



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

**ESTUDIO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA  
DE PERSONAS MAYORES. COMORBILIDAD Y MORTALIDAD A CORTO Y  
LARGO PLAZO**

**TESIS DOCTORAL**

**ALICIA GUTIÉRREZ MISIS**

**MADRID 2012**





**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

**ESTUDIO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA POBLACIÓN  
ESPAÑOLA DE PERSONAS MAYORES. COMORBILIDAD Y MORTALIDAD  
A CORTO Y LARGO PLAZO**

**TESIS DOCTORAL**

**ALICIA GUTIÉRREZ MISIS**

**DIRECTORES: PROF. DR. ANGEL OTERO PUIME**

**PROF.DRA. MARIA VICTORIA CASTELL ALCALÁ**

**MADRID 2012**



“ Dentro de cada persona mayor hay un joven preguntándose qué es lo que va a pasar a continuación ...”

*Terry Pratchett*

A mi familia

A mis maestros

A mis mayores

Este trabajo de investigación recibió el apoyo del Fondo de Investigación en salud a través de los proyectos FIS PI/05/1898 y RETICEF RD06/0013/1013. Alicia Gutiérrez Misis ha disfrutado de una beca predoctoral en la cátedra UAM-Novartis de Medicina de Familia.

Se quiere expresar también expresar agradecimiento a los mayores de Leganés que con su generosidad han contribuido al estudio "Envejecer en Leganés".

## AGRADECIMIENTOS

Al profesor Dr. Ángel Otero Puime, actual director del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y director de mi tesis doctoral. Primero ha sido mi profesor en la carrera de Medicina, después me guió en mi camino a Reino Unido y más tarde me acogió bajo su tutela para formarme en la investigación y la docencia. Es por tanto mucho y difícil de sintetizar todo lo que debo agradecerle. Gracias por la generosidad de sus enseñanzas, su cercanía y su disponibilidad desde el primer día. Su inestimable labor, no sólo personal sino también a través de sus colaboradores, ha sido fundamental en la elaboración de esta memoria de investigación.

A la profesora Dra. María Victoria Castell Alcalá, directora de mi tesis doctoral, por el tiempo compartido y por toda su sabiduría. Gracias por su afectuosa acogida, su dedicación constante, la rapidez de su ayuda cuando lo he necesitado, sus consejos y todo el entusiasmo que me ha transmitido siempre.

A Maite Sánchez Santos, quien ha sido clave en la elaboración de los trabajos incluidos en esta memoria de investigación. Gracias por su dedicación y por la paciencia con la que me ha enseñado y explicado las técnicas de análisis estadístico. Gracias por su disponibilidad incondicional, incluso en la distancia. Gracias también por su apoyo, su amistad y por darme luz cuando no sabía cómo seguir el camino.

Al profesor D. José Ramón Banegas Banegas, por su entrega y disponibilidad constantes hacia aquellos que necesitan de sus sabios consejos. Gracias por sus conversaciones inteligentes, sus sugerencias y sus reflexiones sobre la ciencia y la vida. Gracias por animarme siempre, darme confianza en mí misma y aconsejarme en el inicio de mi camino investigador.

A la profesora Dra. María Victoria Zunzunegui. Su trayectoria investigadora y humana constituye para mí una fuente de inspiración. Gracias por haber podido contar con sus aportaciones, consejos y sugerencias, que han enriquecido y han sido fundamentales en la elaboración de esta memoria de investigación.

A la profesora Dra. Mercedes Sánchez Martínez. Gracias por su disponibilidad y por tantos momentos compartidos. Gracias por sus consejos, por toda su inestimable ayuda, su amistad y su compañerismo.

A mis compañeras Rocío Queipo y Bárbara por todas nuestras conversaciones, por ayudarme cuando lo he necesitado y por hacer del tiempo compartido un lugar agradable.

A Marigel Moratilla, Juanjo de la Cruz, Milagros Santos y David, por la amabilidad con la que siempre responden y por toda la ayuda prestada.

Al resto de personas que trabajan en el departamento y con quienes he tenido oportunidad de compartir momentos agradables.

Al personal de la Biblioteca y en especial a Mercedes Echeverría Morrás, quien con tanta amabilidad me enseñó el uso del servicio de préstamo interbibliotecario, que ha sido fundamental en la búsqueda bibliográfica necesaria para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Gracias también a la Universidad Autónoma de Madrid por proveer a los investigadores de un soporte institucional imprescindible para abrigar tantos trabajos de investigación, entre los que se incluye el presente.

Al Servicio de Informática de la Facultad, por su amabilidad y rapidez en resolver los problemas de soporte técnico.

Gracias a mi marido Javier, por cuidarme y apoyarme en el día a día y entender el trabajo que ha supuesto esta memoria de investigación. Gracias también por aportar sus conocimientos en Informática en momentos fundamentales para seguir adelante el trabajo.

Gracias a mi amiga de la infancia Beatriz, Doctora en Biología. Por poseer la inestimable experiencia de quien ha realizado un profundo trabajo de investigación y por transmitirme consejos de gran utilidad. Gracias por tu ayuda siempre que lo he necesitado y por la amistad que nos hermana desde hace tantos años.

Gracias también de forma especial a mis padres, Eloy y Rosario, y a mi hermano Luis Ángel, quienes siempre me han animado a perseguir mis sueños y me han apoyado de forma incondicional en el estudio y trabajo constante que supone la medicina y la investigación.

## **ÍNDICE GENERAL**



# **ÍNDICE GENERAL**

## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCION GENERAL pg. 13**

- 1.1. Los mayores y el crecimiento demográfico en el mundo y en España.
- 1.2. La salud en los mayores. Importancia de la comorbilidad.
- 1.3. Actualización de los datos sobre Hipertensión Arterial en mayores.
- 1.4. El estudio envejecer en Leganés.

## **CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS pg. 49**

- 2.1. Hipótesis.
- 2.2. Objetivos.

## **CAPÍTULO 3: COMORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA COHORTE “ENVEJECER EN LEGANÉS” EMPLEANDO UN NUEVO INDICADOR DE COMORBILIDAD PG. 57**

- 3.1. Introducción
- 3.2. Métodos
- 3.3. Resultados
- 3.4. Discusión

**CAPÍTULO 4: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA COHORTE POBLACIONAL DE MAYORES DE 65 AÑOS EN ESPAÑA. Pg. 85**

- 4.1. Introducción
- 4.2. Métodos
- 4.3. Resultados
- 4.4. Discusión

**CAPÍTULO 5: ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA MORTALIDAD EN UN COHORTE POBLACIONAL DE MAYORES DE 65 AÑOS EN ESPAÑA. EVALUACIÓN DE UN MODELO DINÁMICO. pg. 109**

- 5.1. Introducción
- 5.2. Métodos
- 5.3. Resultados
- 5.4. Discusión

<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>pg. 135</b>
<b>7. RESUMEN</b>	<b>pg. 139</b>
<b>8. INDICE DE FIGURAS</b>	<b>pg. 143</b>
<b>9. INDICE DE TABLAS</b>	<b>pg. 147</b>
<b>10. LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>pg. 151</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>pg. 153</b>
<b>12. ANEXOS: Publicaciones realizadas a partir de los resultados de esta tesis.</b>	<b>pg. 177</b>

## **1. INTRODUCCIÓN GENERAL**



## **1.1. Los mayores y el crecimiento demográfico en el mundo y en España.**

### **1.1.1. Crecimiento demográfico a nivel mundial**

El progresivo envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial. El número de personas de 60 años o más en el mundo se incrementará desde 784 millones en 2011 a 2 billones en 2050. En las regiones más desarrolladas la población mayor de 60 años está creciendo más rápidamente y se espera que se incremente en más del 50% en las próximas cuatro décadas, alcanzando los 274 millones en 2011, y 418 millones en 2050. En las regiones menos desarrolladas, el envejecimiento de la población es menos avanzado, sin embargo se prevé que la mayoría entrará en un periodo de rápido envejecimiento en las próximas tres décadas. Así, se espera que su número se incremente desde los 510 millones en 2011 a los 1,6 billones en 2050 [1].

Se estima que la esperanza de vida a nivel mundial crecerá desde los 68 años en 2005-2010 a los 76 años en 2045-2050 y los 81 años en 2095-2100. En las regiones más desarrolladas, se estima que el incremento será desde los 77 años en 2005-2010 a los 83 años en 2045-2050 y los 88 años en 2095-2100. En los países menos desarrollados se espera que el incremento sea desde los actuales 66 años a los 74 años a mediados de siglo y los 80 años a final de siglo [1].

Otro hecho importante a destacar es el aumento de la expectativa de vida al llegar a la ancianidad, es decir un envejecimiento del envejecimiento que se manifiesta sobre todo en las regiones más desarrolladas. Actualmente, alrededor del 50% de los mayores de 80 años viven en países desarrollados y se estima que esta cifra alcanzará el 69% en 2050. Se espera que en 2050 la población de mayores de 60 años se triplique mientras que la de mayores de 80 años aumentará ocho veces [1].

Este proceso de envejecimiento poblacional tendrá importantes implicaciones económicas, sociales y sanitarias a nivel mundial [2]. Según las Naciones Unidas, alrededor del año 2030, el ratio de población de 65 años o más con relación a la población trabajadora de 20-64 años, alcanzará el 36% en los países más desarrollados, por encima del actual 24%. Este ratio alcanza actualmente la cifra más alta (57%) en

Japón, el 36% en Los Estados Unidos y el nivel más bajo (30%) en Irlanda y partes del Sur-Este de Europa [1]. Es decir, habrá un mayor número de ciudadanos mayores jubilados por ciudadano en edad de trabajar. Este desajuste de cuentas, agravado por la reciente crisis económica global, afectará directamente a nuestra capacidad de sostener el estado de bienestar. Por un lado, supondrá un desafío para los sistemas públicos que sostienen las pensiones y los sistemas sanitarios en varios países. Por otro lado, se tendrá que continuar afrontando la creciente necesidad de capital y crecimiento tecnológico necesario para continuar aumentando la productividad, motivación y calidad de vida de los actuales y futuros trabajadores [1,3]. A esto se suma que, aunque la esperanza de vida se ha incrementado en todo el mundo, la ganancia de años de vida saludables es menos clara. La evidencia sugiere que el número de años libres de discapacidad está decayendo, lo cual implica un aumento de las necesidades socio-sanitarias de los mayores aunque cada vez serán menores los recursos económicos disponibles para cubrirlas. El coste de mantener la provisión de cuidados para las personas mayores que cada vez viven más años, será uno de los determinantes del bienestar económico de los países [4].

### **1.1.2. Crecimiento demográfico en España**

España también se encuentra inmersa en un proceso de envejecimiento que según el último informe publicado por el IMSERSO (explicar abreviatura) en 2012, tiene las siguientes características [5]:

#### *Características demográficas*

El 1 de enero de 2012 había 8.221.047 personas mayores, el 17,4% sobre el total de la población (47.212.990). En los últimos decenios hemos pasado de una esperanza de vida de 62,1 años en 1950 a 82 años en 2010, alcanzando en mujeres los 84,9 años y en hombres los 78,8 años [5,6] encontrándose entre las más altas de la Unión Europea. Además, hay un 35% más de mujeres mayores de 65 años que de varones.

### *Características sanitarias*

Los mayores suponen el 39,9% de todas las altas hospitalarias y presentan estancias más largas que el resto de la población. Más de la mitad de todas las estancias causadas en hospitales se debe a población de 65 y más años.

Sigue creciendo en mayor medida la proporción de octogenarios, quienes representan el 5,3% de toda la población y tienen mayor prevalencia de enfermedades crónicas, discapacidad y dependencia por lo que requieren mayor uso de los servicios socio-sanitarios.

El 83,75% de todos los fallecidos en España son personas de edad. La principal causa de muerte entre los mayores está relacionada con enfermedades del aparato circulatorio: provocó 108.492 fallecimientos. El cáncer es la segunda causa de muerte (79.732 fallecidos). En tercer lugar, a distancia, se encuentran las muertes por enfermedades respiratorias. Destaca el aumento de mortalidad por enfermedades mentales y nerviosas (demencias, Alzheimer) que requieren de mayor atención socio-sanitaria.

### *Características económicas*

Prácticamente la totalidad de las personas mayores recibe alguna prestación económica del sistema público de pensiones (directamente o a través de la pensión del cónyuge). Las pensiones de jubilación (5,3 millones) son el tipo de pensión más extendida. En 2011 la pensión media ascendía a 807,6 euros mensuales.

Los hogares con persona de referencia de 65 ó más años tienen proporcionalmente los menores ingresos de los hogares españoles. Cerca de un cuarto de ellos no alcanza los 9.000 euros anuales. Un 36,1% de los hogares cuya persona de referencia es una mujer tienen el menor nivel de ingresos (menos de 9.000 euros anuales).

La posición económica de los mayores ha mejorado en los últimos años, pero a pesar de ello, la tasa de riesgo de pobreza entre los mayores es superior en cuatro puntos a la media de los españoles: 21,7% de los mayores presentan ese riesgo.

### *Características sociales*

Se ha observado en los últimos años un incremento de los hogares unipersonales, aunque en proporciones más bajas que en otros países europeos. La edad aumenta la probabilidad de vivir en soledad. La forma de convivencia mayoritaria entre los hombres de 65 y más años es la pareja, casi en un 50% de los casos, mientras que entre las mujeres aumenta el porcentaje de las que viven solas, sobre todo por aumento de la incidencia de viudez, llegando a suponer el doble del porcentaje de hombres que vive en hogares unipersonales. El 80,4% de los varones está casado; sin embargo, sólo el 48,5% de las mujeres.

Las personas mayores españolas que viven en hogares de otro tipo (Residencias) son las que presentan mayor porcentaje de casos de discapacidad. También en este tipo de hogar se recogen los casos de mayor severidad.

La persona que fundamentalmente cuida de los hombres mayores es su cónyuge, seguida, de su hija. En el caso de las mujeres mayores que necesitan ayuda son las hijas las que fundamentalmente se hacen cargo de los cuidados, seguidas de otros familiares y amigos.

El número de personas de 85 y más años por cada 100 de 45 a 65 años (ratio de apoyo familiar) ha ido aumentando progresivamente en los últimos años y se estima que seguirá haciéndolo, de manera que cada vez serán menores los recursos familiares disponibles para apoyar a una cifra tan alta de mayores.

## **1.2. La salud en los mayores.**

El cambio progresivo en el patrón demográfico está presentando y presentará importantes repercusiones médico-asistenciales y sociales que se traducirán de forma importante en la aparición de patologías crónicas, comorbilidad, discapacidad, fragilidad, dependencia y en un considerable aumento del requerimiento en el número de prestaciones de diversa índole en la población mayor [1,7–10].

### **1.2.1. Importancia de la comorbilidad en los mayores.**

Se entiende por comorbilidad la presencia concurrente de 2 o más enfermedades diagnosticadas medicamente en el mismo individuo, con el diagnóstico de cada una de estas enfermedades basado en criterios establecidos y no relacionadas causalmente con el diagnóstico primario. Feinstein describió originalmente la comorbilidad como «cualquier entidad distinta adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente que presenta una enfermedad índice en estudio» [11]. Van den Akker *et al* utilizaron el término de multimorbilidad para describir la coocurrencia de múltiples enfermedades agudas o crónicas y situaciones médicas en la misma persona [12].

No hay que confundir el término comorbilidad con multimorbilidad. Estos dos términos aparecen en la literatura médica utilizados muchas veces de manera indistinta, a pesar de representar diferentes conceptos. Aunque la mayoría de las escalas se identifican como índices de comorbilidad, lo que miden realmente es multimorbilidad, puesto que no se refieren a una enfermedad guía [13,14]. A pesar de saber que la nomenclatura no es la correcta, para no alterar los nombres originales de las escalas y herramientas existentes, en adelante en esta revisión nos referiremos a comorbilidad y a multimorbilidad de manera indistinta.

La presencia de múltiples enfermedades es muy frecuente en edades avanzadas. Diversos estudios han estimado la prevalencia de multimorbilidad en Europa [12,15–18], Oriente medio [19], Australia [20], EE. UU [8,9,13] y Canadá [10,21]. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en las fuentes de datos empleadas, grupos de edad estudiados y en las medidas de morbilidad consideradas, que dificultan su comparabilidad. Así, diversos estudios han sido realizados en el ámbito de atención

primaria [12,15,16,20,21] mientras que otros se han realizado en población general [8,18,19]. En líneas generales, la evidencia sugiere que la prevalencia de multimorbilidad en mayores de 65 años es mayor en los estudios con poblaciones estudiadas en atención primaria [22], alcanzando cifras de hasta el 98%, según algunas fuentes [21]. Estudios en población general, han encontrado una prevalencia de multimorbilidad de alrededor del 60% en mayores de 65 años y alrededor del 70% en mayores de 80 años [9,23]. En nuestro país, el estudio “Envejecer en Leganés” describió que casi el 60% de la población mayor de 65 años incluida en dicho estudio, presentaba en 1993 cuatro o más enfermedades crónicas de un total de 13 evaluadas [24].

