CONCLUSIONES.....	141
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	145
9. BIBLIOGRAFÍA	149

RESUMEN

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular (CV) más prevalente en la población anciana. Características específicas definen la HTA en este grupo de edad, como el fenotipo de hipertensión sistólica aislada (HSA) con aumento de la presión de pulso (PP), mayor variabilidad de la presión arterial (VPA), hipotensión ortostática (HO) y fenómeno de bata blanca (FBB). Todas estas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, destacando la rigidez arterial y la disautonomía. La adecuada valoración de la presión arterial (PA) debe incluir tanto registros clínicos como ambulatorios, dada la variabilidad interindividual y la baja reproducibilidad de las medidas.

La HTA mantenida conduce a lesión de órgano diana mediada por hipertensión (LODMH), con impacto pronóstico en morbilidad y mortalidad. En los ancianos, la desregulación CV y la interacción de factores intrínsecos y extrínsecos favorecen la VPA, cuyo aumento sostenido se asocia a mayor daño orgánico. Los distintos tipos de VPA temporal reflejan fenómenos fisiopatológicos complementarios, mientras que la HO y el FBB se pueden considerar manifestaciones clínicas específicas de esta variabilidad secundaria a factores externos.

El objetivo de este estudio multicéntrico y transversal fue analizar la relación entre distintos tipos de VPA —temporal, postural y en función del entorno de medición— y la LODMH en pacientes ancianos. Se incluyeron 156 sujetos mayores de 65 años (media $75\pm 5,8$ años; 49% mujeres), autónomos a nivel funcional y cognitivo, con diagnóstico de HTA esencial y bajo tratamiento antihipertensivo. Las mediciones de PA se realizaron en el ámbito clínico y en el ambulatorio. La VPA temporal a corto plazo se definió a partir de los valores de PA obtenidos de la MAPA de 24h, con el cálculo de los índices de variabilidad global a corto plazo y los patrones circadianos. La VPA postural se evaluó con la presencia de HO y también como variable continua (PA supina – PA ortostática). Finalmente, la VPA en función del entorno de medición quedó definida por la hipertensión de bata blanca no controlada (HBBnc) y también como variable continua (PA clínica – PA ambulatoria).

En la evaluación de la VPA en los diferentes contextos clínicos descritos se encontró una asociación con la LODMH cardíaca, renal y vascular de manera independiente. Los resultados mostraron que un descenso atenuado de la PA nocturna, indicador de una pérdida del descenso fisiológico del sueño y de una PA nocturna relativamente más elevada, medido por el cociente noche/día por MAPA de 24h, se asoció con mayor LODMH vascular, definida por velocidad de onda de pulso aórtica (VOPa). Un mayor descenso de PA con el ortostatismo se relacionó con LODMH renal, definida tanto por filtrado glomerular estimado (FGe) como por excreción urinaria de albúmina (EUA). Asimismo, un incremento de PA en el ámbito clínico respecto al ambulatorio se asoció con LODMH cardíaca, definida por hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En cambio, la HO y la HBBnc no mostraron asociación significativa con daño orgánico.

En conclusión, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la VPA como indicador de LODMH en el anciano hipertenso y contribuyen con nueva evidencia en una población poco representada en trabajos previos.

ABSTRACT

ABSTRACT

Arterial hypertension is the most prevalent cardiovascular risk factor in the elderly population. Specific characteristics define hypertension in this age group, such as the phenotype of isolated systolic hypertension with increased pulse pressure, greater blood pressure variability, orthostatic hypotension, and the white-coat phenomenon. All these entities share common pathophysiological mechanisms, particularly arterial stiffness and dysautonomia. Adequate assessment of blood pressure should include both office and ambulatory recordings, given the interindividual variability and the low reproducibility of measurements.

Sustained hypertension leads to hypertension-mediated target organ damage, with prognostic impact on morbidity and mortality. In the elderly, cardiovascular dysregulation and the interaction of intrinsic and extrinsic factors favor blood pressure variability, whose sustained increase is associated with greater organ damage. The different types of temporal blood pressure variability reflect complementary pathophysiological phenomena, while orthostatic hypotension and white-coat phenomenon may be considered specific clinical manifestations of this variability secondary to external factors.

The aim of this multicenter, cross-sectional study was to analyze the relationship between different types of blood pressure variability—temporal, postural, and according to the measurement setting—and hypertension-mediated target organ damage in elderly patients. A total of 156 subjects aged over 65 years (mean 75 ± 5.8 years; 49% women), functionally and cognitively independent, with a diagnosis of essential hypertension and receiving antihypertensive treatment, were included. Blood pressure measurements were performed in the clinical and ambulatory settings. Short-term temporal blood pressure variability was defined based on blood pressure values obtained from 24-h ambulatory blood pressure monitoring, with calculation of global short-term variability indices and circadian patterns. Postural blood pressure variability was assessed by the presence of orthostatic hypotension and also as a continuous variable (supine blood pressure – orthostatic blood pressure). Finally, blood pressure variability according to the measurement setting was defined by uncontrolled white-

coat hypertension and also as a continuous variable (clinic blood pressure – ambulatory blood pressure).

In the assessment of blood pressure variability across the different clinical contexts described, an independent association with cardiac, renal, and vascular hypertension-mediated target organ damage was found. Results showed that an attenuated nocturnal blood pressure decline, an indicator of a loss of the physiological sleep-related BP dip and a relatively higher nocturnal BP, measured by the night/day ratio on 24-h ambulatory blood pressure monitoring, was associated with greater vascular hypertension-mediated target organ damage, defined by aortic pulse wave velocity. A greater blood pressure drop with orthostatism was related to renal hypertension-mediated target organ damage, defined by both estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion. Likewise, an increase in blood pressure in the office compared to ambulatory monitoring was associated with cardiac hypertension-mediated target organ damage, defined by left ventricular hypertrophy. In contrast, orthostatic hypotension and uncontrolled white-coat hypertension did not show a significant association with organ damage.

In conclusion, these findings highlight the importance of blood pressure variability as an indicator of hypertension-mediated target organ damage in elderly hypertensive patients and contribute new evidence in a population poorly represented in previous studies.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hipertensión arterial en el anciano

1.1.1. Epidemiología y etiología

La HTA es el factor de riesgo CV más prevalente en el mundo y aumenta de manera progresiva con el envejecimiento. Afecta aproximadamente al 30–40 % de la población adulta mayor de 20 años, superando el 60 % en personas mayores de 60 años y alcanzando una prevalencia >70% en algunas series en pacientes mayores de 80 años (1–3). En los últimos 40 años la población mayor de 80 años ha ido creciendo, así como su expectativa de vida; estos cambios demográficos explican que, aunque la incidencia por edad varíe poco, el número total de hipertensos siga aumentando (4).

Una valoración del paciente anciano hipertenso incluye la confirmación del diagnóstico de HTA, el estudio etiológico y una evaluación geriátrica integral que abarque los aspectos clínicos, funcionales y sociales. Se han planteado en las guías sobre el manejo de la HTA, dos umbrales de edad en base a los que adoptar un manejo diagnóstico y terapéutico diferente. El primer umbral son los 65 años, a partir de esta edad cambios fisiopatológicos como el envejecimiento arterial van en aumento. Además, hay también modificaciones en el estado socio-funcional, ya que en la mayoría de los casos se produce el cese en la actividad laboral, con repercusión a nivel de la salud física y mental. En este grupo de edad suele estar conservado un buen estatus funcional. El otro umbral propuesto es a partir de los 80 años, ya que en muchos casos esta población se caracteriza por presentar más comorbilidades, fragilidad y pérdida de funcionalidad. Sin embargo, es importante individualizar, pues se trata de un grupo heterogéneo en este sentido (5).

En esta población la principal causa de HTA es el origen primario o HTA esencial. Sin embargo, son frecuentes las causas secundarias y deben sospecharse siempre que haya una HTA resistente al tratamiento. Las principales etiologías de HTA secundaria son la estenosis de la arteria renal por aterosclerosis, el síndrome de apnea del sueño,

trastornos hormonales (como el hipotiroidismo, hipertiroidismo y el hiperaldosteronismo secundario) y el consumo de ciertos fármacos o sustancias que elevan la PA, como el alcohol, la cafeína, los antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides, entre otros (6).

1.1.2. Características específicas

Se han identificado una serie de características concretas en la HTA de los ancianos que tienen una base fisiopatológica y que requieren un manejo particular. Este grupo de edad incluye a los individuos >65 años, que constituyen la población objeto de nuestro estudio.

- HSA: es el fenotipo de HTA más común en esta población, especialmente a partir de los 70 años. Se define por una PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y una PA diastólica (PAD) < 90 mmHg (4). La PAS tiende a incrementarse de forma continua a medida que avanza la edad, mientras que la PAD solo se incrementa hasta aproximadamente los 50-60 años, después de lo cual se estabiliza y luego comienza a disminuir levemente. Como consecuencia de este comportamiento divergente la PP, definida por la diferencia entre PAS y PAD, se incrementa con el envejecimiento. El principal factor causante es la rigidez arterial. Por este motivo, en las personas de edad avanzada, la PAS tiene mayor valor pronóstico en comparación con la PAD, siendo un determinante importante de eventos CV graves y mortalidad por todas las causas (5,7,8).

- VPA: es debida a fluctuaciones de la PA por interacción entre factores extrínsecos e intrínsecos, algunos propios de la edad avanzada, como la rigidez arterial, la disautonomía o el estrés emocional. En la VPA de corto plazo, destaca la alteración en los patrones circadianos con un característico menor descenso nocturno de PA y un mayor aumento brusco de la PA matutina (*morning surge*) (9).

- HO: en los pacientes de mayor edad se producen variaciones de PA debidas a los cambios posturales, la HO es la manifestación clínica más común derivada de estas

variaciones. Además de la propia HTA, la HO se asocia a otras patologías crónicas típicas de los ancianos, como las enfermedades neurodegenerativas o la diabetes mellitus (DM). También a situaciones no neurogénicas como la polifarmacia. Se considera un factor de riesgo para la morbimortalidad CV y no CV, aumentando el riesgo de síncope y caídas con el consiguiente empeoramiento del estado funcional y la autonomía del paciente (10).

- Sensibilidad a la sal: el proceso de envejecimiento afecta a los sistemas renal, vascular y neuro-humoral. Estas alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y en el sistema nervioso simpático afectan a la regulación renal de sodio y a la sensibilidad a la ingesta de sal del individuo, provocando HTA. Se ha relacionado con otros factores de riesgo vascular y con una mayor LODMH (11).

- FBB: es frecuente en esta población y se relaciona a otras entidades como la mayor VPA o PAS. Es importante un diagnóstico adecuado por las posibles implicaciones de un supra o infratratamiento.

1.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de HTA se ha realizado tradicionalmente en el ámbito clínico, sin embargo, las guías actuales recomiendan usar también mediciones fuera de ella, como la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o la automedición de la PA (AMPA). En este trabajo se han seguido las recomendaciones de la Guía 2023 ESH (5). En la población anciana en concreto, debido a ciertas características en la HTA recién descritas, como el FBB o la alteración del perfil circadiano, la realización de la MAPA es necesario para un correcto diagnóstico y abordaje terapéutico (12).

La HTA se define en base a unos umbrales diferentes dependiendo del ámbito donde estén realizadas las mediciones. Se recomienda su medición con dispositivos oscilométricos validados, con manguitos para la parte superior del brazo de tamaño apropiado.

En el entorno clínico se establece el diagnóstico con valores de PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg.

En el entorno ambulatorio los valores de PA diagnósticos son más bajos que en consulta debido a que no se asume un FBB.

- AMPA: PAS ≥ 135 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg
- MAPA:
 - PA media en 24 horas: PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 80 mmHg
 - PA media diurna: PAS ≥ 135 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg
 - PA media nocturna: PAS ≥ 120 y/o PAS ≥ 70 mmHg

PA clínica

La medición de PA en consulta es el método más estudiado y utilizado en la literatura para diagnosticar y manejar la HTA. En base a esta técnica se han definido las clasificaciones, umbrales y objetivos del tratamiento antihipertensivo.

El diagnóstico no se debe establecer tras una única visita clínica, siendo necesario varias consecutivas para confirmarlo. Una excepción son los casos de HTA grado 3 o la presencia de LODMH y/ o enfermedad CV, que ya establecen un riesgo CV alto o muy alto. Como limitación del tipo de medición cabe destacar que una toma inadecuada de PA, como por ejemplo por una técnica errónea, puede conllevar un sobrediagnóstico o sobretratamiento. Es importante, especialmente en la población >65 años, valorar la presencia de HO en la consulta (5).

AMPA

En esta técnica la forma de medición debe ser similar a la de la consulta. Para una buena representación de los valores de PA, se deben repetir las medidas entre 3-7 días por semana, con dos mediciones por la mañana y dos por la noche. Se recomienda descartar los valores del primer día y calcular el promedio del resto (13).

Las principales ventajas de esta medición, algunas especialmente relevantes en la población anciana, frente a la realizada en la consulta son:

- Tiene mayor reproducibilidad.

- Es más predictiva de riesgo CV y mortalidad, incluyendo la LODMH.
- Permite identificar fenotipos de HTA, como la hipertensión de bata blanca (HBB) o la hipertensión enmascarada (HE).
- Puede mejorar la adherencia al tratamiento y el ajuste del mismo.
- Permite cuantificar la VPA a medio plazo.

Además, supone un menor coste que la MAPA.

Como limitaciones destaca la necesidad de que el paciente realice una correcta técnica de medición, la posibilidad de que se realicen mediciones excesivas que lleven a cambios de tratamiento inapropiados y la falta de medición de la PA nocturna. Otra limitación importante es que no existen estudios que demuestren si ajustar el tratamiento según los valores de AMPA tiene un efecto sobre los resultados clínicos, lo que condiciona las decisiones terapéuticas (13–15).

MAPA

Esta técnica permite obtener múltiples lecturas de PA durante un periodo de 24 horas en condiciones de vida real, como puede ser la diferencia de actividad entre el periodo de sueño y vigilia. Los aparatos oscilométricos automáticos se programan para registrar la PA cada cierto periodo de tiempo, habitualmente cada 15 o 20 minutos durante el día, y cada 20 o 30 minutos durante la noche. Se considera que un registro es adecuado si el 70 % de las mediciones realizadas son válidas o como mínimo hay 20 mediciones válidas durante el día y 7 durante la noche. Los parámetros que recoge de forma estandarizada incluyen la PA y la frecuencia cardíaca (FC) así como el cálculo de los valores promedio de cada periodo. Se complementa el estudio con la recogida por parte del paciente de un diario de sus acciones durante el día, incluyendo toma de fármacos, ejercicio, comida, horas de buena calidad del sueño etc (12).

Presenta unas ventajas respecto a la medición en la consulta similares a la AMPA, como mayor reproducibilidad, mejor predicción de riesgo CV y mortalidad e identificación fenotipos de HTA. Como ventajas además respecto a la AMPA:

- Permite confirmar el diagnóstico de HTA resistente.
- Proporciona medidas de variabilidad a corto plazo. Por un lado, analiza el patrón circadiano, incluyendo el patrón de descenso nocturno de PA o el aumento

matutino, ambos importantes predictores de eventos CV. También da información sobre otras medidas de variabilidad en 24h.

- Detecta episodios de hipotensión a lo largo del día, analizando la respuesta al tratamiento antihipertensivo.

- Permite estudiar la LODMH vascular mediante el cálculo de la velocidad de onda de pulso (VOP) en algunos dispositivos.

- Calcula la PA central en dispositivos especiales

Como limitaciones destaca su coste más elevado, la menor disponibilidad en atención primaria, las posibles incomodidades asociadas a su uso en el paciente (especialmente durante el periodo de sueño) y, al igual que con el AMPA, la falta de evidencia científica para comparar un tratamiento antihipertensivo guiado por valores de MAPA en vez de valores tomados en la consulta. Por este motivo los valores objetivo de PA para el tratamiento se estiman a partir de su equivalencia con las metas de PA clínica (15–17).

PA central

La PA central o aórtica puede evaluarse de forma no invasiva a partir de las ondas de PA periférica o braquial, utilizando dispositivos basados en tonometría de aplanamiento y algoritmos específicos para el análisis de la onda de pulso. Su importancia clínica radica en que representa la PA real que perciben los órganos vitales y se ha descrito su asociación con LODMH (18,19). Sus valores pueden diferir de los medidos a nivel periférico, y el tratamiento antihipertensivo puede producir efectos distintos sobre ambas. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre su superioridad respecto a las medidas periféricas para el manejo del paciente HTA (20,21). Por el momento su uso rutinario para diagnosticar y orientar decisiones terapéuticas no está recomendado.

1.1.4. Parámetros derivados de la monitorización ambulatoria de la presión arterial

1.1.4.1. Patrones circadianos de presión arterial

Las variaciones de PA según el ritmo de actividad-descanso constituyen la variabilidad circadiana que queda registrada con el MAPA de 24h. Estas variaciones se pueden expresar de manera cuantitativa, con el cociente de PA y FC entre los valores nocturnos

y diurnos (cociente noche/día), o de manera cualitativa, con la definición de los 4 patrones circadianos a partir de estos valores divididos por los puntos de corte establecidos.

En condiciones fisiológicas, hay un descenso de la PA con el descanso y existe consenso en definir una caída de PA más del 10% o un cociente noche/día $> 0,8$ a $< 0,9$ como límite para la denominación del patrón *dipper*, considerado el patrón normal de descenso de PA nocturna.

La alteración del perfil circadiano puede presentar diferentes patrones:

- Patrón *dipper* reducido: se define por una disminución atenuada de la caída nocturna de PA entre el 0-10%, o un cociente noche/día $\geq 0,9$ a < 1 .
- Patrón *riser* o *dipper* inverso: se define por un aumento de la PA durante la noche con un cociente noche/día ≥ 1 . Se asocia a un mayor riesgo CV (22).
- Patrón *dipper* extremo: se define por un descenso excesivo de PA diurna $> 20\%$ o cociente noche/día $< 0,8$. Su asociación a mayor riesgo CV es más discutida.

Además de los patrones circadianos, por MAPA se puede diagnosticar:

- Incremento matutino de la PA o *morning surge*: es la diferencia entre la PA más baja durante la noche y la más alta poco después de despertarse.
- HTA nocturna aislada: se define como la PAS ≥ 120 y/o PAD ≥ 70 mmHg en personas con PA normal en consulta y en el periodo diurno del MAPA de 24 horas (12,23).

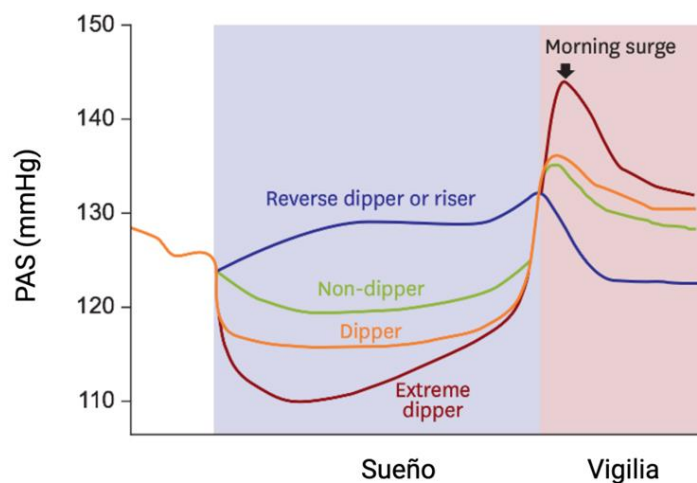


Figura 1. Patrones de descenso de PAS nocturna y el aumento matutino. Figura adaptada de Cho MC. Korean Circ J. 2019 (26).

Abreviaturas: PAS: presión arterial sistólica.

1.1.4.2. Fenotipos de hipertensión arterial según valores de presión arterial clínica y ambulatoria

Según las diferencias de PA ente el ámbito clínico y ambulatorio, se establecen cuatro fenotipos de HTA. En pacientes sin tratamiento antihipertensivo se diferencia la HBB, la HTA sostenida (HTS) o verdadera, la normotensión o la HE.

- La HBB se define por una PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en consulta con la PA ambulatoria, por MAPA o AMPA, dentro de los valores normales en pacientes sin tratamiento. En pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, se aplican los mismos valores de PA para el diagnóstico, pero la nomenclatura cambia a HBBnc. Cuando se define con los valores ambulatorios por MAPA, habitualmente se toman los medidos en periodo de 24h, para incluir el valor de PA nocturna dado su valor pronóstico independiente (24,25). Por su alta prevalencia y coste-efectividad, se aconseja confirmar el diagnóstico con MAPA o AMPA antes de iniciar tratamiento. La reproducibilidad a largo plazo del diagnóstico tanto de HBB como de HE no es buena. En un estudio de De la Sierra et al., al cabo de 3 meses, cerca de la mitad de los pacientes cambiaron de fenotipo de HTA respecto a la clasificación inicial, siendo la transición hacia HTS la más habitual (26). Por este motivo, se aconseja realizar varias mediciones para su diagnóstico y un seguimiento estrecho, repitiendo la MAPA si se sospecha progresión a HTS (5,27). Las características epidemiológicas de este fenotipo se desarrollarán más adelante.

- La HTS o verdadera se define como la elevación de la PA ambulatoria en uno o varios de sus periodos, junto con la elevación de la PA clínica, en pacientes que no reciben tratamiento. Los mismos valores se aplican para el diagnóstico de hipertensión no controlada (HTnc) en pacientes bajo tratamiento.

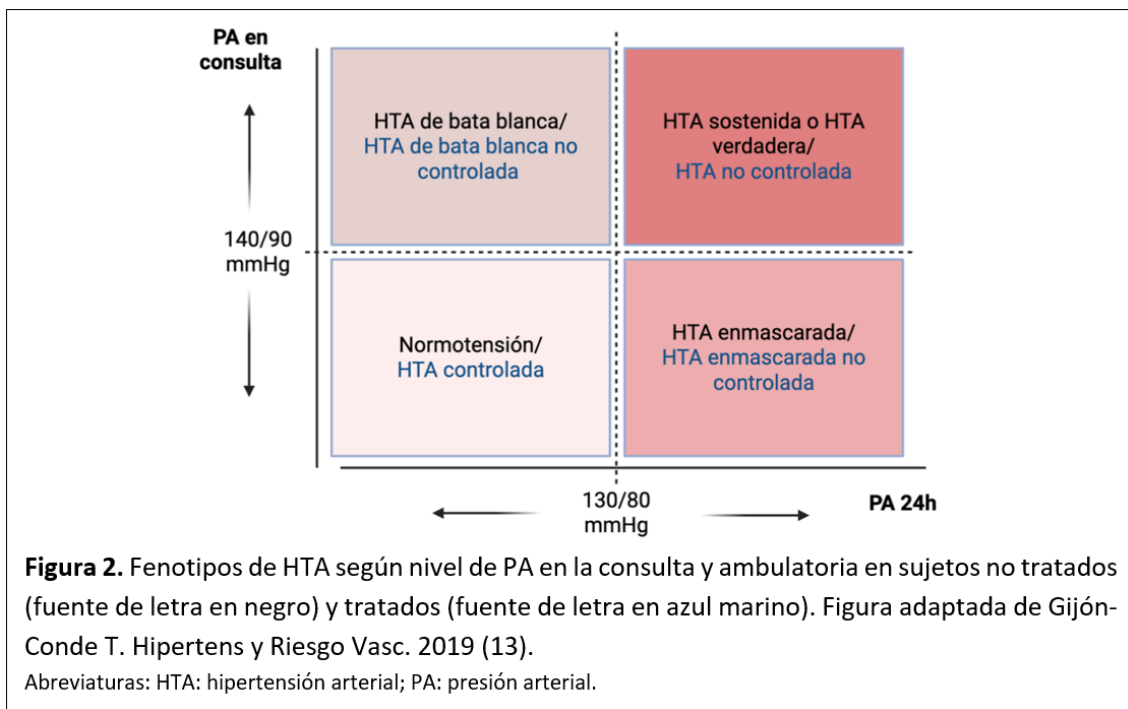
-La NT se define cuando las cifras de PA son normales tanto en la medición clínica como en la ambulatoria en pacientes sin tratamiento, o como hipertensión controlada (HTc) en aquellos que sí reciben medicación.

- La HE está definida por una PA en consulta normal y mediciones ambulatorias por MAPA superiores a los valores de referencia, en al menos uno de los 3 periodos (24h, diurno o nocturno), en pacientes sin tratamiento. En pacientes con tratamiento se aplican los mismos umbrales de PA para el diagnóstico de HE no controlada (HEnc).

La prevalencia de la HE se estima alrededor del 15%, mientras que de la HEnc puede llegar hasta el 30% de los pacientes aparentemente controlados en consulta. Si el umbral diagnóstico se fija más bajo en las medidas ambulatorias, la prevalencia puede llegar al 60% según registros de nuestro medio. No detectarla lleva a un infratratamiento (28–30).

Como factores de riesgo se ha descrito ser hombre joven, el tabaquismo y alcoholismo, una actividad física elevada, situaciones de estrés y tener medidas de PA normal-alta en la clínica. También se ha asociado a un mayor riesgo de HE tener antecedentes familiares de HTA y un perfil de riesgo CV alto, incluyendo la presencia de LODMH. Los individuos con HTA nocturna también se han relacionado con el fenotipo de HE (30,31).

A nivel pronóstico el riesgo CV es mayor que en NT y similar al de HTS (32).



1.1.5. Tratamiento y valores de presión arterial objetivo

La indicación del tratamiento antihipertensivo y el objetivo de PA abarca características concretas en esta población anciana. Antes de instaurar una pauta, es necesaria la evaluación de la función cognitiva y del grado de dependencia, así como de la fragilidad y esperanza de vida de cada individuo. Respecto al tipo de tratamiento, es importante monitorizar de manera estrecha la tolerancia y respuesta al mismo, valorando los posibles efectos secundarios específicos de esta población, como la HO y el consecuente riesgo de sufrir caídas (6).

En las últimas guías europeas sobre el manejo de la HTA publicadas en 2023, se recomienda, en base a los resultados de estudios randomizados aleatorizados, incluyendo metaanálisis, un control más estricto de la PA. El objetivo es la prevención de eventos CV, incluso en pacientes con un grado de fragilidad moderado, con especial atención a partir de los 80 años (33,34). Establecen un objetivo de PA clínica algo menor que las guías previas, con unos valores de PAS 130-140mmHg y PAD <80mmHg, en caso de buena tolerancia incluso plantean un objetivo de PAS <130mmHg. En el caso del fenotipo de HSA, recomiendan iniciar el tratamiento si la PAS \geq 160 mmHg o en casos de buena tolerancia al tratamiento, con PAS entre 140–159 mmHg. El objetivo de PAS es como en los demás fenotipos siempre que la PAD no quede por valores <70-80mmHg y pueda comprometer la perfusión orgánica (5,35).

En el grupo de pacientes >80 años el riesgo-beneficio del tratamiento es más cuestionable. Aunque hay disparidad en los objetivos entre estudios, en general las recomendaciones son más conservadoras, con objetivo de PAS entre 140-149 mmHg (34). En este grupo de edad es fundamental la combinación de la medicación antihipertensiva con las medidas no farmacológicas, que incluyan un cambio en los hábitos de vida no saludables y que abarquen también el ámbito social del paciente, para evitar el aislamiento u otros factores de estrés emocional. Se han reportado consecuencias a nivel cognitivo secundarias a un tratamiento excesivo (36,37). Se debe individualizar el manejo y, en personas con un grado de fragilidad elevado, llevar a cabo un inicio progresivo, si es posible en monoterapia y valorando tolerancia. Hay poca evidencia científica en pacientes > 90 años y/o con elevada dependencia (38).

En cuanto al esquema terapéutico, según establecen las guías y en base a la literatura disponible, dentro de los fármacos antihipertensivos no hay evidencia de que una clase sea superior a otra para el manejo de la HTA en ancianos (5). En la práctica clínica, los antagonistas del calcio, diuréticos e inhibidores del SRAA se consideran fármacos de primera línea de tratamiento. Los beta y alfa-bloqueantes no se consideran de primera línea ni tampoco en monoterapia. Su uso se reserva para casos en los que se justifique por otra patología asociada, siendo la más común la cardíaca o vascular en el caso de los beta-bloqueantes. Los vasodilatadores tampoco son fármacos de primera línea, su uso habitual es en asociación y a dosis bajas. En el caso de la HSA, son de elección los diuréticos tiazídicos y antagonistas del calcio (6,39).

1.2. Lesión de órgano diana mediado por hipertensión arterial (LODMH) y enfermedad clínica mediada por hipertensión arterial

La LODMH hace referencia a las alteraciones estructurales o funcionales en arterias grandes o pequeñas, así como en órganos diana, como el cerebro, corazón, riñones y ojos, provocadas por una PA elevada. Se considera un paso intermedio en el continuo de la enfermedad CV y un poderoso predictor de morbilidad y mortalidad CV, así como de mortalidad por todas las causas. Se trata de una lesión frecuente en casos de HTA grado 2-3 o de larga evolución, pero también puede encontrarse en pacientes con HTA grado 1. Se recomienda realizar una evaluación básica de LODMH en todos los pacientes hipertensos y una más detallada en aquellos casos en los que el resultado tenga implicaciones terapéuticas. Con el avance de las pruebas diagnósticas, especialmente las de imagen, cada vez es más frecuente el diagnóstico en pacientes asintomáticos (40,41).

La presencia de LODMH aumenta el riesgo CV, especialmente cuando progresa y afecta a varios órganos. En los ancianos, el papel pronóstico que aportan las diferentes LODMH se ha demostrado que tiene una mejor capacidad predictiva de riesgo CV en combinación con otros aspectos propios de esta población, como la edad, la fragilidad o el estilo de vida (42).

Algunos tipos de LODMH pueden revertirse con tratamiento antihipertensivo, sobre todo si se inicia de manera precoz. Sin embargo, cuando la HTA es crónica, el daño puede

volverse irreversible. En este caso el control de la PA sigue siendo importante para frenar su progresión y reducir el riesgo CV. En los casos de progresión y daño establecido se habla de enfermedad clínica mediada por HTA (5,6).

1.2.1. Afectación cardíaca

El efecto de la HTA sobre el corazón en forma de sobrecarga hemodinámica crónica se traduce en el conjunto de cambios que definen a la cardiopatía hipertensiva: hipertrofia y alteraciones geométricas del ventrículo izquierdo (VI), disfunción diastólica y/o sistólica, dilatación auricular izquierda y aumento de arritmias. Cuando estas alteraciones pasan de ser preclínicas o asintomáticas a causar patología, se manifiestan en forma de insuficiencia cardíaca (IC), fibrilación auricular o enfermedad coronaria entre otras. El diagnóstico de la afectación cardíaca, además del electrocardiograma, se realiza con pruebas de imagen.

