

Artículo original

# Asociación entre presión arterial y mortalidad en una cohorte de individuos de edad igual o superior a 65 años de España: un modelo dinámico

Alicia Gutiérrez-Misis<sup>a,b,\*</sup>, María T. Sánchez-Santos<sup>a,c</sup>, José R. Banegas<sup>a,d</sup>, María V. Zunzunegui<sup>e</sup>, Mercedes Sánchez-Martínez<sup>a</sup>, María V. Castell<sup>a,b</sup> y Ángel Otero<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Dr. Castroviejo, Atención Primaria, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>d</sup> IdiPAZ, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España

<sup>e</sup> Département de Médecine Sociale et Préventive, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2012

Aceptado el 12 de noviembre de 2012

On-line el 13 de marzo de 2013

Palabras clave:

Hipertensión  
Arterial sistémica  
Mayores de 65 años  
Mortalidad

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Son pocos los estudios que han utilizado una corrección dependiente del tiempo para analizar la relación entre presión arterial y mortalidad por cualquier causa, y hasta donde sabemos no se ha realizado ninguno en ancianos del área mediterránea. El objetivo de este estudio es estimar la relación que la presión arterial basal y la presión arterial como variable dependiente del tiempo tienen con el riesgo de mortalidad por cualquier causa en una cohorte poblacional en España de personas de 65 o más años.

**Métodos:** Los datos se obtuvieron del estudio de base poblacional «Envejecer en Leganés», con un seguimiento de 17 años, que se puso en marcha en 1993 en una muestra aleatoria (n = 1.560) de personas de 65 o más años. Se evaluó la mortalidad en 2010. Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para analizar los efectos de la presión arterial basal y la presión arterial como covariable dependiente del tiempo en la mortalidad.

**Resultados:** El valor mínimo de mortalidad se observó con una presión arterial sistólica basal de 136 mmHg y un valor de presión arterial sistólica como covariable dependiente del tiempo de 147 mmHg. El riesgo de mortalidad más alto para la presión arterial sistólica como covariable dependiente del tiempo se produjo con valores de presión arterial sistólica < 115 y > 193 mmHg y presión arterial diastólica < 80 mmHg. Valores de presión arterial diastólica > 85 mmHg no aumentaron el riesgo de muerte.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta la relación dinámica entre la presión arterial y la mortalidad, nuestros datos muestran una relación en forma de U para la presión arterial sistólica y una relación negativa para la presión arterial diastólica y mortalidad por todas las causas. La menor mortalidad correspondió a un valor de presión arterial sistólica ligeramente superior al valor diagnóstico de hipertensión, lo que indica que 140 mmHg podría no ser adecuado como valor diagnóstico y objetivo terapéutico en la población anciana.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Association Between Blood Pressure and Mortality in a Spanish Cohort of Persons Aged 65 Years or Over: A Dynamic Model

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Few studies have used time-dependent correction to analyze the relationship between blood pressure and all-cause mortality, and to our knowledge none has been performed in older people from the Mediterranean area. This study aimed to estimate the relationship between baseline blood pressure and blood pressure as a time-dependent covariate with the risk of all-cause mortality in a population cohort of persons aged 65 or older in Spain.

**Methods:** Data were taken from the population-based study «Aging in Leganés» with 17 years of follow-up, launched in 1993 in a random sample (n=1560) of persons aged ≥65 years. Mortality was assessed in 2010. Cox proportional hazards models were fitted to examine the effects on mortality of blood pressure at baseline and of blood pressure as a time-dependent covariate.

**Results:** The lowest mortality was observed at baseline systolic blood pressure of 136 mmHg and time-dependent covariate value of 147 mmHg. The highest risk of mortality for time-dependent covariates occurred with systolic blood pressure <115 mmHg and >93 mmHg and diastolic blood pressure <80 mmHg. Diastolic blood pressure over 85 mmHg did not increase the risk of death.

**Conclusions:** Based on the dynamic association between blood pressure and mortality, a U-shaped relationship was found for systolic blood pressure and a negative relationship for diastolic blood

Keywords:

Hypertension  
Systemic arterial  
Aged over 65 years  
Mortality

\* Autor para correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Avda. Arzobispo Morcillo s/n, 28029 Madrid, España.

Correo electrónico: alicia.gutierrez@uam.es (A. Gutiérrez-Misis).

pressure and all-cause mortality. The lowest mortality corresponded to a systolic blood pressure level slightly over the diagnostic hypertension value and suggests that a value of 140 mmHg is not adequate as a diagnostic and therapeutic threshold in an elderly population.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en).

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

CDT: covariable dependiente del tiempo  
HTA: hipertensión arterial  
PA: presión arterial  
PAD: presión arterial diastólica  
PAS: presión arterial sistólica

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante problema de salud pública debido a su implicación en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y su elevada prevalencia, especialmente en la población mayor<sup>1,2</sup>. Los datos del estudio de Framingham y otros estudios posteriores<sup>3,4</sup> esclarecieron el papel de la HTA en la mortalidad cardiovascular de los sujetos de mediana edad. Sin embargo, hasta qué cifras hay que reducir la presión arterial (PA) elevada de sujetos de edad  $\geq 65$  años sigue siendo una cuestión controvertida. Aunque la evidencia indica que la HTA continúa siendo un factor pronóstico en este grupo de edad<sup>5,6</sup>, se han presentado también algunos resultados que indican una relación inversa entre los valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) y la mortalidad de las personas de 65 o más años<sup>7,8</sup>.