Las consecuencias de la comorbilidad sobre los resultados de salud son bien conocidas desde hace tiempo [14,25]. Afecta y modula la progresión de las enfermedades concurrentes, modifica la eficacia de los tratamientos [26], aumenta la polifarmacia [8] y el riesgo de iatrogenia y eventos adversos, incrementa el riesgo de hospitalización y prolonga la estancia hospitalaria [27], empeora la calidad de vida y la salud autopercebida de las personas [26,28,29], aumenta el riesgo y severidad de discapacidad y dependencia [30] e incrementa el riesgo de muerte [26]. Un adecuado conocimiento del manejo de la comorbilidad en ancianos puede derivar en la modificación de tratamientos estandarizados y ayudar a priorizar actuaciones y evitar tratamientos innecesarios [14].

Sin embargo, uno de los aspectos que más preocupa en el ámbito de la Medicina es la asociación de la comorbilidad con discapacidad y fragilidad en los mayores [14,25,26,30].

Como hemos señalado, la comorbilidad aumenta el riesgo y severidad de discapacidad y dependencia. Kiely [31] describe en un estudio de cohortes prospectivo a dos años que el presentar cuatro de las siguientes patologías (cardíaca, artrosis, diabetes, cáncer, ictus) duplica el riesgo de presentar declinar funcional frente a los que padecen una o ninguna. De igual manera, Wolff *et al* [32] analizan cómo las condiciones crónicas incidentes afectan al inicio de la dependencia funcional. Estudian 16 condiciones incidentes (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, cardiopatía, ictus, cáncer, diabetes, artritis reumatoide, osteoartritis, demencia, enfermedad mental/psiquiátrica, osteoporosis, fractura de cadera, enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica ó asma, índice de masa corporal superior a 30 o inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>) y encuentran que el presentar una de ellas supone un riesgo 1,9 veces mayor de presentar dependencia funcional nueva, el presentar dos supone un riesgo 4,3 veces mayor y el presentar tres o más supone un riesgo 13 veces mayor de desarrollar dependencia funcional. Profundizando más, en el Women's Health and Aging Study, Fried *et al* (Estudio de la salud y envejecimiento de la mujer) [30] relacionaron 14 enfermedades y sus interacciones dos a dos con discapacidad. Los autores encontraron una alta asociación entre enfermedad y discapacidad, mayor que la esperada por la edad. Se detectó que cada enfermedad se asocia a un perfil específico de discapacidad y que parejas específicas de enfermedades se asocian de manera sinérgica a algunas discapacidades. El cáncer y la cardiopatía presentaban una odds ratio (OR) de discapacidad de 1,2 y 2,3 cuando aparecen aisladas. Cuando coexisten, el riesgo aumenta a 6,2, siendo de 10,3 para actividades básicas de la vida diaria y 5,1 para actividades instrumentales de la vida diaria. Aunque no siempre se han observado los supuestos efectos sinérgicos [33].

La tasa de discapacidad crece con la edad. Según el último informe del IMSERSO 2012, a los 80 años, más de la mitad de los españoles mayores de 80 años presentaba alguna discapacidad para actividades de la vida cotidiana [5]. Esta cifra coincide con la reportada en estudio "Envejecer en Leganés", donde la mitad de los participantes presentaban discapacidad en al menos una actividad instrumental de la vida diaria en 1993 [24]. Un estudio posterior publicado en 2006 analizó la evolución de la prevalencia de discapacidad en la población del estudio "Envejecer en Leganés" en el periodo 1993-1999. En este estudio se demostró una disminución en la prevalencia de discapacidad y limitación funcional en todas las edades hasta los 90 años, a partir de los cuales se observa un aumento de la discapacidad [34]. Estos resultados sugieren un retraso en la edad de aparición de la discapacidad asociado al envejecimiento en la población del estudio "Envejecer en Leganés", coherente con lo publicado en otros estudios [4]. Una de las explicaciones para este descenso han sido los avances en el control de la progresión de las enfermedades antes de llegar a la discapacidad, lo cual es cierto especialmente en las enfermedades del corazón y la artrosis/osteoartritis, dos de las enfermedades más discapacitantes [35,36]. Además, las personas de edad más avanzada, donde se concentra la discapacidad más grave, presentan mayor complejidad

ya que su carga de morbilidad es más elevada y con frecuencia está acompañada de deterioro cognitivo [37].

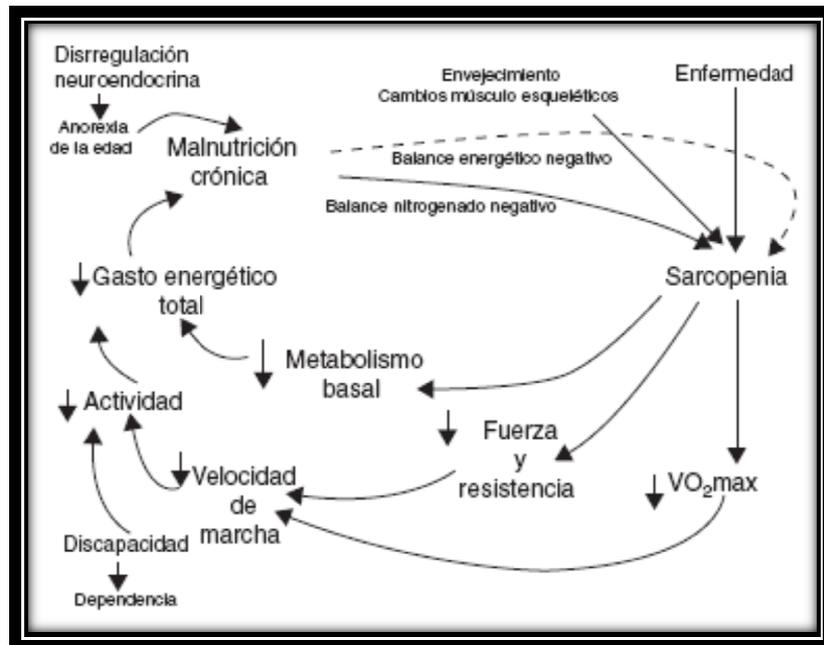
Cabe destacar también entre los resultados del estudio “Envejecer en Leganés” que en todas las edades la discapacidad es siempre superior en mujeres [24,34,37]. Otros estudios en diferentes poblaciones de los Estados Unidos [38,39], Europa [40] y España [41,42] han encontrado más discapacidad en los mujeres que en los hombres. En la cohorte de Peñagrande se ha reportado que alrededor del 85% de las mujeres presentaban discapacidad frente al 60% de los hombres en el periodo de junio de 2007 a junio de 2008 [41]. El mayor riesgo biológico de padecer enfermedades crónicas en las mujeres podría explicar esta asociación [43,44]. La discapacidad también se ha asociado con el analfabetismo y bajo nivel educativo [5,24,34] y la institucionalización [5].

Por otro lado, la comorbilidad también está relacionada con la fragilidad en las personas mayores. La fragilidad como concepto surgió hace varias décadas y ha sido definida como un estado clínico de marcado aumento de la vulnerabilidad a los factores estresantes que resulta de un declive en las funciones y reservas fisiológicas del individuo asociadas al envejecimiento, comprometiendo la capacidad para hacer frente a las necesidades de la vida diaria [45–47]. Este concepto ha sido abordado en la literatura a través de dos tendencias diferentes:

En primer lugar, con el Canadian Study of Health and Aging surge el concepto de fragilidad como una acumulación de déficit [47]. Para hacer operativo este fenotipo de fragilidad, Rockwood y Mitnitski identifican hasta 80 déficit. El espectro de los déficit es amplio e incluye diferentes dimensiones: estado cognitivo, emocional, nutricional y funcional, capacidad de comunicarse, motivación y percepción del estado de salud, fuerza, equilibrio y movilidad, sueño y aspectos sociales. La escala es predictora de mortalidad [48] y desde el punto de vista clínico puede ser útil, dentro de una evaluación geriátrica integral, para identificar sujetos con riesgo de eventos adversos de salud a corto y medio plazo, así como para ayudar a la toma de decisiones en la asignación de recursos. No obstante, como se señala en una reciente revisión [46], la escala presenta algunas limitaciones. Por un lado, la inclusión de afecciones o condiciones que no comparten un constructo biológico la hacen poco útil para la identificación de los determinantes fisiopatológicos de la fragilidad. Por otro lado, la

inclusión de déficits funcionales la aleja del concepto de fragilidad como un estado “precursor” de discapacidad sobre el cual puede actuarse para prevenirla.

En segundo lugar, de la mano del Cardiovascular Health Study, Walston y Fried [45] han desarrollado un constructo cuyas bases son la sarcopenia y el desbalance energético, y establecen una relación de retroalimentación entre ellos, llamada «ciclo de la fragilidad» (fig. 1). Identificaron la fragilidad como un fenotipo específico centrado en cinco déficits funcionales: pérdida de peso involuntaria, pérdida de fuerza, pérdida de energía, enlentecimiento de la marcha y baja actividad física. Para poder clasificar a un individuo como frágil, es necesario que presente al menos tres de los componentes citados. Los individuos que cumplen uno o dos criterios se consideran pre-frágiles y si no cumplen ninguno se consideran no frágiles. El constructo de Fried y Walston cumple con los criterios de la definición de fragilidad: es un fenómeno biológico, que afecta a múltiples sistemas y que confiere vulnerabilidad al individuo. Asimismo, es una situación definida, precursora de síndromes geriátricos (discapacidad, caídas, etc.) que ha posibilitado el desarrollo de numerosos estudios epidemiológicos y la comparación entre ellos.



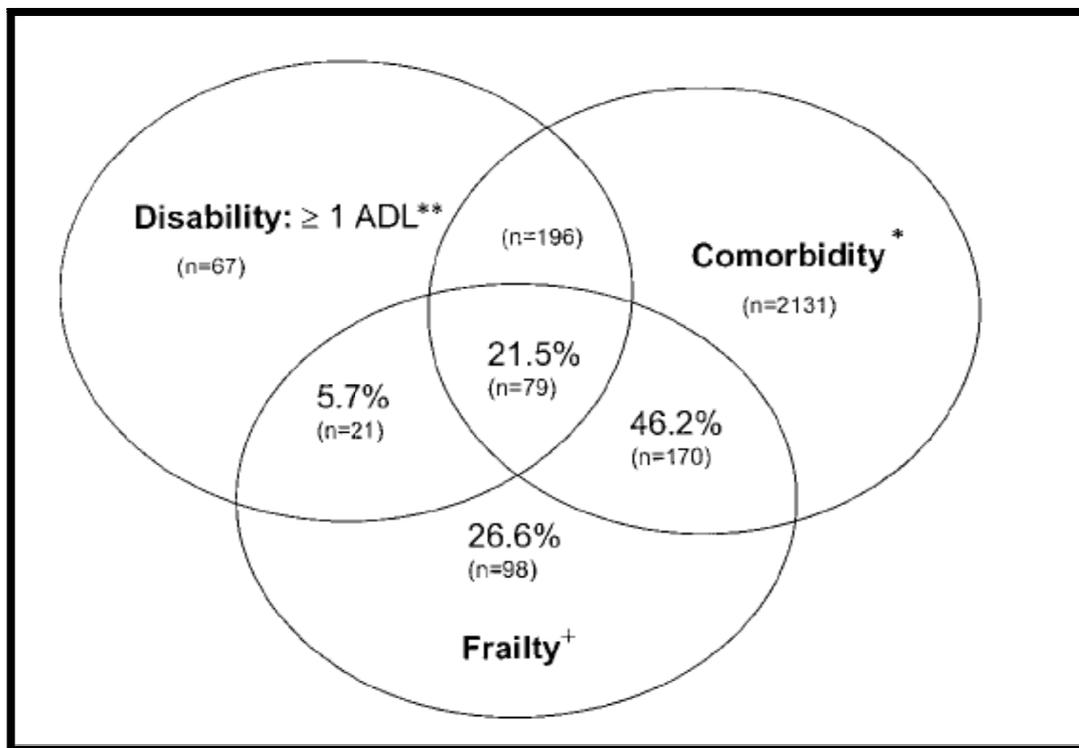
**Fig. 1. Ciclo de la Fragilidad.** Tomado de Fried LP *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

Con los datos del Cardiovascular Health Study [45] Fried y Walston demuestran que el síndrome tiene un alto impacto en la población, con una prevalencia de sujetos frágiles del 7% y de prefrágiles del 47% entre los mayores de 65 años. Los estudios epidemiológicos realizados en la última década han avalado estos resultados. Las prevalencias de fragilidad halladas en los estudios con criterios homologables arrojan una estimación del 7% al 12% [49]. Los estudios españoles corroboran que la fragilidad tiene un gran impacto en nuestro país: el Estudio Toledo para un Envejecimiento Saludable (ETES) [50] arroja una prevalencia de fragilidad del 8,4% (mayores de 64 años) y muestra una clara relación con la edad; en el estudio FRADEA de Albacete (Fragilidad y Dependencia de Albacete) [51] la prevalencia alcanza el 16,9% (mayores de 69 años); y en el estudio de Peñagrande [41] se sitúa en el 10,3% (mayores de 64 años).

El riesgo de fragilidad aumenta con la edad avanzada, bajos niveles de educación y renta, mala salud autopercebida, mala situación socioeconómica en la infancia y la presencia de mayor número de enfermedades crónicas (comorbilidad) [41,46,49,52–54]. Además, se ha demostrado que la presencia de fragilidad supone un mayor riesgo de caídas [45,55], hospitalización [45,56], institucionalización, empeoramiento de la movilidad, discapacidad [45,55,56], enfermedad cardiovascular [57] y mortalidad por todas las causas. El estudio EPESE (Established Populations Epidemiologic Studies of the elderly) [58], realizado en hispanos, muestra que el 84% de los sujetos clasificados como frágiles fallecieron durante los 10 años de seguimiento, mientras que sólo murieron el 33% de los no frágiles. Esta relación de la fragilidad con la mortalidad ha sido encontrada también en otros estudios [45,55].

Aunque se ha demostrado la asociación entre comorbilidad, discapacidad y fragilidad en población mayor, estos tres conceptos clínicos no son sinónimos. Es decir, existe superposición pero no concordancia en la coexistencia de fragilidad, comorbilidad y discapacidad (fig.2). Según Fried et al, la comorbilidad sería un factor etiológico para la fragilidad y la discapacidad sería un resultado de la misma [45]. Además, estudios longitudinales ha demostrado una clara asociación entre el número de enfermedades crónicas presentes y el riesgo de desarrollar fragilidad y discapacidad [48,58]. Dado que existen datos recientes que apoyan la posibilidad de prevenir y/o revertir el fenotipo de fragilidad, es importante diseñar estudios para identificar la carga que suponen factores

asociados a la fragilidad como la comorbilidad en la población mayor, donde los estudios con este enfoque han sido realizados mayoritariamente en población institucionalizada (36).



**Figura 2.** Superposición en la coexistencia de fragilidad, comorbilidad y discapacidad en una población de mayores de 65 años (N=5317) procedente del *Cardiovascular Health Study* (Estudio de salud cardiovascular). Tomado de: Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

### 1.2.2 Herramientas para medir la comorbilidad

Existen en la literatura diversas revisiones de los métodos de medida de comorbilidad más utilizados en población mayor [14,25,59,60]. La medida más básica de comorbilidad es una suma del número de enfermedades. Sin embargo, contar y sumar todas las enfermedades supone asignar el mismo peso a enfermedades que tienen efectos muy diferentes sobre la salud y la supervivencia. Para incorporar medidas de gravedad de la enfermedad en los índices de comorbilidad, diversos autores han

procedido a la asignación de pesos (scores) de gravedad a todas las condiciones pertinentes y suma posterior de estos pesos [13]. Existen en la literatura hasta 12 índices de comorbilidad de este tipo, de los cuales sólo se han indentificado cuatro como válidos y fiables para medir comorbilidad en la investigación clínica en población mayor [59,60]: El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) [61], que se explicará detalladamente más adelante; “The Cumulative Illness Rating Scale” (CIRS), que aborda todas las enfermedades por órganos y sistemas sin utilizar diagnósticos específicos [62]; “The Index of Coexisting Disease” (ICED) [63], que tiene una estructura bidimensional, pues mide la gravedad de la enfermedad y la discapacidad y el índice de Kaplan [64], que fue desarrollado específicamente para la evaluación de la influencia de la comorbilidad en los resultados de investigación de la diabetes. De ellos, el CIRS permite un amplio registro de todas las enfermedades crónicas de cada individuo, pero si se pretende estudiar mortalidad en relación con la comorbilidad el ICC es el índice de comorbilidad más extensamente estudiado [65–67].