Ecografía transtorácica bidimensional (2D)

Es la técnica de imagen más utilizada. Permite valorar a nivel estructural además de la masa del ventrículo izquierdo (MVI), la geometría ventricular izquierda, el diámetro telediastólico o las dimensiones de la aurícula izquierda y raíz aórtica. También calcula parámetros funcionales como la función sistólica y diastólica (40).

La MVI es un predictor de eventos adversos y morbimortalidad, especialmente en pacientes hipertensos y su aportación mejora las escalas de riesgo. Su uso como marcador de LODMH cardíaca es el más extendido. Los valores de referencia de MVI se pueden indexar por superficie corporal o por talla, en la tabla 1 se muestran indexados por talla (43,44).

Los cambios debidos a la adaptación geométrica ventricular a la HTA se clasifican en base a la MVI, que puede ser normal o estar aumentada y a la morfología ventricular, definida por el grosor relativo de la pared (GRP). Esto permite clasificar los patrones como concéntrico o excéntrico, con o sin HVI (tabla 1). El GRP tiene limitaciones como medida de la geometría cardíaca en pacientes con hipertrofia asimétrica (45). En el

estudio comparativo prospectivo en 436 pacientes hipertensos durante 42 ± 16 meses realizado por Muiesan et al, se identificó la persistencia de la HVI desde la evaluación basal hasta el seguimiento, como un predictor independiente de eventos CV. La geometría concéntrica mostró una mayor morbimortalidad que la excéntrica, tanto con HVI como sin ella (46). Además del patrón concéntrico no dilatado, el agrandamiento ventricular también se ha asociado a mayor riesgo CV.

El tratamiento antihipertensivo puede reducir la HVI, y cuando esto ocurre, el pronóstico CV se ha demostrado que mejora (44,47).

Tabla 1. Patrones geométricos del VI según MVI indexada por talla y GRP. Tabla adaptada de Marwick TH. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 (45).

Abreviaturas: GRP: grosor relativo de la pared; MVI: masa del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

Geometría del VI	MVI	GRP
Normal	$\leq 50 \text{ g/m}^{2.7}$ (hombres) o $\leq 47 \text{ g/m}^{2.7}$ (mujeres)	$< 0,42$
Hipertrofia concéntrica	$> 50 \text{ g/m}^{2.7}$ (hombres) o $> 47 \text{ g/m}^{2.7}$ (mujeres)	$> 0,42$
Hipertrofia excéntrica	$> 50 \text{ g/m}^{2.7}$ (hombres) o $> 47 \text{ g/m}^{2.7}$ (mujeres)	$< 0,42$
Remodelado concéntrico	$\leq 50 \text{ g/m}^{2.7}$ (hombres) o $\leq 47 \text{ g/m}^{2.7}$ (mujeres)	$> 0,42$

Los demás parámetros medidos por ecocardiograma también tienen una implicación pronóstica y clínica. La dilatación de la aurícula izquierda se produce como respuesta a una presión de llenado del VI mayor. Se ha asociado a mayor incidencia de fibrilación auricular. A nivel funcional la disfunción diastólica del VI constituye, con frecuencia, la manifestación más temprana del compromiso cardíaco, precediendo al desarrollo de la HVI. La fracción de eyección (FE) del VI medida por ecocardiografía puede no detectar disfunción sistólica en fases preclínicas tempranas y muestra una considerable variabilidad entre mediciones repetidas (47).

Otras técnicas de imagen

La resonancia magnética permite medir con precisión parámetros estructurales y funcionales, siendo el *gold standard* en estudio clínicos. También permite hacer diagnósticos preclínicos, como la detección de fibrosis intersticial antes de la aparición de HVI. Tiene mayor reproducibilidad en comparación con la ecografía 2D.

La tomografía computarizada es útil para descartar enfermedad coronaria en casos dudosos y medir la calcificación coronaria como marcador temprano de aterosclerosis.

1.2.2. Afectación renal

La HTA puede ser causa o consecuencia de enfermedad renal primaria. Es la segunda patología causante de ERC después de la DM. Se denomina nefroangioesclerosis a la enfermedad renal hipertensiva.

Para el diagnóstico de lesión renal se utilizan ecuaciones que estiman el FG en base a la creatinina sérica, aunque se sabe que no es un marcador sensible (48). Otro marcador de lesión renal es la albuminuria o EUA. Habitualmente se mide como cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, preferiblemente la primera de la mañana. Se considera determinante de enfermedad renal establecida un FGe <60 ml/min/1.73 m² y/o una EUA ≥30 mg/g durante más de 3 meses, con o sin otros marcadores de daño renal. Estos pueden ser alteraciones en el sedimento de orina o en las pruebas de imagen, entre otros (49). En la nefroangioesclerosis, la EUA puede aparecer más temprano respecto al descenso de FGe. Cabe destacar que es un diagnóstico de exclusión y se debe valorar otras causas de ERC en el despistaje.

Ambos son predictores independientes de riesgo CV así como de la propia progresión de la ERC. También son útiles en la estratificación de riesgo para eventos CV (50,51).

En cuanto al tratamiento, en un análisis *post hoc* de los estudios ONTARGET y TRANSCEND, que incluyó a más de 20.000 pacientes con alto riesgo CV, se analizó la variación de EUA tras dos años de seguimiento: una reducción del 50% en los valores se asoció con una menor mortalidad, mientras que un incremento del 100% se vinculó con peores desenlaces CV y renales, además de un aumento de la mortalidad (52).

La medición del FGe y la EUA debe realizarse en todos los pacientes hipertensos en una evaluación inicial.

Como otros marcadores de lesión renal, el índice de resistencia renal medido por eco doppler refleja la resistencia/compliance arterial renal y sistémica. Valores $\leq 0,7$ se han considerado no patológicos. Un valor elevado se relaciona con LODMH subclínica además de tener papel pronóstico a nivel CV independiente del FGe y la EUA (53).

1.2.3. Afectación vascular

La rigidez arterial se considera tanto una causa de LODMH a través de la afectación microvascular como, en sí misma, una forma de LODMH vascular en grandes vasos, con implicación pronóstica independiente a nivel de eventos CV. La rigidez arterial aumenta con la PA sobre todo durante la sístole, provocando la distensión inicial de fibras elásticas y luego de colágeno. Con la edad y ciertas enfermedades vasculares, disminuye la elastina y aumenta el colágeno y la fibrosis. Esta mayor rigidez favorece la aterosclerosis. Como ya se ha comentado previamente, en la población anciana el aumento de la rigidez arterial es la causa fisiopatológica más determinante en el aumento de la PAS y reducción de la PAD con la edad, dando el fenotipo característico de HSA y el aumento de la PP en esta población (7).

Existen diversas técnicas para evaluar la LODMH vascular, que se describen a continuación. En nuestro estudio, nos centramos en la VOP para su evaluación.

Grosor íntima-media carotídeo (GIMC) e índice tobillo-brazo

Se mide en base al espesor combinado de las capas íntima y media de la arteria carótida mediante ecografía. Un GIMC $> 0,9$ mm se ha considerado el punto de corte de normalidad en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (54). Sin embargo, se ha demostrado que este valor tiene un incremento lineal con la edad (55). La presencia de placa carotídea se define como un GIMC $\geq 1,5$ mm o un aumento focal de grosor de $\geq 0,5$ mm o $\geq 50\%$ respecto al GIMC circundante. En los ancianos la presencia de placas tiene un papel patológico mayor que el GIMC, el cual puede estar aumentado debido al propio envejecimiento fisiológico de las arterias, con el consiguiente aumento del

intimal (55). En la práctica clínica está indicada la realización de una ecografía carotídea si hay presencia de soplo, antecedente de ictus, enfermedad vascular conocida o sospecha de estenosis significativa.

El índice tobillo-brazo es la relación entre la PAS en tobillo y la PAS en brazo, medida en reposo. Se puede cuantificar usando doppler continuo, esfigmomanómetro o dispositivo oscilométrico. Los valores bajos ($\leq 0,9$) se asocian a enfermedad arterial periférica y los más altos ($\geq 1,40$) a calcificación arterial. A nivel clínico constituye parte del estudio básico en todo paciente con signos o síntomas de enfermedad arterial periférica.

VOP

Es una medición basada en la velocidad con la que la onda de presión se desplaza por las arterias. Se puede medir la VOP en arterias de gran calibre, a nivel carótido-femoral o braquial-tobillo, en base a tonometría de aplanamiento, siendo la primera el estándar en nuestro medio con un punto de corte fijado en > 10 m/s según las recomendaciones de las sociedades científicas europeas (56). Ambas formas de medición se han propuesto como factores que mejoran la clasificación en las escalas de riesgo al tener papel pronóstico CV (57).

Se ha demostrado el aumento de la VOP con la edad. Un estudio a partir de datos de 13 centros europeos, estratificó los valores de VOP por década de edad y categoría de PA, en pacientes con factores de riesgo CV. En las décadas superiores (60-69 años) se estableció valores de VOP de 10,7 (8,4–14,1) y 12,0 (8,5–16,5) en pacientes con HTA de grado I e HTA de grado II y III respectivamente; en individuos > 70 años los valores aumentaban a 12,7 (9,3–16,7) y 13,5 (10,3–18,2) en ambos grupos de HTA (58).

Además de las mediciones por tonometría, en la última década se ha implementado la medida de la VOP con dispositivos oscilométricos con manguitos braquiales, a partir de índices derivados de la MAPA. Estiman la VOP basándose en mecanismos hemodinámicos y en la propagación física de la onda de pulso arterial. Se ha demostrado en varios trabajos una buena correlación entre las estimaciones por métodos oscilométricos y las medidas realizadas por métodos intraaórticos así como con las mediciones tonométricas previamente citadas (59). Como limitación principal, las estimaciones oscilométricas se ha descrito que pueden subestimar la rigidez en sujetos

jóvenes y a sobreestimarla con la edad avanzada respecto a la VOPcf, poniendo el punto de corte en 50 años. Aunque estas diferencias se han considerado poco significativas en la práctica clínica en la población en general (60).

La rigidez disminuye al controlar la PA, sin embargo, tampoco hay conclusiones claras sobre la mejoría de la estructura arterial con el tratamiento dirigido antihipertensivo.

1.2.4. Afectación en otros órganos

A nivel cerebral la HTA puede manifestarse de manera aguda en forma de hemorragia o ictus. También es importante el potencial deterioro cognitivo en forma de demencia vascular derivado del daño cerebral crónico.

En la encefalopatía hipertensiva, la rigidez arterial aumenta la propagación de la pulsatilidad de la PA a la circulación cerebral, generando remodelación y daño en pequeñas arterias. El fallo en la autorregulación de este sistema circulatorio provoca en determinadas zonas vasodilatación, incremento de la permeabilidad capilar y formación de edema (61).

En las pruebas de imagen son típicas las hiperintensidades en la sustancia blanca (leucoaraiosis), infartos lacunares, microsangrados y atrofia cerebral (62).

En pacientes ancianos se ha asociado en numerosos estudios el deterioro cognitivo con la rigidez arterial medida por VOP. Se ha propuesto este marcador para detectar a personas con mayor riesgo o con signos iniciales de deterioro cognitivo (63,64).

En la práctica clínica la realización de test cognitivos (*Mini-Mental*) se debería aplicar a todos los pacientes con HTA >65 años, dado su fácil acceso y bajo coste. La RM se reserva para casos con síntomas neurológicos.

A nivel ocular la expresión de LODMH es la retinopatía hipertensiva y se clasifica en grados de gravedad, que tienen un valor predictivo para mortalidad. Se manifiesta con hemorragias, exudados y edema de papila en el grado IV, que es el de mayor gravedad. Los grados más bajos de retinopatía se manifiestan con lesiones menos específicas y con menor valor pronóstico. La oftalmoscopia se recomienda en patologías agudas como

emergencias hipertensivas o HTA maligna y también como seguimiento de rutina en patologías crónicas como la DM (65).

1.3. Variabilidad de la presión arterial (VPA)

En condiciones fisiológicas, las variaciones de la PA mantienen la “homeostasis”, garantizando un flujo sanguíneo necesario ante cambios en las necesidades metabólicas o frente a estímulos del entorno. La aparición de esta variabilidad surge de la acción conjunta de distintos mecanismos de regulación CV y de la interacción de múltiples factores intrínsecos, como la actividad simpática central, el barorreflejo, el SRAA o la rigidez vascular, y extrínsecos, como el estrés, el sueño, la postura o el tratamiento farmacológico.

En este sentido, un aumento sostenido de la VPA puede reflejar alteraciones CV y mecanismos reguladores deteriorados, lo que con frecuencia se asocia a condiciones patológicas incrementando el riesgo de problemas CV en los pacientes ancianos (9,66).

Los diferentes tipos de VPA registrada en periodos de tiempo concretos representan fenómenos fisiopatológicos distintos y pueden complementarse entre sí. La HO y el FBB, por su parte, se interpretan como manifestaciones clínicas de una desregulación de la PA y, por tanto, como expresiones específicas de la VPA secundaria a factores extrínsecos, como la postura o el estrés del entorno. En todos estos tipos de VPA participan mecanismos fisiopatológicos comunes, como la disfunción autonómica con la consiguiente hiperreactividad simpática o la pérdida de sensibilidad del reflejo barorreceptor.

1.3.1. VPA temporal

1.3.1.1. Clasificación

La VPA hace referencia a la amplitud y al patrón de los cambios en los valores de PA que ocurren en distintos intervalos de tiempo, desde fluctuaciones momentáneas hasta

variaciones sostenidas a largo plazo. Se puede medir en diferentes escalas de tiempo.

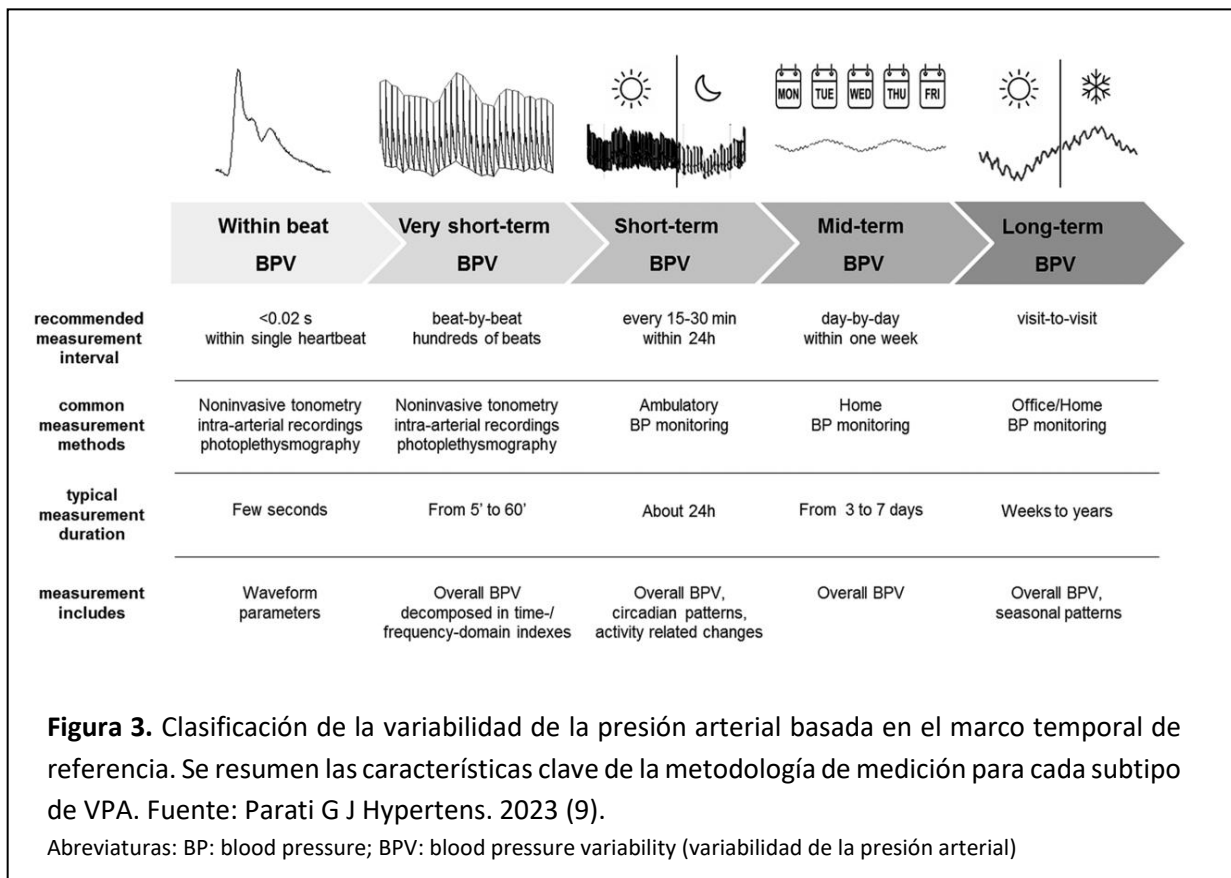
En base a la duración del periodo de observación se diferencia entre (figura 3):

-VPA de muy corto plazo: variaciones dentro de un latido y de latido a latido.

-VPA de corto plazo: variaciones dentro de 24 horas, desde minuto a minuto hasta variabilidad día/noche, incluyendo la caída nocturna de la PA y el aumento matutino.

-VPA de medio plazo: a lo largo de días.

-VPA de largo plazo: a lo largo de semanas, meses, estaciones y años, incluyendo la VPA entre visitas en la clínica (9,67).



1.3.1.2. Diagnóstico

Los diferentes componentes de la VPA temporal pueden medirse con métodos de monitorización de la PA que incluyen medidas en el ámbito clínico y ambulatorio.

- Monitorización continua de la PA: el registro continuo latido a latido se realiza con métodos invasivos intraarteriales o no invasivos con dispositivos específicos, como los que miden presión en el dedo mediante fotoplethysmografía.

-MAPA: para estudios sobre VPA, se necesitan más mediciones que en uso clínico habitual. Se recomienda intervalos 15–20 min o cada 30 min si la calidad de los registros

es alta y no se busca captar cambios rápidos de PA. Se recomienda tener al menos 48 mediciones válidas en 24 horas (68).

-AMPA: para evaluar la VPA se recomienda tener mínimo 3 días de mediciones, idealmente 7, con dos mediciones seguidas, mañana y noche (69).

-PA en consulta: proporciona información sobre la variabilidad visita a visita (VVV). Se recomienda usar 3 mediciones por visita siguiendo las recomendaciones actuales de medición de PA clínica (70), aunque es necesario más estudios para estandarizar cuántas visitas y mediciones se deben usar para estimar de forma óptima la VVV.

Tanto para el MAPA, AMPA y la PA en consulta se recomienda usar dispositivos oscilométricos validados con manguito de brazo adecuado.

1.3.1.3. Índices de VPA

Se dividen en dos grupos, los que miden la variabilidad global y los que describen patrones específicos (9).

Los más usados para variabilidad global son:

- Desviación estándar (DE): mide cuánto se dispersan los valores respecto a la media. Es menos sensible a valores extremos que el rango máximo-mínimo, pero está influida por el nivel promedio de PA y por tendencias a lo largo del día (ej. diferencias día/noche).
- Coeficiente de variación (CfV): se calcula con la DE dividida por la media de PA. Reduce la influencia del nivel promedio de PA sobre la DE, aunque sigue afectado por tendencias.
- DE ponderada en 24 horas (DEP): es el promedio de la DE del día y la noche, eliminando el efecto de la caída nocturna de PA. Se puede calcular también el CfV ponderado. Ambos pueden verse afectados por tendencias dentro de cada periodo.
- Variabilidad residual: varianza total en 24 horas mediante análisis espectral, eliminando los componentes circadianos principales.
- Variabilidad real promedio (VRP): promedio de las diferencias absolutas entre mediciones consecutivas de PA (en 24 horas o varios días). Es un índice poco

afectado por tendencias, pero más sensible que la DE a datos incompletos o de mala calidad.

- Variabilidad independiente de la media: índice derivado de la DE que elimina su relación con el valor medio de PA usando regresión no lineal. Requiere fórmulas específicas para cada población, dificultando comparaciones.
- Rango (máximo-mínimo): dependen de valores individuales y son muy sensibles a valores atípicos o erróneos.

Patrones específicos de VPA: estos índices se obtienen sobre todo de registros ambulatorios de 24 horas por MAPA y evalúan cómo cambia la PA en relación con el ciclo día/noche u otros factores conductuales. En general se usa más la PAS, aunque la PAD también aporta información relevante.

- Caída nocturna de la PA: se mide la reducción de la PA durante la noche respecto a la PA diurna. Se puede expresar como porcentaje dividido en cuatro categorías (*dipper*, *dipper* reducido, *dipper* inverso o *dipper* extremo) o como cociente noche/día de la PA de forma continua, ya explicado previamente. Las clasificaciones usando PAS o PAD pueden diferir y no hay consenso sobre cuál usar. Hay autores que recomiendan el uso de PA media. En cambio, Parati et al. en su documento de consenso, recomiendan tomar como medida de referencia la categoría de *descenso de PA* menos favorable, categorizando de peor a mejor: *dipper* inverso, *dipper* reducido, *dipper* y *dipper* extremo (9). En los ancianos, factores como el tratamiento antihipertensivo, la mala calidad del sueño o alteraciones del SRAA interfiere en el patrón *dipping* (71).
- Aumento matutino de PA (*morning surge*): es un índice de variabilidad que puede estar influido por la caída nocturna de PA.
- Caída de PA en la siesta y postprandial: la hipotensión después de comer puede reflejar disfunción autonómica o efectos hormonales.

1.3.1.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular

La VPA puede predecir el riesgo CV de forma independiente a la PA media, aunque no se ha podido establecer valores de referencia universales dada la heterogeneidad de los métodos de medición, así como las poblaciones estudiadas. Se ha definido como factor de riesgo para mayor daño cardíaco, cerebral, vascular y renal, así como mortalidad CV y por todas las causas (72).

En base a la literatura publicada, se describirá a continuación los resultados en población general, especificando aquellos trabajos realizados concretamente en población anciana.

LODMH

Muy corto y corto plazo

La variabilidad a muy corto plazo con registros intraarteriales ha sido descrita como determinante de LODMH, mayoritariamente cardíaca, en estudios pioneros (73). En estudios más recientes también se ha encontrado su asociación con lesión vascular asociando la pérdida de rigidez arterial y los cambios de PA medidos latido a latido (74).

Respecto a la VPA a corto plazo, se ha descrito asociación tanto con índices como con patrones de variabilidad. En el caso de índices que valoran variabilidad global, en algunos estudios, incluyendo un metaanálisis (75), se relacionó la mayor variabilidad de PAS definida por DE y otros índices derivados de ella con la LODMH cardíaca. También se ha descrito asociación con LODMH renal definida por FGe (76). La lesión vascular, definida por VOP carótido-femoral (VOPcf), fue precedida de manera independiente por índices de variabilidad de PAS como la VRP y la DEP, tanto en pacientes con o sin tratamiento (77).

En referencia a los patrones de variabilidad, el patrón de descenso nocturno de PA se estudió en una revisión de Cuspidi et al, donde analizaron la implicación clínica y pronóstica del patrón DI en concreto, definiéndolo como factor de riesgo para el desarrollo de proteinuria, HVI y alteraciones carotídeas, analizadas tanto con GIMC como por VOP (22). A nivel cerebral el patrón DI también se ha relacionado con lesiones cerebrales en forma de hemorragia, atrofia o enfermedad de pequeño vaso, especialmente en pacientes ancianos (78–80). El valor pronóstico negativo asociado al

patrón *nondipping* se ha atribuido al aumento de PA nocturna. Un estudio de De la Sierra et al. estudió el riesgo CV asociado a cada una de las entidades por separado, concluyendo que el patrón *nondipping* se asociaba a enfermedad más avanzada, aunque el peor perfil CV lo presentaban los individuos que tenían ambas (24).

Medio y largo plazo

Aunque se ha descrito la asociación de la VPA a medio plazo medida por AMPA y la mayor prevalencia de LODMH, no se ha evidenciado una relación independiente entre este tipo de VPA y algún marcador preclínico (81).

En la VPA a largo plazo, la VVV se ha asociado en varios trabajos con lesión renal definida por EUA en pacientes con DM tipo 2 (82,83). También se ha descrito su asociación con lesión cardíaca y vascular (84,85). A nivel cerebral se ha descrito un impacto sobre la población anciana en forma de deterioro cognitivo, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis. En base a estos resultados, se ha considerado el uso de la VPA como marcador temprano de fragilidad (86,87).

Enfermedad clínica y riesgo CV

Muy corto y corto plazo

En estudios con una cohorte grande como el PAMELA, el IDACO o el realizado por Palatini et al, identificaron la VPA medida por MAPA, específicamente índices como la VRP y la PA nocturna y su DE, con especial valor pronóstico CV, tanto en individuos tratados como no tratados (88–90).

Entre los patrones circadianos medidos por MAPA, cabe destacar el valor pronóstico independiente sobre el riesgo CV de la PA nocturna. En un metaanálisis realizado para evaluar la capacidad predictiva sobre mortalidad y eventos CV, la PA nocturna mostró un mejor valor predictivo para todos los resultados y el cociente noche/día, tanto de PAS como PAD, como predictor de mortalidad, tras ajuste por PA de 24h entre otras covariables (25). El perfil de HTA nocturna aislada se ha asociado a varias situaciones clínicas concretas, como el SAHS o la edad avanzada (91). En los ancianos, no solo el patrón *dipper* reducido y *dipper* inverso, sino también el *dipper* extremo se ha asociado con mayor riesgo de eventos CV (92). El *morning surge* también ha demostrado tener

implicaciones clínicas en este grupo etario. En un estudio de Kario et al. sobre 519 adultos mayores hipertensos se objetivó que un morning surge ≥ 55 mmHg se asoció a más ictus, independientemente de la PA de 24 horas, el descenso nocturno y la presencia de infarto silente previo (17).

Medio plazo

El estudio Ohasama citado previamente, se realizó en base a una cohorte de 2455 pacientes japoneses con un amplio rango de edad. Se asoció la VPA a medio plazo con mortalidad total y CV (93), respaldada esta asociación también por un metaanálisis posterior (94).

Largo plazo

La mayor evidencia disponible sobre VPA y su asociación con el riesgo CV es con la VVV. Estudios *post hoc* en pacientes hipertensos incluidos en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo han demostrado que la VVV, separadas por varios meses, se asocia a un mayor riesgo CV, independientemente de los valores medios de PA alcanzados durante el tratamiento en consulta (95,96). El tiempo en el que la PA permanece en rango terapéutico entre visitas se ha considerado como efecto protector frente a eventos CV (97).

En la población de mayor edad, se ha descrito una correlación entre el aumento de VVV y el riesgo de fractura, así como con el deterioro cognitivo (98,99).

1.3.1.5. Tratamiento

El manejo de la VPA en la práctica clínica no está estandarizado al no haber ensayos controlados que demuestren que reducirla mejore los resultados CV. Los fármacos antihipertensivos han demostrado la capacidad de disminuir la VPA, aunque parte de este efecto se debe simplemente a la reducción de la PA media, y los datos ajustados por este factor son escasos.

En la VPA a corto plazo en concreto, aunque se ha evidenciado una disminución de la VPA en 24 horas con tratamiento antihipertensivo, no se ha investigado si esta reducción se traduce en un menor riesgo CV (100,101). Lo mismo ocurre con los patrones circadianos y el tratamiento selectivo de la HTA nocturna, donde no hay evidencia sólida

sobre las consecuencias a nivel clínico al mejorar el patrón de descenso nocturno de PA en los pacientes *dipper* reducido o *dipper* inverso. Sin embargo, existe un consenso general sobre la reducción de la PA nocturna para conseguir un mejor control del periodo de 24h global. Los fármacos de acción prolongada, en concreto los antagonistas del calcio, parecen los enfoques más apropiados en base a la literatura actual, para mejorar la VPA a corto y largo plazo (22,102).

1.3.2. VPA con la postura: hipotensión ortostática

1.3.2.1. Definición, etiología y epidemiología

La HO, también conocida como hipotensión postural, se define por consenso como un descenso mantenido de la PAS ≥ 20 mmHg y/o de la PAD ≥ 10 mmHg a los tres minutos de estar en bipedestación, tras estar en decúbito un mínimo de cinco minutos. Hay discrepancias entre las guías respecto a la posición inicial para la evaluación, sentada o en decúbito supino. Sin embargo, varios trabajos en población anciana han evidenciado que las evaluaciones en posición sentada inicial pueden subestimar la prevalencia de HO (103).

Las causas de HO en los ancianos pueden ser neurogénicas, como las secundarias a enfermedades neurodegenerativas o a alteraciones en los sistemas fisiológicos de control de la PA como la disautonomía, o no neurogénicas, estas últimas mucho más frecuentes e incluyen la edad avanzada, la HTA o la rigidez vascular (104). En este contexto, la prevalencia descrita en la literatura es muy variable, oscilando entre un 6% y un 50% según la edad (los metaanálisis estiman hasta un 24% en mayores de 65 años), la presencia de comorbilidades clínicas o el uso de determinados fármacos, como antidepresivos, diuréticos, vasodilatadores o antagonistas adrenérgicos. Además, se ha documentado una mayor proporción de HO en pacientes con factores de riesgo CV, particularmente en aquellos con HTA mal controlada (105,106)

1.3.2.2. Fisiopatología en el anciano

La asociación entre la HTA y la HO puede explicarse por diversos factores. Por un lado, la HTA y la HO tienen múltiples factores de riesgo y comorbilidades en común. Ciertos aspectos fisiopatológicos de las patologías concomitantes pueden favorecer la aparición de HO; por ejemplo, la neuropatía autonómica asociada a la DM. También el manejo de la HTA con fármacos antihipertensivos se ha asociado a HO. Además, algunas complicaciones derivadas de la HTA como el AVC o la demencia se han relacionado con la HO (107,108). Ambas implican una elevada morbilidad en este grupo de edad.