Estos resultados contradictorios podrían deberse en parte a los métodos empleados en la mayoría de los estudios, que no introducen una corrección para el sesgo de regresión de la dilución<sup>9</sup>, es decir, no tienen en cuenta la fluctuación de los valores de PA durante el tiempo de observación. Este fenómeno puede causar una subestimación sustancial de la fuerza de la asociación real entre la PA y la mortalidad durante un periodo de exposición concreto o en un periodo posterior. Para introducir la corrección dependiente del tiempo apropiada para el sesgo de regresión de la dilución, se puede utilizar tomas repetidas de la PA durante un seguimiento largo para estimar el nivel de un factor de riesgo habitual para determinado intervalo antes de la muerte en cada onda de seguimiento<sup>10</sup>.

Hasta donde sabemos, sólo en unos pocos estudios prospectivos observacionales se ha utilizado una corrección dependiente del tiempo para analizar la relación entre PA y mortalidad<sup>9-14</sup>. Además, algunos de estos estudios emplean población procedente de ensayos clínicos<sup>11</sup> o incluyen sólo a menores de 75 años<sup>12</sup>. El metaanálisis de la *Prospective Studies Collaboration* publicado por Lewington et al<sup>10</sup> demostró una relación lineal positiva entre PAS y mortalidad por ictus, que se mantenía hasta un valor de PAS de 115 mmHg en sujetos de hasta 89 años, aunque los datos incluidos de los estudios procedentes de la Europa mediterránea corresponden a varones de mediana edad (40-59 años). Es importante diseñar estudios específicos que usen una corrección dependiente del tiempo para la PA e incluyan a sujetos de edad avanzada del área mediterránea, donde el ictus comporta mayor carga de mortalidad que la enfermedad coronaria<sup>15</sup>.

El estudio longitudinal «Envejecer en Leganés», llevado a cabo entre 1993 y 2010, brinda la oportunidad de analizar en profundidad la asociación entre las tomas repetidas de PA y la mortalidad por cualquier causa en una población europea

mediterránea de personas de 65 o más años. El objetivo de este estudio es estimar la relación de la PA basal y la PA como covariable dependiente del tiempo (CDT) con el riesgo de mortalidad por cualquier causa en una cohorte poblacional de personas de 65 o más años durante un seguimiento de 17 años.

## MÉTODOS

### Participantes

Las características metodológicas de este estudio se han descrito detalladamente con anterioridad<sup>16</sup>. De forma resumida, «Envejecer en Leganés» se inició en 1993 en una muestra aleatoria estratificada por sexo y edad ( $n = 1.560$ ; el 11,4% de la población total de personas de edad  $\geq 65$  (65-101) años residentes en Leganés, una zona residencial situada 8 km a las afueras de Madrid (España). Las ondas posteriores tuvieron lugar en 1995, 1997, 1999, 2006 y 2008. En 1993, el porcentaje de respuesta fue del 82% ( $n = 1.283$ ); en 1995, 1.007; en 1997, 869; en 1999, 519; en 2006, 286 y en 2008, 194.

De los 1.283 participantes de 1993, no se dispuso de datos de determinaciones de la PA del 7,9% ( $n = 101$ ) debido a que rechazaron participar en la exploración física. Se incluyó en el análisis a todos los sujetos con datos de PA basal disponibles ( $n = 1.182$ ). Los no incluidos ( $n = 377$ ) eran de más edad ( $p \leq 0,05$ ) y con mayor proporción de mujeres ( $p \leq 0,001$ ) que los sujetos incluidos.

Para evaluar la asociación entre la PA como CDT y la mortalidad, se utilizaron los datos de 1995, 1999 y 2006. En 1997, no se dispuso de datos de PA.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético local y todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento informado.

### Mortalidad

Se determinaron las muertes mediante la vinculación informática con el Registro Nacional de Mortalidad (con autorización del Ministerio de Sanidad), utilizando el nombre de pila y los dos apellidos (paterno y materno), como es costumbre en España. Se identificaron todas las muertes que se produjeron entre la inclusión en el estudio (abril de 1993-noviembre de 1993) y el 30 de junio de 2010. El número total de muertes durante el periodo de 17 años de seguimiento fue 1.153 en la muestra total 1.560 participantes. En el presente estudio, el número de muertes fue de 874 de los 1.182 sujetos con datos de PA basal (390 mujeres y 484 varones). Entre 1993 y 1995, fallecieron 166; entre 1995 y 1999, 242, y entre 1999 y 2006, 354. Los demás fallecieron en los últimos 4 años de seguimiento ( $n = 112$ ).

### Toma de la presión arterial

Durante el examen físico, se tomó con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado la PA en tres ocasiones (excepto en 2006, que solamente se dispuso en dos momentos) separadas al menos 5 min, en el brazo izquierdo del sujeto sentado. Se utilizó la media de las medidas disponibles para los análisis.

## Posibles factores de confusión

Los factores sociodemográficos considerados son la edad como variable categórica (65-74, 75-84 y  $\geq 85$  años), el sexo y la educación (analfabeto o con algunos estudios —sin escolarización pero sabe leer y escribir o algún nivel de estudios—). La medicación antihipertensiva se codificó como variable dicotómica, con un valor de 1 si el sujeto declaraba tomar cualquier medicación para la HTA y 0 en caso contrario.

La morbilidad se midió a través de un *proxy* al índice de comorbilidad de Charlson. Tal como se ha descrito en una publicación previa<sup>17</sup>, se basa en el índice de comorbilidad de Charlson original y en los datos preexistentes disponibles de nueve comorbilidades declaradas por los participantes en el estudio «Envejecer en Leganés».

El índice de masa corporal se calculó en la onda basal mediante el cociente entre el peso en kilos y el cuadrado de la estatura metros. El valor del peso recogido fue declarado y la talla se midió con un tallímetro según directrices estandarizadas<sup>18</sup>. Para el análisis multivariable, se realizó una transformación de la variable incluyendo dos fracciones polinómicas en el modelo:  $bmifp1 = (bmi/10)^2$  y  $bmifp2 = (bmi/10)^3$ , como se hizo en un estudio previo sobre el índice de masa corporal en esta población<sup>18</sup>.