### **1.3. Actualización de los datos sobre Hipertensión Arterial en mayores.**

#### **1.3.1. Definición de Hipertensión Arterial y puntos de corte en mayores de 65 años.**

Es difícil establecer una definición de hipertensión arterial (HTA) única. Desde el punto de vista clínico, la HTA es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias que entraña modificaciones funcionales y orgánicas a corto y largo plazo [68]. Desde el punto de vista epidemiológico, se considera uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial, por lo que se han definido unos límites basados en consensos internacionales en relación al incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la HTA.

Históricamente, a finales de los años 80, las guías de práctica clínica que establecían la definición y clasificación de HTA fueron principalmente las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS; World Health Organization (WHO)) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension; ISH). El punto de corte para definir HTA en la población adulta era  $\geq 160/95$ . A principios de los 90, se publicaron nuevas guías por la OMS/ISH y el United States Joint National Committee (JNC) (a Zanchetti et al. 1993; United States Joint National Committee 1993), estableciendo nuevos puntos de corte para definir HTA en  $\geq 140/90$ . Para hacerse una idea del cambio que se estaba produciendo podemos poner como ejemplo que, en 1997, en la 17ª Conferencia Internacional de la Liga Mundial de lucha contra la Hipertensión celebrada en Montreal (Canadá), donde participaron expertos en representación de 27 Sociedades Científicas Nacionales de Hipertensión Arterial, 14 países seguían los puntos de corte  $\geq 140/90$ , pero 13 todavía seguían el criterio de  $\geq 160/95$  mmHg para definir HTA [71].

A lo largo de todos esos años, la Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension; ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology; ESC) siguieron las guías de Hipertensión propuestas por la OMS y la ISH con alguna adaptación para reflejar la situación en Europa. En 2003, las sociedades europeas (ESH/ESC) comenzaron publicar guías de HTA específicas que definían HTA a partir de los puntos de corte  $\geq 140/90$  para la población adulta en general [72].

Sin embargo, los criterios para categorizar la HTA no han sido claramente caracterizados para los mayores de 65 años. En 2009 la ESH (European Society of Hypertension) publicó una reevaluación de sus guías sobre HTA [73] y en 2011 las ACCF/AHA (ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association) publicó un documento de consenso de expertos sobre HTA en los mayores [71]. En ambos documentos se hace referencia específicamente a los mayores de 65 años, manteniendo los puntos de cortes para definir HTA en  $\geq 140/90$ , aunque hacen varias consideraciones que comentaremos más adelante y que cuestionan que dichas cifras sean a la vez punto de corte y objetivo terapéutico en este grupo de edad.

### **1.3.2. Patofisiología de la HTA en los mayores**

La hemodinámica de la hipertensión arterial es relativamente simple y clara: la presión arterial es igual al producto del gasto cardiaco por la resistencia vascular periférica. El gasto cardiaco depende a su vez de varios factores como la frecuencia cardiaca, la contractilidad intrínseca del corazón, el volumen de llenado diastólico (relacionado con el volumen plasmático circulante y condicionado por el control renal de sodio) y la impedancia aórtica (conjunto de factores que se oponen a la eyección del ventrículo izquierdo, y que a su vez depende de la elasticidad de la aorta y la situación de las vasos distales) [68].

A continuación se explican más detalladamente los factores que influyen en la patofisiología de la HTA especialmente en la población mayor:

#### *Rigidez y disminución en la dilatación de las arterias*

Las grandes arterias como la aorta se hacen menos distensibles con la edad [74] y aunque los mecanismos precisos no son completamente conocidos, implican cambios estructurales en la capa media de la aorta, tales como fracturas de la elastina por fatiga, depósitos de colágeno y calcificación [75], resultando en un incremento del diámetro de las arterias y de la rigidez de las capas íntima y media. Por otro lado, la rigidez de las arterias no es solo el producto de cambios estructurales sino también es inducida por mediadores vasoactivos circulantes y endoteliales como la norepinefrina y endotelina 1 [76].

Otra alteración que aparece con la edad es un declive en la dilatación arterial con el flujo sanguíneo, causada principalmente por una disminución en la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio [77]. Este declive en la dilatación arterial compromete la capacidad de las arterias para amortiguar el incremento de la PAS producido por situaciones de aumento de flujo sanguíneo como ocurre durante el ejercicio vigoroso [78], limitando la perfusión orgánica.

Por otro lado, es conocido que existe un declive de la PAD con la edad. Esta disminución se debe a la pérdida de capacidad de la “rígida” aorta y otras arterias de capacitancia para expandirse en sístole y contraerse durante la diástole para aumentar la PAD [74].

#### *Consecuencias sobre la estructura y función cardíaca*

Dado que el corazón está conectado con la vasculatura, el aumento en la rigidez arterial asociado a la edad tiene importantes consecuencias sobre la estructura y función del corazón en los mayores. Una de ellas [79,80] es un incremento moderado en la rigidez del ventrículo izquierdo durante la diástole, incluso entre los individuos normotensos. Esto contribuye a que el gasto cardíaco sea menor en individuos mayores hipertensos que en los más jóvenes.

La rigidez de la aorta también influye negativamente a la perfusión miocárdica [81]. Dado que la extracción de oxígeno de la sangre que perfunde el miocardio es muy alta, un incremento en el aporte de oxígeno al miocardio solo puede ser debido a un incremento en el flujo coronario. Dado que la mayoría (el 80%) del flujo sanguíneo miocárdico ocurre en diástole, la amplitud de la PAD central (aórtica) y la duración de la diástole son los principales determinantes no coronarios de la perfusión miocárdica. Pequeños cambios en la duración de la diástole como por ejemplo los inducidos por una reducción excesiva de PAD por tratamiento antihipertensivo, podrían tener tanto efecto en el flujo coronario como una estenosis coronaria severa [82].

### *Perfil plasmático neurohormonal y cambios renales*

Las resistencias periféricas están condicionadas por factores locales y humorales (prostaglandinas, angiotensina, catecolaminas y sistema nervioso simpático). Existe un perfil plasmático neurohormonal en los pacientes mayores con hipertensión, similar al observado en mayores normotensos. La norepinefrina plasmática aumenta, como un mecanismo compensador de la reducción en la respuesta beta-adrenérgica asociada a la edad [83,84]. En contraste, la actividad de la renina plasmática disminuye con la edad [84], lo cual se ha atribuido a la aparición de nefrosclerosis en el aparato yustaglomerular asociada a la edad. La disminución en la masa renal que ocurre con la edad incluye una reducción en la masa tubular, disminuyendo las vías de transporte de la excreción de potasio y sodio [85,86]. Además, los niveles de aldosterona plasmática y sustancias natriuréticas como la prostaglandina E2 y la dopamina [87] también disminuyen con la edad. Todos estos cambios influyen en la mayor predisposición para la hiperpotasemia inducida por tratamientos antihipertensivos (Inhibidores de Enzima conversor de Angiotensina; diuréticos ahorradores de potasio, espironolactona, amiloride, beta-bloqueantes) [85] y una mayor sensibilidad a la sal [87]. Se ha demostrado que una restricción moderada de sodio en la dieta reduce de forma significativa la PAS [88] en sujetos mayores.

### **1.3.3. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en mayores de 65 años: Prevalencia e Incidencia.**

La HTA está considerada un problema de salud pública a nivel mundial. Varios estudios epidemiológicos han estimado que la prevalencia de HTA en personas de 60 años o más se encuentra entre el 54 y el 72 % y es ligeramente mayor en España y otros países europeos que en países como Estados Unidos o Canadá [89–92]. En España la prevalencia de HTA en la población general adulta es de alrededor del 30%, aunque algunos estudios han presentado cifras de más del 60% e incluso del 75% en personas de 60 años o más [93,94].

En la mayoría de los países industrializados se aprecia una elevación lenta pero progresiva de la presión arterial sistólica y diastólica con la edad en ambos sexos. El patrón de esta elevación es diferente en las diferentes edades siendo las cifras de PAS más elevadas en los hombres que en las mujeres entre los 16 y los 50 años. La PAS continúa aumentando hasta la edad de los 80 años mientras que la PAD aumenta hasta los 55-65 años y después desciende lentamente [71]. Por tanto, la proporción de pacientes hipertensos con Hipertensión Arterial Sistólica Aislada (Isolated Systolic Hypertension; ISH) aumenta con la edad, alcanzando según los estudios, cifras de prevalencia del 65% en mayores de 60 años [95] y sobre el 90% en mayores de 70 años [96]. Además, la prevalencia de ISH en mayores de 60 años es mayor en mujeres que en hombres e independiente de la raza o grupo étnico [71].

Aunque el aumento en la rigidez arterial y la PAS están frecuentemente consideradas como un cambio inevitable asociado a la edad en las sociedades industrializadas, existe evidencia de que estos cambios están marcadamente atenuados en poblaciones no expuestas a estilos de vida con alta ingesta de sodio, dietas ricas en calorías, bajos niveles de actividad física y aumento de las tasas de obesidad. Por ejemplo, estudios en poblaciones con ingesta baja habitual de sal han demostrado menos rigidez arterial con la edad que aquellas con alta ingesta de sodio [97]. Además, la distensibilidad arterial [98] y la capacidad de dilatación de las arterias con el flujo sanguíneo están potenciadas [99] en atletas de resistencia mayores en comparación con individuos más sedentarios de edad similar. Se ha observado un perfil lipídico menos aterogénico, una pared carotídea más delgada, menor PAS y mejor y más rápido llenado diastólico del

ventrículo izquierdo en individuos delgados de mediana edad e individuos mayores sometidos a una restricción calórica voluntaria de aproximadamente un 30% durante varios años en comparación con individuos con patrones dietéticos más calóricos [100,101]. Parece por tanto que el alarmante aumento en incidencia de HTA asociada a la edad en los países desarrollados podría reducirse sustancialmente con la adopción de estilos de vida más saludables.

### **1.3.4. Hipertensión Arterial y Mortalidad en la población mayor**

#### *Resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos*

Los ensayos clínicos diseñados específicamente para analizar los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los mayores de 60 años han arrojado datos no del todo concluyentes.

El estudio cooperativo Europeo (EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) [102] iniciado en 1972 hasta 1982 y que incluyó solo pacientes mayores de 60 años con PAD entre 90-119 mmHg y PAD entre 160 y 239 mmHg, los cuales fueron asignados aleatoriamente a un grupo placebo o a un grupo tratado con Hidroclorotiazida+Torasemida. El estudio demostró que, entre los pacientes mayores de 60 años con Presiones Arteriales  $\geq 160$  mm Hg de PAS y/o  $\geq 90$  mmHg de PAD, el tratamiento antihipertensivo reducía los eventos cardiovasculares de forma significativa y reducía la mortalidad total de forma no significativa. Existían indicios de una disminución del efecto favorable con la edad. Los beneficios fueron escasos o nulos en pacientes mayores de 80 años, la mayoría de las cuales eran mujeres.

Coope y Warrender, en 1986, en un estudio aleatorio sin control placebo, estudiaron en el ámbito de la atención primaria 419 individuos de 60-79 años con presión arterial diastólica media de 99,7 mmHg con una media de seguimiento de unos 4,4 años. Un grupo de 465 individuos de similar edad y presión arterial no tratados sirvieron como grupo control. Se objetivó una reducción significativa de la incidencia de ACVA con respecto al grupo control, sin que se redujeran significativamente la mortalidad total debida a cardiopatías coronarias [103].

Otro gran estudio colaborativo y multicéntrico iniciado a mediados de los 80, fue el programa estudio piloto para la hipertensión sistólica aislada en los mayores (SHEP-the systolic hypertension in the elderly pilot program) [104]. En él se estudia un grupo de 551 personas de 70-79 años de edad con presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mmHg y presión arterial diastólica igual o menor de 90 mmHg. A 443 individuos se les trató con 25 mg de Clortalidona (sumándose un segundo fármaco si era preciso) y a 108 sujetos se les administró un placebo. Los tratados activamente y con placebo tuvieron un porcentaje de supervivencia del 70 y 60 % respectivamente. Entre las personas

tratadas, 110,9 por 1000 participantes por año tuvieron algún tipo de complicación, mientras que entre los que tomaban placebo fue del 139,7 por mil.

Desde entonces, otros estudios con poblaciones procedentes de ensayos clínicos han demostrado también beneficio del tratamiento antihipertensivo en personas mayores de 65 años de edad [105–107] y en mayores con hipertensión arterial sistólica aislada [108,109], cuyos resultados pueden observarse de forma sintetizada en la Tabla 0. Entre estos últimos destaca una ulterior publicación del grupo de investigación del estudio SHEP. En 1991 este grupo publicó los resultados finales de su estudio en una población de 4736 personas mayores de 60 años con ISH (entre 160 y 219 mmHg), demostrando que dosis bajas de clortalidona redujeron de la incidencia de ACVA en un 36% con un beneficio absoluto frente a placebo de 30 eventos por 1000 participantes a los 5 años de seguimiento y una reducción de eventos cardiovasculares mayores (Infarto Agudo de Miocardio; Angina) con un beneficio absoluto frente a placebo de 55 eventos por 1000 participantes [110].

En cuanto a los mayores de 80 años, en comparación con los grupos control, en los ensayos clínicos el tratamiento de pacientes mayores de 80 años mostraba una reducción tanto en la incidencia de ACVA como de morbilidad cardiovascular, pero una tendencia hacia el incremento de mortalidad por todas las causas, excepto en el estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly), publicado en 2008 y por primera vez realizado específicamente en población mayor de 80 años [111].

En dicho estudio, se asignó de forma aleatoria tratamiento con antihipertensivos o placebo a 3845 individuos hipertensos con edad  $\geq 80$  años y PAS  $\geq 160$  mm Hg. Los fármacos antihipertensivos eran un diurético no tiazídico (indapamida) que se complementaba con un fármaco Inhibidor de Enzima Angiotensina (IECA) (Perindopril) cuando era necesario alcanzar una PAS de 150 mm Hg. Después de 2 años de tratamiento, con aproximadamente un cuarto de los pacientes usando monoterapia y tres cuartas partes terapia combinada, el ensayo clínico fue interrumpido porque se demostró beneficio en cuanto a la mortalidad en el grupo de tratamiento antihipertensivo. El tratamiento antihipertensivo reducía la PA en comparación con placebo (144/78 mm Hg versus 161/84 mm Hg) y además reducía la incidencia de ACVA (-30%), ICC (-64%), y mortalidad cardiovascular (-23%). Más notable, fue la reducción significativa (21%) en la incidencia de mortalidad por todas las causas.

Además, el tratamiento antihipertensivo fue bien tolerado y los valores de electrolitos en sangre fueron similares en ambos grupos (placebo y tratamiento) [111]. Cabe destacar que, en comparación con placebo, el tratamiento antihipertensivo no se acompañó de una mejora significativa en la incidencia de demencia o deterioro cognitivo [112], coincidiendo este resultado por el presentado por Lithell *et al* en el estudio SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) publicado en 2003 [107].

Los resultados del estudio HYVET ofrecieron una evidencia clara de que los tratamiento antihipertensivos están asociados con disminución en la mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en los pacientes mayores de 80 años de edad saludables, incluidos en el estudio, aunque con ciertas limitaciones que señalaremos en el siguiente apartado.

En conclusión, del análisis de los resultados de los ensayos clínicos realizados en población mayor, se deduce en términos generales, que el tratamiento clásico antihipertensivo reduce mucho más la morbimortalidad cerebrovascular que la coronaria y afecta de forma controvertida a la mortalidad total (tabla 0).

#### *Peculiaridades y limitaciones de los ensayos clínicos en las personas mayores*

Hasta donde llegan nuestros conocimientos, los ensayos clínicos que incluyen población mayor de 60 años tienen algunas limitaciones generales que deberían tenerse en cuenta para establecer recomendaciones sobre el inicio del tratamiento antihipertensivo en la población mayor.

- De forma generalizada, los individuos con hipertensión arterial grado I (PAS 140-150, PAD 90-95) no han sido incluidos [71].
- Al tratarse de poblaciones seleccionadas para cada ensayo clínico, los individuos incluidos en estos estudios no son representativos de la población general de mayores. En primer lugar, para evitar abandonos, el reclutamiento de personas mayores se focaliza sobre todo en pacientes con buenas condiciones físicas y mentales y con bajas tasas de enfermedad cardiovascular previa. Esto difiere de la alta tasa de fragilidad, deterioro cognitivo y presencia de comorbilidad y

polimedicación en individuos mayores de 60 años y especialmente en mayores de 80 años en la población general [41,53,54,113].