La regulación de la PA se realiza principalmente a través de dos sistemas: el SRAA y los mecanismos autonómicos. El SRAA participa en el control global de la PA, así como en el equilibrio hidroelectrolítico. Por su parte, los mecanismos autonómicos, entre los que destaca el reflejo barorreceptor, son responsables de mantener la estabilidad de la PA frente a cambios fisiológicos o patológicos. Cuando se adopta la posición de pie, los barorreceptores aórticos y carotídeos detectan la disminución de la precarga, debido al acúmulo de la sangre en los miembros inferiores por la acción de la gravedad, y activan una respuesta compensatoria. Esta respuesta consiste en reducir el tono parasimpático e incrementan la actividad simpática, lo que conlleva un aumento de la frecuencia cardíaca y una vasoconstricción periférica, contribuyendo así a elevar la PA. En las personas mayores se produce un deterioro en estos mecanismos fisiológicos de regulación debido al envejecimiento. Aparece rigidez arterial y disfunción endotelial, hay menor activación de la musculatura de las extremidades inferiores durante la bipedestación y disfunción del SRAA, lo que provoca menor retención de agua, sal y disminuye la sensación de sed. Esto se puede agravar por una menor ingesta de líquidos. También se ha descrito alteración del reflejo barorreceptor, que tiene una activación deficiente, en parte debido a la rigidez arterial mencionada. Esto también aumenta la sensibilidad al tratamiento con alfa-bloqueantes, el cual interfiere en la respuesta vasoconstrictora refleja (4,109).

Con estos mecanismos alterados, al adoptar la posición de pie se produce un acúmulo de sangre en las extremidades inferiores, esto reduce el retorno venoso al corazón, disminuye la precarga y, en consecuencia, el volumen sistólico. Si además la respuesta barorrefleja está comprometida, la PA no se recupera adecuadamente, lo que da lugar

al cuadro clínico de HO (110,111). El papel de la HTA supina nocturna típica de los pacientes con disfunción autonómica es relevante también. Se ha asociado a cuadros de HO más frecuentes y graves a primera hora del día, debido al aumento de natriuresis nocturna y pérdida de volumen intravascular (104).

1.3.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de HO se realiza en el ámbito clínico y se recomienda evaluar a todos los pacientes >65 años, aunque no tengan síntomas. En pacientes diabéticos, con enfermedades neurodegenerativas o con síntomas sugestivos de HO, la PA debe medirse también al minuto de ponerse de pie, además de a los 3 minutos, por si se produjera una HO precoz. La medición por MAPA es especialmente de utilidad en aquellos pacientes polimedicados, ya que identifica episodios de hipotensión asintomáticos (5).

1.3.2.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular

Los mecanismos que conllevan LODMH y eventos CV en los pacientes con HO se han asociado a varios factores. Una mayor VPA e HTA supina puede provocar episodios intermitentes de aumento de la poscarga, con la consiguiente LODMH cardíaca en forma de HVI o afectación renal (107). También la propia disfunción autonómica se ha asociado a eventos CV como la fibrilación auricular (112). Por último, la activación crónica de vasoconstrictores fisiológicos, como la endotelina-1 o la vasopresina, por su efecto compensador en cuadros de ortostatismo, puede inducir fenómenos aterotrombóticos en pacientes de riesgo (113). En una revisión sistemática basada en estudios prospectivos, la HO se confirmó como un marcador independiente de riesgo CV y de mortalidad en adultos, especialmente en mayores, sin poder asociarlo con el riesgo de AVC o caídas (10).

1.3.2.5. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con HTA e HO en ocasiones es desafiante. El supuesto de que los fármacos antihipertensivos empeoran el cuadro de HO no se ha demostrado en varios estudios, incluyendo un metaanálisis, en los que la HO no se asoció al grupo

de tratamiento más intensivo (114–116), incluso evidenciándose tasas de HO mayores en el grupo con HTA mal controlada (117).

La HO secundaria a fármacos puede ser debida a muchos factores como la vasodilatación o la disminución de la volemia por aumento de la diuresis, destacando aquellos que interfieren con las respuestas compensatoria simpática frente a los cambios posturales. Los grupos de fármacos más relacionados con la aparición de HO son los alfa y beta-bloqueantes dentro de los antihipertensivos, los antidepresivos tricíclicos, los nitratos, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y los antipsicóticos (118). Los antagonistas de los canales de calcio, así como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) se consideran los fármacos de elección al tener un efecto neutral o protector (119).

Por lo tanto, la estrategia terapéutica en pacientes HTA con HO y asintomáticos, debe basarse en suspender de manera selectiva fármacos relacionados con HO sin una disminución o interrupción del tratamiento de manera sistemática (111). En el caso de pacientes con mayor comorbilidad, la evidencia científica aún es escasa y se recomienda individualizar la estrategia terapéutica. La propia HO se puede considerar un marcador de fragilidad.

1.3.3. VPA con el entorno de medición (clínico y ambulatorio): hipertensión y fenómeno de bata blanca

1.3.3.1. Definición, etiología y epidemiología

El fenotipo de HBB, como se ha mencionado previamente, está definido por una PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en consulta con la PA ambulatoria dentro de los valores normales en pacientes sin tratamiento. El FBB se define como la situación en la que la PA es más alta en consulta que fuera de ella, independientemente de si el paciente tiene o no HTA diagnosticada o si está en tratamiento antihipertensivo. No está ligado a un umbral específico. El efecto bata blanca (EBB) se refiere específicamente a cuánto difieren las mediciones dentro y fuera de la consulta, generalmente se expresa

acompañada de medidas de variabilidad (120). Se considera que el EBB es clínicamente importante cuando la PAS en consulta es al menos 20 mmHg más alta o la PAD 10 mmHg más alta que la PA ambulatoria en periodo diurno (23). El EBB no se explica exclusivamente por la reacción de alerta, que se produce por la presencia del personal sanitario al tomar la PA (121). Otros factores pueden contribuir al EBB, como el aumento de la actividad nerviosa simpática periférica (122).

La prevalencia de HBB se estima en aproximadamente un 15% en la población general y un 30% en los pacientes con diagnóstico de HTA, siendo particularmente común en la HTA grado 1. Entre los factores que predicen su aparición se encuentran el sexo femenino, no ser fumador, un perfil de riesgo CV bajo y la edad avanzada (31,123). En la población de mayor edad (>65 años), puede representar el 50% o más de los casos de HTA (124,125). El FBB es más común en personas con características similares a las de la HBB. Los diferentes mecanismos fisiopatológicos que comparte con la HO explican su asociación en algunos estudios como el SPRINT (126).

1.3.3.2. Fisiopatología en el anciano

Las elevaciones de PA en el ámbito clínico se pueden ver favorecidas por varios factores, como la mayor PAS y VPA típica de este grupo de edad. Estos fenómenos se pueden presentar en situaciones cotidianas del día también, generando estrés sobre el sistema nervioso autónomo, con una respuesta amplificada debido a la rigidez arterial y a la menor función barorreceptora. La menor prevalencia en fumadores se puede explicar debido al efecto hipertensor de la nicotina, que provoca unos valores más altos en MAPA y menor probabilidad de presentar EBB (127). Se ha evidenciado una sobreactividad simpática en pacientes con HBB en comparación con NT, tanto en reposo como frente a estímulos, lo que apoya la hipótesis de una desregulación autonómica en este fenotipo y especialmente en el anciano (122).

1.3.3.3. Diagnóstico

El FBB puede reducirse si la medición en consulta se hace usando métodos automatizados sin personal sanitario, también con AMPA en domicilio o repitiendo el

MAPA. Ya se ha comentado previamente que tanto la HBB como la HBBnc requieren de varias mediciones para confirmar su diagnóstico dada su baja reproducibilidad. Lo idóneo es que las realizadas en entorno extrahospitalario incluyan tanto mediciones con MAPA como con AMPA, ya que los resultados pueden no coincidir. Se ha demostrado un riesgo CV más bajo comparable al de personas con NT cuando ambas mediciones resultan normales, por AMPA y por MAPA, así como en aquellos con la PA normal en los tres periodos circadianos del MAPA (15,123,128). AMPA y MAPA son por lo tanto mediciones complementarias, no intercambiables. Esto es especialmente importante en los ancianos, donde un diagnóstico erróneo de HTA o de su grado podría conllevar consecuencias adversas asociadas al tratamiento.

1.3.3.4. LODMH, enfermedad clínica y riesgo cardiovascular

El valor pronóstico de la HBB ha generado mucho debate en la literatura siendo objeto de estudio en las últimas dos décadas. No se ha considerado una condición benigna, ya que diversos estudios han demostrado una asociación con un perfil desfavorable de factores de riesgo metabólicos, mayor LODMH y riesgo de eventos CV en estos pacientes respecto de aquellos con NT. Sin embargo, dicho riesgo sigue siendo inferior al de los pacientes que presentan HTS. El mayor riesgo CV asociado se debe en parte a la probabilidad de evolucionar hacia HTS (32,123). Se ha observado también un aumento del riesgo CV con la edad en este fenotipo (129). En contraposición, los pacientes con HBBn no parecen tener mayor riesgo CV que aquellos con la PA bien controlada tanto dentro como fuera del consultorio (130–133).

1.3.3.5. Tratamiento

La indicación de tratamiento en esta población no se ha estudiado de manera específica. No obstante, la terapia antihipertensiva podría estar justificada en aquellos con LODMH o que presenten un riesgo CV elevado. Sin embargo, un tratamiento antihipertensivo demasiado agresivo en los pacientes tratados podría ser perjudicial (5,27,133). En la población muy anciana, el manejo debe ser individualizado, siendo especialmente conservadores en los pacientes con mayor fragilidad y riesgo de caídas (134) y valorando aquellos que podrían beneficiarse del tratamiento con reducción de los potenciales

eventos CV derivados (135). Una vez más el manejo con cambios en el estilo de vida es fundamental.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En las últimas décadas, el incremento de la esperanza de vida ha provocado un notable aumento de la población anciana. Partiendo de lo expuesto en la introducción, la HTA es especialmente prevalente en este grupo afectando a más del 60% a partir de los 60 años, en gran parte debido a los cambios estructurales y funcionales del sistema CV asociados al envejecimiento. El manejo de la HTA requiere una evaluación geriátrica integral, ya que los aspectos funcionales y sociales son determinantes en los pacientes mayores. Además, esta debe ser individualizada, pues se trata de una población heterogénea con perfiles de salud muy distintos. En este sentido, la evaluación específica de la HTA debe considerar las particularidades propias de este grupo de edad que son, entre otras: el fenotipo de HSA, la mayor frecuencia de FBB e HBB, la HO y la VPA registrada en la MAPA de 24 h, especialmente el menor descenso nocturno de la PA. El diagnóstico y tratamiento de estas entidades puede suponer un desafío. Por ello, además de la valoración en la consulta, la medición de PA ambulatoria ayuda a identificar algunos de estos fenotipos de HTA y aporta valor pronóstico. Las decisiones terapéuticas también son complejas, aunque las guías recientes recomiendan un control más estricto de la PA para prevenir eventos CV, una intensificación excesiva del tratamiento puede generar efectos adversos que comprometan la calidad de vida del paciente.

Centrándonos en la población que constituye este estudio (ancianos > 65 años), existen aspectos poco investigados en la literatura médica que justifican la realización de este estudio. En primer lugar, nuestra población de estudio son ancianos hipertensos funcionalmente autónomos. Si bien este perfil ha sido investigado con mayor frecuencia que el del paciente frágil, la mayoría de los trabajos se han realizado en sujetos no tratados frente a aquellos bajo tratamiento antihipertensivo, especialmente en lo que respecta a la HBB. Asimismo, la LODMH está bien descrita como paso intermedio en el continuo de la enfermedad CV y como predictor de morbilidad y mortalidad; sin embargo, su asociación con la VPA en esta población no ha sido explorada de forma exhaustiva. Cabe destacar que, la mayor parte de la evidencia disponible se centra en la

VPA a largo plazo (VVV), mientras que la VPA a corto plazo ha recibido menor atención. Finalmente, en el caso de la HO y la HBB, la mayoría de los estudios han analizado su relación con la LODMH utilizando valores absolutos de PA con puntos de corte diagnósticos definidos por las guías clínicas. No obstante, las fluctuaciones de PA inferiores a dichos umbrales y su relación con la LODMH han sido objeto de menos investigación.

En este contexto se plantea el presente estudio, cuyo objetivo es analizar los principales determinantes de la VPA en ancianos hipertensos —incluyendo variaciones a corto plazo, posturales y relacionadas con el entorno de medición— y evaluar su asociación con la presencia de LODMH en tres órganos: corazón, riñón y sistema vascular. De acuerdo con lo anterior, se seleccionó una población de ancianos autónomos bajo tratamiento antihipertensivo. De este modo se redujo la influencia de factores socio funcionales potencialmente implicados en la fisiopatología de la HTA y se pudo analizar el efecto del tratamiento farmacológico sobre las variables a estudio. La medición de la VPA se realizó en entorno clínico y/o ambulatorio, aplicando valores umbrales diagnósticos establecidos, así como cambios menores de PA en los diferentes contextos clínicos. Por último, las LODMH estudiadas fueron las más descritas en la literatura asociadas a la VPA en el anciano.

En definitiva, la correlación entre estas variables permitirá comprender mejor las características particulares de la HTA en este grupo, optimizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas y, potencialmente, extrapolarlas a otras poblaciones con perfiles similares.

HIPÓTESIS

En los pacientes ancianos (> de 65 años) funcionalmente autónomos con HTA tratada, una mayor VPA, tanto en su componente temporal a corto plazo como en relación con cambios posturales y el entorno de la medición, se asocia con la presencia de LODMH

(cardíaca -evaluada por MVI-, renal -evaluada por FGe y EUA- y vascular -evaluada por VOPa-).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

1. Evaluar las diferencias en los distintos estimadores de VPA a corto plazo según la presencia o ausencia de LODMH cardíaca, renal y vascular en pacientes ancianos autónomos, hipertensos y tratados.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar las diferencias en la proporción de pacientes con HO, como índice de VPA asociada al cambio postural, según la presencia o ausencia de LODMH cardíaca, renal y vascular.

2. Evaluar las diferencias en el descenso medio de PA con el ortostatismo según la presencia o ausencia de LODMH cardíaca, renal y vascular.

3. Evaluar las diferencias en la proporción de pacientes con HBBnc, como índice de VPA asociada al entorno de medición, según la presencia o ausencia de LODMH cardíaca, renal y vascular.

4. Evaluar las diferencias en el aumento medio de PA en el entorno clínico respecto al ambulatorio según la presencia o ausencia de LODMH cardíaca, renal y vascular.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño y población a estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, transversal, que incluyó a 156 pacientes (49% mujeres) mayores de 65 años (media $75\pm 5,8$ años) con diagnóstico de HTA esencial. Fueron incorporados de forma consecutiva desde cuatro unidades de HTA de hospitales universitarios correspondientes en el área metropolitana de Barcelona, España.

El cálculo del tamaño muestral estimó que eran necesarios 183 pacientes para detectar una diferencia en la proporción de pacientes con VPA del 20%, con un riesgo alfa de 0.05 y un poder estadístico del 80%. En base a esto se planificó un reclutamiento de 200 pacientes, para compensar pérdidas debidas a problemas con las variables estudiadas (mala ventana ecocardiográfica o mala técnica de MAPA). Finalmente, el reclutamiento fue de 170 pacientes con un análisis final realizado sólo sobre 156 dada la falta de datos completos en algunas técnicas. Este proceso permitió mantener el poder estadístico planteado inicialmente y asegurar que la muestra analizada fuera representativa de la población objeto de estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

- diagnóstico de HTA
- edad mayor de 65 años
- independencia funcional con capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria, reflejada por un índice de Barthel >80
- ausencia de deterioro cognitivo evaluado por una puntuación en el test de Pfeiffer ≤ 2 (se permitió un error adicional si el paciente no había recibido educación primaria y un error menos si había recibido educación superior)

Los criterios de exclusión fueron:

- no disponer de consentimiento informado
- esperanza de vida inferior a 2 años
- HTA grado 3 (PAS ≥ 180 y/o PAD ≥ 110)
- HTA secundaria

- imposibilidad de realizar una MAPA de 24 horas o mala calidad de la misma
- imposibilidad de realizar una AMPA o mala calidad de la misma
- inestabilidad del tratamiento farmacológico antihipertensivo en los últimos 3 meses
- descompensación CV en los últimos 3 meses en forma de IC, cardiopatía isquémica en sus diferentes formas y/o ictus (isquémico o hemorrágico)
- ingreso hospitalario en los últimos 3 meses por cualquier causa
- presencia de dolor crónico de intensidad moderada-severa ≥ 6 evaluado en escala analógica visual
- antecedente de mal cumplimiento terapéutico según la historia clínica
- enfermedad de Parkinson o tratamiento con fármacos antiparkinsonianos

4.2. Parámetros clínicos y analíticos

Se registraron las características demográficas y antropométricas, los factores de riesgo CV y los resultados de laboratorio en la visita de inclusión de todos los participantes. Se obtuvieron los siguientes datos:

- Clínicos: edad, sexo, índice de masa corporal, perímetro cintura, tabaquismo, antecedentes personales de DM, dislipemia, antecedentes de enfermedad CV (incluyendo ictus, cardiopatía isquémica, IC, fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica isquémica sintomática) tanto en el paciente como en familiares de primer grado, duración de la HTA en años y síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. La DM se diagnosticó si el paciente recibía tratamiento antidiabético o cuando presentaba dos o más determinaciones de glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L. La dislipemia se consideró presente si el paciente estaba en tratamiento con fármacos hipolipemiantes y/o si el colesterol total era >5 mmol/L, el colesterol LDL $>3,0$ mmol/L, el colesterol HDL $<1,0$ mmol/L (hombres) o $<1,2$ mmol/L (mujeres), o los triglicéridos $>1,7$ mmol/L.
- Tipo de tratamiento farmacológico: antihipertensivo, antiagregante, anticoagulante, hipolipemiente, antidiabético, antidepresivo, ansiolítico y fármacos para la hiperplasia prostática benigna.

- Analíticos: glicemia, Hb glicada si presentaban DM, ácido úrico, perfil lipídico, proteínas y albumina, sodio, potasio, calcio y función renal.

4.3. Mediciones de presión arterial

1. PA clínica:

La PA en consulta se realizó con un observador, con el cálculo del promedio de tres mediciones con un dispositivo oscilométrico automatizado no invasivo (Omron® 907, Kyoto, Japón), obtenidas con el paciente sentado y tras 5 minutos de reposo.

2. PA ambulatoria:

Se realizó con MAPA de 24 horas utilizando el Mobil-O-Graph PWV (IEM, Stolberg, Alemania), validado para mediciones de PA braquial o periférica, de acuerdo con el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (136). El dispositivo se colocó en un día laborable, iniciando entre las 08:00 y las 10:00 h. A partir de entonces, la PA se midió automáticamente cada 15 minutos durante el día y cada 20 minutos durante la noche. La medición de la PA central se obtuvo cada 60 minutos durante un periodo de 24 horas. Un 70% de registros válidos y un mínimo de una lectura válida por hora sirvieron como criterios de control de calidad; en caso contrario, el MAPA se repitió después de una semana. Los periodos de día y noche se definieron según las horas de vigilia y sueño reportadas por el paciente.

3. VPA a corto plazo por MAPA 24h:

A partir de los valores de PA obtenidos de la MAPA de 24h se calcularon los índices de VPA global a corto plazo y los patrones circadianos.

- El cociente noche/día y los patrones circadianos ya han sido explicados con detalle en el apartado de MAPA en la introducción.
- DE y CfV como índices de dispersión entorno a la media, calculada la DE con la fórmula para una muestra y el CfV = $(DE * 100) / PA$ para la PAS, la PAD y la FC

durante el periodo diurno, nocturno y de 24 horas. Se aplicó a las medidas braquiales y aórticas.

- DEP, calculada mediante la formula $DEP = (DE \text{ diurna} * \text{cantidad de horas despierto}) + (DE \text{ nocturna} * \text{cantidad de horas de sueño}) / (\text{horas totales de monitorización})$. Se estableció una ventana fija (14 horas diurnas y 6 horas nocturnas, 20 horas en total), siguiendo la metodología utilizada en estudios previos (19), con el objetivo de homogeneizar el número de mediciones entre sujetos, reducir la variabilidad derivada del autorreporte del sueño y mejorar la comparabilidad con la literatura. Se aplicó a las medidas braquiales y aórticas.
- VRP, calculada mediante el promedio de las diferencias (en valor absoluto) entre mediciones de PA consecutivas en periodo de 24h. Se aplicó a las medidas braquiales y aórticas.

4. VPA con la postura y con el cambio del entorno de medición:

Los cambios de PA inducidos por la posición de pie se evaluaron registrando la PA en decúbito supino y nuevamente después de 3 minutos de bipedestación. Los cambios se reportaron de tres formas:

- a. Como variable continua (PA supina – PA ortostática).
- b. Según la definición convencional de HO, es decir, una disminución de la PAS ≥ 20 mmHg y/o una disminución de la PAD ≥ 10 mmHg dentro de los 3 minutos de ponerse de pie desde la posición supina.
- c. Clasificando a los pacientes en dos grupos según los cambios ortostáticos de PA: el grupo 1 presentó una reducción ortostática de PA por debajo de la mediana de la distribución y el grupo 2 una reducción ortostática por encima de la mediana.

Los cambios de PA inducidos por el entorno de medición se evaluaron registrando la PA clínica y la PA en periodo de 24 horas medida por MAPA. Los cambios se reportaron de tres formas:

- a. Como variable continua (PA clínica – PA ambulatoria).
- b. Según la definición convencional de HBBnc, es decir, PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg en consulta con la PA ambulatoria por MAPA 24h $<$ 130/80mmHg en pacientes bajo tratamiento antihipertensivo.
- c. Clasificando a los pacientes en dos grupos según el punto de corte óptimo del aumento de PA clínica respecto a la ambulatoria, calculado por análisis de la curva ROC, para predecir LODMH cardíaca. Este valor fue 17,5 mmHg.

4.4. Evaluación de la LODMH

La LODMH se definió como la presencia de alteraciones renales (descenso de FGe o aumento de EUA), aumento de la MVI (HVI) o aumento de la rigidez arterial (VOPa).

LODMH renal

La creatinina sérica se midió mediante una reacción enzimática Jaffe modificada (CREA; Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones actuales para estandarizar la medición. El FGe se calculó utilizando la ecuación Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaborative (137). La EUA (medida por turbidimetría en laboratorios locales de acuerdo con los estándares recomendados) se determinó como el promedio de la relación albúmina/creatinina en dos muestras de orina matutina recogidas en días diferentes.

La enfermedad renal se consideró presente si los pacientes tenían un FGe $<$ 60 ml/min/1,73 m² y/o una EUA \geq 30 mg/g de creatinina.

LODMH cardíaca

La ecocardiografía transtorácica fue realizada por operadores experimentados, cegados a los datos clínicos y PA ambulatoria del paciente. Los exámenes se realizaron con los pacientes en decúbito lateral izquierdo parcial. Se midieron el diámetro interno telediastólico del VI, el grosor del septo interventricular en diástole y el grosor de la

pared posterior. El cálculo de la MVI se realizó según las recomendaciones de la American Society of Echocardiography con la fórmula de Devereux y se indexó por la talla para estimar el índice de MVI. La HVI se definió como un índice de MVI $>50 \text{ g/m}^{2,7}$ en hombres o $>47 \text{ g/m}^{2,7}$ en mujeres (40). También se calculó la función sistólica o FE y el volumen de la aurícula izquierda indexado por superficie corporal. A partir del GRP y la MVI se definieron 4 patrones de remodelado cardíaco: VI normal, VI con remodelado concéntrico, HVI concéntrica e HVI excéntrica.

LODMH vascular

La VOP aórtica (VOPa) se estimó mediante el dispositivo Mobil-O-Graph, con el método integrado ARC Solver utilizado para la evaluación de PA periférica y aórtica o central de 24 horas. La metodología para la estimación de la VOPa ha sido previamente reportada y validada frente a métodos invasivos (59,60). Se realizó una estimación de VOPa concomitantemente con cada medición de PA central y se calcularon valores medios para 24 horas. La rigidez arterial se consideró presente cuando los valores promedio de VOPa de 24 horas fueron $> 10 \text{ m/s}$.

4.5. Declaración ética

Este protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) de la Fundación Puigvert, número de aprobación C2018/25. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los participantes. La investigación se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki.

4.6. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según correspondiera, y las categóricas como frecuencias y porcentajes válidos. La normalidad de las distribuciones se evaluó con la prueba de Kolmogorov–Smirnov.

Para la comparación entre grupos, se emplearon la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney en variables continuas, y la chi-cuadrado de Pearson en variables categóricas. Cuando existían más de dos categorías (p. ej. los cuatro fenotipos de HTA por entorno de medición), se aplicó ANOVA de un factor (One-Way ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis, con contrastes post-hoc de Tukey en caso de comparaciones múltiples entre grupos.

Se construyó una curva ROC para evaluar el punto de corte más predictivo de delta de PA para la LODMH cardíaca.

Se desarrollaron modelos multivariados de regresión lineal. Se incluyó como variables dependientes el FGe, la EUA, el volumen de aurícula izquierda o la FE. Como variables independientes se consideraron el cambio de PA ortostática según la mediana de distribución o el cambio de PA en el entorno clínico respecto al ambulatorio, según el punto de corte derivado del análisis ROC. Todos los modelos fueron ajustados por edad y PA clínica o ambulatoria, y en el caso del segundo bloque de análisis también por tratamiento alfa-bloqueante. Se reportaron los coeficientes beta, intervalos de confianza al 95% y el valor p.

Finalmente se realizaron modelos multivariados de regresión logística binaria. En este caso se incluyeron como variables dependientes los distintos estimadores de LODMH (cardíaca, renal y vascular) y como independientes los parámetros de VPA correspondientes a cada bloque. Los modelos se ajustaron por covariables clínicas relevantes igual que en los previos: edad y PA clínica o ambulatoria, y en el caso del segundo bloque también por tratamiento alfa-bloqueante. Se reportaron las odds ratios con intervalo de confianza al 95% y el valor p.

Se probó la colinealidad entre los cocientes noche/día y la VOPa, mediante coeficientes de Pearson o Spearman, según la distribución.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con SPSS v25.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la población estudiada

5.1.1. Características clínicas

En el estudio se incluyeron 156 pacientes con diagnóstico de HTA esencial. Del total de la muestra, 49 % fueron mujeres, con una edad media de $75 \pm 5,8$ años y una duración media desde el diagnóstico de HTA de 20 años, con un rango intercuartil (RIC) de 17 años. Como otros antecedentes, el 31% de la muestra tenía diabetes, el 78% dislipemia y el 35% de los pacientes había presentado un evento CV previo, siendo la cardiopatía isquémica el más frecuente. En la tabla 2 se presentan las principales características clínicas.

Tabla 2. Características clínicas de la población general.

Edad (años)	75 \pm 5,8
Sexo n, (% mujeres)	76 (48,7)
IMC (kg/m²)	30 \pm 4,5
Perímetro cintura (cm)	105 \pm 12,2
Fumadores n, (%)	61 (39,1)
Activos n, (%)	16 (10,3)
Diabetes n, (%)	49 (31,4)
Dislipemia n, (%)	121 (77,6)
Historia familiar de evento CV n, (%)	56 (35,9)
Evento CV previo n, (%)	55 (35,3)
Duración de la HTA (años)	20 (17)
MVI (g/m^{2,7})	49,5 \pm 13
FGe (ml/min/1,73 m²)	65 \pm 18
EUA (mg/g)	9 (31)

VOPa 24h (m/s)	11 ± 1
-----------------------	---------------

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EUA: excreción urinaria albúmina; FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; VOPa: velocidad de la onda de pulso aórtica.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibían tratamiento antihipertensivo. El grupo farmacológico más frecuentemente prescrito fueron los antagonistas del calcio (76 %). Además, se observó el uso de estatinas u otros hipolipemiantes en el 70 % de la muestra, antidiabéticos en el 28 % (principalmente metformina), antidepresivos y ansiolíticos en el 15 % y 18% de la muestra respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento antihipertensivo de la población general.

Antagonistas del calcio n, (%)	118 (75,6)
ARA II n, (%)	106 (67,9)
Diuréticos tiazídicos n, (%)	75 (48,1)
Beta-bloqueantes n, (%)	63 (40,4)
ARM n, (%)	37 (23,7)
Alfa-bloqueantes n, (%)	32 (20,5)
IECA n, (%)	30 (19,2)
Diuréticos de asa n, (%)	27 (17,3)
Otros n, (%)	8 (5,1)

Abreviaturas: ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La medida de la PA se hizo en el ámbito clínico y ambulatorio, este último tanto a nivel braquial como aórtico con la MAPA de 24h. Los valores más elevados de PAS fueron registrados en el ámbito clínico. Todos los valores sistólicos de las tomas ambulatorias

fueron más elevados a nivel braquial respecto a la medida aórtica, en cambios los valores de PAD fueron similares en ambos contextos (tabla 4).

Tabla 4. PA clínica y ambulatoria (braquial y aórtica) de la población general.

Clínica	
PAS (mmHg)	143,4 ± 19,6
PAD (mmHg)	72,7 ± 11,7
FC	70,3 ± 12,1
MAPA 24h braquial	
PAS (mmHg)	129,2 ± 12,8
PAD (mmHg)	72,5 ± 7,7
FC	65,3 ± 8,7
MAPA 24h aórtica	
PAS (mmHg)	115,6 ± 10,4
PAD (mmHg)	74,3 ± 7,8
MAPA diurna braquial	
PAS (mmHg)	131,5 ± 12,8
PAD (mmHg)	75,2 ± 8,2
FC	67,9 ± 9,3
MAPA diurna aórtica	
PAS (mmHg)	117,8 ± 10,2
PAD (mmHg)	77,1 ± 8,2
MAPA nocturna braquial	
PAS (mmHg)	124,9 ± 16,5
PAD (mmHg)	67,9 ± 9
FC	60,7 ± 8,9
MAPA nocturna aórtica	

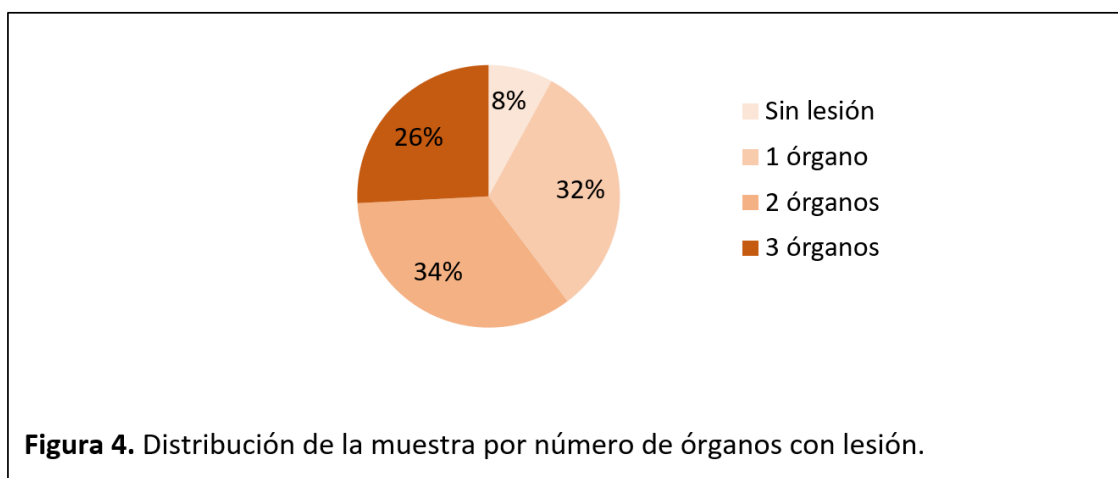
PAS (mmHg)	111,5 ± 14,3
PAD (mmHg)	69,8 ± 9,5

Los datos están expresados como media ± desviación estándar

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

5.1.2. Distribución de la LODMH

Se estudió la LODMH en 151 pacientes, en 5 casos no se pudo evaluar la afectación cardíaca debido a la falta de datos completos en el estudio ecocardiográfico. Sólo 12 pacientes (8%) no presentaron ningún tipo de lesión, 48 pacientes (32%) presentaron afectación de 1 órgano, 52 pacientes de 2 (34%) y 39 pacientes de los 3 órganos (26%) (figura 4).