En el análisis se incluyó también el tabaquismo y la actividad física en el momento basal. El tabaquismo se clasificó en las siguientes categorías: no ha fumado nunca, ex fumador o fumador actual. La actividad física se codificó como una variable dicotómica para distinguir a quienes declaraban practicar un ejercicio ligero o no practicar ejercicio de los que declaraban practicar ejercicio moderado o vigoroso, como se ha descrito en un trabajo previo<sup>18</sup>.

## Análisis estadístico

Se representaron los valores de media  $\pm$  desviación estándar de la PA respecto al tiempo. Se compararon las características de la muestra en estudio con respecto a categorías de PAS (< 110, 110-119, 120-129, 130-139, 140-159, 160-179 y  $\geq 180$  mmHg) y de PAD (< 60, 60-69, 70-79, 80-84, 85-89, 90-99 y  $\geq 100$  mmHg). Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante un modelo de análisis de la varianza para las variables continuas y con prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas.

La asociación entre PA basal y PA-CDT y el riesgo de mortalidad total se analizó mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por covariables basales (edad por categorías, sexo, educación, medicación antihipertensiva, *proxy* al índice de comorbilidad de Charlson, índice de masa corporal, tabaquismo y actividad física). Se estimaron los intervalos de confianza bajo el supuesto de normalidad asintótica de las estimaciones. La relación entre mortalidad por cualquier causa y PA basal o PA-CDT se evaluó incluyendo un término cuadrático de las determinaciones de PA en el modelo. Para evaluar la relación no lineal, el modelo se comparó con y sin el término cuadrático mediante el valor de p obtenido con la prueba de razón de verosimilitud parcial. El análisis de riesgos proporcionales de Cox con PA-CDT se realizó con la misma técnica empleada en un estudio previo en esta población<sup>19</sup>, utilizada anteriormente por Ferraro y Kelley-Moore<sup>20</sup>. El modelo incluía la covariable en la situación basal (en 1993), el cambio de la covariable y el tiempo de observación. El cambio de la covariable se midió como la diferencia entre el valor de la covariable en la observación más reciente y el valor en la situación basal. El tiempo de observación se definió como la diferencia entre la fecha de la entrevista en la observación más reciente (fecha de 2006, 1999, 1995 o 1993) y la fecha de la entrevista en la situación basal (fecha de 1993); tomó un valor de 0 si se disponía de datos tan sólo en

1993 y un valor entre 1,5 y 13,5, según la fecha de entrevista más reciente.

En todos los modelos se comprobaron las interacciones entre PA o PA-CDT y las covariables restantes.

Los resultados con valor de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para el análisis se utilizó el programa SPSS 17.0.

## RESULTADOS

### Presión arterial a lo largo del tiempo

La distribución de la PA medida en 1993, 1995, 1999 y 2006 se presenta en las figuras 1 A (PAS) y 1 B (PAD). La media de PAS aumenta progresivamente en los 13 años de seguimiento desde 137,2 mmHg en 1993 hasta 149,4 mmHg en 2006. Sin embargo, las variaciones de la PAD a lo largo del tiempo fueron muy pequeñas, de 77,8 a 80,0 mmHg.

### Características de la muestra según los valores de presión arterial

Las características de la muestra de estudio según las categorías de PAS y PAD se presentan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Los participantes con valores de PAS bajos eran sobre todo varones, con bajo nivel educativo, más delgados y con menor uso de medicación antihipertensiva que los participantes con PAS alta. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en las categorías de PAS más alta y más baja ( $p \leq 0,05$ ). No se observaron diferencias significativas entre PAS y edad, las enfermedades incluidas en el *proxy* al índice de comorbilidad de Charlson o la actividad física (tabla 1).

De manera análoga, por lo que respecta a las categorías de PAD, los sujetos con los valores de PAD más bajos (< 60 mmHg) eran de más edad, más delgados, sobre todo varones y con menor uso de medicación antihipertensiva que los participantes con los valores de PAD más altos ( $\geq 100$  mmHg). La tasa de mortalidad aumentaba con los valores de PAD más bajos (tabla 2).

### Presión arterial sistólica y mortalidad

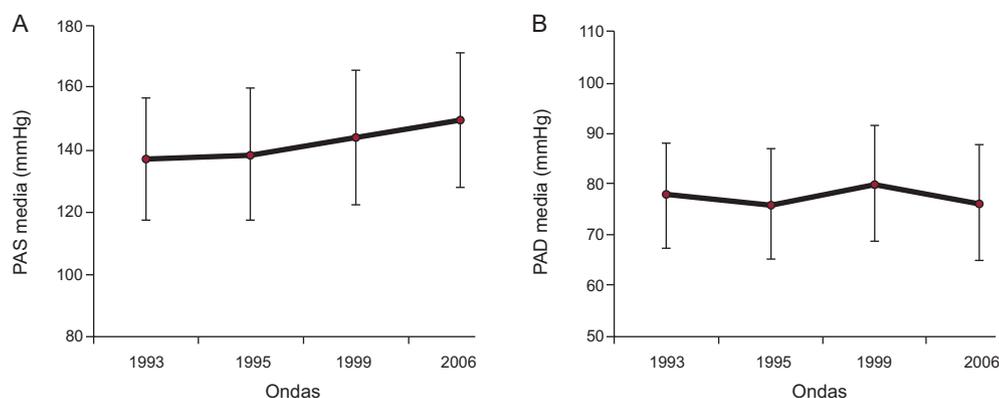
En los modelos multivariable, la *hazard ratio* (HR) entre mortalidad total y PAS basal y PAS-CDT, ajustada por las demás covariables, se muestra en las figuras 2 A y B. Se confirmó una relación no lineal cuando se incluyó el término cuadrático en el modelo (PAS basal,  $\chi^2 = 5,958$ , grados de libertad [gl] = 1;  $p = 0,015$ , PAS-CDT,  $\chi^2 = 7,186$ , gl = 1,  $p = 0,007$ ).