Por ejemplo, en el estudio HYVET, dado que la identificación apropiada de sujetos fue difícil, el reclutamiento requirió alrededor de 8 años y fue posible gracias a la participación países del Este de Europa y China, que en conjunto supusieron el 98 % de la población de estudio. Además, la prematura interrupción del estudio, supuso un tiempo de seguimiento relativamente corto (media de 1,8 años). Se desconoce si los beneficios del tratamiento antihipertensivo persistirían después de 2 o 3 años. Además, la media de edad del estudio fue de 83 años, y sólo una pequeña fracción fue mayor de 85 años de edad, lo que deja abierta la cuestión de si el beneficio se extendería a edades mucho más mayores de aquellas investigadas en ensayos previos.

- Finalmente, las cifras límites o puntos de corte óptimos de PA para reducir eventos cardiovasculares y mortalidad no han sido claramente investigados. Los ensayos clínicos han reportado beneficios del tratamiento de la HTA en los mayores, sin embargo de forma generalizada seleccionan individuos previamente hipertensos y parten de cifras de PA pretratamiento por encima de 160 mmHg de sistólica y alcanzan una PAS postratamiento de máximo 140 mmHg. Por ello, en varios documentos de consenso de las principales sociedades científicas se reconoce [71,73,114] que se necesitaría más evidencia de nuevos ensayos clínicos en mayores que partieran de menores cifras de PA pretratamiento y alcanzaran menores cifras de PA en tratamiento, aunque por motivos de seguridad serían difíciles de llevar a cabo.

Trial Name (Reference)	N	Age Range (y)	Mean Age (y)	Drug(s)	% Risk Reduction						
					CVA	MI	Hospitalization for CHF	Total CVD (or All CV Events)	All-Cause Mortality	CV Mortality	Response to Therapy Same Above Mean Age
ACCOMPLISH (8)	11,506	≥55	68	(Benazepril amlodipine) versus (benazepril + HCTZ)	16	NR	↑ 4	17*	10	20*	Yes†
ALLHAT (9)	33,357	≥55	67	Amlodipine versus chlorthalidone	7	No difference	↑ 38*	↑ 4	4	NR	Yes
				Lisinopril versus chlorthalidone	↑ 15*	↑ 5	↑ 19*	↑ 10*	No difference	NR	Yes
ANBP 2 (10)	6,083	65-84	72	ACE inhibitors versus diuretics	↑ 2	14	15	11*	10	NR	Yes
Coope and Warrender (11)	884	60-79	68	Atenolol + bendrofluazide	42*	-3	32	24	3	22	Stroke only
EWPHE (12)	840	≥60	72	HCTZ + triamterence + methyldopa	36	20	22	29	9	27*	NR
HYVET (4)	3,845	80-105	84	Indapamide + perindopril	30	NR	64*	34*	21*	23	Yes‡
INVEST (13)	22,576	≥50	66	Verapamil versus atenolol	No difference	No difference	No difference	No difference	No difference	No difference	Yes§
LIFE (14)	9,193	55-80	67	Losartan versus atenolol	25*	NR	3	13*	10	11	NR
MRC (15)	4,396	65-74	70	Atenolol + HCTZ or amiloride	25*	19	NR	17*	3	9	Yes‡
SHEP (16)	4,736	≥60	72	Chlorthalidone	36*	25	55	32	13	20	NR
STONE (17)	1,632	60-79	67	Nifedipine	57*	6	68	60*	45	26	Yes‡
STOP-HTN (18)	1,627	70-84	76	Atenolol + HCTZ or amiloride or metoprolol or pinodolol	47	13	51	40	43	50	Yes‡
Syst-China (19)	2,394	≥60	67	Nitrendipine captopril HCTZ	38*	33	38	37*	39*	39*	All but CV mortality
Syst-Eur (20)	4,695	≥60	70	Nitrendipine	42	26	36	31	14	27	NR
VALUE (21)	15,245	≥50	67	Amlodipine versus valsartan	↑ 15	NR	11	↑ 6	↑ 4	NR	NR

**Tabla 0. Ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo en población mayor.** Tomado de : 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. [71]\*Stadisticamente significativo; †≥ 65 años de edad, HR=0.81, >70 años de edad, HR=0.79; ‡Datos específicos no reportados; § <70 años de edad, RR=1.06, ≥70 años de edad, RR=0.93. ACE: angiotensin-converting enzyme (Enzima convertidor de Angiotensina); ACCOMPLISH [115], Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ALLHAT[116], Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP2[117], Second Australian National Blood Pressure study; Coope and Warrender [103], EWPHE[118], European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; HYVET[111],Hypertension in the Very Elderly; INVEST[119], International Verapamil SR/Trandolapril Study; LIFE[120], Losartan Intervention For Endpoint;; MRC[105], Medical Research Council; SHEP[110], Systolic Hypertension in the Elderly Program; STONE[121], Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly; STOP-HTN[106], Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China[122], Systolic Hypertension in China; Syst-Eur[108], Systolic Hypertension in Europe; VALUE[123], Valsartan Long-term Use Evaluation; ↑, aumento; CHF, congestive heart failure (insuficiencia cardiaca congestive); CV, cardiovascular; CVA, accidente cerebrovascular; CVD, cardiovascular disease (ECV: enfermedad cardiovascular); HCTZ, hidroclorotiazida; MI, myocardial infarction (infarto agudo de miocardio); N, tamaño de la muestra de individuos; NR, no reportado.



### *Resultados derivados de los estudios observacionales*

Aproximadamente a mediados del siglo pasado, la mortalidad por enfermedad cardiovascular empezó a aumentar rápidamente, pero se sabía muy poco de sus orígenes y sus causas. Se pensaba que era necesaria una presión arterial alta para impulsar la sangre a través de las arterias rígidas de las personas de mayor edad, y que su existencia era un elemento normal en el envejecimiento, una respuesta adaptativa del organismo para garantizar la perfusión orgánica.

En los años cincuenta se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular (ECV) [124–127]. En 1948, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos inició el Framingham Heart Study, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la ECV [127]. La primera cohorte la formaron 5.209 habitantes sanos, de entre 30 y 60 años de edad, que se incorporaron al estudio en 1948, para la realización de exámenes bianuales que han continuado desde entonces. En 1971, se seleccionó a 5.124 hijos e hijas (y sus cónyuges) de la cohorte inicial y en 2002, un total de 4.095 participantes se incorporaron a la cohorte de tercera generación del estudio [128].

Numerosas publicaciones se han derivado del estudio Framingham (en concreto 2346 en el periodo 1951-2011) [129]. A grandes rasgos, los resultados publicados mostraban que la presión arterial sistólica y la diastólica son factores de riesgo independientes para la incidencia de eventos cardiovasculares en todas las décadas de la vida [130–132]. En el caso concreto de la población mayor, aunque se incluyeron individuos hasta los 89 años, cabe destacar los resultados obtenidos en el grupo de individuos de 65 a 75 años de edad. Los varones de esta edad con presión arterial de 160/95 mmHg o más, sufrió 2.4 veces más eventos cardiovasculares en comparación con individuos normotensos de la misma edad. Las mujeres, con presión elevada en el mismo rango y en el mismo grupo de edad, tuvieron ocho veces más eventos cardiovasculares que las normotensas [133]

Desde los años 50, esta correlación entre HTA y eventos cardiovasculares se ha puesto también de relieve en otros estudios con población de todas las edades [96,134]. Sin embargo, el significado e importancia clínica de la HTA en los mayores es todavía cuestión de debate. Estudios observacionales como el comentado estudio Framingham,

han encontrado una relación positiva y lineal entre la PAS y PAD y mortalidad [135,136], pero otros estudios han encontrado un relación lineal negativa [137–139]. Más comúnmente se ha encontrado una relación en forma de U o J entre la PAS o PAD y mortalidad [140–144].

Algunos estudios han argumentado que la relación en forma de U o J de la PA con la mortalidad sugiere que podría haber una nivel de PAS sobre 140-150 mmHg, por debajo del cual las cifras de PAS estarían menos asociadas con riesgo de enfermedad que por encima de las mismas [138,141,145] o incluso que hay un nivel por debajo del cual la reducción terapéutica de la presión arterial sería peligrosa [140].

#### *Posibles explicaciones del fenómeno de la curva U o J entre mortalidad y PAS*

Mientras que para el fenómeno del aumento de mortalidad con PAD baja hay fenómenos fisiopatológicos establecidos, para la disminución de mortalidad con PAS de 140 o mayores, no hay explicaciones fisiopatológicas claras, aunque las más aceptadas en la literatura son las siguientes:

1. Un efecto débil de la Hipertensión como factor de riesgo para mortalidad en las personas mayores hipertensas que podrían haber pasado el mayor riesgo cardiovascular en edades medias de la vida [141].
2. Incremento en la Presión del Pulso debida principalmente a una disminución en la PAD [146,147].

En los países industrializados, la PA aumenta con la edad. Este proceso comienza en la infancia y continúa en la edad adulta con diferentes patrones para la PAS y PAD. Mientras que la PAS continúa aumentando hasta los 80-90 años, la PAD tiende a permanecer constante o disminuir después de los 50-60 años de edad. Como consecuencia, la presión del pulso (diferencia entre la PAS Y PAD), aumenta progresivamente con la edad. Esto explica que la hipertensión arterial sistólica y diastólica sea prevalente en los adultos de mediana edad, mientras que con la edad, la HTA sistólica predomina en los mayores (PAS>140–PAD<90 mmHg). En estas condiciones, el aumento de la PAS y la presión del pulso, junto con la disminución de la PAD, son marcadores de la rigidez arterial y la arterioesclerosis de las grandes arterias.

El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta cuando aumenta la presión del pulso, incluso cuando no hay un cambio en la PAS. Este incremento en la presión del pulso sería relativo a una disminución en la PAD, especialmente en la población mayor. Por tanto, no parece influir tanto la PAS en los mayores como la disminución en la PAD y por tanto en el incremento de la presión del pulso [148,149].

La presión del pulso ha sido identificada como un factor de riesgo más importante que la PAS, PAD o PA media en los mayores en algunos estudios [147,150,151]. En el estudio Framingham, en personas menores de 50 años de edad, PAD era el mejor predictor de ECV. Entre los 50 y 59 años, se produce un periodo de transición en el que los tres índices son comparables, y de los 60 a 79 años, la PAD es un predictor de negativo de riesgo cardiovascular más importante que la PAS y por tanto la presión del pulso se convierte en un predictor de riesgo cardiovascular superior a la PAS [147]. Sin embargo, hay otros estudios que no defienden que la presión del pulso sea una medida aceptada para su uso con valor pronóstico y terapéutico [152].

### **1.3.5. Consideraciones para el diagnóstico y manejo de la HTA**

Esta amplia variabilidad de resultados disponibles en la literatura, ha llevado a establecer consideraciones para el diagnóstico y manejo de la HTA en los mayores en las guías de práctica clínica más utilizadas. Así, en el año 2009 la Sociedad Europea de Hipertensión publicó una reevaluación de sus guías previas (2007) y en 2011 *The American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association* publicaron un documento de consenso sobre el manejo de la HTA en los mayores [71,73,153].

En resumen, hacen las siguientes consideraciones comunes:

- Estas últimas guías de manejo de la HTA, incluyen la evidencia disponible del esperado estudio HYVET [111], cuyos resultados muestran beneficio del tratamiento antihipertensivo también en los mayores de 80 años y más. Sin embargo, dado que los pacientes del estudio HYVET estaban generalmente en buenas condiciones de salud, la extrapolación de los resultados de este estudio a octogenarios frágiles es incierta. La decisión de tratar la HTA en mayores de 80

año debería ser tomada de forma individualizada y los pacientes cuidadosamente monitorizados durante la fase de tratamiento.

- A grandes rasgos, hay suficiente evidencia para recomendar bajar la PAS por debajo de 140 mmHg (y la PAD por debajo de 90 mmHg) en los pacientes hipertensos de todas las edades, tanto en los que tienen riesgo cardiovascular leve-moderado como en los que lo tienen alto. Sin embargo, falta evidencia científica suficiente en los pacientes hipertensos mayores, en quienes el beneficio de bajar la PAS por debajo de 140 mmHg nunca ha sido probada en ensayos clínicos aleatorios. En los mayores, los resultados de los ensayos clínicos sólo incluyen pacientes con una PAS de entrada de al menos 160 mmHg. Sería necesaria la evidencia de ensayos clínicos con presiones arteriales de entrada más bajas y que alcanzaran valores de PAS más bajos con tratamiento.
- A pesar de sus limitaciones, los análisis *post hoc* de los datos de ensayos clínicos indican una reducción progresiva de la incidencia de eventos cardiovasculares con la bajada progresiva de la PAS hasta aproximadamente 120 mmHg y PAD sobre 75 mmHg, aunque el beneficio adicional en estos valores bajos de PAS y PAD es bastante pequeño.
- Consideraciones de sentido común sugieren que en los mayores el tratamiento antihipertensivo puede ser iniciado cuando la PAS es mayor de 140 mmHg y la PAS podría alcanzar valores por debajo de 140 mmHg, prestando especial atención a los efectos adversos de los tratamientos, potencialmente más frecuentes en los mayores.

#### **1.4. La cohorte envejecer en Leganés:**

Esta memoria de investigación ha utilizado como fuente principal de datos la Cohorte “Envejecer en Leganés”. El grupo de investigación “Envejecer en Leganés” nace en 1992 en el marco de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo el impulso y la dirección inicial de la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Zunzunegui y el Dr. François Béland. Su objetivo inicial era describir los cambios en el nivel de salud física y mental, en la discapacidad, en el uso de servicios y analizar su relación con las redes y el apoyo social en una cohorte de personas mayores de 65 años residentes en Leganés, municipio situado en el área metropolitana de Madrid [154].

##### **1.4.1. Orígenes y propósitos iniciales del estudio**

En 1992 el Fondo de Investigaciones Sanitarias identificó como línea prioritaria de investigación en España la salud y la utilización de servicios de las personas mayores.

En ese año el grupo de investigación “Envejecer en Leganés” elaboró un proyecto de investigación que tenía como título: «*Mantenimiento de la calidad de vida de las personas mayores mediante el mantenimiento en la comunidad*». La hipótesis se centraba en el hecho de que las relaciones sociales frecuentes y las actividades que implican participación en la comunidad donde se reside promueven el mantenimiento de la salud y la capacidad de continuar viviendo en el domicilio propio incluso cuando se tienen pérdidas de autonomía. También se trataba de examinar la influencia de las relaciones sociales, no solo en la mortalidad, sino también en la salud física y mental y en la utilización de los servicios sanitarios, proponiendo que la existencia de fuertes lazos familiares y comunitarios aumentaría la disponibilidad de ayuda para mantener el domicilio propio y reduciría el uso de los servicios más costosos, tales como la hospitalización y el ingreso en residencias de larga estancia.

Este proyecto pretendía aumentar los conocimientos sobre el envejecimiento en el área mediterránea, donde la familia es el centro de las relaciones sociales y donde los intercambios de ayuda dentro de la familia constituyen la base del tejido social [155].

#### **1.4.2. ¿Porqué Leganés?**

Leganés es un municipio de la corona metropolitana de Madrid cuya población en el censo de 1991 era de 171.400 habitantes. Según el padrón municipal del mismo año, 13.679 (8%) eran mayores de 65 años [156].

La población de Leganés pasó de 8.500 habitantes en 1960 a 172.000 en 1991 como consecuencia de un importante fenómeno de inmigración ocurrido en los años 60 y 70 procedente de las zonas rurales de Castilla La Mancha, Andalucía y Extremadura. Además de los avances sociales y económicos que han tenido lugar de forma global en España, la población de Leganés ha experimentado otros cambios asociados al proceso migratorio desde el ámbito rural hacia una zona urbana con mejor acceso y mayor diversidad de bienes y servicios. Otro factor fundamental a tener en cuenta es el mantenimiento de la estructura familiar, mediante la agregación de familias en el vecindario, lo que ha permitido conservar los estrechos lazos familiares que son tan importantes en la provisión de red y apoyo social [37].

La población de Leganés presentaba en 1992 una distribución sociodemográfica similar a la media de la población mayor española según el censo de población de 1991 [156]. El porcentaje de analfabetismo en los mayores de 65 años en Leganés en 1993 (17%) era similar a la media nacional según el Censo de 1991 y al de las Comunidades Autónomas de Castilla La Mancha y Murcia, inferior al de Andalucía, Extremadura o Canarias y superior al de las Comunidades Autónomas de la mitad septentrional de España [37]. La historia de España en la primera mitad del siglo XX y la falta de oportunidades de recibir instrucción reglada debido a la carencia de escuelas públicas en la mayor parte del territorio nacional podría explicar el alto analfabetismo de estas generaciones.

### **1.4.3. La cohorte «Envejecer en Leganés»**

La muestra del estudio fue seleccionada aleatoriamente en 1993 a partir del Padrón Municipal, según 13 estratos de igual tamaño para cada dos años de edad (65-66, 67-68, 69-70,....., 101) y por separado para hombres y mujeres. El número total de personas seleccionadas fue de 1560.