La LODMH cardíaca, definida en este estudio mediante la MVI estandarizada por talla, presentó un valor medio de $49,5 \pm 13 \text{ g/m}^{2,7}$ (tabla 2), cumpliendo criterios de LODMH cardíaca por este criterio (MVI $>50 \text{ g/m}^{2,7}$ en hombres y $>47 \text{ g/m}^{2,7}$ en mujeres) el 47 % de la muestra (74 pacientes).

Respecto a la LODMH renal, se definió tanto por el valor de FGe como por la EUA. Se observó un valor medio de FGe de $65 \pm 18 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y una mediana de EUA de 9

(31) mg/g. El 48 % de los pacientes (75 individuos) presentaban lesión renal según al menos uno de estos dos criterios (FGe < 60 mL/min/1,73 m² y/o EUA ≥30 mg/g de creatinina). De ellos, el 21 % (33 pacientes) mostraban únicamente una disminución del FGe, el 12 % (19 pacientes) tenían solo una EUA aumentada, y el 15 % (23 pacientes) cumplían ambos criterios.

Por último, la LODMH vascular mostró una VOPa de 24h, medida mediante MAPA de 24 horas, de 11 ± 1 m/s. Según este parámetro y el punto de corte estandarizado (VOPa > 10 m/s), el 81 % de la muestra (126 pacientes) cumplía criterios de LODMH vascular. La figura 5 ilustra la distribución de los diferentes tipos de LODMH en la muestra analizada.

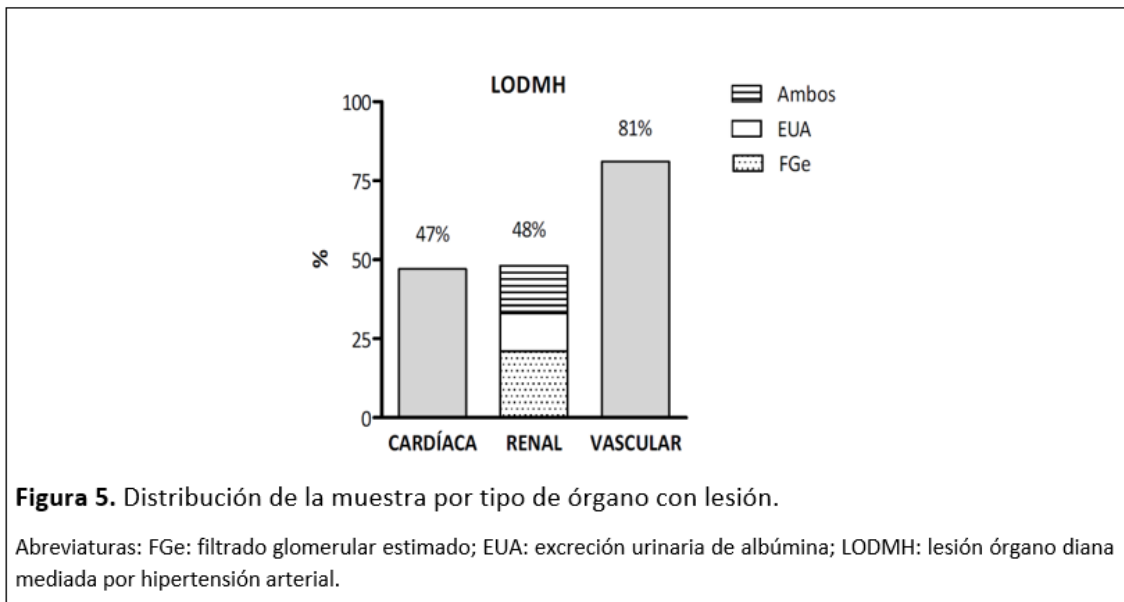


Figura 5. Distribución de la muestra por tipo de órgano con lesión.

Abreviaturas: FGe: filtrado glomerular estimado; EUA: excreción urinaria de albúmina; LODMH: lesión órgano diana mediada por hipertensión arterial.

Se detallan a continuación los resultados más relevantes de cada uno de los estudios realizados.

5.2. Estudio I: VPA temporal a corto plazo

En el primer estudio se analizaron las diferencias en los distintos estimadores de la VPA a corto plazo, obtenidos mediante MAPA de 24 horas, según la presencia o ausencia de LODMH.

En primer lugar, se evaluó el descenso nocturno de la PA utilizando el cociente noche/día. Este parámetro se analizó tanto como una variable continua, con los valores de PA resultantes del cociente, así como variable categórica, mediante la clasificación en diferentes patrones circadianos según el descenso nocturno de PA.

5.2.1. Análisis del cociente noche/día

5.2.1.1 Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

Los valores resultantes del cociente noche/día se compararon entre los grupos con y sin LODMH. Se calculó el cociente entre las medidas de PA y frecuencia cardíaca (FC) de los periodos diurno y nocturno, tanto a nivel braquial como aórtico.

En el análisis con la LODMH cardíaca se observó que los cocientes de PAS (braquial y aórtico) fueron mayores en el grupo con afectación cardíaca, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,062$ y $p=0,050$, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los cocientes de PAD (braquial y aórtico) ni en la FC (tabla 5). Para evaluar si estas tendencias pudieran reflejar una asociación independiente tras controlar por posibles factores de confusión, se realizó una regresión logística ajustado por la PA y FC de 24 horas. Este análisis confirmó la ausencia de asociación significativa.

Tabla 5. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH cardíaca.

Parámetro	Con LODMH (N=74)	Sin LODMH (N=75)	Valor p
Braquial			
Cociente noche/día PAS, %	96,2 ± 10,2	93,3 ± 08,7	0,062
Cociente noche/día PAD, %	91,2 ± 10,9	89,6 ± 10,5	0,186
Aórtico			
Cociente noche/día PAS, %	96,2 ± 10,2	92,9 ± 10,1	0,050
Cociente noche/día PAD, %	91,0 ± 11,9	90,2 ± 10,6	0,658
Frecuencia cardíaca			
Cociente noche/día, %	90,2 ± 08,9	89,7 ± 09,0	0,724

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: LODMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

En el análisis con la LODMH renal se obtuvieron cocientes similares en todas las medidas de PA, tanto centrales como periféricas. Sólo se observó un cociente mayor de la FC de manera estadísticamente significativa en el grupo con LODMH. En el modelo de regresión logística no se observó una asociación significativa tras el ajuste por PA de 24h, sin embargo, sí que se mantuvo la significación estadística tras el ajuste por FC de 24h. (Tablas 6 y 7)

Además del análisis de la LODMH renal global, se comparó también por grupos según su definición por FGe y EUA, sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH renal

Parámetro	Con LODMH (N=75)	Sin LODMH (N=81)	Valor p
Braquial			
Cociente noche/día PAS, %	95,0 ± 08,8	94,6 ± 10,3	0,801
Cociente noche/día PAD, %	91,6 ± 09,7	89,5 ± 11,4	0,232
Aórtico			
Cociente noche/día PAS, %	95,1 ± 09,3	94,1 ± 11,1	0,562
Cociente noche/día PAD, %	91,8 ± 10,3	89,6 ± 12,0	0,225
Frecuencia cardíaca			
Cociente noche/día, %	91,7 ± 09,3	88,0 ± 8,3	0,008

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: LODMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 7. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el cociente de PA noche/día braquial, aórtico y FC y la LODMH renal, antes y después del ajuste por PA y FC de 24h

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
Braquial		
Cociente noche/día PAS	1,00 (0,97 - 1,04)	1,00 (0,96 - 1,03)
Cociente noche/día PAD	1,02 (0,99 - 1,05)	1,02 (0,99 - 1,05)
Aórtico		
Cociente noche/día PAS	1,01 (0,98 - 1,04)	1,01 (0,97 - 1,04)
Cociente noche/día PAD	1,02 (0,99 - 1,05)	1,02 (0,99 - 1,05)
Cociente noche/día FC	1,04 (1,00 - 1,08)	1,04 (1,00 - 1,08)

¹Ajustado por PA y FC de 24h

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Por último, en el análisis de la LODMH vascular todos los cocientes sistólicos y diastólicos (braquiales y aórticos) fueron significativamente superiores en el grupo con afectación orgánica, así como el cociente de frecuencia cardíaca ($p \leq 0,005$; tabla 8). Esta asociación se mantuvo tras ajuste por posibles confusores, tanto en medidas braquiales como aórticas, así como en la FC, con un OR ajustado para todos los parámetros de 1,06 e IC 95% muy similares. (Tabla 9)

Tabla 8. Cocientes noche/día de PA braquial, PA aórtica y FC en pacientes según la presencia de LODMH vascular.

Parámetro	Con LODMH (N=126)	Sin LODMH (N=30)	Valor p
Braquial			
Cociente noche/día PAS, %	96,00 ± 09,6	90,00 ± 07,7	0,004
Cociente noche/día PAD, %	91,8 ± 10,6	85,20 ± 09,9	0,001
Aórtico			
Cociente noche/día PAS, %	95,90 ± 10,2	89,50 ± 08,6	0,001
Cociente noche/día PAD, %	92,20 ± 11,2	84,80 ± 09,2	0,001
Frecuencia cardíaca			
Cociente noche/día, %	90,80 ± 09,1	85,70 ± 07,0	0,001

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: LODMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 9. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el cociente de PA noche/día braquial, aórtico y FC y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA y FC de 24h.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
Braquial		
Cociente noche/día PAS	1,07 (1,02-1,13)	1,06 (1,00-1,12)
Cociente noche/día PAD	1,06 (1,02-1,11)	1,06 (1,02-1,11)
Aórtico		
Cociente noche/día PAS	1,07 (1,02 - 1,12)	1,06 (1,01 - 1,11)
Cociente noche/día PAD	1,06 (1,02 - 1,11)	1,06 (1,02 - 1,11)
Cociente noche/día FC	1,07 (1,02 - 1,12)	1,07 (1,02 - 1,12)

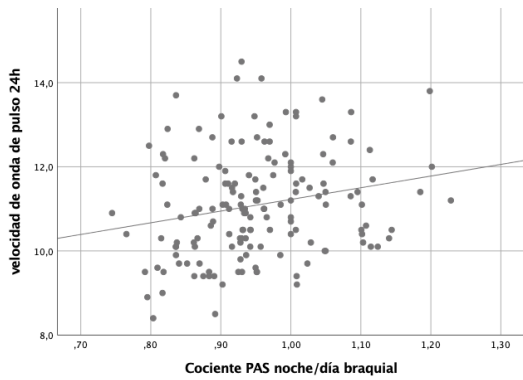
¹Ajustado por PA y FC de 24h

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

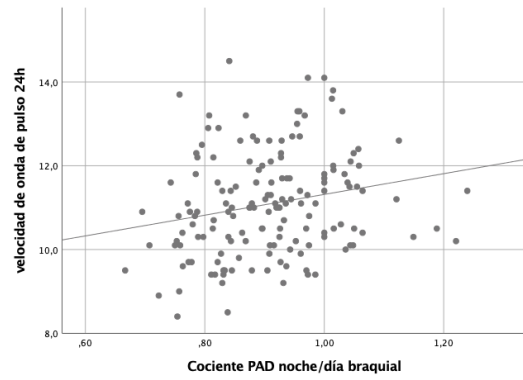
5.2.1.2. Relación con la velocidad de onda de pulso aórtica de 24 horas

Dado que los cocientes noche/día de PAS y PAD (braquial y aórtico) mostraron asociaciones significativas con la LODMH vascular como variable dicotómica, se evaluó su relación con la VOPa de 24 horas como marcador cuantitativo de rigidez vascular.

Los resultados mostraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los cocientes noche/día de PA y la VOPa ($p < 0,05$ en todos los análisis). Se aplicó el coeficiente de Spearman para las medidas sistólicas por su distribución no normal y el coeficiente de Pearson para las medidas diastólicas al presentar distribución normal. Los coeficientes entre los cocientes de PAS y VOPa fueron similares a nivel braquial y aórtico, $r = 0,250$ y $r = 0,216$ respectivamente. Para la PAD los coeficientes también mostraron una correlación similar en ambas medidas, $r = 0,212$ braquial y $r = 0,224$ aórtica). (Figuras 6ab y 7ab).

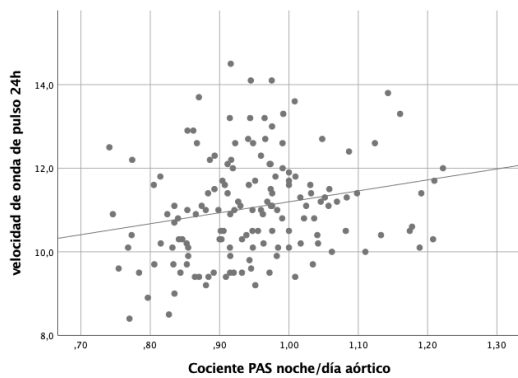


R² Lineal = 0,046

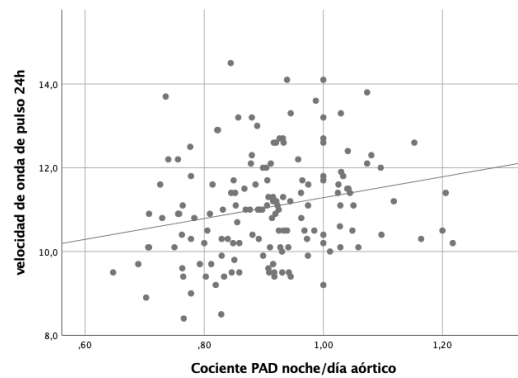


R² Lineal = 0,045

Figuras 6a y 6b. Correlación VOP24h con cociente noche/día PAS y PAD braquial.



R² Lineal = 0,04



R² Lineal = 0,050

Figuras 7a y 7b. Correlación VOP24h con cociente noche/día PAS y PAD aórtico.

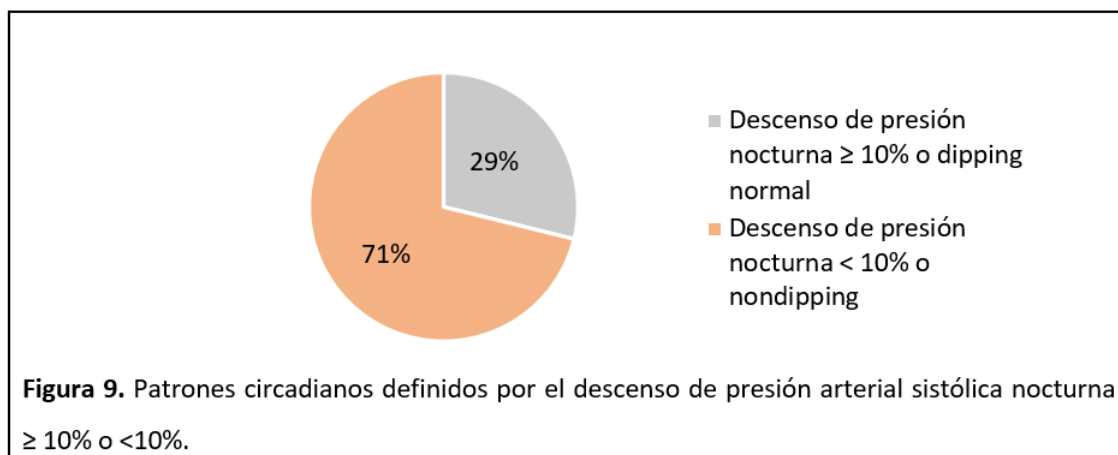
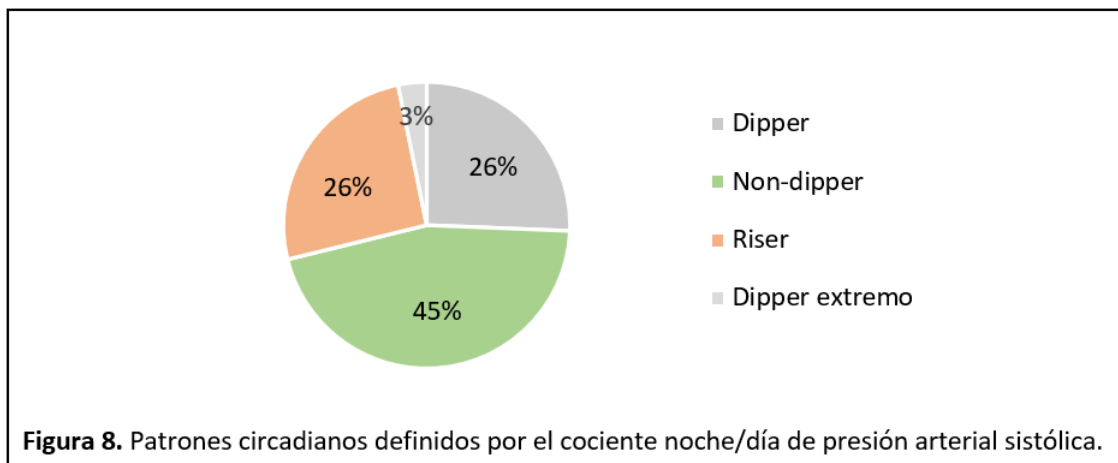
5.2.2. Análisis de los patrones circadianos de la presión arterial

A continuación, se analizó el cociente noche/día de PAS de manera cualitativa. Esto permitió la distribución de la muestra en cuatro patrones circadianos de en función de la reducción de PAS nocturna. De acuerdo con esta clasificación:

- 5 pacientes (3,2%) mostraron un patrón *extreme dipper*, con una disminución de PAS nocturna superior al 20%, respecto a los valores diurnos.
- 40 pacientes (25,6%) presentaron un patrón *dipper*, con una reducción entre el 10% y el 20%.
- 71 pacientes (45,5%) mostraron un patrón *non-dipper*, con una disminución entre el 0% y el 10%.

-40 pacientes (25,6%) presentaron un patrón *riser*, caracterizado por un aumento de la PAS durante la noche.

Para los análisis posteriores, los patrones circadianos se agruparon en dos categorías con un tamaño muestral superior en cada una de ellas. La distribución se basó en el valor pronóstico de cada patrón: un grupo con un descenso nocturno de la PAS $\geq 10\%$ o patrón *dipping* normal, que incluyó a los pacientes con patrones *dipper* y *extreme dipper* (n = 45; 28,8%) y otro con un descenso $< 10\%$ o patrón *nondipping*, que incluyó a los pacientes con patrones *non-dipper* y *riser* (n = 111; 71,2%). (Figuras 8 y 9)



5.2.2.1. Relación con las características clínicas

En la tabla 10 se describe el análisis de las características clínicas en ambos grupos. Se observó que los pacientes con un descenso de la PAS nocturna inferior al 10% eran de mayor edad, sin diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo.

En cuanto a los antecedentes personales, estos pacientes presentaron una mayor prevalencia de dislipemia y antecedentes de eventos CV previos, siendo el más frecuente la arteriopatía periférica (25%).

La duración de la HTA, en años, fue similar en ambos grupos. El grupo farmacológico más utilizado en ambos casos fueron los antagonistas del calcio. De forma significativa los pacientes con un mayor descenso nocturno de la PA presentaron en mayor proporción tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Tabla 10. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según el patrón de descenso de PA.

Parámetro	Descenso < 10% (N=111)	Descenso ≥ 10% (N=45)	Valor p
Edad (años)	75,8 ± 5,7	73,1 ± 5,5	0,006
Sexo n, (% mujeres)	52 (46,8)	24 (53,3)	0,289
IMC (kg/m ²)	30,3 ± 4,6	29,3 ± 4,5	0,206
Perímetro cintura (cm)	105,5 ± 11,8	103,6 ± 13,3	0,375
Fumadores activos n, (%)	14 (12,6)	2 (4,4)	0,105
Diabetes n, (%)	35 (31,5)	14 (31,1)	0,559
Dislipemia n, (%)	93 (83,8)	28 (63,6)	0,007
H familiar de evento CV n, (%)	41 (36,9)	15 (33,3)	0,408
Evento CV previo (%)	45 (40,5)	10 (22,2)	0,022
Duración HTA (años)	20,9 (17)	18,6 (15)	0,335
Tto antiHTA n, (%)			
AC	80 (72,1)	38 (84,4)	0,074
ARA II	72 (64,9)	34 (75,6)	0,134
DT	54 (48,6)	21 (46,7)	0,481

BB	46 (41,4)	17 (37,8)	0,406
ARM	21 (18,9)	16 (35,6)	0,024
AB	26 (23,4)	6 (13,3)	0,114
IECA	22 (19,8)	8 (17,8)	0,480
DA	20 (18)	7 (15,6)	0,455

Los datos están expresados como: media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil)

Abreviaturas: AB: alfabloqueantes; AC: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BB: betabloqueantes; CV: cardiovascular; DA: diuréticos de asa; DT: diuréticos tiazídicos; HTA: hipertensión arterial; H: historia; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; Tto: tratamiento.

El perfil de PA se analizó comparando ambos grupos tal como se muestra en la tabla 11, con medidas tanto en el ámbito clínico como ambulatorio a nivel braquial y central. En la consulta, los valores de PA fueron similares entre los grupos. Sin embargo, en las mediciones ambulatorias braquiales de 24 horas, el grupo con un descenso nocturno de PA < 10% presentó valores significativamente más elevados de PAS ($130,4 \pm 11,5$ mmHg vs. $126,4 \pm 15,2$ mmHg), sin diferencias significativas en la PAD. Estas diferencias no se observaron en las mediciones aórticas.

Tabla 11. Diferencias en las medidas de PA clínica y ambulatoria entre pacientes según su patrón de descenso de PAS nocturna.

Parámetro	Descenso < 10% (N=111)	Descenso \geq 10% (N=45)	Valor p
<i>Clínica</i>			
PAS (mmHg)	143,9 \pm 19,1	142,2 \pm 20,9	0,458
PAD (mmHg)	72,5 \pm 11,9	73,3 \pm 11,3	0,701
FC (lpm)	69,7 \pm 12,4	71,9 \pm 11,5	0,317
<i>MAPA 24h braquial</i>			
PAS (mmHg)	130,4 \pm 11,5	126,4 \pm 15,2	0,033
PAD (mmHg)	72,7 \pm 7,5	72,1 \pm 8,1	0,652

FC (lpm)	64,8 ± 8,8	66,4 ± 8,4	0,296
MAPA 24H aórtica			
PAS (mmHg)	116,4 ± 9,9	113,4 ± 11,6	0,117
PAD (mmHg)	74,6 ± 7,9	73,6 ± 7,6	0,465

Los datos están expresados como media ± desviación estándar

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

5.2.2.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

Por último, se realizó la comparación del descenso nocturno de PAS en las dos categorías en base a la presencia de LODMH. En los pacientes con lesión cardíaca no se observaron diferencias significativas: 54 pacientes (73%) del grupo con LODMH presentaron un patrón *non-dipper* o *riser*, frente a 50 pacientes (66,7%) en el grupo sin LODMH. En pacientes con lesión renal, esta diferencia alcanzó significación estadística: 59 pacientes (78,7%) del grupo con LODMH presentaron un patrón *non-dipper* o *riser*, frente a 52 pacientes (64,2%) en el grupo sin LODMH ($p=0,034$). En el grupo con LODMH de origen vascular, también se observó una diferencia significativa con una distribución entre grupos más marcada: 97 pacientes (77%) mostrando un patrón *non-dipper* o *riser* frente a 14 pacientes (46,7%) en el grupo sin LODMH ($p=0,001$) (figura 10)

Al igual que en el análisis previo, se realizó análisis de regresión logística que evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre la LODMH vascular y el patrón de descenso nocturno de la PAS. Específicamente, presentar un patrón *nondipping* se asoció con una probabilidad 3,17 veces mayor de desarrollar LODMH vascular, incluso tras ajustar por la PA media en 24 horas. En contraste, en el caso de la LODMH renal, la asociación perdió significación estadística en el análisis multivariado. Por su parte, la LODMH cardíaca no mostró una asociación significativa en ninguno de los dos modelos (tablas 12 y 13).

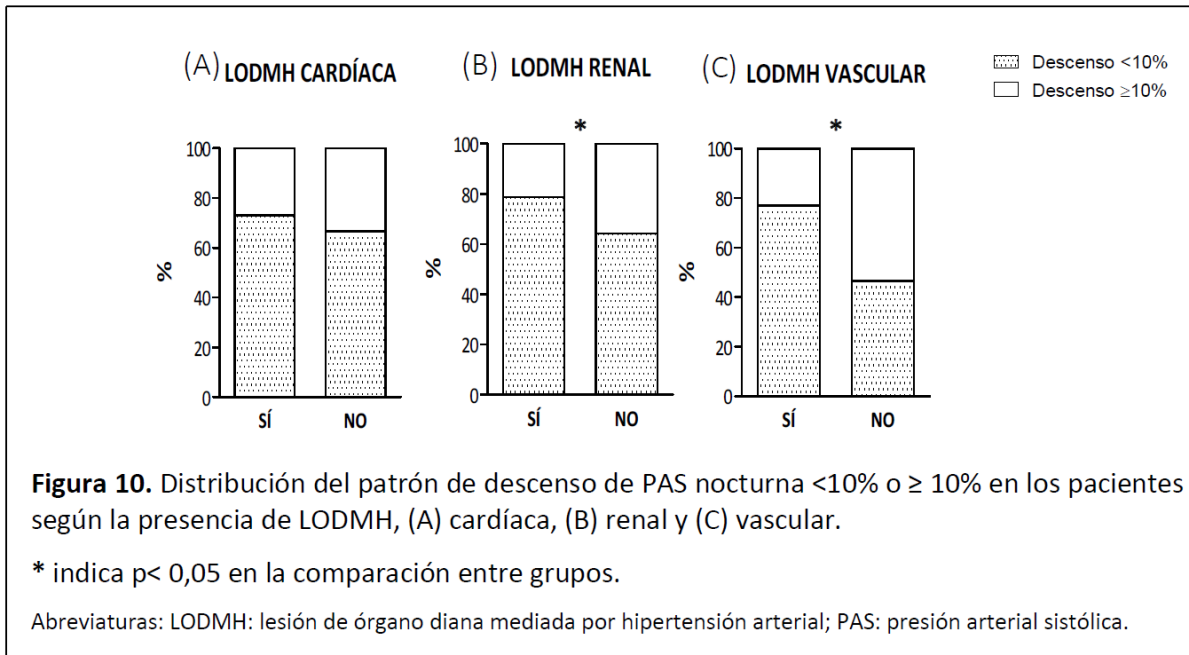


Tabla 12. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el patrón de descenso de la PAS nocturna y la LODMH renal, antes y después del ajuste por PA 24h.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
Patrón de descenso de PAS nocturna ¹	2 (1,4,2)	1,9 (0,92-3,95)

¹Categorías: <10% y ≥ 10%. ²Por PA de 24h.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 13. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el patrón de descenso de la PAS nocturna y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA 24h.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
Patrón de descenso de PAS nocturna ¹	3,8 (1,6-8,7)	3,17 (1,3-7,5)

¹Categorías: <10% y ≥ 10%. ²Por PA de 24h.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica.

5.2.3. Análisis de la VPA ultracircadiana y su relación con la LODMH cardíaca, renal y vascular

Tras el análisis de la variabilidad circadiana con el cociente noche/día, se estudió las diferencias en los parámetros de variabilidad ultracircadiana también obtenidos a partir del MAPA de 24h, en función de la presencia o ausencia de LODMH. Los parámetros analizados fueron: la DE, el CfV, la DEP y la VRP.

5.2.3.1. Desviación estándar y coeficiente de variación

Las tablas 14, 15 y 16 muestran las diferencias en DE y CfV de periodo de 24h, diurno y nocturno, para las medidas braquial y aórtica, así como la frecuencia cardíaca. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los análisis de estos parámetros de VPA respecto a la LODMH cardíaca, renal y vascular.

Tabla 14. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH cardíaca.

Parámetro	Desviación estándar			Coeficiente de variación		
	Con LODMH (N=74)	Sin LODMH (N=75)	Valor p	Con LODMH (N=74)	Sin LODMH (N=75)	Valor p
Braquial						
PAS 24h	17,2 ± 4,7	16,3 ± 3,7	0,372	13,1 ± 3,0	12,8 ± 2,8	0,594
PAD 24h	11,6 ± 3,1	11,4 ± 2,4	0,882	16,0 ± 4,0	15,8 ± 3,7	0,721
PAS diurna	16,8 ± 5,0	15,7 ± 4,5	0,185	12,5 ± 3,3	12,1 ± 3,2	0,404
PAD diurna	11,1 ± 3,1	10,2 ± 3,1	0,085	14,8 ± 4,1	13,7 ± 4,6	0,053
PAS nocturna	13,6 ± 5,3	12,6 ± 3,2	0,332	10,6 ± 3,5	10,4 ± 2,7	0,764
PAD nocturna	09,3 ± 3,0	09,3 ± 2,5	0,565	13,6 ± 4,0	14,0 ± 3,7	0,541
Aórtica						
PAS 24h	15,6 ± 3,8	15,0 ± 3,1	0,326	13,3 ± 3,0	13,2 ± 2,6	0,665

PAD 24h	11,1 ± 3,1	10,8 ± 2,1	0,495	15,0 ± 3,9	14,7 ± 3,1	0,629
PAS diurna	14,6 ± 3,9	13,8 ± 3,8	0,180	12,3 ± 3,2	11,8 ± 3,1	0,345
PAD diurna	10,0 ± 2,9	9,5 ± 2,5	0,568	13,0 ± 3,4	12,5 ± 3,6	0,375
PAS nocturna	13,9 ± 5,4	12,3 ± 3,1	0,030	12,1 ± 4,0	11,5 ± 3,0	0,331
PAD nocturna	09,2 ± 3,3	9,3 ± 2,9	0,534	13,2 ± 4,1	13,5 ± 4,0	0,731
FC						
FC 24 h	08,2 ± 2,6	07,8 ± 3,0	0,172	12,3 ± 3,6	12,2 ± 4,6	0,899
FC diurna	08,2 ± 6,0	07,4 ± 2,9	0,052	11,6 ± 3,5	11,0 ± 4,0	0,180
FC nocturna	04,4 ± 1,9	04,7 ± 2,4	0,731	07,2 ± 2,9	07,8 ± 4,0	0,620

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; LODMH: lesión de órgano diana mediado por hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 15. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH renal.