En la figura 2 A se muestra que la tasa de mortalidad disminuye con el aumento de la PAS basal, alcanza el mínimo riesgo a los 136 mmHg, para después incrementarse de manera asimétrica con cifras de PAS superiores. El mayor riesgo de mortalidad se ha encontrado en la PAS > 165 mmHg.

La relación entre PAS-CDT y mortalidad por cualquier causa sigue una curva en forma de U (fig. 2 B). Además, el valor mínimo de mortalidad estimado para PAS-CDT, comparado con el de PAS basal, aumenta en casi 11 mmHg y pasa de 136 a 147 mmHg. El riesgo de muerte no difiere de 1 con cifras de PAS entre 115 y 193 mmHg.

### Presión arterial diastólica y mortalidad

Para la PAD basal y la PAD como CDT, no se observó una relación no lineal con la mortalidad por cualquier causa. No se observaron diferencias significativas entre los modelos con y sin el término



**Figura 1.** Distribución de la presión arterial a lo largo del tiempo. A: presión arterial sistólica basal y en las ondas posteriores de 1995, 1999 y 2006 (media  $\pm$  desviación estándar). B: presión arterial diastólica basal y en las ondas posteriores de 1995, 1999 y 2006 (media  $\pm$  desviación estándar). PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

cuadrático (PAD basal:  $\chi^2 = 0,181$ , gl = 1, p = 0,671; PAD-CDT:  $\chi^2 = 0,096$ , gl = 1, p = 0,756).

En el análisis multivariable, la PAD basal y la PAD-CDT se incluyeron como variables categóricas. Las figuras 3 A y B muestran la HR de mortalidad para cada categoría de PAD (basal y CDT respectivamente) respecto a los valores de PAD < 80-84 mmHg recomendados por las principales guías de práctica clínica<sup>5</sup>.

La figura 3 A muestra que el mayor riesgo de muerte para PAD basal, comparado con la categoría de 80-84 mmHg, se encontró solamente en la categoría de PAD más baja (< 60 mmHg) (HR = 1,53; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,05-2,23).

La PAD como CDT fue un fuerte predictor de mortalidad, tras ajustar por todas las variables en la situación basal (fig. 3 B). Para las categorías de PAD-CDT < 60, 60-69 y 70-79 mmHg, resultaron HR = 1,56 (IC95%, 1,06-2,30), HR = 1,32 (IC95%, 1,05-1,66) y HR = 1,26 (IC95%, 1,05-1,51), respectivamente, en comparación con la categoría de referencia (80-84 mmHg). Los valores superiores ( $\geq 85$  mmHg) no aumentaban el riesgo de muerte en comparación con la categoría de referencia de 80-84 mmHg.

Ninguna de las interacciones entre la PA (basal y CDT) y las demás covariables, incluida la interacción entre PA basal y cambios de la PA a lo largo del tiempo, alcanzó significación estadística.

**Tabla 1**

Características de la población según las categorías de presión arterial sistólica

Características	Presión arterial sistólica basal (mmHg)							p
	< 110 (n=42)	110-119 (n=123)	120-129 (n=236)	130-139 (n=303)	140-159 (n=317)	160-179 (n=122)	$\geq 180$ (n=39)	
<b>Edad (%)</b>								
65-74 años	45,2	45,5	50,0	47,9	46,7	44,3	23,1	0,178
75-84 años	35,7	39,0	30,9	37,3	39,1	37,7	59,0	
$\geq 85$ años	19,0	15,4	19,1	19,1	14,2	18,0	17,9	
<b>Varones (%)</b>	64,3	59,3	58,5	53,8	47,0	34,4	25,6	$\leq 0,001$
<b>Analfabetos (%)</b>	26,2	8,1	15,7	19,1	16,7	20,5	28,2	$\leq 0,05$
<b>Uso de antihipertensivos (%)</b>	14,3	21,1	22,5	26,4	47,0	50,8	64,1	$\leq 0,001$
<b>PrICC, (%)</b>								
0 o 1 punto	42,9	39,8	45,3	47,9	45,4	38,5	43,6	0,652
2 o 3 puntos	38,1	39,8	37,3	38,3	40,4	40,2	33,3	
$\geq 3$ puntos	19,0	20,3	17,4	13,9	14,2	21,3	23,1	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 $\pm$ 5,0	26,2 $\pm$ 3,9	26,7 $\pm$ 4,5	26,7 $\pm$ 3,7	27,6 $\pm$ 4,8	28,5 $\pm$ 4,7	28,9 $\pm$ 4,5	$\leq 0,001$
<b>Tabaquismo (%)</b>								
No fumadores	45,2	52,8	50,8	55,4	64,7	73,0	79,5	—
Ex fumadores	45,2	39,0	37,7	31,7	26,2	18,9	10,3	
Fumadores	9,5	8,1	11,4	12,9	9,1	8,2	10,3	
<b>Actividad física ligera-nula (%)</b>	45,2	39,8	31,8	30,4	31,2	32,8	43,6	0,175
<b>Seguimiento (años)</b>	8,3 $\pm$ 6,0	8,8 $\pm$ 5,9	10,2 $\pm$ 5,9	10,3 $\pm$ 5,8	10,4 $\pm$ 5,9	10,0 $\pm$ 5,5	8,9 $\pm$ 4,9	$\leq 0,05$
<b>Tasa de mortalidad<sup>a</sup></b>	10,1	9,0	6,8	7,1	6,9	7,5	10,4	$\leq 0,05^b$
<b>Cambio de PAS desde el valor más reciente al basal (mmHg)</b>	14,9 $\pm$ 23,3	11,3 $\pm$ 18,1	11,3 $\pm$ 19,1	8,4 $\pm$ 19,6	-1,0 $\pm$ 19,1	-9,8 $\pm$ 20,9	-21,4 $\pm$ 27,4	$\leq 0,001$
<b>Cambio de PAD desde el valor más reciente al basal (mmHg)</b>	2,7 $\pm$ 8,5	2,3 $\pm$ 9,7	1,2 $\pm$ 9,5	-0,8 $\pm$ 10,7	-2,3 $\pm$ 10,0	-6,2 $\pm$ 11,0	-5,0 $\pm$ 13,3	$\leq 0,001$

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PrICC: proxy al índice de comorbilidad de Charlson.