El proceso de recogida de información se llevó a cabo inicialmente en 1993 en dos visitas separadas por pocos días al domicilio de cada individuo. En la primera, realizada por encuestadores entrenados, se recogieron datos sociodemográficos, de estado de salud, de autonomía en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) e instrumentales de la vida diaria (AIVD), síntomas depresivos, uso de servicios sanitarios y sociales, y relaciones sociales. La segunda, realizada por médicos, incluía un pequeño examen clínico (presión arterial, estatura, estado cognitivo, agudeza visual, audioscopia y examen de la boca) y preguntas sobre limitaciones funcionales, hábitos de vida, peso, accidentes, incontinencia, visión y audición. Cuando el paciente no podía contestar por deterioro cognitivo, enfermedad grave, afasia o problemas auditivos, se solicitaba a un acompañante que lo hiciera, siempre que las preguntas no estuvieran relacionadas con conocimientos o sentimientos.

Similar metodología se siguió en las oleadas de 1995 y 1999. En la tercera oleada de recogida de datos, 1997, ante dificultades presupuestarias, solo se realizó una entrevista, excluyéndose la exploración médica.

El primer seguimiento se llevó a cabo en 1995, cuando una muestra representativa de los que habían cumplido 65 o 66 años de edad en el período 1993-1995 fueron incluidos en el estudio (n=139). La tasa de respuesta en 1993 fue del 82% (n=1.283 individuos). En total se realizaron cinco olas de seguimiento en 1995 (n=1007), 1997 (n=869), 1999 (n=519), 2006 (286) y 2008 (194). Un estudio previo mostraba que no había diferencias significativas en lo que se refiere a los indicadores de salud estudiados entre los participantes y los perdidos [157]. Más del 90% de los individuos elegibles participaron en alguna de las 4 oleadas (1406) y casi dos tercios lo hicieron en dos o más (1002).

#### **1.4.4. El estudio europeo CLESA**

La cohorte «Envejecer en Leganés» se integró en 2000 en el Proyecto CLESA (Comparison of Longitudinal European Studies on Aging), un estudio apoyado por la Unión Europea dentro de su V Programa Marco de Investigación que tiene por objetivo identificar los determinantes de la calidad de vida y de la utilización de servicios de las personas mayores de distintos países y que supuso la integración en una base de datos común de seis estudios longitudinales sobre personas mayores: Suecia, Finlandia (Tampere), Italia, Holanda, España e Israel. En total la base de CLESA incorpora 11.557 personas mayores de 65 años, procedentes de los seis estudios longitudinales citados (1200 son de Leganés). [158].

El proyecto CLESA, ha servido como estudio longitudinal armonizado y comparativo a escala europea, permitiendo realizar estudios comparativos entre distintos países pertenecientes al norte y al sur de Europa, analizando los determinantes de la calidad de vida y de los servicios de salud para la población mayor a través de varios dominios (hábitos de vida, estado de salud, función física y cognitiva, redes sociales y apoyo y utilización de servicios).

#### **1.4.5. La producción científica de «Envejecer en Leganés»**

El Estudio “Envejecer en Leganés”, además de su utilidad como experimento de estudio longitudinal en España, ha desarrollado una notable labor de difusión de resultados científicos. Se han publicado más de 60 artículos científicos tanto en revistas como en libros. La mayoría de las publicaciones se han realizado en revistas internacionales, muchas de ellas de gran prestigio en el campo del envejecimiento y la Salud Pública.

Los resultados obtenidos hasta el momento se refieren a distintos campos: necesidades y utilización de servicios sanitarios y sociales, los cuidadores informales, deterioro cognitivo y demencia, enfermedades crónicas, indicadores de salud, discapacidad y dependencia, influencia de las relaciones sociales en la mortalidad y estudios comparativos con los otros países del proyecto CLESA entre otros [7,24,29,34,159–161].

Como síntesis de los principales resultados de “Envejecer en Leganés” podemos decir que:

- Los resultados demuestran que la longevidad de las personas mayores de Leganés depende fuertemente de sus relaciones sociales. En particular, su integración en actividades en la comunidad donde viven, el sentimiento de utilidad en los roles que les ha tocado vivir, siempre y cuando no experimenten demandas excesivas, y la disponibilidad de un confidente protegen de la mortalidad.
- Se confirma que las redes sociales protegen y ayudan a mantener la capacidad de realizar las actividades cotidianas necesarias para una vida independiente. Los vínculos familiares juegan un papel significativo en la reducción de la incidencia de la discapacidad.
- Las relaciones sociales tienen una asociación positiva con la salud mental de las personas mayores. En particular, las relaciones con los hijos, el apoyo emocional del esposo y los hijos y la participación en actividades comunitarias parecen beneficiar a los mayores españoles.
- Estos resultados empujan hacia la necesidad de promover políticas públicas que favorezcan el mantenimiento de las personas mayores en su propia comunidad, de forma que puedan seguir contando con la estructura de red social, apoyo familiar y participación social que han ido consolidando a lo largo de los años.
- En cuanto al estudio CLESA, se han analizado las tasas de mortalidad en las seis poblaciones participantes tras un periodo de seguimiento entre dos y cuatro años. La tasa estandarizada de mortalidad entre la población de personas mayores de Leganés a 5 años es de las más bajas de los distintos países estudiados (72,3% en hombres) por detrás de la de Holanda (44,6% en mujeres) [162]. Destaca la esperanza de vida superior en este grupo de población que pertenece a un estrato social mayoritariamente medio-bajo. No se puede olvidar que este estudio se realiza sobre poblaciones de mayores de 65 años, lo que significa cierto sesgo ya que son poblaciones de supervivientes. Los datos del estudio CLESA, en coherencia con esta variable, también muestran que aunque la longevidad sea mayor, la proporción de personas con dependencia para las actividades básicas de la vida diaria es mayor en Leganés que en los demás

países y que existe un gradiente entre el grado de discapacidad y el eje norte sur de Europa, siendo esta mayor en los países mediterráneos [158].

En cuanto al estudio de la HTA en el estudio “Envejecer en Leganés”, únicamente se han reportado resultados en un estudio transversal publicado en 1997 [159] realizado sobre la población basal de 1993 que disponía de datos de medida de presión arterial (n=1.180). Los resultados se presentaron de forma comparativa utilizando como punto de corte para definir HTA el criterio de la OMS (PA > 160/90 mmHg) por un lado o el criterio del JNC V (PA >140/90 mmHg) por otro [70,163]. Los resultados muestran una prevalencia de HTA en Leganés en 1993 que depende del criterio utilizado, siendo del 43,8% utilizando el criterio de la OMS y del 60,9% utilizando el criterio del JNC V, siendo en ambos casos mayor en mujeres que en hombres. Utilizando el criterio de la OMS, el 89,04% de las personas que tenían hipertensión conocían su diagnóstico en el momento del examen físico. Se encontró un 11% de hipertensos detectados y que no conocían su condición. El 83% de los hipertensos recibía tratamiento farmacológico y el 61% estaban controlados. Cabe destacar que todas las personas que no recibían tratamiento farmacológico tenían sus cifras tensionales sin controlar. El resultado cambiaba sustancialmente al aplicar el criterio de hipertensión del JNC V (140/90 mmHg). Con esta definición, el 70% de los hipertensos conocían su problema, el 60% estaban bajo tratamiento farmacológico y un 19% tenía cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg. El criterio del JNC V fue adoptado por los centros de atención primaria de Leganés a partir de marzo de 1992.

La disponibilidad de datos sobre hipertensión arterial y otras enfermedades crónicas en el estudio “Envejecer en Leganés”, con un tiempo de seguimiento largo, supone una importante fuente de información para el estudio longitudinal de estas enfermedades en una muestra de población española mayor de 65 años.

## **2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**



## 2.1. PLANTEAMIENTO

El planteamiento de la presente tesis doctoral se centra en una serie de hechos:

1. Envejecimiento de la población.

Al igual que está ocurriendo en el resto de países desarrollados, la población española está experimentando un progresivo incremento de la esperanza de vida al nacer y en consecuencia de la proporción de personas mayores de 65 años.

2. Elevada coexistencia de enfermedades crónicas (comorbilidad), discapacidad y fragilidad en la población mayor de 65 años.

La comorbilidad y los cambios en la comorbilidad son variables predictoras de mortalidad, estando muy relacionadas con la aparición de discapacidad y fragilidad en la población mayor.

3. La Hipertensión Arterial es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la población mayor de 65 años.

La HTA está considerada un problema de Salud Pública a nivel mundial. Varios estudios epidemiológicos han estimado que la prevalencia de HTA en personas de 60 años o más está aumentando progresivamente y es ligeramente mayor en España y otros países europeos que en países como Estados Unidos o Canadá.

4. Variabilidad en la evidencia científica disponible sobre el diagnóstico y manejo de la HTA en los mayores.

Hasta qué cifras hay que reducir la presión arterial elevada en mayores de 65 años sigue siendo una cuestión controvertida. Existen pocos ensayos clínicos específicamente realizados en población mayor y los que incluyen población mayor de 60 años presentan algunas limitaciones. Los datos del estudio Framingham [164] y otros estudios posteriores [151,165] han esclarecido el papel de la hipertensión arterial en la mortalidad cardiovascular en los adultos, especialmente en edades medias de la vida. Sin embargo, en las personas mayores de 65 años, otros estudios observacionales han sido menos consistentes

y con frecuencia se han encontrado relaciones en forma de U o J entre la presión arterial y la mortalidad [136,138,141–144,146].

Este planteamiento nos lleva a establecer las siguientes consideraciones, que justifican el trabajo de investigación de la tesis doctoral y determinan sus objetivos:

1. El cambio progresivo en el patrón demográfico en España y otros países desarrollados, está presentando y presentará importantes repercusiones médico-asistenciales y sociales que se traducirán de forma importante en la aparición de patologías crónicas, comorbilidad, discapacidad, fragilidad, dependencia y en un considerable aumento del requerimiento en el número de prestaciones de diversa índole en la población mayor [1,9]. Estos datos socio-demográfico-sanitarios justifican el especial interés en la realización de estudios específicos en población mayor de 65 años.
2. Cuando se estudian las enfermedades crónicas en pacientes mayores, es esencial considerar la comorbilidad mediante índices estándar validados y así obtener una evaluación completa de la situación del paciente. La mayoría de los estudios epidemiológicos y encuestas de salud realizados en España miden morbilidad con datos autorreferidos y la lista de enfermedades no es siempre la misma. Comparar los resultados de esos estudios es muy importante pero requiere una variable resultado común para que dicha comparación pueda realizarse (armonización). Cuando la principal variable de resultado es la mortalidad, el índice de comorbilidad de Charlson y sus adaptaciones son las medidas más validadas.
3. Aunque hay evidencia sobre prevalencia de Hipertensión arterial, hay poca información reciente sobre incidencia de Hipertensión arterial en mayores, al menos en España. Dada la notable proporción de mayores españoles, en muchos de los cuales resta una esperanza de vida con aceptable calidad de vida, la medida de las apariciones de nuevos casos de Hipertensión arterial podría contribuir a informar políticas de salud preventivas y prever los recursos sanitarios necesarios hacia un problema todavía tratable.

4. Según los resultados de diversos estudios observacionales, en población en mayor, niveles inferiores a 140 mmHg de Presión arterial sistólica se asociarían a mayor mortalidad, siendo este un factor predictor que permanece incluso después del ajuste para el estado funcional o de salud [142,166–168] [142,166–168]. Además, varios estudios han encontrado que una reducción intensiva de la presión arterial diastólica se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares [167].

Por tanto, aunque la opinión general es que la Hipertensión arterial continúa jugando un factor pronóstico [73,111,169,170] en mayores de 65 años, la variabilidad en los resultados de los estudios observacionales, justifica la realización de estudios específicos para analizar la relación entre Hipertensión arterial y mortalidad en la población mayor.

En este sentido, es importante diseñar estudio específicos usando metodología que implique las posibles fluctuaciones de la presión arterial a lo largo del tiempo (covariables dependientes del tiempo; CDT) y estudios específicos en población mayor del área Mediterránea, donde es conocido que los patrones de mortalidad difieren de otras poblaciones. Así, se sabe que la hipertensión arterial está fuertemente asociada con un alto riesgo de mortalidad por Accidente Cerebro Vascular (ACVA) que predomina sobre la muerte por enfermedad coronaria en los países del Sur de Europa, lo contrario de lo que ocurre en otros países del centro y norte de Europa y Norte America [171].



## 2.2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene los siguientes objetivos:

1. Proponer un indicador próximo al Índice de comorbilidad de Charlson útil para el análisis de fuentes de datos preexistentes y en estudios de armonización de muestras con diferencias en datos de morbilidad.
2. Analizar la asociación entre la comorbilidad y la mortalidad a corto y largo plazo a partir del estudio Envejecer en Leganés, utilizando el indicador propuesto.
3. Estimar la prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en personas de 65 años o mayores a lo largo de 13 años de seguimiento en el estudio Envejecer en Leganés.
4. Estudiar la relación entre presión arterial y mortalidad a largo plazo utilizando la presión arterial como variable basal y variable que cambia con el tiempo (covariable dependiente del tiempo; CDT).

Cada uno de estos objetivos se abordará en un capítulo específico de esta memoria de investigación del siguiente modo:

Los objetivos 1 y 2 se desarrollarán en el capítulo 3 titulado: Comorbilidad y mortalidad en la cohorte “Envejecer en Leganés” empleando un nuevo indicador próximo al Índice de Comorbilidad de Charlson, útil en el análisis de fuentes secundarias de datos.

El objetivo 3 se desarrollará en el capítulo 4 titulado: Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en una cohorte poblacional de mayores de 65 años en España.

El objetivo 4 se desarrollará en el capítulo 5 titulado: Relación entre presión arterial y mortalidad a largo plazo en una cohorte poblacional de mayores de 65 años en España.



**CAPITULO 3: COMORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA  
COHORTE “ENVEJECER EN LEGANÉS” EMPLEANDO UN  
NUEVO INDICADOR DE COMORBILIDAD**



### **3.1. Introducción**

La asociación entre morbilidad y mortalidad está ampliamente estudiada y demostrada en población mayor [13,23,41,45,52,54,60,66,67,172–175]. Existen en la literatura diversas revisiones de los índices de comorbilidad más utilizados en esta población [13,14,59,60]. De ellos, el índice de comorbilidad de Charlson (y sus adaptaciones) ha sido el más estudiado [13,59,61,66] y varios estudios han demostrado que es una herramienta válida para predecir mortalidad en mayores, sobre todo a corto y a medio plazo [66,67,175] y en menor medida a largo plazo [174].

Charlson et al desarrollaron este índice en 1987 [61] y asignaron pesos de 1 a 6 a cada enfermedad basándose en la asociación observada de la enfermedad con mortalidad a 1 año en una cohorte de pacientes hospitalizados (fig 3). Las enfermedades con un peso de uno incluyen infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de tejido conectivo, úlcera gastrointestinal, enfermedad hepática leve y diabetes. Las enfermedades con un peso de dos fueron hemiplejía, enfermedad renal moderada a severa, diabetes con daño orgánico, cualquier tumor, leucemia y linfoma. A la enfermedad hepática moderada o grave se le asignó un peso de tres. Las enfermedades con un peso de seis fueron: tumor sólido metastásico y SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Assigned weights for disease	Disease
1	Myocardial infarction
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease
	Cerebrovascular accident
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Gastrointestinal ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes mellitus
2	Hemiplegia
	Moderate to severe renal disease
	Diabetes with end-organ damage
	Any tumor
	Leukemia
3	Lymphoma
6	Moderate or severe liver disease
	Autoimmune deficiency syndrome
	Metastatic solid tumor

**Figura 3. Índice de comorbilidad de Charlson.** Tomado de: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR “A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation”. *Journal of chronic diseases*. 1987 Jan;40(5):373–83.

---

Con frecuencia este índice es elaborado a partir de registros clínicos, lo cual no es accesible en muchos estudios llevados a cabo en población general, que emplean datos de morbilidad autodeclarados. En el caso concreto de España, Rius *et al* han desarrollado y validado una adaptación del Índice de comorbilidad de Charlson (ICC) basada en enfermedades crónicas autodeclaradas y han demostrado su asociación con la mortalidad a 5 años de seguimiento en población general de 40 a 84 años [176]. Según nuestros datos, ningún estudio a largo plazo ha evaluado la asociación de la mortalidad con la morbilidad autodeclarada en población mayor no institucionalizada en España.

La mayoría de los estudios epidemiológicos y encuestas de salud realizados en España miden morbilidad con datos autorreferidos y la lista de enfermedades no es siempre la misma. Comparar los resultados de esos estudios es muy importante pero requiere una variable resultado común para que dicha comparación pueda realizarse. En este sentido, la postarmonización se refiere a la creación de una nueva variable basada en un común denominador con la información disponible medida con instrumentos diferentes o con instrumentos comunes pero con diferencias o ausencia de datos [177]. Dada la experiencia de nuestro equipo en el estudio CLESA en cuanto a la armonización de bases de datos [36,158], en este estudio se ha buscado emplear un proxy a un instrumento común de medida de la morbilidad que permita comparar resultados de muestras diferentes por ejemplo en áreas geográficas distintas.