Parámetro	Desviación estándar		Valor p	Coeficiente de variación		Valor p
	Con LODMH (N=75)	Sin LODMH (N=81)		Con LODMH (N=75)	Sin LODMH (N=81)	
Braquial						
PAS 24h	17,1 ± 4,5	16,4 ± 3,9	0,334	12,9 ± 2,8	12,9 ± 3,0	0,898
PAD 24h	11,1 ± 2,8	11,7 ± 2,7	0,055	15,4 ± 3,7	16,1 ± 3,9	0,721
PAS diurna	16,8 ± 5,0	15,8 ± 4,5	0,210	12,5 ± 3,4	12,1 ± 3,3	0,430
PAD diurna	10,4 ± 2,8	10,8 ± 3,3	0,468	14,2 ± 4,2	14,2 ± 4,4	0,953
PAS nocturna	13,7 ± 4,8	12,6 ± 3,9	0,187	10,8 ± 3,2	10,3 ± 2,9	0,306
PAD nocturna	09,5 ± 2,9	09,0 ± 2,6	0,411	14,0 ± 3,9	13,4 ± 3,8	0,342
Aórtica						

PAS 24h	15,4 ± 3,8	15,1 ± 3,2	0,646	13,2 ± 2,7	13,2 ± 2,9	0,799
PAD 24h	10,6 ± 2,8	11,1 ± 2,5	0,069	14,5 ± 3,6	14,9 ± 3,5	0,241
PAS diurna	14,4 ± 3,9	14,0 ± 3,8	0,463	12,3 ± 3,1	11,9 ± 3,2	0,471
PAD diurna	09,6 ± 2,6	09,8 ± 2,7	0,591	13,0 ± 3,4	12,5 ± 3,6	0,879
PAS nocturna	13,6 ± 5,1	12,7 ± 3,8	0,436	12,8 ± 3,6	12,7 ± 3,5	0,407
PAD nocturna	09,5 ± 3,0	09,0 ± 3,1	0,280	13,7 ± 4,2	13,0 ± 3,9	0,282
FC						
FC 24h	07,6 ± 2,8	08,4 ± 2,7	0,065	11,7 ± 4,1	12,9 ± 4,2	0,079
FC diurna	07,4 ± 2,8	08,0 ± 2,7	0,098	11,0 ± 3,9	11,6 ± 3,8	0,212
FC nocturna	04,4 ± 2,3	04,7 ± 1,9	0,105	07,1 ± 3,3	07,9 ± 3,6	0,135

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; LODMH: lesión de órgano diana mediado por hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 16. Desviación estándar y coeficiente de variación para la PAS, PAD y FC en pacientes según la presencia de LODMH vascular.

Parámetro	Desviación estándar		Valor p	Coeficiente de variación		Valor p
	Con LODMH (N=126)	Sin LODMH (N=30)		Con LODMH (N=126)	Sin LODMH (N=30)	
Braquial						
PAS 24h	16,8 ± 4,5	16,4 ± 2,8	0,847	12,8 ± 2,9	13,6 ± 2,5	0,085
PAD 24h	11,2 ± 2,8	12,0 ± 2,5	0,057	15,6 ± 3,8	16,7 ± 3,7	0,086
PAS diurna	16,3 ± 5,0	16,1 ± 3,4	0,574	12,2 ± 3,4	12,8 ± 2,7	0,133
PAD diurna	10,5 ± 3,0	11,1 ± 3,2	0,153	14,1 ± 4,3	14,7 ± 4,5	0,279
PAS nocturna	13,4 ± 4,6	11,8 ± 3,3	0,163	10,5 ± 3,1	10,4 ± 3,0	0,845
PAD nocturna	09,4 ± 2,8	08,7 ± 2,5	0,317	13,8 ± 3,7	13,5 ± 4,3	0,615

Aórtica						
PAS 24h	15,4 ± 3,6	14,6 ± 2,9	0,473	13,1 ± 2,7	13,4 ± 3,2	0,672
PAD 24h	10,8 ± 2,7	11,4 ± 2,7	0,135	14,5 ± 3,4	15,6 ± 3,9	0,125
PAS diurna	14,3 ± 3,8	13,7 ± 3,8	0,473	12,1 ± 3,0	12,1 ± 3,5	0,995
PAD diurna	09,7 ± 2,6	09,8 ± 3,0	0,611	12,7 ± 3,5	12,6 ± 3,8	0,851
PAS nocturna	13,6 ± 4,6	11,3 ± 3,7	0,028	11,9 ± 3,5	11,0 ± 3,7	0,249
PAD nocturna	09,4 ± 3,1	08,8 ± 3,0	0,471	13,4 ± 3,9	13,2 ± 4,4	0,778
FC						
FC 24h	07,8 ± 2,7	08,9 ± 3,0	0,032	12,1 ± 4,1	13,2 ± 4,2	0,107
FC diurna	07,6 ± 2,7	08,2 ± 3,0	0,180	11,3 ± 3,8	11,5 ± 4,0	0,624
FC nocturna	04,6 ± 2,2	04,2 ± 1,9	0,382	07,7 ± 3,6	06,8 ± 2,8	0,331

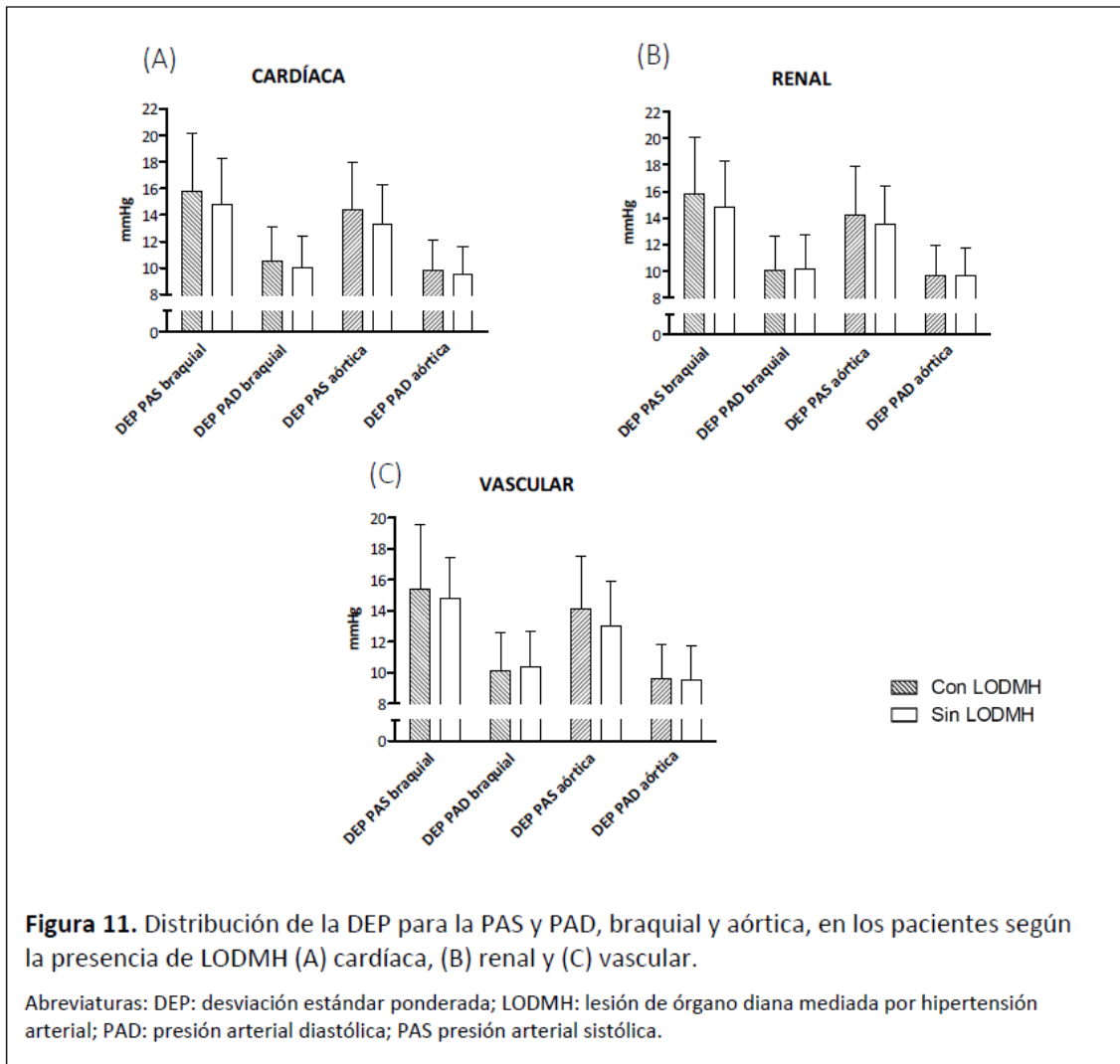
Los datos están expresados como: media ± desviación estándar

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; LODMH: lesión de órgano diana mediado por hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

5.2.3.2. Desviación estándar ponderada

La DEP, calculada a partir de las DE diurna y nocturna ajustadas por el número de horas de vigilia y sueño respectivamente, se analizó en relación con los tres tipos de LODMH estudiados.

Los resultados mostraron un patrón similar de diferencias en la variabilidad entre grupos en los tres bloques analizados. Se observó una mayor variabilidad de la PAS, tanto braquial como aórtica, en el grupo con LODMH, aunque sin alcanzar significación estadística. Los valores de PAD fueron similares en todos los grupos (figura 11).



5.2.3.3. Variabilidad real promedio

Por último, se estudió la VRP mediante el cálculo del promedio de las diferencias entre mediciones de PA consecutivas, en valor absoluto. Se hizo un análisis comparativo con la presencia de LODMH.

Al igual que con el parámetro anterior, los resultados fueron muy similares en los tres bloques definidos según el tipo de LODMH afectada (figura 12). En este caso, los valores de variabilidad fueron prácticamente idénticos en todos los grupos comparados, sin alcanzarse significación estadística en ninguno de ellos.

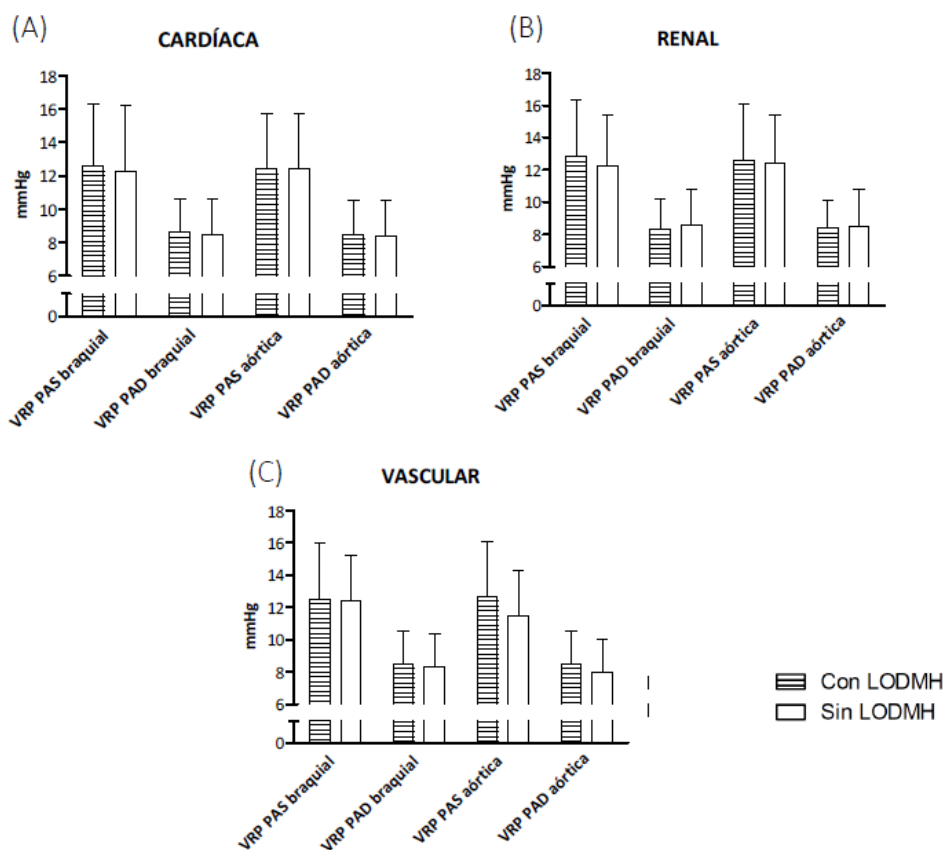


Figura 12. Distribución de la VRP para la PAS y PAD, braquial y aórtica, en los pacientes según la presencia de LODMH (A) cardíaca, (B) renal y (C) vascular.

Abreviaturas: LODMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VRR: variabilidad real promedio.

5.2.3.4. Modelos ajustados de regresión logística con parámetros de variabilidad ultracircadiana

Para finalizar el análisis de este tercer estudio, se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística para controlar el efecto potencial de la PA basal sobre los resultados obtenidos de VPA. Se concluyó que la PA de 24h no tenía un efecto confusor en los análisis realizados con la DE, la DEP y la VRR (tablas 17, 18 y 19).

Tabla 17. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH cardíaca; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h)

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
Braquial		
DE diurna	1,04 (0,97 – 1,12)	1,02 (0,95 – 1,10)
DE nocturna	1,05 (0,98 – 1,14)	1,02 (0,94 – 1,10)
DEP	1,07 (0,98 – 1,16)	1,03 (0,94 – 1,14)
VRP	1,02 (0,93 – 1,12)	0,99 (0,89 – 1,10)
Aórtica		
DE diurna	1,06 (0,97 - 1,15)	1,04 (0,95 – 1,14)
DE nocturna	1,08 (1,00 - 1,17)	1,05 (0,96 – 1,15)
DEP	1,11 (1,00 - 1,23)	1,08 (0,97 – 1,21)
VRP	1,00 (0,91 - 1,10)	0,97 (0,88 – 1,08)

¹Ajustado por PA 24h, diurna o nocturna.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; DEP: desviación estándar ponderada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; VRP: variabilidad real promedio.

Tabla 18. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH renal; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h).

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
Braquial		
DE diurna	1,03 (0,96 – 1,10)	1,03 (0,95 – 1,11)
DE nocturna	1,02 (0,95 – 1,10)	1,02 (0,94 – 1,10)
DEP	1,04 (0,96 – 1,13)	1,04 (0,94 – 1,14)
VRP	0,98 (0,89 – 1,09)	0,97 (0,87 – 1,08)
Aórtica		
DE diurna	1,05 (0,96 – 1,14)	1,06 (0,97 – 1,16)

DE nocturna	1,01 (0,94 – 1,09)	1,02 (0,94 – 1,11)
DEP	1,05 (0,95 – 1,16)	1,07 (0,96 – 1,19)
VRP	0,90 (0,89 – 1,09)	1,00 (0,90 – 1,10)

¹Ajustado por PA 24h, diurna o nocturna.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; DEP: desviación estándar ponderada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; VRP: variabilidad real promedio.

Tabla 19. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre la DE diurna y nocturna, la DEP y la VRP de PAS braquial/aórtica y la LODMH vascular; antes y después del ajuste por edad y PA basal (diurna, nocturna y 24h).

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado¹ (IC 95%)
Braquial		
DE diurna	1,00 (0,92 – 1,09)	0,95 (0,87 – 1,05)
DE nocturna	1,10 (0,99 – 1,23)	1,03 (0,91 – 1,16)
DEP	1,04 (0,93 – 1,15)	0,95 (0,84 – 1,08)
VRP	1,00 (0,89 – 1,12)	0,91 (0,80 – 1,05)
Aórtica		
DE diurna	1,04 (0,93 – 1,15)	1,01 (0,90 – 1,13)
DE nocturna	1,15 (1,03 – 1,28)	1,09 (0,96 – 1,22)
DEP	1,10 (0,97 – 1,26)	1,05 (0,91 – 1,21)
VRP	1,13 (0,98 – 1,30)	1,00 (0,93 – 1,26)

¹Ajustado por PA 24h, diurna o nocturna.

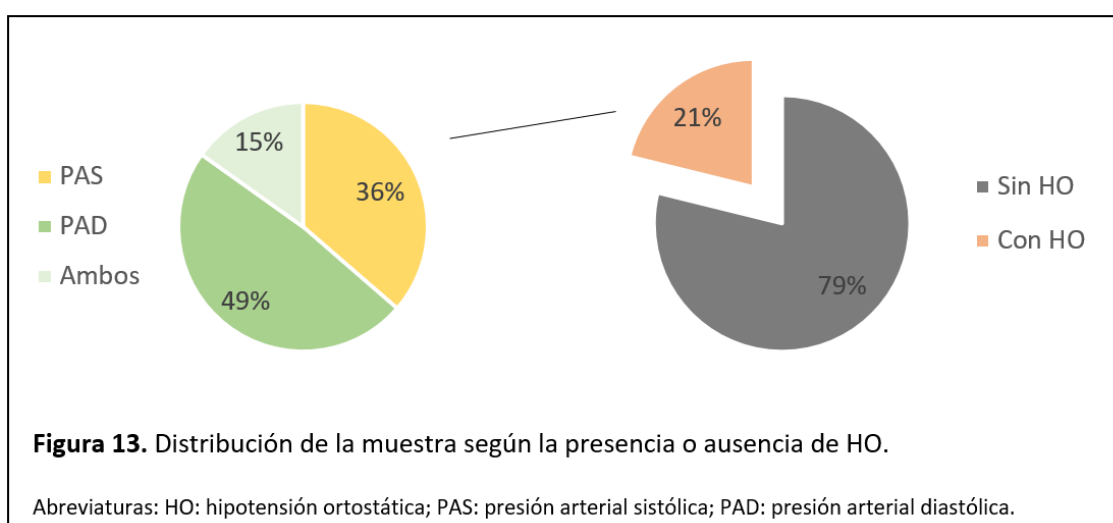
Abreviaturas: DE: desviación estándar; DEP: desviación estándar ponderada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; VRP: variabilidad real promedio.

5.3. Estudio II: VPA con la postura

En este segundo bloque se evaluó la asociación entre la LODMH y la VPA en relación con los cambios posturales, considerando tanto la presencia de HO como los cambios en la PA con la bipedestación, analizados como variable continua en forma de delta de PA.

5.3.1. Análisis de la hipotensión ortostática

La presencia de HO se analizó según su definición estandarizada, es decir, un descenso de la PAS ≥ 20 mmHg y/o de la PAD ≥ 10 mmHg a los 3 minutos de bipedestación, tras el decúbito de 5 minutos. Cumplieron estos criterios diagnósticos 33 pacientes (21% de la muestra total). Dentro de este subgrupo, 12 pacientes (36%) cumplieron criterios por su descenso de PAS, 16 (49%) por la PAD, y 5 (15%) por ambas medidas, tal como se muestra en la figura 13.



5.3.1.1. Relación con las características clínicas

Como se muestra en la tabla 20, la distribución de la muestra según la presencia o ausencia de HO fue similar en cuanto a sexo y edad. Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes con HO presentaba dislipemia y antecedentes de eventos CV, siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente. En ambos grupos, los antagonistas del calcio fueron los fármacos antihipertensivos más frecuentemente utilizados. El uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II fue más frecuente en el grupo sin HO,

mientras que los pacientes tratados con alfa-bloqueantes presentaron HO con mayor frecuencia.

Asimismo, se compararon los valores de las variables continuas definitorias de LODMH: el grupo con HO presentó un FGe más bajo y una VOPa de 24 h más elevada, con una tendencia que no alcanzó la significación estadística.

Tabla 20. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según la presencia de HO.

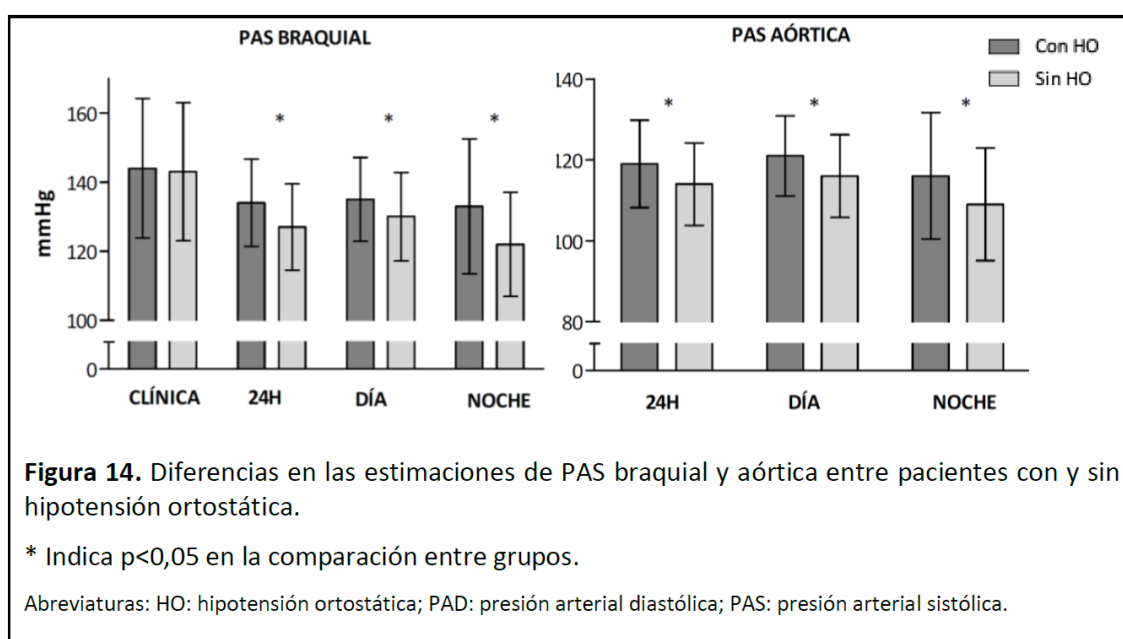
	Con HO (N=33)	Sin HO (N=123)	valor p
Edad (años)	75,8 ± 5,1	74,7 ± 5,9	0,324
Sexo n, (% mujeres)	16 (48,5)	61 (49,6)	0,531
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 4,8	30 ± 4,5	0,855
Perímetro cintura (cm)	105,3 ± 12,5	104,9 ± 12,2	0,833
Fumadores activos n, (%)	5 (15,2)	11 (9,1)	0,237
Diabetes n, (%)	13 (39,4)	38 (30,9)	0,351
Dislipemia n, (%)	30 (90,9)	92 (74,6)	0,031
Historia familiar de evento CV n, (%)	14 (42,4)	43 (35)	0,438
Evento CV previo (%)	17 (51,5)	38 (30,9)	0,032
Duración de la hipertensión (años)	20 (14)	19,5 (17)	0,425
Tratamiento antihipertensivo n, (%)			
AC	28 (84,8)	91 (74)	0,145
ARA II	17 (51,5)	90 (73,2)	0,026
DT	14 (42,4)	62 (50,4)	0,413
BB	10 (30,3)	54 (43,9)	0,168
ARM	9 (27,3)	28 (22,8)	0,598

AB	14 (42,4)	18 (14,6)	<0,001
IECA	7 (21,2)	23 (18,7)	0,747
DA	8 (24,2)	20 (16,3)	0,299
MVI (g/m^{2,7})	51,7 ± 13,5	49 ± 13,1	0,215
FGe (ml/min/1,73 m²)	59,3±21,7	66,1±16,4	0,063
Excreción urinaria albúmina (mg/g)	13 (103)	9,2 (28)	0,495
VOPa 24h (m/s)	11,3 ± 1	11 ± 1,2	0,072

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas: AB: alfa-bloqueantes; AC: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BB: beta-bloqueantes; CV: cardiovascular; DA: diuréticos de asa; DT: diuréticos tiazídicos; FGe: filtrado glomerular estimado; HO: hipotensión ortostática; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; VOPa: velocidad de la onda de pulso aórtica.

En cuanto al perfil de PA, los pacientes con HO presentaron valores significativamente más altos de PAS ambulatoria, tanto braquial como aórtica, incluyendo los valores del periodo de 24 horas, diurno y nocturno (figura 14). En el caso de la PAS en el ámbito clínico los valores no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin HO. Las medidas diastólicas fueron similares en ambos grupos de comparación, tanto a nivel clínico como ambulatorio.



5.3.1.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

Todos los pacientes con HO presentaron afectación de LODMH. En 9 pacientes (27% del grupo con HO) se afectó un órgano, en 14 pacientes (42%) 2 órganos, y en 10 pacientes (30%) los 3 órganos.

Al analizar la asociación entre la HO y la presencia o ausencia de LODMH, se consideró la lesión orgánica como variable categórica según los puntos de corte establecidos. Tal como se muestra en la figura 15, 18 pacientes (24,7%) presentaron HO dentro del grupo con LODMH cardíaca, frente a 14 pacientes (18,9%) en el grupo sin LODMH. Estos resultados no tuvieron una asociación estadísticamente significativa.

Con la lesión renal, se compararon los grupos de lesión definida por FGe y por EUA de manera independiente. La asociación con la lesión orgánica definida por FGe no alcanzó la significación estadística, sin embargo, el resultado mostró una tendencia: 22 pacientes (29,1%) en el grupo con lesión renal presentaron HO mientras que en el grupo sin lesión fueron 13 pacientes (17%) ($p = 0,061$). No se observó diferencias significativas con la EUA en este análisis.

Por último, con la lesión vascular se obtuvo una asociación significativa con un porcentaje mayor de HO (25% vs. 6,7%) en el grupo con HO respecto al sin HO. Sin embargo, al incluir la PAS braquial de 24h como covariable en el modelo ajustado, la asociación dejó de ser significativa (tabla 21).

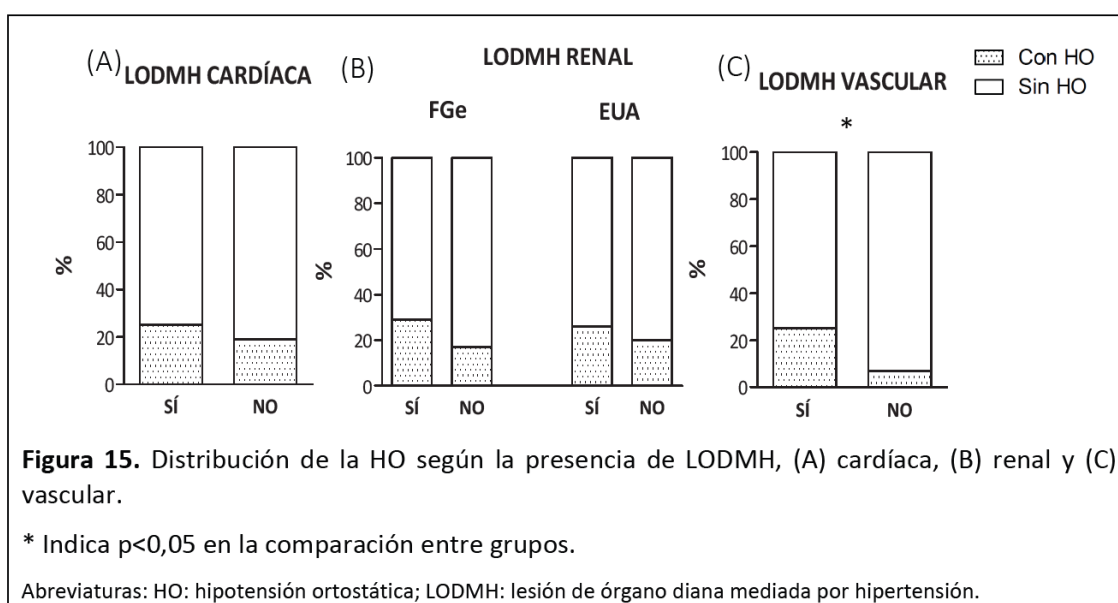


Tabla 21. Odds ratio (IC del 95%) para la asociación entre la HO y la LODMH vascular, antes y después del ajuste por PA 24h.

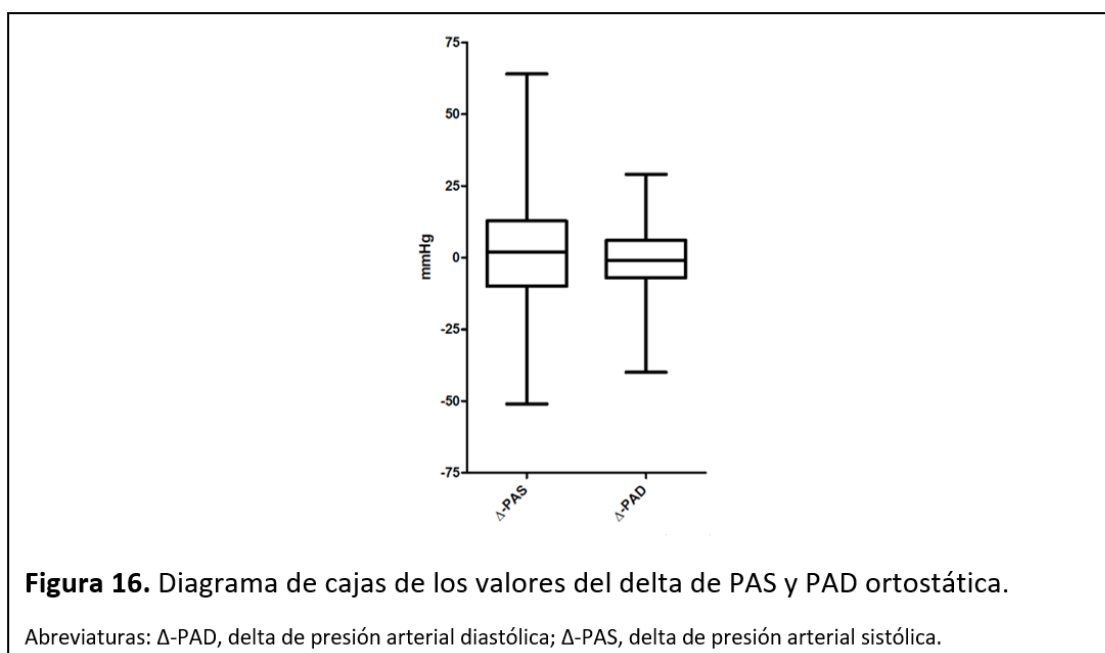
Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
HO	4,6 (1,05 – 20,7)	3,4 (0,75 – 16,2)

¹Ajustado por PA 24h

Abreviaturas: HO: hipotensión ortostática; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

5.3.2. Análisis del delta de presión arterial ortostática

Dada la baja prevalencia de HO y la distribución asimétrica de esta variable en la muestra, se optó por analizar el descenso de PA como variable continua. Para ello, se calculó la diferencia de PA entre las mediciones en decúbito y en bipedestación. Este enfoque permitió evaluar de forma más precisa el espectro completo de cambios de PA ortostática, sin limitar el análisis a un punto de corte diagnóstico. Se observó una amplia dispersión de los valores con mayor variabilidad en PAS, con una mediana de 2 mmHg y un RIC de 22,7 mmHg para la PAS, y una mediana de -1 mmHg con un RIC de 13 mmHg para la PAD (figura 16).