Salvo otra indicación, las cifras expresan media  $\pm$  desviación estándar.

<sup>a</sup> Número de muertes por 100 personas-año.

<sup>b</sup> Log-rank test.

**Tabla 2**  
Características de la población por categorías de presión arterial diastólica

Características	Presión arterial diastólica basal (mmHg)							p
	< 60 (n = 38)	60-69 (n = 169)	70-79 (n = 383)	80-84 (n = 295)	85-89 (n = 146)	90-99 (n = 115)	≥ 100 (n = 36)	
<i>Edad (%)</i>								
65-74 años	31,6	32,5	42,6	51,5	54,8	58,3	55,6	≤ 0,001
75-84 años	44,7	46,7	38,6	34,6	34,9	27,8	36,1	
≥ 85 años	23,7	20,7	18,8	13,9	10,3	13,9	8,3	
<i>Varones (%)</i>								
Varones (%)	81,6	59,2	55,9	47,1	47,9	30,4	36,1	≤ 0,001
<i>Analfabetos (%)</i>								
Analfabetos (%)	18,4	14,2	15,9	22,0	16,4	12,2	27,8	0,082
<i>Uso de antihipertensivos (%)</i>								
Uso de antihipertensivos (%)	18,4	21,9	27,4	34,6	47,9	49,6	63,9	≤ 0,001
<i>PrICC (%)</i>								
0 o 1 puntos	28,9	47,3	42,3	47,8	43,8	47,0	41,7	0,745
2 o 3 puntos	52,6	37,3	39,2	38,3	38,4	36,5	41,7	
≥ 3 puntos	18,4	15,4	18,5	13,9	17,8	16,5	16,7	
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>								
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 ± 4,1	25,9 ± 4,0	27,1 ± 4,2	27,3 ± 4,3	27,5 ± 4,5	28,5 ± 5,1	28,6 ± 5,3	≤ 0,001
<i>Tabaquismo (%)</i>								
No fumadores	31,6	56,8	55,1	61,7	60,3	71,3	72,2	
Ex fumadores	50,0	32,5	34,2	28,8	30,1	17,4	22,2	
Fumadores	18,4	10,7	10,7	9,5	9,6	11,3	5,6	
<i>Actividad física ligera-nula (%)</i>								
Actividad física ligera-nula (%)	39,5	40,8	31,1	33,6	28,1	32,2	30,6	0,253
<i>Seguimiento (años)</i>								
Seguimiento (años)	6,7 ± 5,6	8,8 ± 5,7	9,4 ± 5,9	10,6 ± 5,7	11,3 ± 5,5	11,7 ± 5,7	11,0 ± 5,3	≤ 0,001
<i>Tasa de mortalidad<sup>a</sup></i>								
Tasa de mortalidad <sup>a</sup>	12,9	9,4	8,3	6,6	6,0	5,3	6,6	≤ 0,001 <sup>b</sup>
<i>Cambio de PAS desde el valor más reciente al basal (mmHg)</i>								
Cambio de PAS desde el valor más reciente al basal (mmHg)	3,9 ± 19,3	8,1 ± 18,1	7,4 ± 21,2	3,0 ± 20,7	0,3 ± 23,8	-1,7 ± 23,6	-5,4 ± 22,6	≤ 0,001
<i>Cambio de PAD desde el valor más reciente al basal (mmHg)</i>								
Cambio de PAD desde el valor más reciente al basal (mmHg)	6,8 ± 10,9	4,2 ± 8,2	1,9 ± 8,8	-2,1 ± 8,9	-5,5 ± 10,5	-8,6 ± 9,9	-15,4 ± 14,7	≤ 0,001

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PrICC: proxy al índice de comorbilidad de Charlson. Salvo otra indicación, las cifras expresan media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Número de muertes por 100 personas-año.

<sup>b</sup> Log-rank test.

## DISCUSIÓN

La PAS aumentó progresivamente durante todo el periodo de seguimiento en esta cohorte de personas de 65 o más años. Este hallazgo coincide con el aumento gradual de la incidencia de HTA en población de edad avanzada en España y en el resto del mundo<sup>21,22</sup>.

Si se observa la asociación entre los componentes de la PA y la mortalidad en los diferentes modelos de análisis, la PAS muestra una relación en forma de U con la mortalidad por cualquier causa a largo plazo, incluso después de ajustar por posibles factores de confusión. Para la PAD basal y la PAD-CDT, no se observó relación no lineal con la mortalidad por todas las causas.