Por ello se ha elegido un proxy al ICC (PrICC), pues como Rius *et al* resaltan en una revisión publicada en 2006, cuando la principal variable de resultado sea la mortalidad (y cuando la morbilidad se considere como una potencial variable confusora), el índice de comorbilidad (en concreto el de Charlson) y sus adaptaciones son las medidas más validadas [178], aunque no incluye algunas enfermedades crónicas como la hipertensión arterial que ha demostrado tener relación con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en población mayor y que por ello se estudiará aparte y detenidamente en este trabajo.

Por todo lo anterior, el objetivo principal de este trabajo es doble. Por una parte, proponer un proxy al ICC para el estudio y análisis de fuentes de datos preexistentes y para estudios de armonización de muestras con diferencias en datos de morbilidad. Por otra parte, analizar la asociación entre el proxy (PrICC) y la mortalidad a corto y largo plazo a partir del estudio “Envejecer en Leganés”.



## **3.2. Material y métodos**

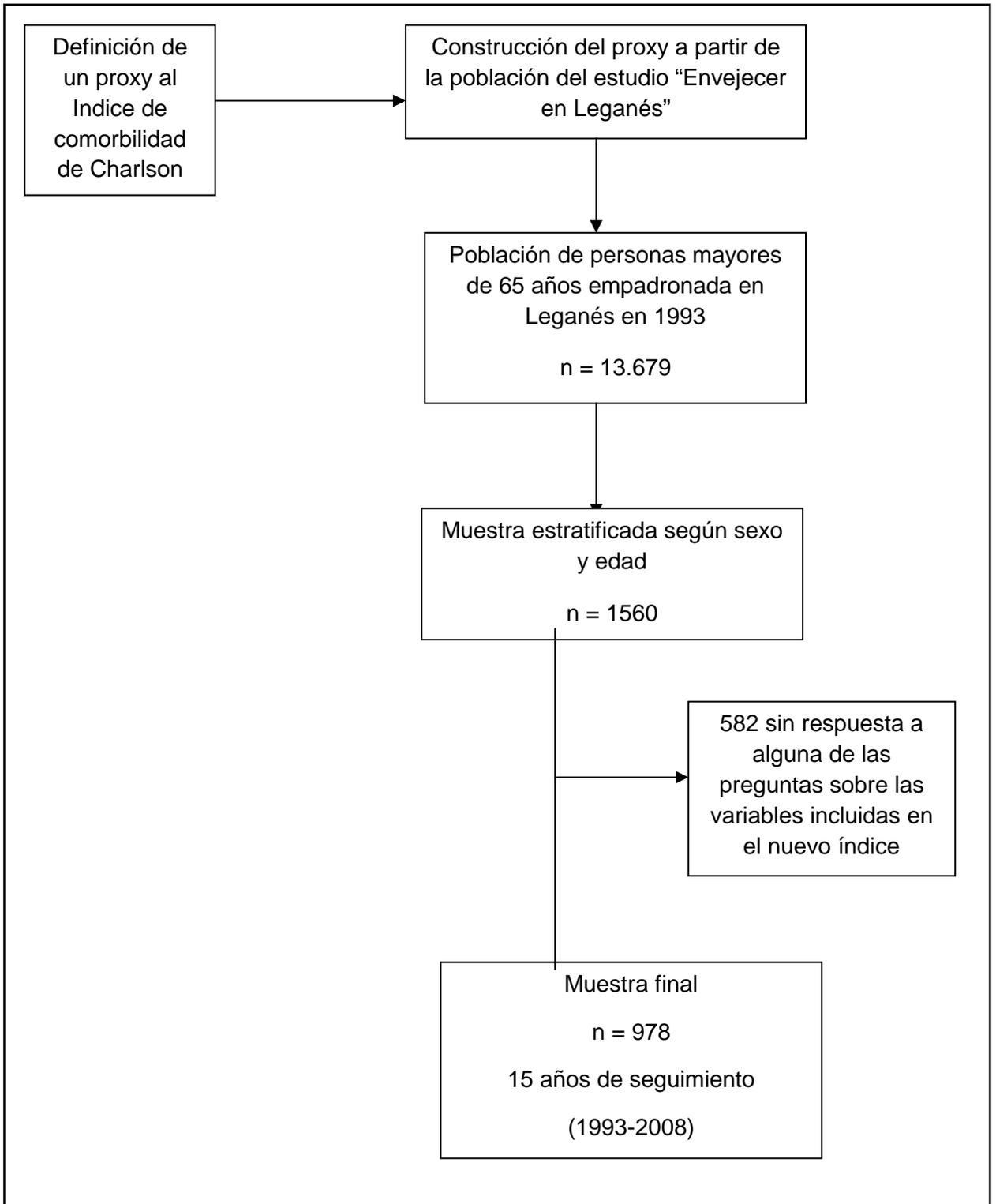
### **3.2.1. Población de estudio**

Este trabajo emplea datos del estudio longitudinal “Envejecer en Leganés” con quince años de seguimiento (1993-2008). Las características metodológicas están descritas en otras publicaciones [155,179]. Brevemente, este estudio fue iniciado en 1993 con una muestra estratificada por edad y sexo (n=1.560) de la población de personas de 65 o más años (rango 65-101) residentes en Leganés, municipio de 181,000 habitantes localizado en un área metropolitana de Madrid (figura 4). El proceso de recogida de información se realizó en dos fases: la primera para administrar un cuestionario sobre las condiciones sociosanitarias y la segunda para llevar a cabo un examen físico. La tasa de respuesta en 1993 fue del 82% (n=1.283 individuos). Se realizaron cinco olas de seguimiento en 1995, 1997, 1999, 2006 y 2008. En este trabajo se incluyeron 978 individuos de la población basal (1993) que habían contestado a todas las preguntas necesarias para la construcción del PrCCI. Los individuos incluidos en el análisis (n=978) se diferencian de los excluidos (n=305) en que éstos últimos eran más mayores y con un menor nivel educativo ( $p \leq 0,001$ ).

### **3.2.2. Mortalidad**

El fallecimiento y la fecha de la muerte en su caso se obtuvieron del Registro de Mortalidad Nacional, bajo la autorización del Ministerio de Sanidad. Las personas se identificaron por nombre de pila, los dos apellidos, el sexo, la fecha y lugar de nacimiento y, si era necesario su dirección de residencia. Se encontraron dificultades en la identificación exacta del estado vital en 22 casos, un 2,2% de la muestra. Para subsanar este problema se contactó con el censo municipal de Leganés, y de los 22 individuos calificados como dudosos, 18 habían fallecido y 3 continuaban censados sin incidencias, por lo que se clasificaron como vivos. En total, de los 978 individuos que forman la muestra, 207 (21,2%) fallecieron a los 5 años de seguimiento y 624 (63,8%) a los 15 años.





**Figura 4. Esquema general del estudio:** Estudio de la asociación entre comorbilidad y mortalidad en población mayor mediante un proxy al índice de comorbilidad de Charlson.



### **3.2.3. Variables confusoras**

Entre las variables socio-demográficas se incluyeron la edad (como variable continua), educación (analfabetismo vs poseer alguna educación) y estado civil (casado vs otros estados).

Entre las variables de estado de salud, se incluyeron la función cognitiva, depresión y salud autopercebida. La función cognitiva fue medida con la Prueba Cognitiva de Leganés (PCL), un test desarrollado para el screening de la demencia en poblaciones con bajos niveles de educación [160]. La puntuación de este test fue empleada como una variable continua en el análisis de supervivencia. La sintomatología depresiva fue medida con el cuestionario CES-D (the 20-item Centre for Epidemiologic Studies Depresión questionnaire from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey) [180,181]. Para el análisis, el punto de corte empleado fue de 16. La percepción de la salud fue evaluada por la pregunta: “En la actualidad, ¿cómo describiría su estado de salud: muy bueno, bueno, regular, malo o muy malo?”. Para este estudio las categorías 1 y 2 (muy bueno y bueno) fueron combinadas como “bueno”, al igual que las categorías 4 y 5 (malo y muy malo) como “malo”.

Las variables de estilos de vida consideradas fueron tabaquismo y actividad física. La variable tabaquismo incluyó tres categorías: nunca fumador, exfumador o fumador. Para algunos análisis estadísticos, las categorías 1 y 2 fueron combinadas como “fumador” y se compararon con “nunca fumador”. La actividad física fue codificada como una variable dicotómica según los sujetos dijeran que realizaban “ejercicio ligero o ningún ejercicio” o “ejercicio moderado o vigoroso”.

### **3.2.4. Análisis**

Para resolver el primer objetivo de estudio, se tuvo como referencia el ICC y la lista de enfermedades disponibles en este estudio citadas anteriormente. Los pesos utilizados para cada enfermedad fueron los mismos de las enfermedades equivalentes en el ICC original.

Se realizó un análisis descriptivo de los problemas elegidos para la construcción del proxy al índice (PrCCI). Se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas según la edad y el sexo.

Para la validación del proxy (segundo objetivo de estudio), se utilizó la validación convergente midiendo el grado de asociación del índice PrCCI con mortalidad tanto a los 5 como a los 15 años de seguimiento [182]. Primero, mediante un análisis bivariado se ajustó un modelo de riesgos proporcionales (Cox) del PrCCI como predictor de mortalidad. Las variables que alcanzaron un valor de  $p \leq 0,20$  se consideraron candidatas para entrar en el análisis multivariante. Finalmente, la asociación entre el PrCCI y el riesgo de todas las causas de muerte a los 5 y 15 años de seguimiento fue analizado mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales (Cox), controlando por el resto de variables. El ajuste del modelo multivariante se construyó a partir de dos modelos. En el modelo 1 se incluyeron exclusivamente las variables sociodemográficas y en el modelo 2 las variables incluidas en el modelo 1 más los hábitos de vida y de estado de salud. Los resultados se presentaron como Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Términos de interacción de cada variable con edad y sexo fueron probados.

Todos los análisis de datos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.

### **3.3. Resultados**

#### **3.3.1. Características basales de la población**

La distribución de las variables incluidas en el estudio se presenta en la tabla 1. Se encontraron diferencias por género: las mujeres presentan menor nivel educativo, mayor porcentaje de viudedad, separación o divorcio, peor percepción de la salud, más síntomas depresivos, peor función cognitiva y una menor actividad física. Sin embargo, el porcentaje de fumadores y exfumadores fue mayor en hombres que en mujeres.

**Tabla 1** Características de la muestra por género (n= 978)

VARIABLES	Hombre (n= 508) N (%)	Mujer (n = 470) N (%)	Valor p
<i>Edad (años)</i>			0,476
65-69	143 (28,1)	131 (27,9)	
70-74	115 (22,6)	114 (24,3)	
75-79	101 (19,9)	109 (23,2)	
80-84	83 (16,3)	66 (14,0)	
≥ 85	66 (13,0)	50 (10,6)	
<i>Educación</i>			p ≤ 0,001
Al menos primaria	467 (91,9)	368 (78,3)	
Analfabeto	41 (8,1)	102 (21,7)	
<i>Estado civil</i>			p ≤ 0,001
Casado	407 (80,1)	207 (44,0)	
Otros <sup>a</sup>	101 (19,9)	263 (56,0)	
<i>Percepción de la salud</i>			p ≤ 0,001
Buena	202 (39,8)	108 (23,0)	
Regular	242 (47,6)	253 (53,8)	
Mala	64 (12,6)	109 (23,2)	
<i>Función cognitiva (PCL)</i>			0,083
< 23 (deterioro cognitivo)	152 (29,9)	165 (35,1)	
≥ 24	356 (70,1)	305 (64,9)	
<i>Síntomas depresivos (CES-D)</i>			p ≤ 0,001
< 16	435 (85,6)	280 (59,6)	
≥ 16 (depresión)	73 (14,4)	190 (40,4)	
<i>Tabaco</i>			p ≤ 0,001
No fumador	109 (21,5)	456 (97,0)	
Ex fumador	294 (57,9)	8 (1,7)	
Fumador	105 (20,7)	6 (1,3)	
<i>Actividad física</i>			p ≤ 0,001
Vigoroso	16 (3,1)	8 (1,7)	
Moderado	391 (77,0)	299 (63,6)	
Ligero	101 (19,9)	163 (34,7)	

CES-D: Centre for Epidemiologic Study Depression Scale; PCL: Prueba Cognitiva de Leganés.

<sup>a</sup> Sin esposo/a.



### **3.3.2. Construcción del Índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson (PrCCI)**

El PrCCI se creó a partir a partir de la información disponible de morbilidad de las entrevistas realizadas en 1993. Se preguntó a los sujetos si padecían algún trastorno crónico de una lista de 17 enfermedades recogidas de forma autodeclarada (como presente ó ausente): hipertensión, enfermedad del corazón, problemas circulatorios, accidente cerebro vascular en el último año, diabetes, problemas respiratorios crónicos, dolores en las articulaciones o huesos, cáncer, problemas emocionales (depresión, ansiedad o insomnio), Parkinson, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer, problemas en el aparato genito-urinario, cataratas, glaucoma, problemas en el aparato digestivo, fracturas u osteoporosis.

En este estudio se incluyeron sólo las enfermedades de la lista del cuestionario recogidos en el ICC original y se realizó una tabla de equivalencia con los ítems del PrCCI (figura 5). Dado que en el cuestionario se recogían enfermedades del corazón como un solo ítem se puntuó como 1 punto tanto si el paciente refería Infarto de miocardio o Insuficiencia Cardíaca o ambas. Lo mismo sucedía con el cáncer, por lo que se contabilizaron como 2 puntos todas las respuestas, el mismo peso asignado en el ICC a cualquier tumor.

Como no se recogió la existencia de úlcera gastrointestinal, se dio un punto a la presencia de problemas digestivos. En los casos que dijeron haber presentado Accidente Cerebro Vascular y tenían discapacidad se les asignó un peso de 2, el mismo peso que a la hemiplejía, ya que ésta no estaba recogida como tal en nuestro estudio.

Se decidió no incluir los problemas genitourinarios, la diabetes con alguna afectación orgánica, conectivopatías, enfermedad hepática ni SIDA en el Proxy porque en nuestro estudio no existían datos suficientes para conocer el grado de afectación clínica o su presencia.

La puntuación total se calculó sumando las puntuaciones. Mientras que la puntuación máxima en la escala original puede llegar a 37 puntos, en este Proxy la puntuación oscila entre 0 y 11.

La distribución del nuevo índice en la población estudiada tiene una mediana de 2 y Rango Intercuartílico<sup>25-75</sup> de 1-4 y 3, según fuese mujer y hombre.

La tabla 2 muestra la distribución del nuevo índice y de cada una de las patologías que lo componen por edad y sexo. Se observa un incremento mayor en mujeres que en hombres desde los 65 hasta los 79 años de edad. A partir de los 80 años, el incremento en la morbilidad es similar para hombres y mujeres en nuestra muestra, no encontrándose diferencias en cuanto a sexo a partir de los 80 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género. La prevalencia de enfermedades del corazón, problemas circulatorios, diabetes y discapacidad para actividades de la vida diaria fue mayor en mujeres que en hombres para todos los grupos de edad en la población de estudios. Sin embargo, la prevalencia de accidente cerebrovascular, cáncer, demencia, problemas respiratorios o digestivos fue similar para hombres y mujeres, sin encontrarse diferencias por grupo de edad.