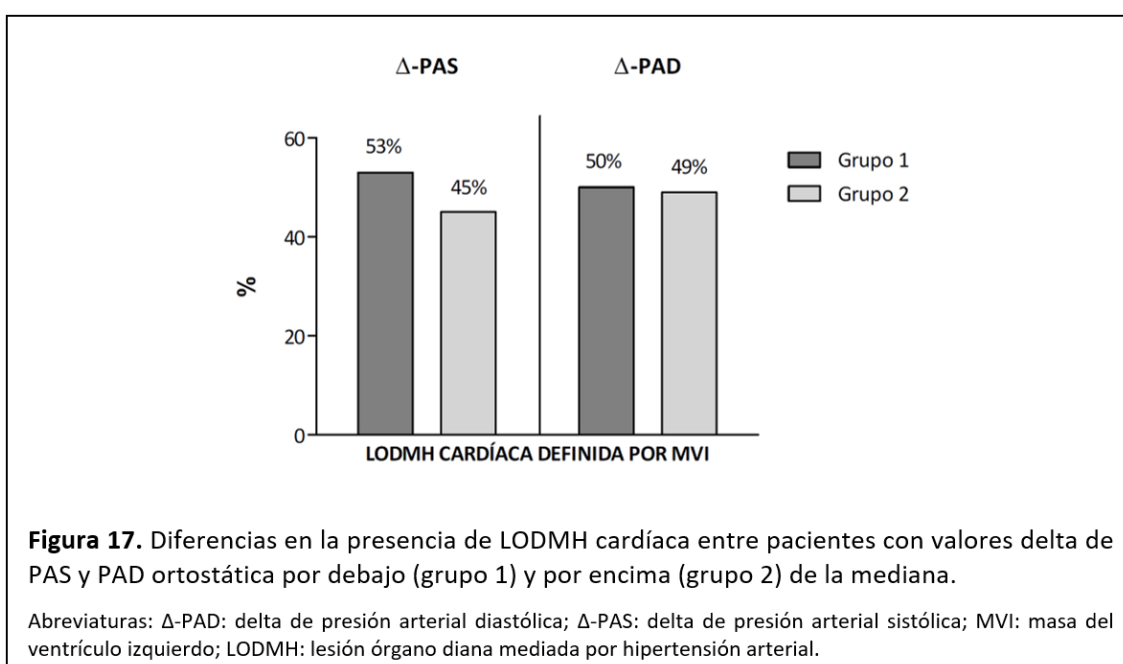


A continuación, se hizo un análisis inicial entre el delta de PA como variable continua y la LODMH, sin obtener una asociación estadísticamente significativa. Por este motivo se decidió dividir la muestra en dos grupos, en base a la mediana de distribución de los cambios ortostáticos. El grupo 1 incluyó a los pacientes con una reducción de la PA ortostática por debajo de la mediana y el grupo 2 a aquellos pacientes con una reducción superior a este valor.

5.3.2.1. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

Se analizó la asociación entre la magnitud del descenso de PA ortostático como variable categórica en los dos grupos de distribución definidos por la mediana y la LODMH.

En el análisis sobre la presencia de LODMH cardíaca, se observó una representación de 40 pacientes (53,3%) con daño orgánico en el grupo con una disminución de PAS ortostática menor (grupo 1), frente a 33 pacientes (45,4%) en el grupo con disminución mayor (grupo 2). Resultados similares se observaron al analizar los cambios ortostáticos de PAD, con 39 pacientes (50%) con HVI en el grupo 1 frente a 34 pacientes (49,3%) en el grupo 2. Ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística (figura 17). Mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes, se confirmó que la estratificación del delta de PA por la mediana no mostró asociación significativa con la lesión cardíaca, replicando los resultados del análisis no ajustado.



Al analizar la reducción ortostática de la PA y su asociación con la LODMH renal, se volvió a estudiar utilizando ambos criterios diagnósticos, FGe y EUA.

En los pacientes con lesión definida por FGe, se observó que 24 pacientes (30,8%) del grupo 1 presentaron daño renal, frente a 31 pacientes (41,9%) del grupo 2 ($p = 0,045$).

Resultados similares se obtuvieron con el delta de PAD, con 23 pacientes (28,7%) con daño renal en el grupo con menor reducción, frente a 32 pacientes (45,6%) en el grupo con mayor reducción ($p = 0,019$).

El análisis multivariante, ajustado por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes, confirmó que una reducción ortostática de PAS y PAD por encima de la mediana se asociaba de forma independiente con la presencia de daño renal definido por FGe (figura 18, tabla 22).

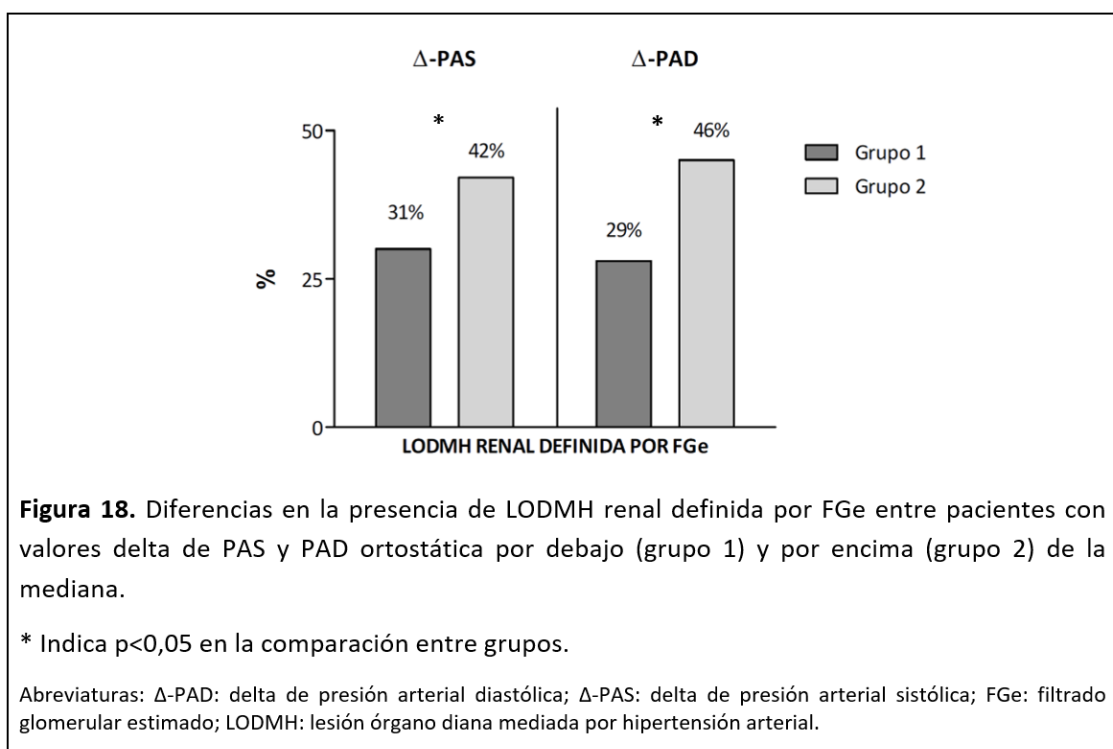


Tabla 22. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la LODMH renal, definida por FGe, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
Delta de PAS ¹	2 (1,12 – 3,72)	2,1 (1 – 4,4)

Delta de PAD¹	2,33 (1,15 – 4,71)	2,35 (1,10 – 5, 01)
---------------------------------	--------------------	---------------------

¹Categorías: según mediana de distribución; ²Ajustado por edad, PAS clínica (para delta de PAS) y PAD clínica (para delta de PAD) y tratamiento con alfa-bloqueantes.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica.

En cuanto a la LODMH definida por la EUA, no se observó una asociación significativa al analizar los cambios ortostáticos de la PAS entre grupos. En referencia a la PAD, 16 pacientes (19,3%) con una disminución ortostática por debajo de la mediana presentaron daño renal, frente a 26 pacientes (36,6%) con una disminución por encima de la mediana ($p = 0,01$) (figura 19). Tras ajuste por covariables en el modelo de regresión logística, los valores fueron similares manteniendo la significación en el análisis con la PAD (tabla 23).

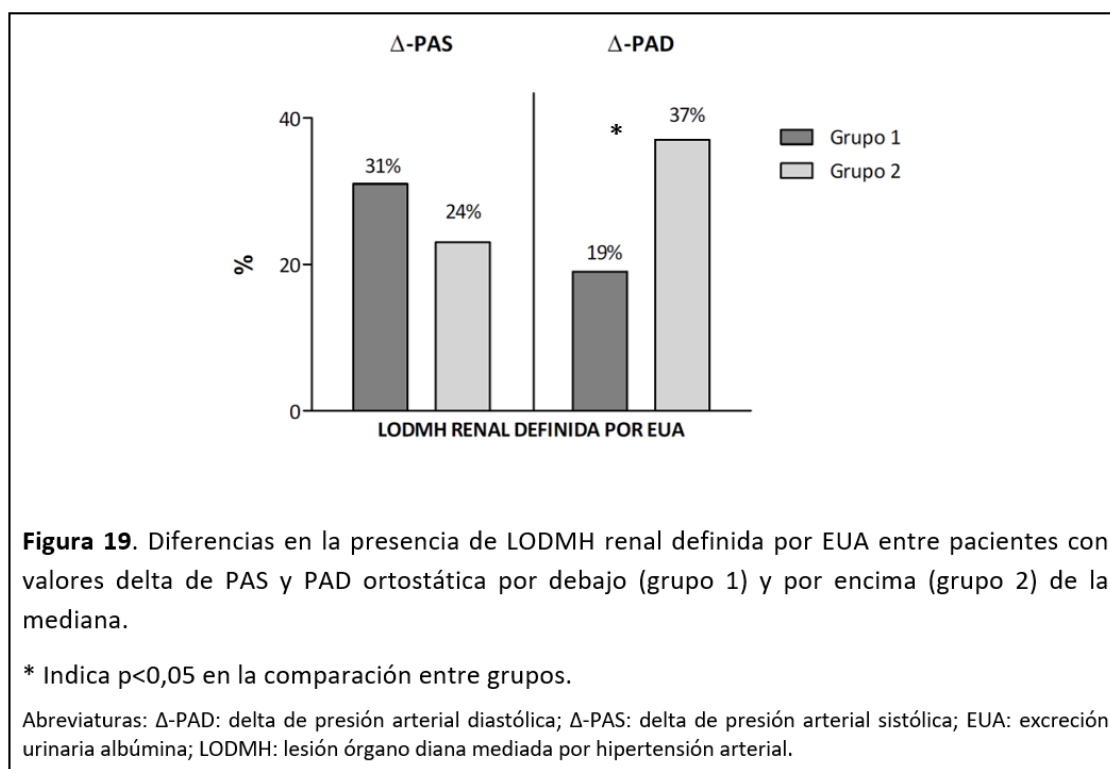


Tabla 23. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la LODMH renal, definida por EUA, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.

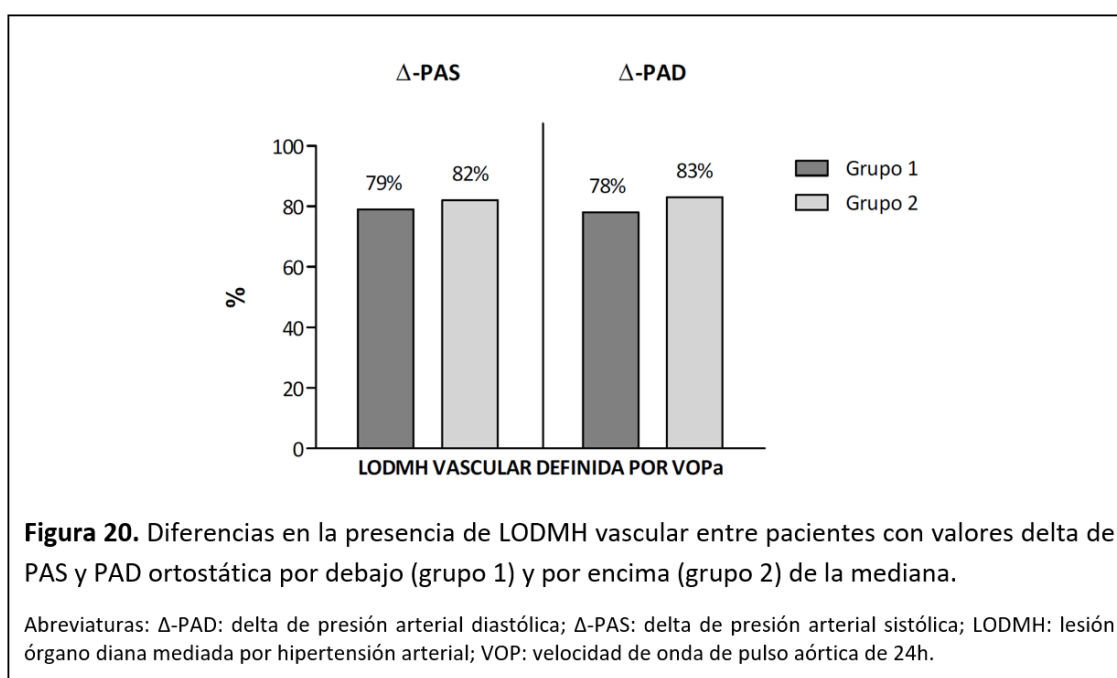
Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
Delta de PAS¹	0,65 (0,32 – 1,34)	0,69 (0,33 – 1,44)

Delta de PAD¹	2,41 (1,16 –5,01)	2,40 (1,14 – 5, 05)
---------------------------------	-------------------	---------------------

¹Categorías: según mediana de distribución; ²Ajustado por edad, PAS clínica (para delta de PAS) y PAD clínica (para delta de PAD) y tratamiento con alfa-bloqueantes.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica.

Como último análisis del delta de PA se evaluó su asociación con la LODMH vascular definida por VOPa. Los resultados mostraron que 63 pacientes (78,8%) del grupo 1 presentaron daño vascular frente a 61 pacientes (82,4%) del grupo 2. Resultados similares se encontraron al analizar el delta de PAD, 65 pacientes (78,3%) del grupo con menor reducción presentaron daño orgánico, frente a 59 pacientes (83,1%) del grupo con mayor reducción. Ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística, como se muestra en la figura 20. Se aplicó el ajuste correspondiente por posible confusores, como en los otros análisis, sin cambios en los resultados.



5.3.2.2. Relación con el filtrado glomerular estimado y la excreción urinaria de albúmina

Dado que se encontró una relación entre el descenso de PA ortostática y la LODMH renal definida por sus variables categóricas, se evaluó también su relación con el FGE y la EUA como marcadores cuantitativos de la lesión.

El FGe fue de manera estadísticamente significativa más bajo en los pacientes con una reducción ortostática de la PAS por encima de la mediana. El grupo 1 mostró un FGe de $68 \pm 17,4$ mL/min/1,73 m² frente a un FGe de $61,7 \pm 17,5$ mL/min/1,73 m² en el grupo 2 ($p = 0,02$). En cuanto al delta de PAD, el FGe fue de $68,3 \pm 14,8$ mL/min/1,73 m² en el grupo 1 y de $61 \pm 19,9$ mL/min/1,73 m² en el grupo 2 ($p = 0,01$).

Estas diferencias en los valores medios de FGe se mantuvieron tras ajustar por covariables clínicas potencialmente confusoras como en los modelos previos (edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes) mediante análisis de regresión lineal multivariado (figura 21 y tabla 24). Se obtuvieron valores de B ajustado = -6,97, IC 95% -12,65 a -1,28; $p = 0,017$ para PAS y B ajustado = -6,25, IC 95% -11,72 a -0,77; $p = 0,025$ para PAD.

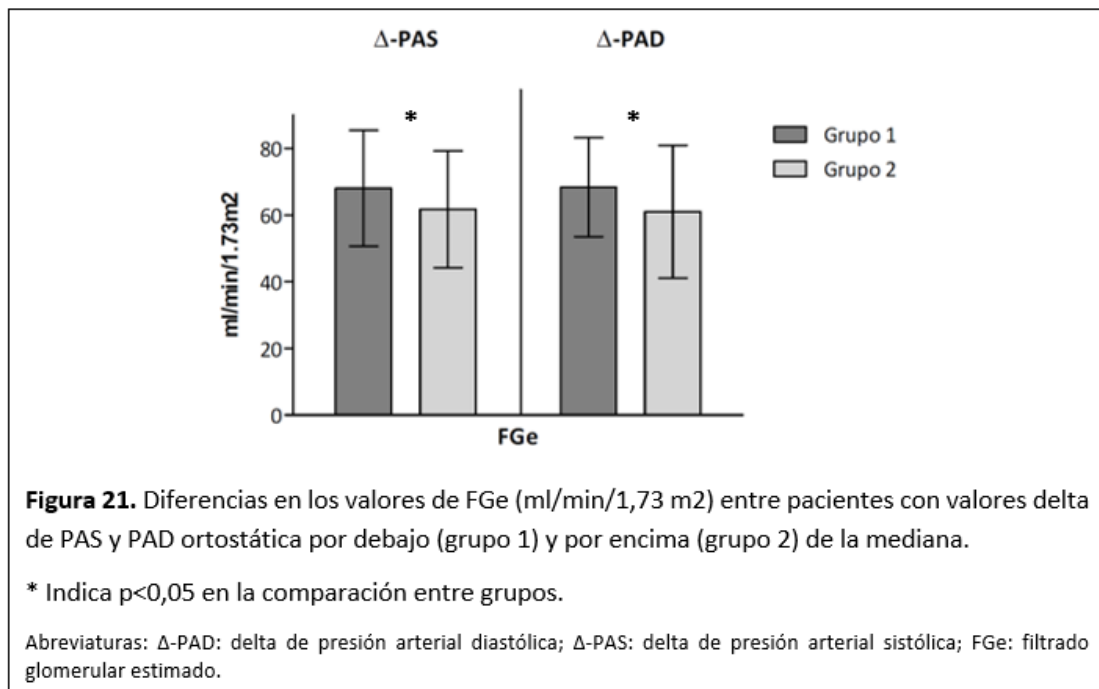


Tabla 24. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y el FGe, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.

Parámetro	B sin ajustar (IC 95%)	B ajustado ² (IC 95%)
DeltaPAS ¹	-6,32 (-11,88 – -0,75)	-6,97 (-12,65 – -1,28)

DeltaPAD¹	-7,23 (-12,78 – -1,68)	-6,25 (-11,72 – -0,77)
-----------------------------	------------------------	------------------------

¹Categorías: según la mediana de distribución; ²Ajustado por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes

Abreviaturas: B: coeficiente no estandarizado; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Por su parte, en el estudio del delta de PA en relación con el aumento de EUA como variable continua, no se observaron diferencias significativas para la PAS, en cambio, para el delta de PAD, los valores fueron de 7 mg/g (RIC: 14) en el grupo 1 y 14 mg/g (RIC: 64) en el grupo 2, con una tendencia hacia la significación estadística (p = 0,07). Tras ajuste por covariables previamente citadas, no se observó significación estadística (figura 22 y tabla 25)

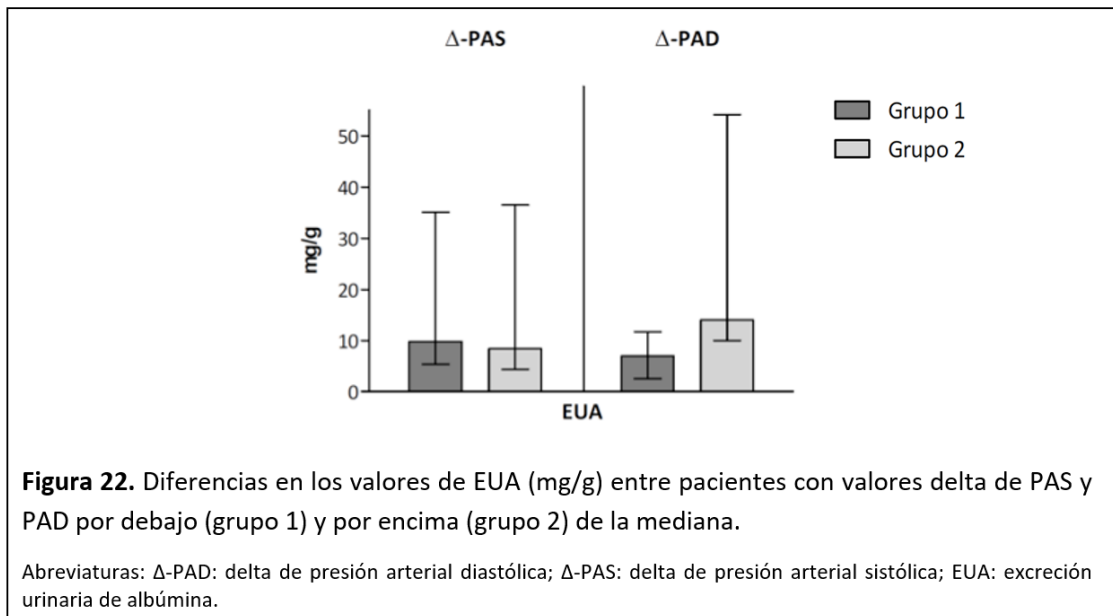


Tabla 25. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el delta de PA ortostática (según mediana) y la EUA, antes y después del ajuste por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes.

Parámetro	B sin ajustar (IC 95%)	B ajustado² (IC 95%)
DeltaPAS¹	-12,90 (-103,77 – 77,97)	-6,57 (-101,01 – 87,87)
DeltaPAD¹	41,37 (-49,49 – 132,23)	40,01 (-54,74 – 134,78)

¹Categorías: según la mediana de distribución; ² Ajustado por edad, PA clínica y tratamiento con alfa-bloqueantes
Abreviaturas: B: coeficiente no estandarizado; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

5.4. Estudio III: VPA según el entorno de la medición (clínico y ambulatorio)

En el tercer y último estudio, se exploró la asociación entre la LODMH y la VPA en relación con el entorno donde se realiza la medición. Para ello se analizó primero la prevalencia de cada fenotipo de HTA en el total de la muestra, basándonos en las medidas de PA en consulta y por MAPA, y su relación con la LODMH. Posteriormente se cuantificó el aumento de PA en el ámbito clínico respecto al ambulatorio, representado por FBB, y de nuevo su asociación con la LODMH.

5.4.1. Análisis de los fenotipos de hipertensión arterial según los valores de presión arterial clínica y ambulatoria

El análisis de los distintos fenotipos de HTA presentes en la muestra se definió por las cifras de PA que presentaron los pacientes tanto en el ámbito clínico como ambulatorio. Dado que todos los pacientes incluidos en el estudio eran hipertensos previamente diagnosticados y bajo tratamiento farmacológico, la nomenclatura de cada fenotipo se denominó “no controlada” en los casos correspondientes. De este modo, 33 pacientes, lo que representa un 21,1% de la cohorte, presentaron criterios de HBBnc. En cuanto al resto de fenotipos: 21 pacientes (13,4%) presentaron un perfil compatible con HEnc, 56 pacientes (35,8%) mostraron una HTnc y 46 pacientes (29,4%) presentaron un fenotipo de HTc, con cifras en rango de normalidad tanto en la clínica como en el ámbito ambulatorio (tabla 26).

Tabla 26. Fenotipos de HTA según la medida clínica y ambulatoria.

		PA CLÍNICA n (%)		
		< 140/90mmHg	≥140 y/o 90mmHg	n
PA	< 130/80mmHg	46 (29,4)	33 (21,1)	79
MAPA				
24H	≥130 y/o 80mmHg	21 (13,4)	56 (35,8)	77
n (%)				
n		67	89	156

Abreviaturas: MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial

5.4.1.1. Relación con las características clínicas

Como se muestra en la tabla 27, la distribución de la muestra según los cuatro fenotipos de HTA evidenció que los pacientes con HTc eran más mayores, sin ser estadísticamente significativo. No hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexo. Respecto a los antecedentes personales, se observó una mayor comorbilidad en el grupo con HEnc, incluyendo mayor porcentaje de diabetes y evento CV previo, pero tampoco se alcanzó significación estadística. No hubo diferencias entre grupos en cuanto al tratamiento antihipertensivo.

En los determinantes de LODMH, presentaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de MVI y en la EUA entre los fenotipos de PA. En el caso de la MVI el grupo con un valor promedio más elevado fue el de HTc seguido de la HBBnc. En cambio, en la EUA fue el grupo con HEnc el que presentó valores más elevados.

Tabla 27. Análisis comparativo de los parámetros clínicos según los fenotipos de HTA.

Parámetro	HTc (N=46)	HBBnc (N=33)	HEnc (N=21)	HTnc (N=56)	Valor P
Edad (años)	74,9 ± 5,5	74,4 ± 5,1	73,1 ± 5,5	76,1 ± 6,4	0,223
Sexo n, (% mujeres)	20 (43,5)	16 (48,5)	11 (52,4)	29 (51,8)	0,842
IMC (kg/m²)	29 (5)	30 (6)	31,4 (8)	30,5 (6)	0,073
P cintura (cm)	103,8 ± 11,3	105,7 ± 12,6	104,9 ± 15,9	105,4 ± 11,4	0,925
Fumadores n, (%)	3 (6,5)	2 (6,1)	4 (19)	7 (12,5)	0,334
Diabetes n, (%)	11 (23,9)	9 (27,3)	9 (42,9)	20 (35,7)	0,359
Dislipemia n, (%)	36 (78,3)	26 (81,3)	17 (81)	42 (75)	0,896
H familiar evento CV n, (%)	15 (32,6)	13 (39,4)	8 (38,1)	20 (35,7)	0,933
Evento CV previo n, (%)	15 (32,6)	10 (30,3)	9 (42,9)	21 (37,5)	0,765
Duración HTA (años)	16,5 (17)	20 (15)	15,5 (19)	20 (15)	0,186

Tto antiHTA n, (%)						
AC		34 (73,9)	26 (78,8)	18 (85,7)	40 (71,4)	0,583
ARA II		28 (60,9)	25 (75,8)	12 (57,1)	41 (73,2)	0,281
DT		22 (47,8)	18 (54,5)	6 (28,6)	29 (51,8)	0,255
BB		14 (30,4)	18 (54,5)	8 (38,1)	23 (41,1)	0,195
ARM		9 (19,6)	6 (18,2)	6 (28,6)	16 (28,6)	0,572
AB		9 (19,6)	6 (18,2)	5 (23,8)	12 (21,4)	0,959
IECA		12 (26,1)	4 (12,1)	4 (19)	10 (17,9)	0,469
DA		7 (15,2)	4 (12,1)	4 (19)	12 (21,4)	0,689
MVI (g/m^{2,7})		40,6 (20,1)	47,5 (16,5)	45,9 (18,3)	55,1 (18,5)	0,011
FGe (ml/min/1,73 m ²)		64 ± 15,1	67,3 ± 18,8	60 ± 19,7	67,1 ± 18,2	0,328
EUA (mg/g)		5 (10)	6 (23)	22 (139)	13 (56)	<0,001
VOPa 24h (m/s)		10,6 ± 1	10,7 ± 1	10,9 ± 1,1	11,5 ± 1,2	0,082

Los datos están expresados como: media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil)

Abreviaturas: AB: alfabloqueantes; AC: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BB: betabloqueantes; CV: cardiovascular; DA: diuréticos de asa; DT: diuréticos tiazídicos; EUA: excreción urinaria de albúmina; FGe: filtrado glomerular estimado; HBBnc: hipertensión de bata blanca no controlada; HEnc: hipertensión enmascarada no controlada; HTA: hipertensión arterial; HTc: hipertensión controlada; HTnc: hipertensión no controlada; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; P: perímetro; Tto: tratamiento; VOPa: velocidad de la onda de pulso aórtica.

5.4.1.2. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

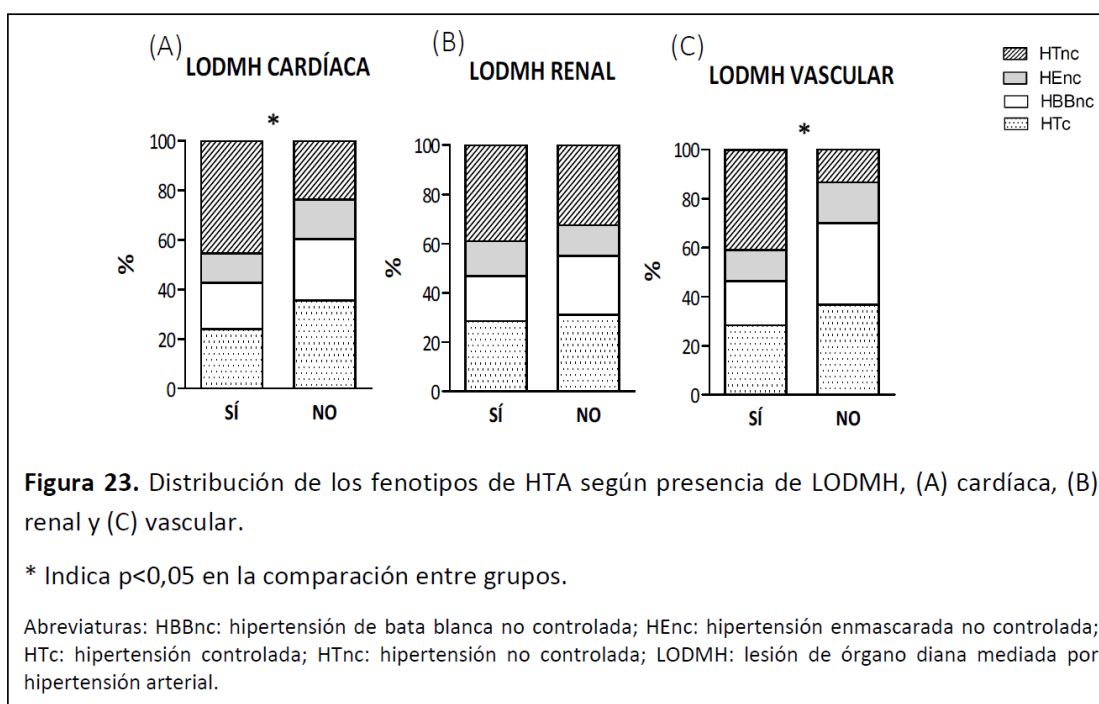
Al analizar la asociación entre los fenotipos de HTA y la presencia o ausencia de LODMH, al igual que en el estudio anterior, se consideró la lesión orgánica definida por sus puntos de corte.