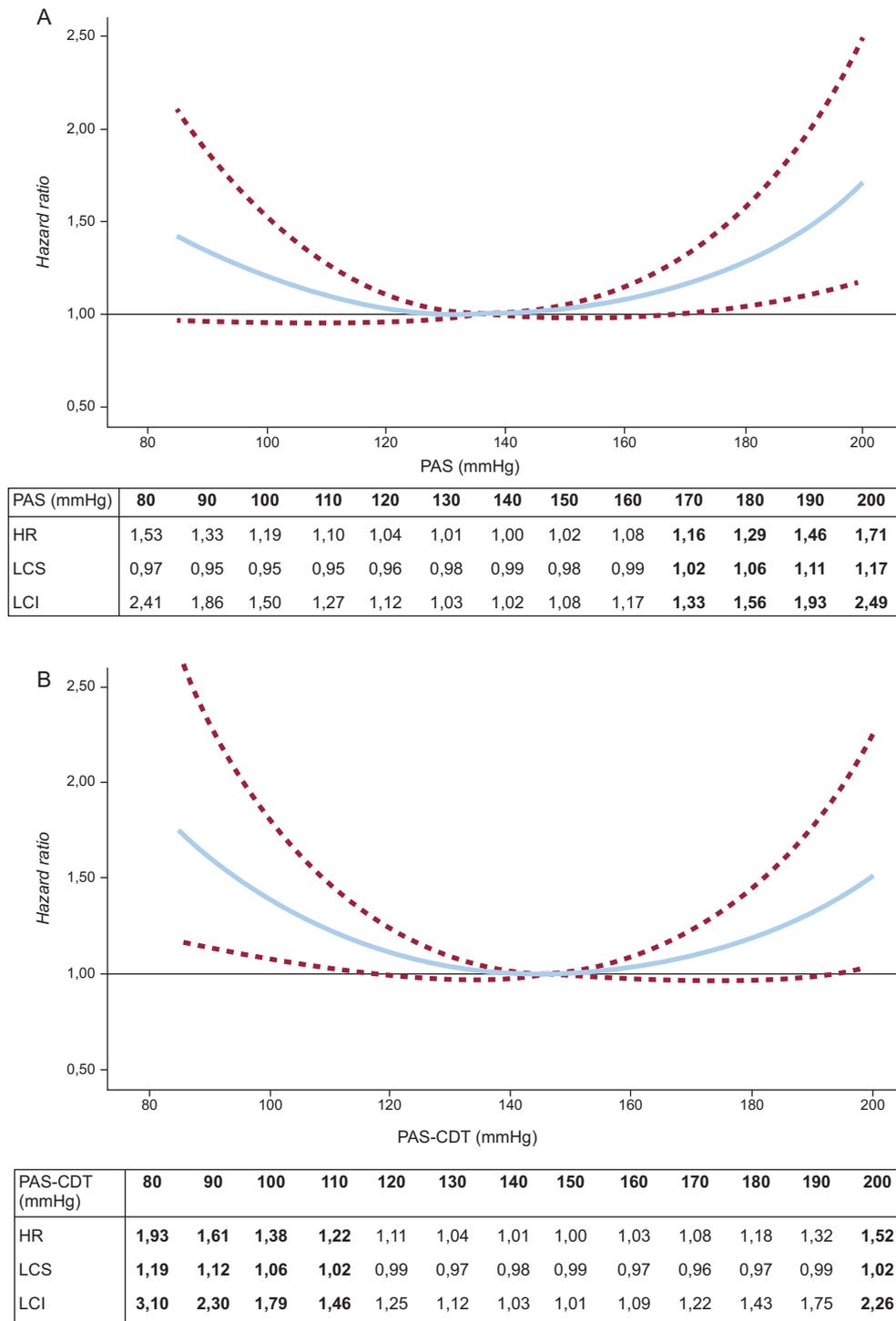
Las cifras de PAS y PAD relacionadas con la mortalidad varían en función del tipo de análisis empleado. En el análisis de regresión de Cox, los valores máximos y significativos de mortalidad fueron los observados en los sujetos con PAS basal > 165 mmHg y PAD basal < 60 mmHg. Estas cifras cambian cuando se utiliza la PA como CDT en el análisis. El nivel máximo (y significativo) de mortalidad se observa en los sujetos con PAS < 115 o > 193 mmHg y PAD < 80 mmHg.

Los ensayos clínicos han mostrado beneficios en ancianos que alcanzan PAS alrededor de 140, 150 y 160 mmHg. Sin embargo, no se han demostrado beneficios adicionales con estrategias hipotensoras intensas. Como una generalización simple, podría decirse que la PAS previa al tratamiento > 160 mmHg y un objetivo de PAS < 150 mmHg encajarían en el perfil de la mayor parte de estos estudios<sup>23,24</sup>. Además, los ensayos clínicos varían en la selección de pacientes, las opciones de medicación y la duración del tratamiento, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a la población general.

Los estudios de cohortes observacionales añaden a este escenario la posibilidad de realizar un análisis longitudinal de la relación entre PA y mortalidad en la población general<sup>25</sup>. En las personas mayores, los estudios observacionales han mostrado con frecuencia una relación en forma de U o de J entre la PAS o la PAD y la mortalidad<sup>7,8</sup>, pero otros estudios en los que se ha incluido a poblaciones generales con franjas de edad más amplias han mostrado una relación lineal<sup>10,14</sup>. En el metaanálisis de la *Prospective Studies Collaboration*<sup>10</sup>, la PA muestra una fuerte relación directa con mortalidad por todas las causas a todas las edades hasta llegar a valores umbral de PAS < 115 mmHg y PAD < 75 mmHg a partir de los cuales aumenta la mortalidad. En nuestro análisis de CDT, se observó también una mortalidad significativamente mayor en los sujetos con PAS < 115 mmHg, aunque esta relación no es lineal, y el menor riesgo de mortalidad se dio con la PAS en 147 mmHg. En consonancia con los resultados de otros estudios<sup>8,26-29</sup>, esta asociación podría estar relacionada con estilos de vida más saludables, la dieta mediterránea o un mejor control de la HTA en la mediana edad, factores que podrían influir en la menor rigidez arterial de los mayores supervivientes.

Así pues, a diferencia de las directrices señaladas por las guías de práctica clínica para la población adulta en general<sup>15,30</sup>, hay poca evidencia que respalde que las cifras entre 130 y 140 mmHg puedan usarse como valores diagnósticos y a su vez objetivos terapéuticos en la población mayor. También son escasos los datos relativos a si los mayores con PAS basal entre 150 y 159 mmHg se beneficiarían de un tratamiento antihipertensivo sin riesgo de efectos adversos<sup>31</sup>.