---

**Figura 5. Índice de comorbilidad de Charlson vs proxy al índice de comorbilidad de Charlson.**

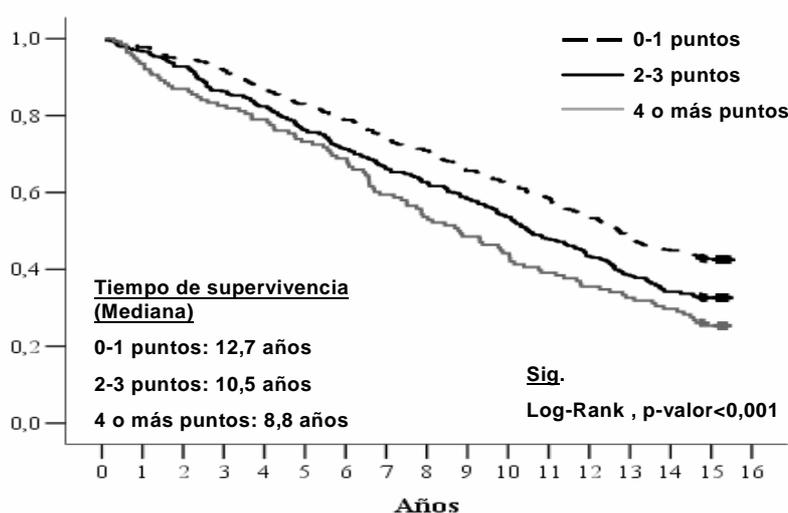
ACVA: accidente cerebrovascular agudo

Peso	Índice de comorbilidad de Charlson	Proxy a Charlson Index	Peso
1	Infarto de miocardio	Enfermedad del corazón	1
	Insuficiencia cardiaca congestiva		
	Enfermedad vascular periférica	Problemas circulatorios	
	Demencia	Demencia	
	Enfermedad Pulmonar crónica	Problemas respiratorios	
	Úlcera gastrointestinal	Problemas digestivos	
	Diabetes <i>mellitus</i>	Diabetes <i>mellitus</i>	
	Accidente cerebrovascular	Accidente cerebrovascular	
	Enfermedad del tejido conectivo		
	Enfermedad hepática		
2	Hemiplejía	ACVA+discapacidad	2
	Insuficiencia renal moderada o severa		
	Diabetes con alguna afectación orgánica		
	Cualquier tumor Leucemia Linfoma	Cáncer	
3	Enfermedad hepática moderada o severa		
6	VIH		
	Tumor metastásico		



### 3.3.3. Proxy al índice de comorbilidad de Charlson y Mortalidad

En la figura 6 se presenta el gráfico de supervivencia a 15 años. El tiempo de supervivencia mediano para los individuos con 0-1 puntos fue de 12,7 años, con 2-3 fue de 10,5 años y con 4 o más fue de 8,8 años. El test log-Rank indica que las curvas de supervivencia para los tres grupos son distintas entre sí ( $p \leq 0,001$ ).



**Figura 6. Función de supervivencia para el nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) a largo plazo.**

---

En la tabla 3 se muestra los *hazard ratios* univariados e intervalos de confianza al 95% obtenido para el PrCCI con respecto a la mortalidad. El índice PrCCI fue un fuerte predictor de mortalidad cuando comparamos los individuos con cuatro o más puntos con los que presentaron cero o uno (HR:1.64; 95% IC:1.30-2.06 después de 15 años de seguimiento y HR:1.70; 95% IC:1.14-2.51 después de 5 años de seguimiento). Todas las variables incluidas en este estudio mostraron su asociación con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo.

En la construcción del modelo final, se observó interacción entre el índice PrCCI con edad. Por lo tanto, el análisis se dividió por grupos de edad (65 a 75 años y mayores de 75). El resultado del análisis se presenta en la tabla 4. En el modelo 1, con edad de 65 a 75 años, el índice PrCCI muestra ser un factor predictor de mortalidad después de 5 y 15 años de seguimiento cuando la puntuación del índice es cuatro o más [(5 años: HR: 5,41; 95% IC: 2,40-12,21 y 15 años: HR: 2,76; 95% IC:1,89-4,02)]. Cuando controlamos por el resto de variables confusoras (modelo 2) el índice PrCCI sigue siendo un fuerte predictor de mortalidad a corto y largo plazo, también en el grupo de edad de 65-75 años. [5 años: HR: 3.69; 95% IC: 1.52-8.96; 15 años, HR: 2.14; 95% IC: 1.42-3.21)].

### 3.4. Discusión

En este estudio se ha propuesto un proxy al ICC sobre las comorbilidades del estudio de Leganés y se ha analizado su asociación con la mortalidad a corto y largo plazo.

Nuestros resultados apoyan esta asociación e indican que este proxy es un buen predictor de mortalidad entre los 65 y 75 años de edad tras cinco y quince años de seguimiento, incluso después de ajustar por variables sociodemográficas, de estado de salud y de estilos de vida.

Nuestros datos concuerdan con los de estudios previos sobre el valor pronóstico de la morbilidad medida por el ICC y sus aproximaciones en población mayor [66,67,175,176]. Aunque otros estudios realizados en nonagenarios, como en el *estudio Nonasantfeliu* [183,184] y *The Danish 1905-Cohort Study* [185], no apoyan el valor predictivo del ICC y la morbilidad autorreferida en cuanto a mortalidad, nuestros resultados no contradicen esos estudios, pues no apoyan el valor predictivo del proxy en mayores de 75 años. También concuerda con el *estudio NonaSantfeliú* que a partir de los 80 años, el incremento en la morbilidad es similar para hombres y mujeres, no encontrándose diferencias en cuanto a sexo a partir de los 80 años. En la literatura médica se ha señalado que, en nonagenarios, el uso de un índice que agrupe enfermedades autodeclaradas puede no ser útil para predecir mortalidad [183–185]. Serían necesarias más investigaciones para perfilar herramientas de medida del impacto de la morbilidad en la mortalidad y reducir factores de riesgo como la fragilidad y el deterioro cognitivo que parecen ser más importantes en este grupo de edad [41].

Las fortalezas de este estudio residen en que se ha llevado a cabo en una población española-mediterránea y que se ha contado con una muestra de gran tamaño. La larga esperanza de vida de los individuos nos permitió llevar a cabo un análisis longitudinal retrospectivo con un tiempo de seguimiento largo.

En cuanto a las limitaciones, nuestros resultados no son directamente comparables a otros estudios por tratarse de un proxy y porque otros estudios recogen los datos de morbilidad a partir de registros médicos [178].

Por otro lado, el ICC original fue obtenido de una población hospitalizada y analizó mortalidad a un año [61]. Por ello, una de las limitaciones de nuestro estudio es la

equiparación de los pesos del ICC original y los del proxy. Sin embargo, artículos recientes señalan que existe alta equivalencia del ICC basado en comorbilidad autorreferida y el basado en registros médicos en cuanto al valor predictivo sobre la mortalidad, lo cual apoya nuestros resultados, su validez y su comparabilidad [186,187].

Aunque el ICC ha sido validado en varias investigaciones previas [61] el proxy empleado en nuestro estudio no ha sido formalmente validado. A partir de la fuerte asociación con la mortalidad en nuestra muestra se ha demostrado que el PrICC podría funcionar como un fuerte predictor de mortalidad en mayores de edades entre los 65 y 75 años, aunque serán necesarias más investigaciones para demostrar la validez de esta herramienta.

En conclusión, el PrICC podría ser útil para medir y comparar morbilidad autorreferida en estudios en población entre 65 y 75 años, que emplean bases de datos preexistentes, con información de morbilidad incompleta para la construcción del ICC original. Su aplicación podría ser de interés en el ámbito de investigación en estudios retrospectivos y para la armonización de datos de morbilidad en poblaciones procedentes de distintas áreas geográficas.

**Tabla 2** Características del proxy al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) según edad y género

	Edad									
	65-69		70-74		75-79		80-84		≥85	
	H (n= 143)	M (n= 131)	H (n= 115)	M (n= 114)	H (n= 101)	M (n= 109)	H (n= 83)	M (n= 66)	H (n= 66)	M (n= 50)
<i>Enfermedades crónicas</i>										
Enfermedad cardiaca	21 (14,7%)	31 (23,7%)	22 (19,1%)	35 (30,7%)	19 (18,8%)	29 (26,6%)	20 (24,1%)	20 (30,3%)	16 (24,2%)	13 (26,0%)
Problemas circulatorios	43 (30,1%)	79 (60,3%)	36 (31,3)	78 (68,4)	46 (45,5)	66 (60,6)	38 (45,8)	42 (63,6)	30 (45,5)	23 (46,0)
ACVA	4 (2,8%)	9 (6,9%)	5 (4,3%)	3 (2,6%)	8 (7,9%)	5 (4,6%)	3 (3,6%)	8 (12,1%)	7 (10,6%)	6 (12,0%)
Diabetes	15 (10,5%)	33 (25,2%)	21 (18,3%)	25 (21,9%)	16 (15,8%)	33 (30,3%)	7 (8,4%)	17 (25,8%)	13 (19,7%)	9 (18,0%)
Cáncer	7 (4,9%)	16 (12,2%)	10 (8,7%)	13 (11,4%)	8 (7,9%)	7 (6,4%)	4 (4,8%)	6 (9,1%)	4 (6,1%)	1 (2,0%)
Demencia	1 (0,7%)	1 (0,8%)	-	3 (2,6%)	1 (1,0%)	-	1 (1,2%)	4 (6,1%)	1 (1,5%)	-
Problemas respiratorios	55 (38,5%)	31 (23,7%)	42 (36,5%)	35 (30,7%)	38 (37,6%)	39 (35,8%)	32 (38,6%)	18 (27,3%)	18 (27,3%)	11 (22,0%)
Problemas digestivos	45 (31,5%)	40 (30,5%)	37 (32,2%)	44 (38,6%)	38 (37,6%)	42 (38,5%)	33 (39,8%)	22 (33,3%)	22 (33,3%)	20 (40,0%)
Discapacidad para AVD	6 (4,2%)	15 (11,5%)	10 (8,7%)	35 (30,7%)	23 (22,8%)	33 (30,3%)	23 (27,7%)	34 (51,4%)	32 (48,5%)	28 (56,0%)
<i>Proxy al IC</i>										
Cero o uno	87 (60,8%)	62 (47,3%)	59 (51,3%)	40 (35,1%)	45 (44,6%)	44 (40,4%)	39 (47,0%)	24 (36,4%)	31 (47,0%)	23 (46,0%)
Dos o tres	48 (33,6%)	50 (38,2%)	46 (40,0%)	48 (42,1%)	43 (42,6%)	42 (38,5%)	36 (43,4%)	28 (42,4%)	25 (37,9%)	20 (40,0%)
Cuatro o más	8 (5,6%)	19 (14,5%)	10 (8,7%)	26 (22,8%)	13 (12,9%)	23 (21,1%)	8 (9,6%)	14 (21,2%)	10 (15,2%)	7 (14,0%)

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; AVD: actividades de la vida diaria; H: hombre; M: mujer.



**Tabla 3. Análisis bivariado entre el nuevo índice de comorbilidad (PrICC) y mortalidad. Hazards Ratios e IC del 95%**

Covariables	N	% muertes	HR	95% CI	<i>p</i>
<b>Corto plazo (5 años)</b>					
					$\leq 0,01$
<i>Cero o uno</i>	454	17,1	1,00		
<i>Dos o tres</i>	386	23,8	1,44	1,06-1,95	
<i>Cuatro o más</i>	138	26,8	1,70	1,14-2,51	
<b>Largo plazo (15 años)</b>					
					$\leq 0,001$
<i>Cero o uno</i>	454	57,4	1,00		
<i>Dos o tres</i>	386	67,3	1,32	1,11-1,57	
<i>Cuatro o más</i>	138	74,6	1,64	1,30-2,06	

PrICC: Nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson



**Tabla 4. Estimación de Hazard Ratio e Intervalo de Confianza al 95% del nuevo índice de comorbilidad (PrICC) a corto y largo Plazo.**

	Índice de comorbilidad					
	65-75 años			≥75 años		
	Cero o uno	Dos o tres	Cuatro o más	Cero o uno	Dos o tres	Cuatro o más
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Después de 5 años de seguimiento</b>						
<b>Modelo 1:</b> Ajustado por género, estado civil y educación.	1,00	2,63 (1,33-5,20)**	5,41 (2,40-12,21)***	1,00	1,15 (0,82-1,63)	1,14 (0,71-1,81)
<b>Modelo 2:</b> Modelo 1+percepción de la salud, función cognitiva, síntomas depresivos, actividad física y tabaco.	1,00	2,09 (1,02-4,26)*	3,69 (1,52-8,96)**	1,00	1,02 (0,72-1,45)	0,92 (0,56-1,50)
<b>Después de 15 años de seguimiento</b>						
<b>Modelo 1:</b> Ajustado por género, estado civil y educación.	1,00	1,51 (1,13-2,01)**	2,76 (1,89-4,02)***	1,00	1,19 (0,96-1,48)	1,20 (0,89-1,61)
<b>Modelo 2:</b> Modelo 1+percepción de la salud, función cognitiva, síntomas depresivos, actividad física y tabaco.	1,00	1,24 (0,92-1,67)	2,14 (1,42-3,21)***	1,00	1,15 (0,92-1,43)	1,09 (0,80-1,49)

\*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

PrICC: Nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson



**Capítulo 4. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
EN UNA COHORTE POBLACIONAL DE MAYORES DE 65 AÑOS EN  
ESPAÑA**



#### 4.1. Introducción

La Presión Arterial (PA) elevada es un importante problema de Salud Pública debido a su implicación en la morbilidad cardiovascular y a su alta prevalencia, adquiriendo especial importancia en la población mayor [89,188].

En el contexto internacional, varios estudios epidemiológicos han estimado que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en mayores de 60 años oscila entre el 54 y el 72%, siendo en España y otros países europeos ligeramente superior a la de otros países como Estados Unidos y Canadá [92,93,189]. En España la prevalencia de HTA en la población general adulta es del 30%, pero en mayores de 60 años llega a superar el 60% e incluso el 75% en algunos estudios [159,189,190].

Aunque los estudios transversales aportan información sobre la prevalencia de HTA, los estudios de cohortes son una de las mejores maneras de aproximarse a la incidencia de una enfermedad y a la valoración de determinados factores que influyen en su aparición y evolución [189]. A partir de los años 50 se iniciaron numerosos estudios epidemiológicos de cohortes sobre enfermedad cardiovascular, destacando en población mayor *el Honolulu Heart Project* y *el Cardiovascular Health Study* [191,192] y, en España, el estudio EPICARDIAN (Epidemiologic study on cardiovascular Diseases and risk factors among the elderly) [189] en el que se estudian la prevalencia e incidencia de angina, infarto agudo de miocardio, ictus, y la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la HTA.

Hasta donde sabemos, en España sólo el estudio Manresa, el estudio DRECE II (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España) y el estudio SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) han proporcionado cifras de incidencia de HTA en una población española seguida prospectivamente, pero la edad de las poblaciones incluidas en dichos estudios es menor de 65 años [193–195]. Entre los resultados cabe destacar la elevada incidencia de HTA antes de los 65 años, especialmente entre los varones (5,6 casos/100 personas año en SUN) [194]. Otros estudios de cohortes realizados en Estados Unidos a finales de los 80 han proporcionado tasas de incidencia por edad y sexo de HTA en población mayor de 65 años [196–199], con resultados que oscilan entre el 6 y el 8 % de incidencia de HTA por año.

Sin embargo, hay poca información reciente sobre incidencia de HTA en mayores, al menos en España. Dada la notable proporción de mayores españoles, en muchos de los cuales resta una esperanza de vida con aceptable calidad de vida, la medida de las apariciones de nuevos casos de HTA podría contribuir a informar políticas de salud preventivas y prever los recursos sanitarios necesarios hacia un problema todavía tratable [111].

El presente estudio tiene como objetivo, estimar la prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en mayores de 65 años en una cohorte española de base poblacional seguida durante 13 años. También se valora la medida en que la incidencia de HTA está contribuyendo a la gigantesca prevalencia de la misma en la población mayor, sobre la que los cuidados preventivos y terapéuticos rinden todavía réditos de salud [200]. Según nuestros conocimientos, este es el primer estudio que ofrece tasas de incidencia de hipertensión ajustadas por edad y sexo en una población mediterránea de individuos de 65 o más años.