En el análisis de la lesión cardíaca, donde la distribución entre los grupos con y sin lesión fue homogénea, las diferencias más relevantes se observaron en los fenotipos con HTc e HTnc. El fenotipo HTc estuvo presente en 18 pacientes (24,3 %) del grupo con LODMH

cardíaca, frente a 27 pacientes (36 %) en el grupo sin lesión. Por su parte, el fenotipo HTnc se observó en 33 pacientes (51,6 %) con lesión cardíaca, en comparación con 17 pacientes (24 %) sin lesión. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p = 0,048$); sin embargo, tras ajustar por la PA media de 24 horas y la edad en el modelo multivariado, la asociación dejó de ser estadísticamente significativa.

En cuanto a la lesión renal, se analizó tanto de forma global como separada por FGe y EUA, observándose que la distribución de los distintos fenotipos fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas antes ni después del ajuste por los factores de confusión previamente mencionados.

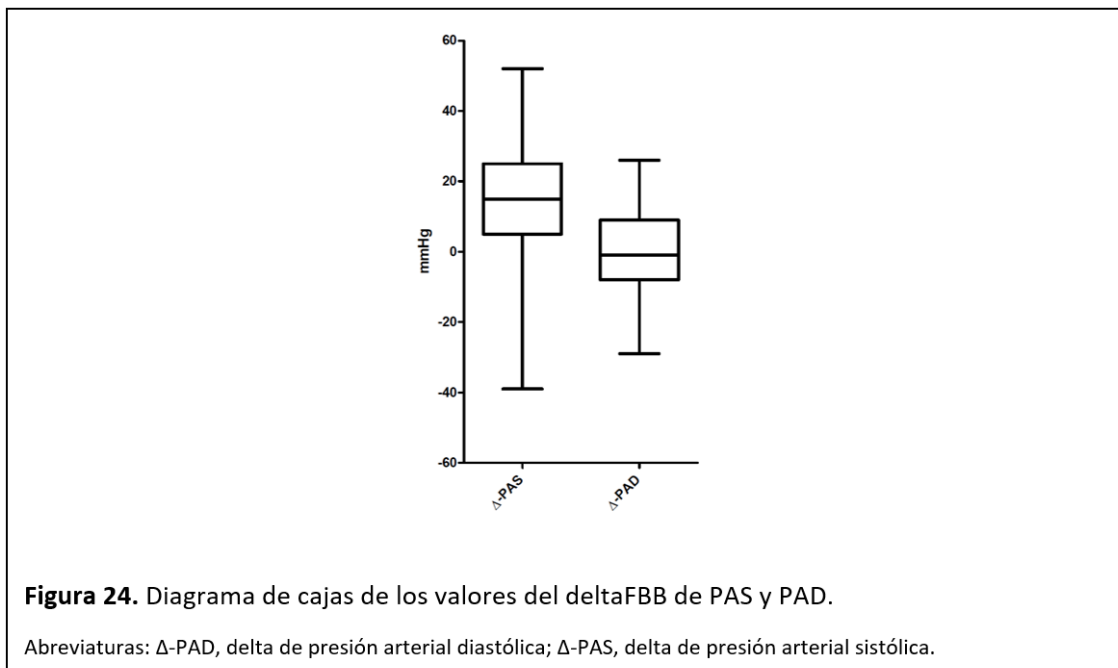
Por último, en relación con la lesión vascular, se observó que el fenotipo HTc fue más frecuente en el grupo sin lesión orgánica (11 pacientes, 36,7 %) en comparación con el grupo con lesión (36 pacientes, 28,3 %). De forma similar, el fenotipo HBBnc también fue más prevalente en el grupo sin lesión (33,3 % vs. 18,3 %). Por el contrario, el fenotipo HTnc predominó en el grupo con LODMH vascular (40,5 % frente a 13,3 %). Estas asociaciones resultaron significativas en el modelo sin ajustar ($p = 0,033$), pero perdieron la significación tras incluir los factores confusores en el modelo ajustado (figura 23).



5.4.2. Análisis del delta de presión arterial clínica-ambulatoria: fenómeno de bata blanca

Con el objetivo de caracterizar la magnitud del FBB, se calculó un valor delta con la diferencia entre los valores de PA obtenidos en consulta y los registrados mediante MAPA de 24h (deltaFBB).

La distribución de los valores del deltaFBB evidenció un mayor incremento de PAS en la medida de PA clínica (mediana de 15 mmHg; RIC 19,7 mmHg) en comparación con la PAD que se mantuvo más estable (mediana 0 mmHg y RIC 15mmHg) ambas con una dispersión amplia (figura 24). Debido a estos resultados, decidimos estudiar la asociación entre el deltaFBB y la LODMH sólo con el valor de PAS y en el periodo de 24h.



5.4.2.1. Relación con las LODMH cardíaca, renal y vascular

Al analizar la relación entre el deltaFBB y las diferentes formas de afectación de órgano diana en variables dicotomizadas, no se observaron asociaciones significativas con la lesión renal, tanto analizada como única variable, así como por su definición por FGe o por EUA. Tampoco hubo diferencias en el análisis con la LODMH vascular, definida por VOPa.

Sin embargo, sí se identificó una relación relevante con la presencia de lesión cardíaca, definida por MVI e indexada por talla, y el aumento de PA en el ámbito clínico. El deltaFBB fue de $17,3 \pm 17,4$ mmHg en el grupo con lesión frente a $11,8 \pm 16,5$ mmHg en el grupo sin lesión ($p = 0,04$) (figura 25). Esta asociación continuó siendo estadísticamente significativa en el análisis multivariado tras ajuste por PAS de 24h y edad (tabla 28). Se objetivó una correlación positiva pero débil entre el deltaFBB y la MVI ($r = 0,07$, $p = 0,352$).

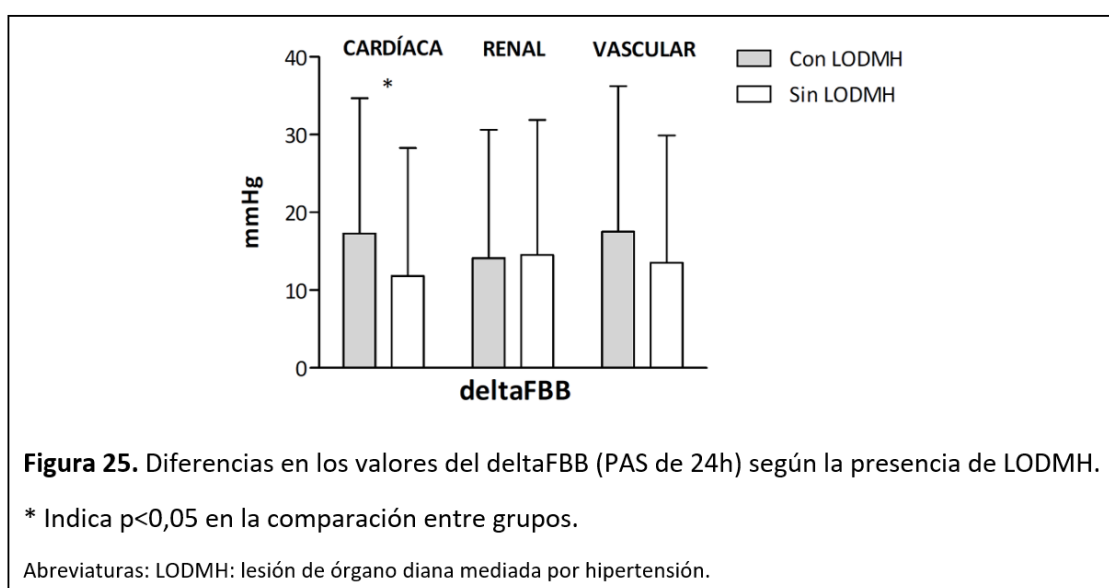


Tabla 28. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS y la LODMH cardíaca, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ¹ (IC 95%)
Delta FBB (+1mmHg)	1,02 (1,00 – 1,04)	1,02 (1,00 – 1,04)

¹Ajustado por edad y PAS 24h

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

5.4.2.2. Determinación del punto de corte del delta de presión para predecir la LODMH cardíaca: curva ROC

Con el objetivo de determinar el umbral del deltaFBB de la PAS de 24h con mayor capacidad discriminativa para predecir la presencia de LODMH cardíaca, se realizó un análisis de la curva ROC. El punto de corte óptimo, definido por la mejor combinación entre sensibilidad y especificidad, se situó en 17,5 mmHg. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,59, alcanzando significación estadística ($p = 0,044$).

Tras ajustar el modelo por las variables confusoras citadas en el modelo anterior, la asociación entre el deltaFBB definido por punto de corte y la presencia de LODMH cardíaca se mantuvo estadísticamente significativa (tabla 29). Lo que sugiere que un FBB de magnitud relevante (≥ 17.5 mmHg) podría constituir un marcador independiente de daño cardíaco subclínico.

Tabla 29. Odds ratios (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y la LODMH cardíaca, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.

Parámetro	OR sin ajustar (IC 95%)	OR ajustado ² (IC 95%)
DeltaFBB ¹	2,06 (1,07 – 3,96)	2,2 (1,12 – 4,32)

¹Categorías: según punto de corte óptimo; ²Ajustado por edad y PAS 24h

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

5.4.2.2.1. Relación con otras variables ecocardiográficas

En base al análisis por curva ROC, se dividió a la muestra en dos grupos, por encima y por debajo del punto de corte óptimo del deltaFBB (17,5 mmHg). Se valoró si había diferencias entre grupos respecto a otras variables ecocardiográficas estudiadas (tabla 30).

El grupo con mayor aumento de PA en el ámbito clínico mostró de manera estadísticamente significativa un mayor volumen de la aurícula izquierda (VolAI) ($40,7 \pm 15,5$ vs. $35,9 \pm 17,7$) así como, una FE más elevada ($65,8 \pm 6,4$ vs. $63,7 \pm 6,2$). Esta asociación fue significativa en el modelo simple pero no tras ajuste en un análisis de regresión lineal, por edad y PA 24h (tabla 31 y 32).

Tabla 30. Diferencias en las variables ecocardiográficas entre pacientes distribuidos según el punto de corte óptimo del deltaFBB.

Parámetro	DeltaFBB <17,5 (N=82)	DeltaFBB ≥17,5 (N=69)	Valor p
GS (mm)	12,1 ± 1,9	12,2 ± 2	0,579
GPP (mm)	10,3 ± 1,5	10,7 ± 4	0,793
DTVI (mm)	45,1 ± 6,6	46,4 ± 7,2	0,146
MVI (g/m^{2,7})	48,6 ± 13,5	51,7 ± 13,9	0,244
FE (%)	63,7 ± 6,2	65,8 ± 6,4	0,018
VolAI (ml/m²)	35,9 ± 17,7	40,7 ± 15,5	0,010

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca; DTVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; GPP: grosor de la pared posterior; GS: grosor del septo; MVI: masa ventricular izquierda; VolAI: volumen de la aurícula izquierda.

Tabla 31. Coeficientes B (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y la FE, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.

Parámetro	B sin ajustar (IC 95%)	B ajustado² (IC 95%)
DeltaFBB¹	1,86 (-0,15 – 3,87)	1,85 (-0,16 – 3,88)

¹Categorías: según punto de corte óptimo; ²Ajustado por edad y PAS 24h

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca

Tabla 32. Coeficiente B (IC 95%) para la asociación entre el deltaFBB de PAS (según punto de corte óptimo) y el VolAI, antes y después del ajuste por edad y PA 24h.

Parámetro	B sin ajustar (IC 95%)	B ajustado² (IC 95%)
DeltaFBB¹	4,72 (-0,91 – 10,3)	4,93 (-0,59 – 10,45)

¹Categorías: según punto de corte óptimo; ²Ajustado por edad y PAS 24h

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca

En cuanto al patrón de remodelado cardíaco, definido por la MVI y el GRP, la HVI concéntrica fue el más frecuente en el grupo con deltaFBB ≥ de 17,5 mmHg (49,3%), mientras que en el grupo con valores < 17,5 mmHg predominó el remodelado

concéntrico (40,3%). Estas diferencias entre grupos no se asociaron de manera estadísticamente significativa (tabla 33).

Tabla 33. Distribución de los patrones de remodelado cardíaco según el deltaFBB por punto de corte óptimo.

Parámetro	Delta PA <17,5 (N=82)	Delta PA ≥17,5 (N=69)	Valor p
Normal n, (%)	15 (18,3)	12 (17,4)	
Concéntrico n, (%)	33 (40,2)	16 (23,2)	
HVI Concéntrica n, (%)	27 (32,9)	34 (49,3)	
HVI Excéntrica n, (%)	7 (8,5)	7 (10,1)	
			0,114

Abreviaturas: DeltaFBB: delta fenómeno de bata blanca; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral hemos analizado, en una cohorte multicéntrica de ancianos hipertensos tratados y en buen estado funcional, la relación entre distintos patrones de VPA (temporal, ortostática y según el entorno de la medición) y la presencia de LODMH cardíaca, renal y vascular. Los principales resultados de nuestro estudio fueron: primero, que un menor descenso nocturno de la PA se asocia con mayor rigidez arterial; segundo, que una mayor caída de PA ortostática se relaciona con afectación renal; por último, que un mayor delta de PA clínica frente a la ambulatoria se vincula con daño cardíaco. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de la variabilidad tensional como marcador de daño orgánico en el anciano hipertenso y aportan nueva evidencia en un grupo de pacientes poco representado en estudios previos.

Características clínicas de la población general

La distribución de la muestra fue equitativa entre hombres y mujeres. Se observó una alta prevalencia de dislipemia, presente en casi el 80% de los participantes, mientras que la DM y los antecedentes de evento CV fueron menos frecuentes, alrededor del 30-35%. La HTA mostró una larga evolución, con una duración media de 20 años, y el tratamiento antihipertensivo más utilizado fueron los antagonistas del calcio. Aunque el análisis detallado por familias farmacológicas no formaba parte de los objetivos preespecificados del estudio, este patrón terapéutico es coherente con el perfil hemodinámico del anciano, en el que la hipertensión sistólica y la rigidez arterial son predominantes, así como por ser fármacos de primera línea en la práctica habitual (138).

En el análisis global de la LODMH, únicamente 12 pacientes (8%) no presentaron ningún tipo de afectación orgánica. Este hallazgo puede explicarse tanto por la elevada edad de la muestra (media de 75 años) como por la alta prevalencia de LODMH vascular, definida mediante VOPa, que estuvo presente en el 81% de los participantes. La afectación cardíaca y renal, en cambio, mostró una distribución más equilibrada. Aunque la alta prevalencia de rigidez vascular es esperable en nuestra población, se debe hacer una mención a la forma con que se ha realizado esta medición. Como hemos comentado los métodos oscilométricos con manguito braquial y los índices derivados de la MAPA para

estimar la VOPa han demostrado ser equiparables a otras medidas consideradas gold standard, sin embargo, el uso de estos dispositivos puede sobrestimar esta lesión, especialmente en población anciana. No obstante, no se ha descrito que este sesgo tenga una repercusión clínica relevante, incluso en los grupos de mayor riesgo CV (60). También se consideró tomar un punto de corte definitorio de LODMH vascular mayor de 10 m/s, buscando un mayor poder discriminativo en esta población de edad avanzada. Sin embargo, se descartó esta opción al tratarse de un punto de corte no respaldado por evidencia científica sólida, lo que podría considerarse arbitrario desde el punto de vista metodológico.

La elevada prevalencia de LODMH global impidió clasificar la muestra según su presencia o ausencia, por lo que se analizaron las distintas LODMH de forma individual.

VPA temporal: descenso nocturno de PA y LODMH vascular

En este primer apartado se evaluaron los estimadores de VPA a corto plazo obtenidos mediante la MAPA de 24h. Se observó una asociación entre la LODMH vascular, definida por la VOPa, y el descenso nocturno de la PA en la cohorte de ancianos hipertensos autónomos. Esta relación se confirmó tanto al analizar el cociente noche/día en relación con la LODMH como al considerar la VOPa como marcador cuantitativo. Además, al estudiar el patrón de dipping según la presencia de LODMH vascular, los individuos con menor descenso nocturno de PA presentaron una mayor rigidez arterial. Las medidas derivadas de la PA central o aórtica se analizaron con la LODMH únicamente en este bloque.

La atenuación del descenso nocturno de la PA constituye una de las características típicas de la HTA en el anciano (9). La clasificación de la caída nocturna respecto a la diurna utilizando el punto de corte del 10% se ha empleado, entre otras cosas, para evaluar el valor pronóstico CV asociado a cada patrón circadiano, siendo peor en los pacientes con menor descenso. No obstante, algunos autores consideran arbitrario este umbral y proponen evaluar el descenso como una variable continua (71,139). El valor pronóstico CV se ha demostrado tanto de manera cuantitativa como cualitativa. En este sentido, Fagard et al (25). realizaron un metaanálisis con 3468 pacientes de cuatro

estudios prospectivos europeos (edad media 61 ± 13 años, más de la mitad en tratamiento antihipertensivo), evidenciando que los cocientes noche/día como variable continua predijeron mortalidad por todas las causas tras ajustar por PA de 24h, con resultados más consistentes para la PAS. De forma similar, un estudio prospectivo en 1191 ancianos tratados mostró que los patrones dipper reducido y dipper inverso se asociaron a mayor riesgo CV, en una cohorte más comparable a la nuestra por sus características basales (140). En nuestro análisis, los cocientes de PA noche/día como variable continua no se asociaron con la LODMH cardíaca. En el subgrupo con LODMH renal únicamente se encontró una relación significativa en el cociente noche/día de la FC que fue mayor en el grupo con lesión orgánica, lo que podría reflejar una mayor actividad simpática nocturna, siendo mayores también los cocientes de PA, aunque sin alcanzar significación estadística. Por el contrario, en la LODMH vascular los cocientes de PA braquiales y aórticos, así como el de la FC, fueron significativamente más altos en el grupo con afectación orgánica, incluso tras el ajuste por PA de 24h. El análisis de la LODMH vascular como variable continua evidenció además una correlación lineal positiva entre la VOPa y los cocientes de PAS y PAD (periféricos y centrales), así como con la FC, asociación que se mantuvo en el análisis multivariable. Esta relación entre VOP y el aumento de PA y FC nocturna ha sido descrita previamente, proponiéndose la VOP como predictor independiente de la caída nocturna de PAS (141).

Como ya se comentó previamente, la clasificación de los patrones circadianos usando PAS o PAD puede diferir y no existe consenso sobre cuál es la medida más adecuada. En nuestro estudio utilizamos como referencia los cocientes noche/día de PAS, dado que la VPA sistólica es más marcada en pacientes ancianos y presenta una correlación más estrecha con el riesgo CV. Este mismo criterio ha sido adoptado en otros trabajos en población anciana (92). Los patrones circadianos clásicamente asociados a peor pronóstico CV fueron los más frecuentes en nuestra muestra: el dipper reducido representó el 45,5% y el dipper inverso el 25,6%, de modo que el 71,2% de los pacientes (111 individuos) presentó un patrón *nondipping* nocturno. En referencia a las características clínicas, en comparación con los dippers y dippers extremo, este grupo mostró un perfil CV más desfavorable incluyendo más frecuencia de dislipemia y antecedentes CV previos, y mayor edad. Respecto al tratamiento antihipertensivo, los

pacientes con mayor descenso nocturno de PA recibieron con más frecuencia ARM, lo que podría deberse a que estos fármacos favorecen el control de la PA nocturna y mejoran el perfil CV, como sugieren revisiones que proponen su inclusión en la estrategia terapéutica para prevenir el daño cardíaco asociado a HTA nocturna en contexto de hiperaldosteronismo (142).

En contraste con nuestros resultados, Palatini et al. (92) observaron un mayor riesgo CV en pacientes con patrón dipper extremo, especialmente en octogenarios, con un riesgo comparable al de los patrones dipper reducido y dipper inverso. Este hallazgo se vinculó a una PA nocturna muy baja y a un posible compromiso de la perfusión orgánica en sujetos con comorbilidades. La ausencia de asociación entre el patrón dipper extremo y desenlaces adversos en nuestro trabajo puede explicarse por su baja representación en la muestra (3,2%) y por diferencias clínicas basales con los otros trabajos, especialmente el hecho de que en nuestro caso los pacientes estaban en tratamiento. En este sentido, un metaanálisis de Salles et al. con más de 15.000 pacientes de 10 estudios mostró que el patrón dipper extremo se asociaba a un mayor riesgo CV únicamente en sujetos tratados, pero no en los que no recibían tratamiento antihipertensivo (143).

En cuanto a las medias de PA braquiales y aórticas, la PAS braquial de 24h fue significativamente mayor en el grupo con descenso nocturno $<10\%$ respecto al de descenso $\geq 10\%$, aunque esta diferencia no se observó en la PAS aórtica, probablemente debido a que el dipping es más pronunciado en la PA periférica que en la central (144).

La evaluación cualitativa de los patrones circadianos y la LODMH también mostró asociación con la afectación vascular: el patrón *nondipping* se relacionó con mayor rigidez arterial. Entre los pacientes con descenso $<10\%$, el 77% (97 pacientes) cumplió criterios de LODMH frente al 46,7% (14 pacientes) en el grupo sin LODMH, tras ajustar por PA de 24h. Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura. En hipertensos no tratados, Jerrard-Dunne et al. observaron que los dippers extremo y dippers inverso presentaban los valores más altos de VOPcf; sin embargo, tras el ajuste multivariable incluyendo PA media y edad, solo el patrón dipper inverso mantuvo asociación independiente con la rigidez arterial (71). En esta misma línea, una cohorte de 213 hipertensos tratados, la VOPcf fue superior en los dippers extremo frente a los dippers,

con una correlación inversa entre el índice de viabilidad subendocárdica y la VOPcf, principal objetivo del estudio (145). También se ha descrito la relación entre la rigidez arterial medida por GIMC con los índices de VPA global, así como con patrones específicos (146,147). De forma concordante con nuestros resultados, Shintani et al. hallaron una asociación entre el descenso de PAS nocturna y el GIMC, con valores más altos por ecocardiografía y mayor presencia de placas en los patrones con descenso <10% respecto a los dippers (148).

En nuestro trabajo no se evidenció asociación entre la LODMH y otros índices de VPA global (DE, CfV, DEP, VRP), tampoco tras el ajuste por PA de 24h. La relación con el patrón circadiano de PA, pero no con los índices globales, podría deberse a varias razones: 1) el patrón circadiano refleja más directamente la integridad de los mecanismos autonómicos y vasculares que regulan la PA durante el sueño, especialmente relevantes en ancianos; 2) la PA nocturna es más estable y representa mejor la PA basal, mostrando mayor valor pronóstico que la diurna; 3) los patrones dipping normal y *nondipping* son más reproducibles y menos influenciados por factores externos como la actividad física; 4) los índices globales de VPA capturan la dispersión de la PA en intervalos cortos, lo que no siempre refleja alteraciones circadianas; 5) los índices globales pueden verse afectados por datos incompletos o artefactuados, como ocurre con la VRP; y 6) las diferencias entre grupos en los índices de VPA globales podrían existir pero ser de menor magnitud, no detectables en una muestra de tamaño limitado.

No es posible en nuestro estudio establecer si la relación entre el menor descenso nocturno de PA y la mayor rigidez arterial responde a un fenómeno causal o consecuente. Ambas condiciones comparten factores de riesgo como la edad, la hiperactividad simpática o la inflamación que afecta a la función endotelial (25,149). Como ya se mencionó, la PA nocturna es un mejor predictor de riesgo CV que la diurna (25). Así, la asociación puede interpretarse de manera bidireccional: por un lado, cifras elevadas de PA nocturna podrían justificar mayor rigidez arterial como manifestación de LODMH; por otro, la propia rigidez arterial podría favorecer un menor descenso nocturno y un incremento de la FC durante el sueño, debido a la pérdida de distensibilidad vascular (71,150). Además, el mejor pronóstico CV en nuestra muestra

que hemos atribuido al tratamiento antihipertensivo puede deberse al mejor control de fenómenos como el morning surge o la rigidez arterial.

Este estudio debe interpretarse considerando sus limitaciones. En primer lugar, la distribución asimétrica de la edad entre grupos impidió realizar una estimación estable de su efecto, por lo que se excluyó del análisis multivariable. En segundo lugar, los patrones circadianos se definieron a partir de una única MAPA, lo que reduce la reproducibilidad del análisis, dada la variabilidad descrita en el descenso nocturno. Finalmente, no se analizó la relación entre la LODMH y el morning surge, que ha mostrado un valor pronóstico independiente del patrón nocturno de PA (140).

VPA postural: descenso de PA ortostática y LODMH renal

En el segundo estudio se observó que una reducción ortostática más pronunciada de la PA se asocia con daño renal, reflejado en un deterioro del FGe y un aumento de la EUA. Sin embargo, en nuestra población este descenso ortostático no mostró relación con la LODMH cardíaca ni vascular. De igual manera, la HO definida de forma convencional no se asoció de manera significativa con LODMH, incluido el deterioro renal.

La prevalencia de HO en ancianos varía en función de la edad, la comorbilidad y el uso de determinados fármacos (105,106). En nuestra cohorte, formada por pacientes hipertensos con buen estado funcional, el 21% presentó HO, con mayor frecuencia entre aquellos con antecedentes de eventos CV, dislipemia y tratamiento con bloqueadores alfa, en concordancia con lo descrito previamente (151). Por el contrario, los ARAI fueron más utilizados en el grupo sin HO, podemos especular que por el efecto neutro o incluso protector de estos fármacos frente a este fenómeno (119). La edad fue similar en ambos grupos. Como era esperable, los pacientes con HO mostraron cifras más elevadas de PAS central y periférica, sin diferencias significativas en la PA clínica, probablemente por un EBB. Cabe destacar que todos los pacientes con HO presentaban algún grado de LODMH, y solo el 27% tenía afectación de un único órgano.

La definición de HO presenta una notable heterogeneidad en cuanto al momento de la bipedestación y al número de mediciones, según las distintas guías (104,152). La mayoría de estudios emplea la definición clásica (descenso ≥ 20 mmHg en PAS o ≥ 10

mmHg en PAD dentro de los 3 minutos tras ponerse de pie, después de al menos 5 minutos en decúbito). Por otro lado, otros autores han propuesto analizar la PA ortostática como una variable continua (153), e incluso se ha introducido el concepto de “estrés hipotensivo ortostático” para descensos de PA que no cumplen criterios de HO pero que también se han relacionado con LODMH (154). En nuestro trabajo, la distribución basada en la definición clásica resultó asimétrica y poco informativa para el análisis, por lo que optamos por considerar los cambios de PA como una variable continua. El uso de la mediana como punto de corte (cerca de 0 mmHg para PAS y PAD) permitió una clasificación más homogénea, mejoró la potencia estadística y facilitó la interpretación al diferenciar de manera clara entre pacientes con descenso positivo y negativo de PA ortostática.

Nuestros resultados indican que los ancianos hipertensos en buen estado funcional que presentan un descenso ortostático más pronunciado de la PA tienen con mayor frecuencia daño renal como LODMH. Esta asociación fue independiente de la PA clínica, la edad y el tratamiento con alfa-bloqueantes. Es poco probable que la fragilidad actúe como un factor de confusión significativo, ya que los criterios de inclusión incluyeron una valoración funcional y cognitiva mediante índice de Barthel y test de Pfeiffer. Nuestros hallazgos coinciden con otros estudios transversales que relacionaron la HO con FGe reducido (155). Aunque la naturaleza transversal del estudio impide establecer causalidad, la evidencia prospectiva en población de mediana edad ha mostrado que la HO puede precedir al desarrollo de enfermedad renal crónica (154,156,157). En nuestra cohorte, la definición convencional de HO no se asoció con deterioro renal, probablemente debido al bajo número de pacientes que cumplían criterios para ese diagnóstico.

Hasta donde sabemos, sólo un estudio observacional ha evaluado de forma diferenciada el impacto de los cambios ortostáticos de PAS y PAD sobre la LODMH renal, definida tanto por FGe como por proteinuria (154). En él se encontró asociación entre el descenso de PA y el deterioro renal estimado por FGe, pero no con la proteinuria, medida cualitativamente mediante tira reactiva. En contraste, en nuestro trabajo la EUA se determinó de forma cuantitativa mediante la relación albúmina/creatinina urinaria, a partir del promedio de dos muestras separadas, lo que aporta mayor sensibilidad y

especificidad. En línea con estos hallazgos, nosotros encontramos una asociación entre el descenso de PAD y la EUA cuando esta se analizó como variable dicotómica, pero no con PAS. Podemos especular que este hallazgo se deba a que la albuminuria refleja el daño endotelial y la disfunción microvascular, fenómenos más vinculados a la PAD, dependiente del tono vasomotor periférico (106). Por último, el tamaño limitado de la muestra restringió la potencia estadística para analizar la EUA como variable continua, dada su distribución asimétrica y elevada dispersión.

Respecto a otros órganos diana, aunque los pacientes con HO presentaron una mayor prevalencia de eventos CV previos, no se encontraron asociaciones significativas ni con la LODMH cardíaca, ni con la vascular.

Los mecanismos que podrían explicar la asociación entre la reducción ortostática de PA y el daño renal son diversos: 1) la hipoperfusión renal secundaria a una caída del flujo sanguíneo, con déficit de oxígeno y nutrientes; 2) la activación del SRAA y otras vías vasoactivas, favoreciendo inflamación y fibrosis; y 3) la disfunción autonómica, que altera la regulación simpática de la microcirculación renal (107,158). Alternativamente, el propio daño renal podría contribuir a cambios ortostáticos de PA a través de alteraciones en el sistema nervioso simpático.

Las limitaciones más relevantes en este segundo estudio son: la falta de análisis de los mecanismos neuroendocrinos implicados en la homeostasis ortostática y su papel en la LODMH y la medida de la PA ortostática únicamente en consulta y no en domicilio. Esta última pudo infraestimar la presencia de HO en el contexto matutino o postprandial, que sí pueden detectarse mediante AMPA o MAPA.