De manera similar a nuestros resultados, varios estudios han encontrado que la PAD baja es un indicador del incremento

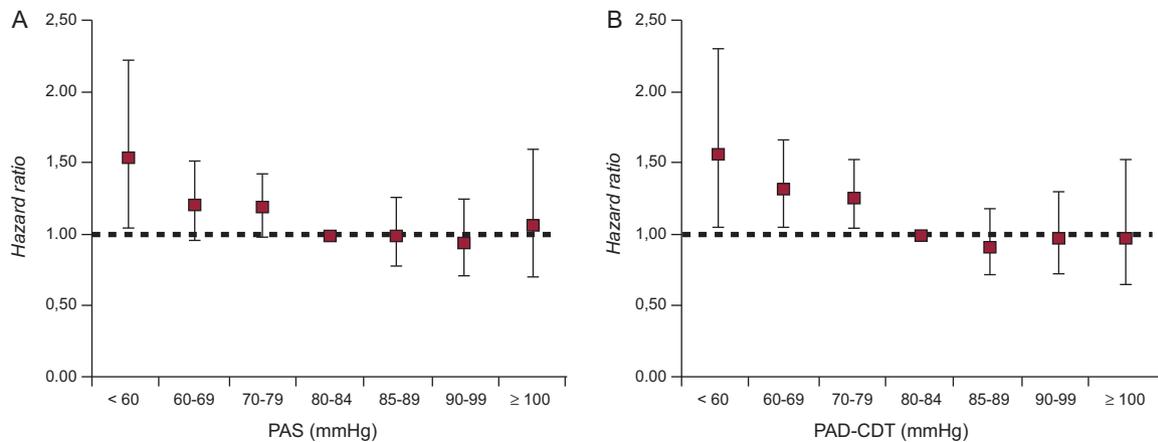


**Figura 2.** Presión arterial sistólica (mmHg) y mortalidad por cualquier causa. A: *hazard ratio* ajustada por mortalidad por todas las causas según la presión arterial sistólica basal; el valor de referencia es 136 mmHg. B: *hazard ratio* ajustada por mortalidad por todas las causas según la presión arterial sistólica como variable que cambia con el tiempo; el valor de referencia es 147 mmHg. Basado en modelos de riesgos proporcionales ajustados por categorías de edad, sexo, educación, uso de medicación antihipertensiva, *proxy* al índice de comorbilidad de Charlson, tabaquismo, actividad física y transformaciones de dos fracciones polinómicas del índice de masa corporal. Los intervalos de confianza del 95% superior e inferior se indican con líneas punteadas. HR: *hazard ratio*; LCI: límite de confianza inferior; LCS: límite de confianza superior; PAS: presión arterial sistólica; PAS-CDT: presión arterial sistólica como covariable dependiente del tiempo.

de riesgo de muerte<sup>32,33</sup>. Dado que la mayor parte del flujo sanguíneo miocárdico se produce en la diástole, unos valores de PAD bajos podrían comprometer la perfusión del miocardio y posiblemente aumentar el riesgo de muerte cardiovascular<sup>34</sup>.

**Fortalezas y limitaciones**

Uno de los puntos fuertes de este estudio radica en que se trata de un estudio de cohortes de base poblacional. La elevada tasa de respuesta al inicio del estudio (83%) y el tamaño muestral



**Figura 3.** Relación entre presión arterial diastólica y mortalidad por cualquier causa. A: *hazard ratio* ajustada por mortalidad por cualquier causa según la presión arterial diastólica basal. B: *hazard ratio* ajustada por mortalidad por todas las causas según la presión arterial diastólica como variable que cambia con el tiempo. Basado en modelos de riesgos proporcionales ajustados por categorías de edad, sexo, educación, uso de medicación antihipertensiva, *proxy* al índice de comorbilidad de Charlson, tabaquismo, actividad física y transformaciones de dos fracciones polinómicas del índice de masa corporal. Las barras indican los intervalos de confianza del 95%. PAD: presión arterial diastólica; PAD-CDT: presión arterial diastólica como covariable dependiente del tiempo.

relativamente grande, así como la larga esperanza de vida de los participantes, posibilitaron realizar un estudio longitudinal retrospectivo con un periodo de seguimiento largo. Además, se estudia la relación entre la PA y la mortalidad por todas las causas. En varios estudios se ha observado que la fragilidad tiene una prevalencia elevada en sujetos mayores con enfermedad cardiovascular y que la combinación de fragilidad y enfermedad cardiovascular se ha asociado a un riesgo elevado de mortalidad por cualquier causa<sup>35,36</sup>.

Este es el primer estudio que emplea un análisis de CDT para mostrar la relación entre la PA como variable dinámica y mortalidad por cualquier causa en una población mediterránea española de personas de 65 o más años.

Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, se realizaron tres tomas de la PA en las primeras tres ondas del estudio, pero sólo dos tomas en 2006. No se pudo realizar monitorización ambulatoria de la PA<sup>37</sup>.

En segundo lugar, no se dispuso de información para valorar la mortalidad cardiovascular. Nuestro análisis se ha controlado por factores de riesgo cardiovascular como índice de masa corporal, tabaquismo y actividad física, pero no se pudo disponer de información sobre concentraciones de colesterol y tratamiento hipolipemiente, de gran importancia entre los adultos jóvenes<sup>4,28</sup>. Se reconoce como limitación este aspecto del estudio, pues la ausencia de datos de control de colesterol sérico podría haber hecho que se sobrestime la relación entre PA y mortalidad, aunque algunos estudios han encontrado que el colesterol sérico puede no tener valor predictivo en la población mayor<sup>7,38</sup>.

En tercer lugar, al tratarse de una muestra de un área metropolitana de Madrid, los resultados de este estudio pueden no ser comparables a los de otros estudios de población mediterránea y ni se puede generalizarlos estrictamente al conjunto de la población española. Sin embargo, nuestro objetivo era aumentar el conocimiento sobre la relación entre PA y mortalidad por todas las causas en población de 65 o más años.

En cuarto lugar, es posible que haya habido cierto sesgo de causalidad inversa, puesto que no se ha descartado la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica durante el seguimiento. Además, no se introdujo ajuste por algunas variables generales como la dieta y —como en el modelo como dicotómicas— puede persistir cierto factor de confusión residual. Sin embargo, la magnitud que se ha descrito para estos sesgos es baja<sup>39</sup>.

## CONCLUSIONES

Con base en mediciones directas de la PA y teniendo en cuenta la relación dinámica entre PA y mortalidad, nuestros datos muestran una relación en forma de U entre la PAS y la mortalidad por todas las causas y una relación negativa entre PAD y mortalidad por cualquier causa en población de 65 o más años residente en una ciudad del centro de España. El aumento de las tasas de riesgo de muerte se observó con valores bajos y altos de PAS (< 115 y > 193 mmHg) y con valores bajos de PAD (< 80 mmHg). Según nuestro conocimiento, la evidencia es controvertida para aceptar 140 mmHg como valor diagnóstico y a su vez objetivo terapéutico, o valores de PAD < 80 mmHg como meta terapéutica en la población mayor. Este es el primer estudio que aporta un análisis de CDT para la PA en una población mediterránea de 65 o más años y añade información complementaria y actual a la evidencia científica internacional. El manejo de la HTA en los mayores puede requerir valores objetivo diferentes de los definidos para sujetos más jóvenes. Nuestros resultados en los mayores indican que se necesitan nuevos estudios para evaluar si se debe alcanzar un objetivo de PA < 140/90 mmHg en la población de edad avanzada.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a los mayores de Leganés por su generosa contribución a nuestro estudio a lo largo de 17 años.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por el Fondo de Investigaciones en Salud de España (números de proyecto FIS PI 05 1898 y RETICEF RD06/0013/1013).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.

2. Cordero A, Lekuona I, Galve E, Mazón P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65 Supl 1:12-23.
3. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasani RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119:243-50.
4. Ikeda N, Inoue M, Iso H, Ikeda S, Satoh T, Noda M, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med.* 2012;9:e1001160.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336:1121-3.
7. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenai N, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *J Hum Hypertens.* 2002;16:21-31.
8. Langer R, Ganiats T, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ.* 1989;298:1356-8.
9. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1. Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
11. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J.* 2010;31:2897-908.
12. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, et al. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2006;47:403-9.
13. Cupples L, D'Agostino R, Anderson K, Kannel W. Comparison of baseline and repeated measure covariate techniques in the Framingham Heart Study. *Stat Med.* 1988;7:205-22.
14. Glynn R, Field T, Rosner B, Hebert P, Taylor J, Hennekens C. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet.* 1995;345:825-9.
15. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force on the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231-48.
16. León V, Zunzunegui M, Béland F. El diseño y la ejecución de la encuesta «Envejecer en Leganés». *Rev Gerontol.* 1995;5:215-31.
17. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos M, Otero A. Utilización de un proxy al índice de Charlson para estudiar la asociación entre comorbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en mayores. *Aten Primaria.* 2012;44:153-61.
18. Zunzunegui MV, Sanchez MT, García A, Casado JM, Otero A. Body mass index and long-term mortality in an elderly Mediterranean population. *J Aging Health.* 2012;24:29-47.
19. Sanchez-Santos MT, Zunzunegui MV, Otero-Puime A, Cañas R, Casado-Collado AJ. Self-rated health and mortality risk in relation to gender and education: a time-dependent covariate analysis. *Eur J Ageing.* 2011;8:281-9.
20. Ferraro KF, Kelley-Moore JA. Self-rated health and mortality among black and white adults: examining the dynamic evaluation thesis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56:195-205.
21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003;289:2363-9.
22. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Castell MV, Otero A. Prevalence and incidence of hypertension in a population cohort of people aged 65 years or older in Spain. *J Hypertens.* 2011;29:1863-70.
23. Gueyffier F, Bilpitt C, Boissel JP, Shron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet.* 1999;353:793-6.
24. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865-72.
25. Sánchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, et al. El proyecto EPICARDIAN, un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev Esp Salud Publica.* 2004;78:243-55.
26. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet.* 2000;355:175-80.
27. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2037-114.
28. Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Morales Torres RM, Domínguez Coello S, Alemán Sánchez JJ, Brito Díaz B, et al. Factores asociados al conocimiento y el control de la hipertensión arterial en Canarias. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:234-40.
29. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Gestó RB, González-Juanatey JR. Una oportunidad para conocer la hipertensión arterial refractaria en nuestro medio. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:109.
30. United States Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-83.
31. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
32. Kannel WB, Vasani RS. The J-curve relationship of treated diastolic blood pressure to mortality risk: Is it real? Is it clinically meaningful? *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2007;1:204-8.
33. Ungar A, Pepe G, Lambertucci L, Fedeli A, Monami M, Mannucci E, et al. Low diastolic ambulatory blood pressure is associated with greater all-cause mortality in older patients with hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:291-6.
34. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, Liucci GA, Mazza F, Indolfi C. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995;92:342-7.
35. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103:1616-21.
36. García-García FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De la Torre Lanza MA M, Escibano Aparicio MV, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:852-6.
37. Banegas JR, Messerli FH, Waerber B, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, Segura J. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. *Am J Med.* 2009;122:1136-41.
38. Staessen J, Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, et al. Is high serum cholesterol level associated with longer survival in elderly hypertensives? *J Hypertens.* 1990;8:755-60.
39. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Cooper RS. Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *Am J Epidemiol.* 2011;173:1-9.