VPA por el entorno de medición: FBB y LODMH cardíaca

En el análisis de la VPA según el entorno de la medición observamos que un mayor deltaFBB se asoció con una mayor presencia de LODMH cardíaca, definida por HVI.

Al dividir la muestra según el punto de corte óptimo para predecir HVI, la relación entre deltaFBB y afectación cardíaca se hizo más evidente, aunque la capacidad discriminativa

fue limitada. En cambio, no se halló asociación estadísticamente significativa entre la HBBnc y la LODMH.

En nuestra cohorte, el fenotipo de HTA más frecuente fue la HTnc, seguido de la HBBnc, presente en 33 pacientes (21%), una prevalencia similar a la descrita en otras series (31). La HBB se definió a partir de la comparación entre la PA clínica y la de PA de 24h obtenida por MAPA. En nuestro trabajo, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros clínicos entre los cuatro fenotipos. No obstante, el grupo con HEnc mostró mayor carga de factores de riesgo CV, como tabaquismo, DM, antecedentes de evento CV previo, así como un incremento de la EUA, esta última con significación estadística. La HE se ha vinculado a una mayor mortalidad que la HTS en algunos estudios, posiblemente por un diagnóstico más tardío (16). En cuanto a la MVI, los valores más elevados se observaron en la HTnc, seguidos de la HBBnc, con resultados muy próximos a los de la HEnc y significativamente superiores a los de la HTc.

Al analizar la asociación con la presencia o ausencia de LODMH, no se observaron diferencias significativas tras el ajuste multivariado. Sin embargo, en los subgrupos de LODMH cardíaca y vascular los fenotipos considerados más benignos (HTc y HBBnc) fueron más frecuentes en los pacientes sin LODMH, mientras que la HTnc predominó en los grupos con LODMH. En el análisis simple esta asociación alcanzó significación, aunque desapareció tras el ajuste por covariables.

La literatura apoya la relación entre HBB y LODMH cardíaca definida por MVI, como mostró el estudio PAMELA en pacientes no tratados. Este estudió a pesar de no tener un tamaño muestral tan grande como otros, presentó aspectos metodológicos relevantes a la hora del estudio de la HBB, como registros de PA en consulta, ambulatorios y domiciliarios con mediciones estandarizadas y puntos de corte más estrictos para la PA de 24h (123). En esa misma cohorte, los pacientes con HBB sin LODMH al inicio presentaron un mayor riesgo de desarrollar HVI, deterioro del FGe y mortalidad a 10 años, en comparación con los NT, aunque con menor riesgo que los HTS (41). En ancianos tratados, sin embargo, dos metaanálisis concluyeron que la HBB se asociaba con mayor riesgo CV en no tratados y en poblaciones mixtas, pero no en aquellos con HBBnc, cuyos desenlaces fueron comparables a los NT tratados (HTc) (130,133). Esto podría explicar la ausencia de asociación en nuestra muestra entre

HBBnc y LODMH, reflejando el mejor pronóstico de los pacientes bajo tratamiento antihipertensivo.

El deltaFBB se calculó como medida indirecta del FBB incluyendo la PA de 24h de la MAPA. Además de por el valor pronóstico de la PA de 24h, se ha descrito también la PA diurna para el cálculo del FBB como un mal indicador de PA basal, teniendo en cuenta la influencia de otros factores en el periodo diurno (159). En la distribución de los valores según el deltaFBB, la PAS mostró un aumento más consistente en el ámbito clínico que la PAD, que se mantuvo en general estable, con una mediana de 0. Ambas medidas tenían gran dispersión individual, con mayor variabilidad en la PAS, concordante con la población anciana. La presencia de valores negativos no se interpretó como indicativa de un peor pronóstico, ni como equivalente al fenotipo de HE, ya que este requiere de umbrales específicos de PA para el diagnóstico. A partir de estos hallazgos, se decidió centrar los análisis posteriores exclusivamente en el deltaFBB de la PAS, al considerarse más representativo del FBB en nuestra cohorte. Los resultados muestran que un mayor deltaFBB no es un fenómeno benigno: los individuos con LODMH cardíaca presentaron valores más elevados, confirmados en la regresión múltiple, aunque la asociación fue débil (OR: 1,02; IC95%: 1,00–1,04; $p = 0,04$). El análisis ROC identificó un punto de corte óptimo de 17,5 mmHg, con el que los sujetos por encima del umbral tuvieron más del doble de riesgo de LODMH cardíaca respecto a los que estaban por debajo (OR: 2,20; IC95%: 1,12–4,32; $p = 0,03$), tras ajuste por edad y PA 24h. No obstante, el AUC fue de 0,59, lo que indica una capacidad predictiva limitada. Este umbral es similar a los valores de EBB considerados clínicamente significativos (≥ 20 mmHg en PAS y ≥ 10 mmHg en PAD) (23).

En el análisis de otros parámetros ecocardiográficos, el grupo con mayor deltaFBB mostró más MVI, FE y volumen de aurícula izquierda, los dos últimos con significación en el análisis simple, aunque la asociación se perdió en el modelo lineal tras el ajuste por edad y PA 24h. La HVI concéntrica fue el patrón de remodelado más frecuente en este grupo. Estos hallazgos son coherentes con la fisiopatología de la HTA: el aumento del volumen auricular y la alteración geométrica ventricular son marcadores precoces de disfunción diastólica y de elevación crónica de las presiones de llenado, que preceden a la afectación sistólica (160). El hecho de que la FE fuera más elevada en el grupo con

deltaFBB mayor podría reflejar un estado de miocardio hiperdinámico en fases iniciales de adaptación hemodinámica, mediado en parte por una mayor activación simpática (161).

La literatura ofrece resultados contradictorios sobre el FBB y el EBB como predictores de LODMH. Algunos autores sostienen que ambos fenómenos difieren en definición, mecanismos y relevancia clínica, y que el deltaFBB por sí solo no es un buen indicador de riesgo CV, ya que no discrimina entre HBB verdadera y HTS bien controlada en domicilio gracias al tratamiento antihipertensivo, pero no en la clínica (162). En esta línea, se ha descrito que el FBB se relaciona con la severidad de la HTA, pero no con la HVI (163), y que su reducción no siempre se traduce en regresión de LODMH cardíaca (164). Sin embargo, otros estudios han encontrado asociaciones consistentes: en una cohorte alemana de 1677 sujetos con metodología similar a nuestro diseño, tanto la HBB como el deltaFBB de PAS se relacionaron con mayor MVI y prevalencia de HVI, además de un patrón de remodelado concéntrico y función sistólica aumentada (165). También se ha reportado correlación positiva entre FBB y LODMH vascular evaluada por VOP braquial-tobillo (166).

La fisiopatología que conecta el aumento de PA clínica con el daño cardíaco incluye los incrementos transitorios de la poscarga, capaces de activar genes de crecimiento y síntesis proteica miocárdica (167). De este modo, es plausible que picos intermitentes de PA, inducidos por respuestas exageradas al estrés, podrían estimular los mecanismos de crecimiento cardíaco y, en consecuencia, favorezcan la aparición de HVI. Este mismo razonamiento es aplicable al FBB. En nuestra cohorte, incluso tras ajustar por PA de 24h, el deltaFBB se asoció con LODMH, lo que sugiere que factores adicionales, neurohumorales, emocionales, inflamatorios o vasculares, participan en su fisiopatología. Esto podría explicar también la falta de asociación con la HBBnc, considerando que representan mecanismos diferentes en nuestro estudio.

Finalmente, las limitaciones principales de este bloque fueron: tomar como referencia para el diagnóstico únicamente la PA de 24h, sin tener en cuenta el periodo diurno, nocturno o la AMPA, lo que puede reducir la reproducibilidad o clasificar erróneamente el fenotipo (168); el deltaFBB por sí solo mostró un valor discriminativo limitado, aunque podría tener mayor utilidad cuando se integra con otros factores clínicos.

A nivel global en todo el estudio las limitaciones más relevantes fueron las relacionadas con el diseño del estudio. Por un lado, su naturaleza transversal no nos permitió establecer causalidad ni valor pronóstico en los resultados obtenidos, únicamente asociaciones. Por otro lado, el tamaño muestral inicial previsto de 183 individuos no se pudo alcanzar, esto redujo la potencia estadística en los análisis, especialmente en aquellos con subgrupos con menos individuos. Además, el tamaño relativamente pequeño de la muestra podría limitar también la generalización de los resultados.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

En nuestra muestra de ancianos funcionalmente autónomos, hipertensos y tratados, podemos concluir que:

1) Aquellos individuos con un descenso atenuado de PA nocturna, medido por el cociente noche/día, han presentado mayor LODMH vascular, independientemente de la PA basal en periodo de 24h. También aquellos pacientes con un patrón dipping < 10% han presentado mayor rigidez arterial respecto a aquellos con patrón dipping >10%. La LODMH vascular se ha estudiado tanto de manera cualitativa con punto de corte de VOPa > 10 m/s como de manera cuantitativa al considerar VOPa como variable continua, demostrándose la asociación con ambas. No se ha encontrado relación con la LODMH cardíaca ni renal en ninguno de los análisis.

2) No hemos encontrado asociación entre los indicadores de variabilidad ultracircadiana medidos por MAPA de 24 horas (DE, CfV, DEP, VRP) y la LODMH cardíaca, renal y vascular.

3) La HO no se ha asociado a LODMH cardíaca, renal ni vascular, probablemente en contexto de una baja prevalencia en la muestra estudiada (21%).

4) Aquellos individuos con mayor descenso de PA clínica con el ortostatismo han presentado mayor LODMH renal en comparación con aquellos sin tal descenso, independientemente de la edad y PA basal clínica. La LODMH renal se ha estudiado tanto de manera cualitativa con punto de corte de FGe < 60 ml/min/1,73 m² y EUA ≥ 30 mg/g, como de manera cuantitativa al considerar el FGe y la EUA como variables continuas, demostrándose la asociación con ambas. No se ha encontrado relación con la LODMH cardíaca ni vascular en ninguno de los análisis.

5) La HBBnc no se ha asociado a LODMH cardíaca, renal ni vascular, probablemente en contexto de una baja prevalencia en la muestra estudiada (21%) y al hecho de un potencial mejor pronóstico CV al estar bajo tratamiento antihipertensivo.

6) Aquellos individuos con un mayor aumento de PA en el ámbito clínico respecto al ambulatorio medido por MAPA de 24h, han presentado mayor LODMH cardíaca definida

por HVI (MVI > 50 g/m^{2,7} en hombres o >47 g/m^{2,7} en mujeres) en comparación con aquellos sin tal aumento, independientemente de la edad y PA basal de 24h. Sin embargo, en los modelos ajustados la capacidad predictiva del deltaFBB ha sido limitada. No se ha encontrado relación con la LODMH renal ni vascular en ninguno de los análisis.

LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

Esta tesis doctoral se enmarca en un proyecto multicéntrico desarrollado en cuatro Unidades de Hipertensión Arterial de hospitales del área metropolitana de Barcelona, cuyo objetivo es evaluar la asociación entre la VPA y la presencia de daño orgánico. En relación con la VPA temporal, además de los indicadores a corto plazo analizados en esta tesis, está previsto el estudio de la VPA a medio plazo mediante estimadores obtenidos a partir de la AMPA. Estos datos ya han sido recogidos y se encuentran en fase de análisis, con el fin de complementar los resultados obtenidos. Por lo tanto, esta es la línea de trabajo futuro más inmediata. La evaluación de la VPA a largo plazo, en concreto de la VVV, constituiría un ámbito de investigación de especial interés en la población anciana y un complemento a los análisis de VPA a corto y medio plazo ya planteados.

Desde el punto de vista del diseño, resultaría conveniente plantear futuros estudios prospectivos que permitan confirmar el valor de la VPA como predictor LODMH y de su evolución hacia enfermedad CV o renal a largo plazo. En este sentido, un diseño longitudinal facilitaría además el uso complementario de AMPA y MAPA, particularmente en entidades con baja reproducibilidad como el FBB. Del mismo modo, la inclusión de una cohorte más amplia aportaría mayor potencia estadística y contribuiría a reforzar la validez externa de los hallazgos.

En el ámbito de la intervención terapéutica, una línea de investigación relevante sería analizar el impacto de las diferentes familias de fármacos antihipertensivos sobre la VPA y su asociación con la LODMH. Este aspecto cobra especial importancia en la alteración de los patrones circadianos, evaluando, por ejemplo, si los fármacos de acción corta influyen en el morning surge, o si los de acción prolongada resultan más eficaces en el control de la HTA nocturna y por lo tanto del incremento matutino. De igual manera, sería de interés determinar si la restauración de estos patrones circadianos, así como la atenuación del FBB o del descenso ortostático de la PA con el tratamiento antihipertensivo, repercute favorablemente en la reducción de eventos CV y en la mortalidad. Además de las estrategias farmacológicas, valorar el papel de las medidas no farmacológicas a largo plazo sobre los aspectos previamente citados es fundamental.

Por último, un aspecto también a explorar es la integración de variables de VPA en algoritmos predictivos de riesgo CV, en combinación con otros parámetros clínicos y analíticos. Esta herramienta podría facilitar la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en población frágil donde la evidencia científica es todavía limitada.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jul;55(7):1056–65.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation.* 2015 Jan 27;131(4).
3. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. Numerical values and impact of hypertension in Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2024 Sep;77(9):767–78.
4. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1045–60.
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2023 Dec;41(12):1874–2071.
6. Fernández-Llama P, Ayasreh N, Calero F. Hipertensión del anciano: qué debemos conocer [Hypertension in the elderly: What we need to know]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2021 Apr-Jun;38(2):91-98.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Sep 25;27(21):2588–605.
8. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2003 Jun 10;107(22):2864–9.
9. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper *. *J Hypertens.* 2023 Apr 1;41(4):527–44.
10. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, Frimat L, Gautier S, Weryha G, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality. *J Hypertens.* 2014 Aug;32(8):1562–71.
11. Fernández-Llama P, Calero F. ¿Cómo influye el consumo de sal en la presión arterial? Mecanismos etiopatogénicos asociados. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018 Jul;35(3):130–5.
12. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Position statement on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) by the

- Spanish Society of Hypertension (2019). *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019 Oct 1;36(4):199–212.
13. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al. Home blood pressure monitoring: Methodology, clinical relevance and practical application: A 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021 Sep 1;39(9):1742–67.
 14. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012 Mar;30(3):449-56.
 15. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006 May;47(5):846–53.
 16. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *The Lancet.* 2023 Jun 17;401(10393):2041–50.
 17. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation.* 2003 Mar 18;107(10):1401–6.
 18. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016 Jan 1;67(1):183–90.
 19. de la Sierra A, Pareja J, Yun S, Acosta E, Aiello F, Oliveras A, et al. Central blood pressure variability is increased in hypertensive patients with target organ damage. *J Clin Hypertens.* 2018 Feb 1;20(2):266–72.
 20. Li W feng, Huang Y qing, Feng Y qing. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019 Jul 1;33(7):531–41.
 21. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* 2022 May 1;79(5):1101–11.
 22. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Jul;19(7):713-721.
 23. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731–68.

24. De La Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, De La Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: Which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014 May 1;27(5):680–7.
25. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):55–61.
26. de la Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, Parati G, de la Cruz JJ, Gorostidi M, et al. Short-Term and Long-Term Reproducibility of Hypertension Phenotypes Obtained by Office and Ambulatory Blood Pressure Measurements. *J Clin Hypertens*. 2016 Sep 1;18(9):927–33.
27. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
28. Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A, De La Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3304–12.
29. De La Sierra A, Banegas JR, Vinyoles E, Segura J, Gorostidi M, De La Cruz JJ, et al. Prevalence of masked hypertension in untreated and treated patients with office blood pressure below 130/80 mm Hg. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24):2651–2653.
30. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1715–25.
31. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, De La Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res*. 2015 Jan;38(1):1–7.
32. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):593–9.
33. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 30;385(14):1268–79.
34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension:10-Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):922–944.
35. Brunström M, Carlberg B, Kjeldsen SE. Effect of antihypertensive treatment in isolated systolic hypertension (ISH)—systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Press*. 2023;32(1).

36. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, et al. Effects of Low Blood Pressure in Cognitively Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr 1;175(4):578.
37. Ogliari G, Sabayan B, Mari D, Rossi PD, Lucchi TA, De Craen AJM, et al. Age- and functional status-dependent association between blood pressure and cognition: The Milan geriatrics 75+ cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Sep 1;63(9):1741–8.
38. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Rosei EA, Cherubini A, et al. An expert opinion from the european society of hypertension-european union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension.* 2016 May;67(5):820-5.
39. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Oct;21(14):1713-1723.
40. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, De Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2017 Sep 1;35(9):1727–41.
41. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dell’Oro R, Seravalle G, Grassi G. White-Coat Hypertension without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. *Hypertension.* 2022 May 1;79(5):1057–66.
42. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998 Feb 25;279(8):585-92.
43. Modin D, Biering-Sørensen SR, Mogelvang R, Landler N, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic Value of Echocardiography in Hypertensive Versus Nonhypertensive Participants From the General Population. *Hypertension.* 2018 Apr;71(4):742–51.
44. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine.* 1990 May 31;322(22):1561–6.
45. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577–605.

46. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left Ventricular Concentric Geometry during Treatment Adversely Affects Cardiovascular Prognosis in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2004 Apr;43(4):731–8.
47. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2350–6.
48. Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD, et al. Aki!now initiative: Recommendations for awareness, recognition, and management of aki. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1838-1847.
49. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):S117–314.
50. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LMH, et al. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Jul 1;10(7):1154–61.
51. Gerstein HC. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4):421.
52. Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, Böhm M, Mancia G, Weber MA, et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia*. 2014 Jul 19;57(10):2019–29.
53. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Dec;20(12):1739-1744.
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1925–38.
55. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):830–5.
56. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8.
57. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1045–52.

58. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Jan 1;73(1):43–52.
59. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity. *Blood Press Monit*. 2013 Jun;18(3):173–6.
60. Del Giorno R, Troiani C, Gabutti S, Stefanelli K, Gabutti L. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: a population-based study. *Ann Med*. 2021 Jan 1;53(1):1–16.
61. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension*. 2022 Mar;79(3):479-490.
62. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, Coca A, Chicherio C, Frisoni GB, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: Why and how—a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens*. 2021 Jan 1;39(1):90–100.
63. Watfa G, Benetos A, Kearney-Schwartz A, Labat C, Gautier S, Hanon O, et al. Do Arterial Hemodynamic Parameters Predict Cognitive Decline Over a Period of 2 Years in Individuals Older Than 80 Years Living in Nursing Homes? The PARTAGE Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Jul 1;16(7):598–602.
64. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5).
65. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*. 1966 Jan 31;195(5):335–8.
66. De La Sierra A. Blood pressure variability. Impact on antihypertensive treatment. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2025 Jul;42(3):204–10.
67. Kulkarni S, Parati G, Bangalore S, Bilo G, Kim BJ, Kario K, et al. Blood pressure variability: a review. *J Hypertens*. 2025 Jun;43(6):929–38.
68. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am J Hypertens*. 2014 Jan;27(1):46–55.
69. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for

- clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1235-1243.
70. Boubouchairopoulou N, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Stergiou GS. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison, agreement, and determinants. *Hypertension Research*. 2021 Dec 1;44(12):1617–24.
 71. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1233-9.
 72. Messerli FH, Hofstetter L, Rimoldi SF, Rexhaj E, Bangalore S. Risk Factor Variability and Cardiovascular Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May;73(20):2596–603.
 73. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993 Oct;11(10):1133–7.
 74. Xia Y, Liu X, Wu D, Xiong H, Ren L, Xu L et al. Influence of beat-to-beat blood pressure variability on vascular elasticity in hypertensive population. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7(1):8394.
 75. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: A meta-analysis. *Hypertension Research*. 2016 Mar 1;39(3):171–7.
 76. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(11):2244–8.
 77. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):369–77.
 78. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008 Aug;26(8):1636–41.
 79. Chokesuwattanaskul A, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Bathini T, Mao MA, et al. Impact of circadian blood pressure pattern on silent cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12).
 80. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):852–7.
 81. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: A systematic review. *Hypertension Research*. 2014;37(6):565–72.

82. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1908–12.
83. Parati G, Liu X, Ochoa JE. Clinical relevance of visit-to-visit blood pressure variability: Impact on renal outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Jul;28(7):403-9.
84. Okada R, Okada A, Okada T, Nanasato M, Wakai K. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 15;14:188.
85. Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2017 Jan 1;69(1):118–27.
86. Rouch L, De Souto Barreto P, Hanon O, Vidal JS, Amar J, Andrieu S, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Incident Frailty in Older Adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2021 Aug 1;76(8):1369–75.
87. De Heus RAA, Tzourio C, Lee EJJ, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Nov 1;78(5):1478–89.
88. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the international verapamil SR-trandolapril study. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):299–305.
89. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):1049–57.
90. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, et al. Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):487–93.
91. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Isolated nocturnal hypertension: What do we know and what can we do? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:63–9.
92. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, Kario K, et al. Association of Extreme Nocturnal Dipping with Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. *Hypertension*. 2020 Feb 1;75(2):324–30.
93. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension*. 2008 Dec;52(6):1045–50.

94. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i4098.
95. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauser B, Hua TA, Zanchetti A, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):955–64.
96. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood Pressure Targets Recommended by Guidelines and Incidence of Cardiovascular and Renal Events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1727–36.
97. Wang N, Harris K, Hamet P, Harrap S, Mancia G, Poulter N, et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep;80(12):1147–55.
98. Yoo JE, Yoon JW, Park HE, Han K, Shin DW. Blood Pressure Variability and the Risk of Fracture: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Mar 24;107(4):e1488–500.
99. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations. *J Hypertens*. 2012 Aug;30(8):1556–63.
100. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, Facchetti R, Soranna D, Zambon A, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Mar 1;27(4):355–64.
101. Mancia G, Schumacher H, Böhm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, et al. Relative and Combined Prognostic Importance of On-Treatment Mean and Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in ONTARGET and TRANSCEND Patients. *Hypertension*. 2017 Nov 1;70(5):938–48.
102. Kulkarni S, Parati G, Bangalore S, Bilo G, Kim BJ, Kario K, et al. Blood pressure variability: A review. *J Hypertens*. 2025 Jun 1;43(6):929-938.
103. Shaw BH, Garland EM, Black BK, Paranjape SY, Shibao CA, Okamoto LE, et al. Optimal diagnostic thresholds for diagnosis of orthostatic hypotension with a 'sit-to-stand test'. *J Hypertens*. 2017;35(5):1019–25.
104. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2011 Apr;21(2):69–72.

105. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020 Jan 1;75(1):117–22.
106. Juraschek SP, Cortez MM, Flack JM, Ghazi L, Kenny RA, Rahman M, et al. Orthostatic Hypotension in Adults With Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2024 Mar;81(3):e16-e30.
107. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848-860.
108. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020 Jul 1;76(1):217–25.
109. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Knetsch AM, Van Den Meiracker AH, Schalekamp MADH, Hofman A, et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):339-44.
110. Wiersinga J, Jansen S, Peters MJL, Rhodius-Meester HFM, Trappenburg MC, Claassen JAHR, et al. Hypertension and orthostatic hypotension in the elderly: a challenging balance. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Dec 3;48:101154.
111. Raber I, Belanger MJ, Farahmand R, Aggarwal R, Chiu N, Al Rifai M, et al. Orthostatic Hypotension in Hypertensive Adults: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2021. *Hypertension*. 2022 Nov;79(11):2388-2396.
112. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, Gustav Smith J, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: The malmö preventive project: Original Article. *J Intern Med*. 2010 Oct;268(4):383–9.
113. Berger R, Pacher R. The role of the endothelin system in myocardial infarction—new therapeutic targets? *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(4):294-6.
114. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, Barzilay J, Basile JN, Bigger JT, et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2016 Oct;68(4):888–95.
115. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years. *JAMA*. 2016 Jun 28;315(24):2673.
116. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, Ishak A, Mita C, Lipsitz LA, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension a systematic review and individual participant-based meta-analysis. Vol. 174, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2021. p. 58–68.
117. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly

- Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Mar;59(3):383–9.
118. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, Brignole M, Ungar A. Drug-Related Orthostatic Hypotension: Beyond Anti-Hypertensive Medications. *Drugs Aging.* 2020 Oct 1;37(10):725–38.
 119. Biaggioni I. Orthostatic hypotension in the hypertensive patient. *Am J Hypertens.* 2018 Nov 13;31(12):1255-1259.
 120. Townsend RR, Cohen JB. White Coat Hypertension & Cardiovascular Outcomes. *Curr Hypertens Rep.* 2024 Oct;26(10):399-407.
 121. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983 Sep 24;2(8352):695-8.
 122. Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF, Manuck SB. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am J Hypertens.* 2005 May;18(5 Pt 1):584-8.
 123. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of Cardiac Structure in Patients With Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12):1385–92.
 124. Manios ED, Koroboki EA, Tsvigoulis GK, Spengos KM, Spiliopoulou IK, Brodie FG, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens.* 2008 Feb;21(2):153–8.
 125. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021 Jul 1;39(7):1293–302.
 126. Ghazi L, Drawz PE, Pajewski NM, Juraschek SP. The association of orthostatic hypotension with ambulatory blood pressure phenotypes in sprint. *Am J Hypertens.* 2021 May 1;34(5):511–20.
 127. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Cuspidi C, Grassi G. White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. *Hypertension.* 2021 Dec;78(6):1677-1688.
 128. De La Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of white-coat hypertension based on different definition criteria in untreated and treated patients. *J Hypertens.* 2017 Dec;35(12):2388–94.
 129. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 8;68(19):2033–43.
 130. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and totalmortality. *J Hypertens.* 2017 Apr;35(4):677-688.

131. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):675–82.
132. Bobrie G. Cardiovascular Prognosis of ‘Masked Hypertension’ Detected by Blood Pressure Self-measurement in Elderly Treated Hypertensive Patients. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11):1342.
133. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019 Jun 18;170(12):853-862.
134. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588–95.
135. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R, Staessen JA, Wang JG, Comsa M, et al. Does White Coat Hypertension Require Treatment Over Age 80? *Hypertension*. 2013 Jan;61(1):89–94.
136. Franssen PML, Imholz BPM. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):229–31.
137. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604.
138. Fernández-Llama P, Ayasreh N, Calero F. Hipertensión del anciano: qué debemos conocer [Hypertension in the elderly: What we need to know]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2021 Apr-Jun;38(2):91-98.
139. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension. *J Hypertens*. 1998 Jun;16(6):733–8.
140. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E. Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly-treated hypertensive patients. *Hypertension Research*. 2016 Nov 1;39(11):805–11.
141. Asar R, Scuteri A, Topouchian J, Brisac A, Maldonado J, Cloarec L, et al. Arterial distensibility and circadian blood pressure variability. *Blood Press Monit*. 1996 Aug;1(4):333–8.
142. Kario K, Williams B. Nocturnal Hypertension and Heart Failure: Mechanisms, Evidence, and New Treatments. *Hypertension*. 2021 Sep;78(3):564–77.
143. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016 Apr 1;67(4):693–700.

144. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, Argyris A, Aoun Bahous S, Banegas JR, et al. Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertension*. 2022 Jan;79(1):251–60.
145. Amah G, Ouardani R, Pasteur-Rousseau A, Voicu S, Safar ME, Kubis N, et al. Extreme-Dipper Profile, Increased Aortic Stiffness, and Impaired Subendocardial Viability in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017 Apr 1;30(4):417–26.
146. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001 Nov;19(11):1981–9.
147. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, González-Elena LJ, Recio-Rodríguez JI, Castaño-Sánchez Y, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit*. 2009 Aug;14(4):145–51.
148. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2007 Aug;25(8):1704-10.
149. Mahmud A, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1118–22.
150. Mancia G, Parati G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage. *Hypertension*. 2000 Nov;36(5):894–900.
151. Chi HJ, Feng HJ, Chen XJ, Zhao XT, Zhang EX, Fan YF, et al. The association between orthostatic blood pressure changes and subclinical target organ damage in subjects over 60 years old. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(5):387–94.
152. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883–948.
153. Rouabhi M, Durieux J, Al-Kindi S, Cohen JB, Townsend RR, Rahman M. Orthostatic Hypertension and Hypotension and Outcomes in CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Kidney Med*. 2021 Mar 1;3(2):206-215.e1.
154. Ko HL, Min HK, Lee SW. Risk of Chronic Kidney Disease Associated With Orthostatic Hypotensive Stress: A Community-Based Korean Study. *Am J Hypertens*. 2022 Jul 1;35(7):656–63.
155. Canney M, O’Connell MDL, Sexton DJ, O’Leary N, Kenny RA, Little MA, et al. Graded association between kidney function and impaired orthostatic blood pressure stabilization in older adults. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 1;6(5).

156. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: The atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2010 Dec;56(6):1054–9.
157. Na JH, Kim SR, Lee YJ. Effect of Orthostatic Hypotension on Kidney Function. *Nephron*. 2023 Jul 1;147(7):401–7.
158. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int*. 1984 Oct;26(4):375–83.
159. Palatini P, Palomba D, Bertolo O, Minghetti R, Longo D, Sarlo M, et al. The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens*. 2003;21:545–53.
160. Glen SK, Elliott HL, Curzio JL, Lees KR, Reid JL. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *The Lancet*. 1996 Sep;348(9028):654–7.
161. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Oct;12(4):996–1004.
162. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O’Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension new insights from recent studies. *Hypertension*. 2013 Dec;62(6):982-7.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, et al. White coat hypertension and white coat effect similarities and differences*. *Am J Hypertens*. 1995 Aug;8(8):790–8.
164. Parati G, Ulian L, Sampieri L, Palatini P, Villani A, Vanasia A, et al. Attenuation of the “White-Coat Effect” by Antihypertensive Treatment and Regression of Target Organ Damage. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):614–20.
165. Muscholl MW, Hense HW, Brockel U, Doring A, Riegger GAJ, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ*. 1998 Aug 29;317(7158):565–70.
166. Cao R, Yue J, Gao T, Sun G, Yang X. Relations between white coat effect of blood pressure and arterial stiffness. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2022 Nov 22;24(11):1427–35.
167. Wang Y, Zhang Y, Ding G, May HI, Xu J, Gillette TG, et al. Temporal dynamics of cardiac hypertrophic growth in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Dec 1;313(6):H1119–29.
168. De La Sierra A, Ruilope LM, Staplin N, Stergiou GS, Vinyoles E, Williams B. Mortality risks in different subtypes of white-coat hypertension: implications for the diagnosis of white-coat hypertension. *J Hypertens*. 2025 Aug 1;43(8):1450–6.