## **4.2. Métodos**

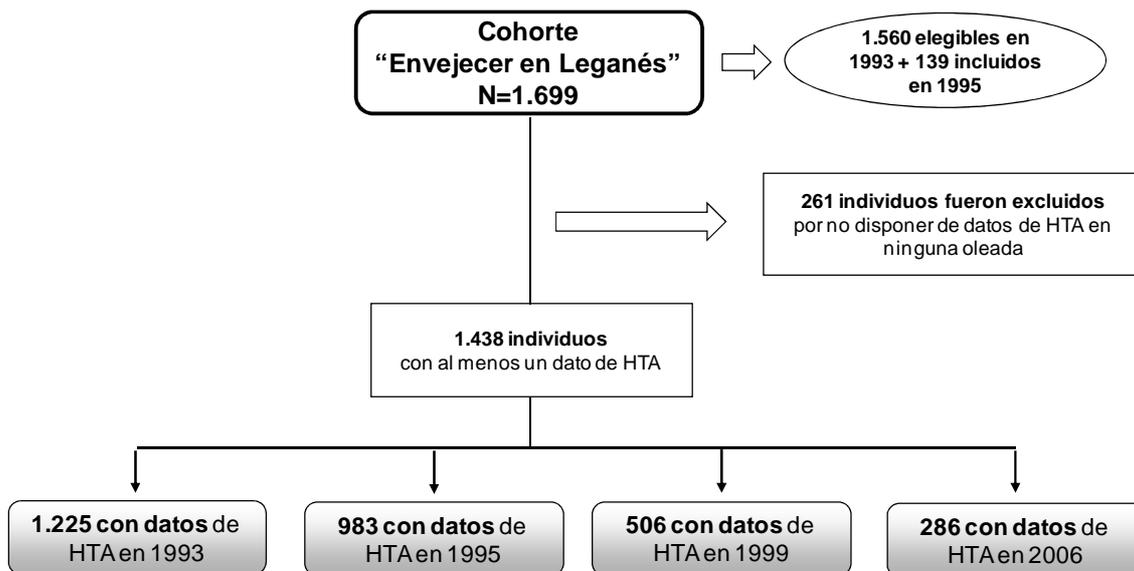
### **4.2.1. Sujetos de estudio**

Este trabajo emplea datos del estudio longitudinal “Envejecer en Leganés” con quince años de seguimiento (1993-2008). Sus características metodológicas han sido descritas en anteriores publicaciones [155,157]. En breve, “Envejecer en Leganés” fue iniciado en 1993 con una muestra estratificada por edad y sexo (n=1.560) de la población de personas de 65 o más años (rango 65-101) residentes en Leganés, localizada en un área metropolitana a 8 kilómetros de Madrid. La recogida de información se realizó en dos fases: una primera visita para administrar un cuestionario sobre las condiciones sociosanitarias, y una segunda visita para llevar a cabo un examen físico, acompañado de otras preguntas sobre invalidez y hábitos de vida. El primer seguimiento se llevó a cabo en 1995, cuando una muestra representativa de los que habían cumplido 65 o 66 años de edad en el período 1993-1995 fueron añadidos en el estudio (n=139). Las siguientes oleadas se llevaron a cabo en 1997, 1999, 2006 y 2008. En 1993, 1.283 personas completaron el estudio (82%), en 1995, 1.007 participantes, en 1997, 869; en 1999, 519; en 2006, 286 y en 2008, 194.

Este estudio utiliza los datos de 1993, 1995, 1999 y 2006. En 1997 no se pudo realizar el examen físico, por lo tanto no se disponía de datos para HTA (figura 7).

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

---



HTA: Hipertensión Arterial

**Figura 7. Descripción de la cohorte “Envejecer en Leganés”, 1993-2006. Selección de la muestra utilizada para el estudio sobre prevalencia e incidencia de hipertensión arterial.**

#### 4.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Todos los participantes tenían más de 65 años de edad. Para estimar la prevalencia fueron incluidos los individuos para los que, en al menos una oleada, se disponía de datos de HTA.

Para el cálculo de incidencia fueron excluidos los individuos que presentaron HTA al inicio y los que por pérdida de seguimiento tan sólo tenían un dato de hipertensión en una oleada.

#### 4.2.3. Evaluación clínica

La historia de HTA de los sujetos se recogió siguiendo un cuestionario estandarizado con preguntas recogidas de forma autorreferida: se les preguntó si tenían la tensión alta, si alguna vez había visto algún médico en el último año por ese problema, si alguna vez un médico le había dicho que tenía la tensión alta, y si tomaba algún medicamento para la HTA. Durante el examen físico, se tomó la presión arterial en tres ocasiones (excepto

en 2006 en que sólo se disponía en dos momentos) separadas al menos 5 minutos, en el brazo izquierdo, con el individuo en posición sentada y con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado.

Se considera hipertenso al individuo que cumple al menos uno de los dos siguientes criterios: toma medicamentos para hipertensión por indicación médica o presentaba cifras de presión arterial (PA)  $\geq 140/90$  mmHg, siguiendo las recomendaciones del *Fifth Report of the Joint National Council* (JNC V), las guías de la Organización mundial de la Salud y la sociedad internacional de Hipertensión (*World Health Organization/International Society of Hypertension*) y de la Guía europea ESH-ESC (*European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*) después del 2003 [70,72,201]. Se realizó la media de las dos primeras mediciones y si ésta estaba entre 140 y 145 de presión arterial sistólica (PAS) ó 90-95 de presión arterial diastólica (PAD), se tomó la tercera medida. Si, por el contrario, la tercera fue menor de 140 de PAS o 90 de PAD se aceptó dicha medida y en el resto de los casos se empleo la media de las dos primeras. En el año 2006 se utilizó sólo la media de las dos medidas disponibles, por no haberse realizado una tercera durante la entrevista.

#### **4.2.4. Análisis Estadístico**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas mediante frecuencias absolutas. Las diferencias entre los grupos de individuos se basaron en la prueba t de Student o test de Chi-cuadrado, según corresponda.

En hombres y mujeres se calculó la prevalencia de HTA para cada una de las cuatro oleadas (1993, 1995, 1999 y 2006). La prevalencia fue ajustada mediante el método directo por edad (65-74; 75-84 y  $\geq 85$  años) e índice de masa corporal ( $\leq 18,4$ ; 18,5-24,9; 25,0-30,0;  $>30$  kg/m<sup>2</sup> y no consta), tomando como población de referencia la población española de 1999 [202].

Se estimó para hombres y mujeres la densidad de incidencia con su intervalo de confianza del 95%. La densidad de incidencia fue calculada dividiendo el número de casos incidentes de HTA por la suma de personas/año, expresada en número de casos de HTA por 100 personas/año. Realizamos el cálculo de personas-tiempo de seguimiento

teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento de cada individuo. Los individuos fueron censurados si éstos fallecieron, se retiraron del estudio o presentaron HTA antes de finalizar el estudio.

Se considero estadísticamente significativo cuando  $p \leq 0,05$ . Para los análisis se utilizaron los programas SPSS 15.0, Excel y Epidat 3.1.

### **4.3. Resultados**

#### **4.3.1. Características de todos los individuos participantes en el estudio: descripción de la cohorte según sexo.**

La cohorte constaba de 1.699 individuos (1.560 elegibles en 1993 + 139 individuos incluidos en 1995) (fig. 7). Las características sociodemográficas y de estado de salud de todos los participantes en el estudio en las cuatro oleadas se representan en la tabla 5 estratificadas por sexo. A grandes rasgos, se encontraron diferencias por sexo en todas las oleadas: las mujeres tenían menor nivel educativo, mayor índice de masa corporal (IMC), menor actividad física y fumaban bastante menos que los hombres.

#### **4.3.2. Prevalencia de hipertensión arterial**

La prevalencia de HTA fue estimada en cada oleada de manera transversal (1993, 1995, 1999 y 2006). En total, 261 individuos fueron excluidos por no disponer de datos de HTA en ninguna de las oleadas. En total se dispone de 1.438 individuos con datos de hipertensión en al menos un seguimiento (fig. 7).

En 1993, para 1.225 individuos se disponía de datos en al menos una de las preguntas que definen hipertensión arterial. En 1995, 983, de los cuales 107 estaban entre los 139 individuos introducidos en el estudio en aquel año; en 1999, 506; y en 2006, 286 individuos (fig. 7).

La prevalencia de HTA sin ajustar y ajustada, para el total y según género, se presenta en la figura 8. En ninguno de los tres gráficos se observaron diferencias entre la prevalencia bruta y ajustada en las 4 oleadas. Para el total, la prevalencia de HTA ajustada por edad, género e IMC aumenta progresivamente a lo largo de los 15 años de seguimiento, siendo en 1993 del 53,5%, alcanzando en las sucesivas oleadas valores de 61,3%, 80,5% y 86,2% en 1995, 1999 y 2006, respectivamente. En todas las cohortes, las mujeres presentaron una mayor prevalencia de HTA ajustada por edad e IMC en comparación a los hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

#### **4.3.3. Características de los individuos con hipertensión arterial: descripción por cohorte y por género.**

Las características sociodemográficas y de salud de los individuos con HTA en las 4 cohortes se presentan en la tabla 6, según género. En general, en todas las cohortes de individuos con hipertensión se encontraron las mismas diferencias de género encontradas para el total de individuos participantes en el estudio en las cuatro oleadas: las mujeres presentaron un menor nivel educativo, mayor índice de masa corporal, una menor actividad física y fumaban bastante menos que los hombres.

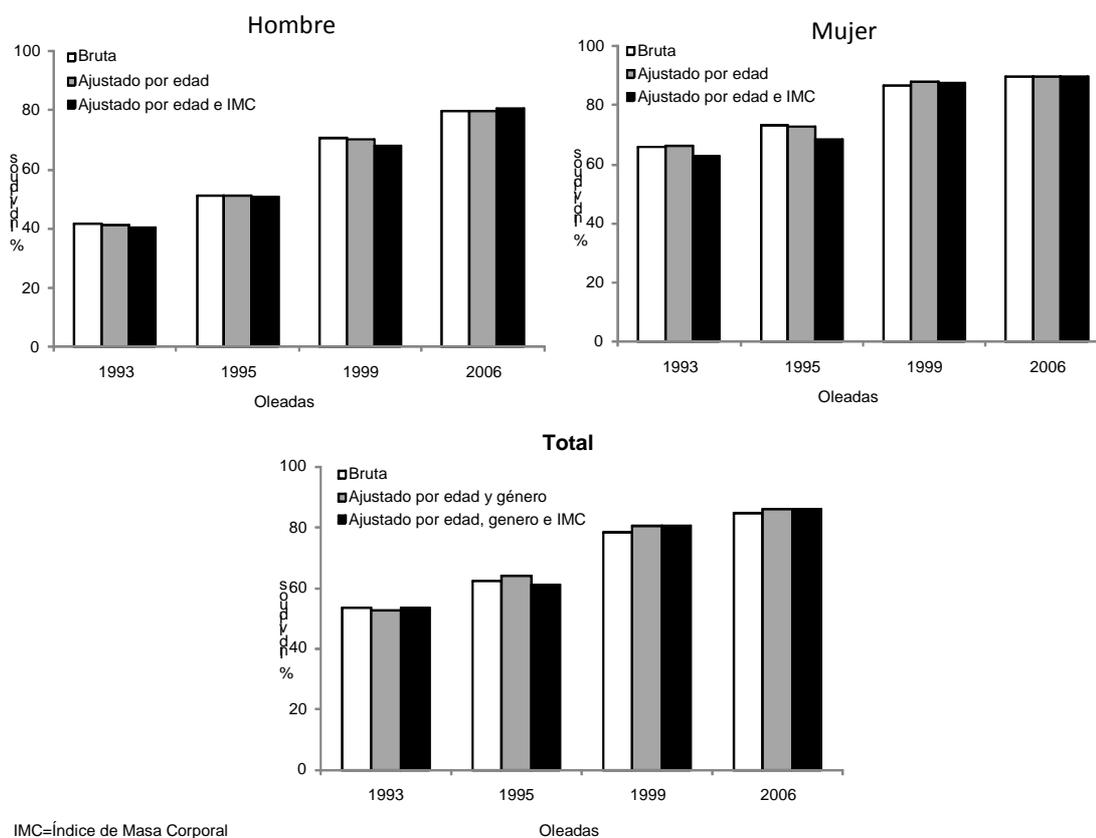
#### **4.3.4. Incidencia de hipertensión arterial**

Para el cálculo de la incidencia, además de los 261 individuos sin datos de HTA en ninguna oleada, se excluyeron 797 que presentaron HTA al inicio de seguimiento (tenían la PAS/PAD  $\geq$  a 140/90 mmHg o tomaban medicamentos para la hipertensión) y a 119 individuos para los que tan sólo se disponía de datos de hipertensión en un año y se retiraron del estudio. En total, para este objetivo se disponía de 522 individuos (334 fueron hombres y 188 mujeres) con una edad media  $\pm$  DE de 76,4 $\pm$ 8,1 años al inicio del seguimiento.

En la tabla 7 se presenta el número de entrevistas realizadas de los 522 individuos que no presentaron HTA al inicio de seguimiento. Hubo 77 individuos que no presentaban HTA al inicio del seguimiento y que no conocemos su evolución porque fallecieron antes de la realización de la siguiente entrevista. Con más de una oleada 218 individuos realizaron dos entrevistas, 156, tres y 71 individuos realizaron las cuatro entrevistas. Estos datos fueron los utilizados para calcular el denominador de las densidades de incidencia de HTA.

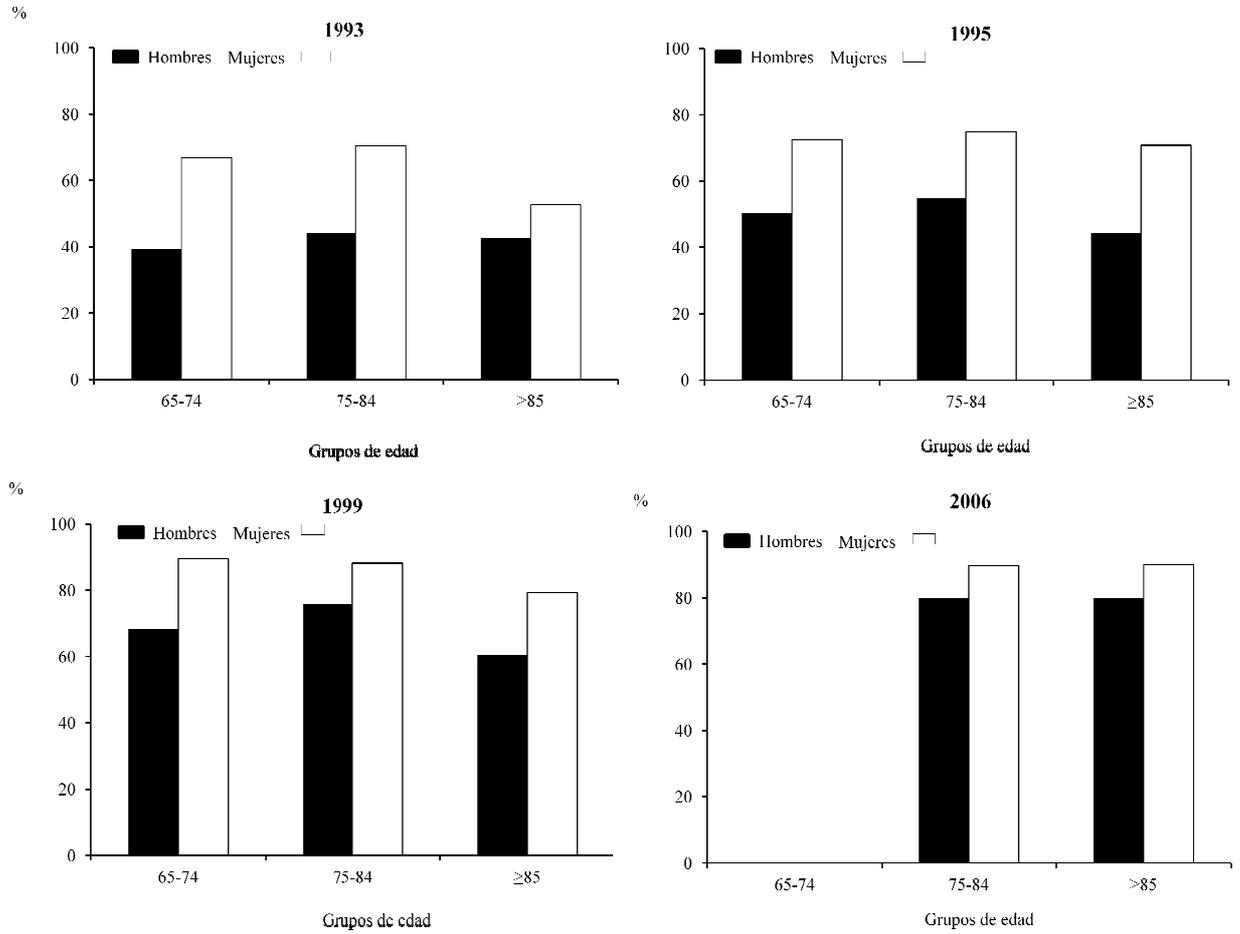
La densidad de incidencia de HTA específica por edad y sexo, con su intervalo de confianza (IC) del 95%, se muestra en la tabla 3. La densidad de incidencia total de HTA fue de 7,6 (IC 95%: 6,6-8,7) casos por 100 personas-año de seguimiento, siendo en mujeres de 9,0 (IC 95%: 7,2-11,2) y en hombres de 6,9 (IC 95%: 5,8-8,3). Se observa que la densidad de incidencia de HTA disminuye con la edad, debido a un menor tiempo de seguimiento de los más ancianos. En todos los grupos de edad la densidad de incidencia fue mayor en mujeres que en hombres, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p > 0,05$ ).

**Figura 8. Prevalencia de Hipertensión arterial bruta y ajustada para el total y según género.**





**Figura 9. Prevalencia de Hipertensión arterial por categorías de sexo y edad en 1993, 1995, 1999 y 2006.**





**Tabla 5. Características sociodemográficas y de salud de los individuos con HTA en 1993, 1995, 1999 y 2006, según género.**

Variables	1993 (n=1283)		1995 (n=1007)		1999 (n=519)		2006 (n=286)	
	Hombre (n=649)	Mujer (n=634)	Hombre (n=502)	Mujer (n=505)	Hombre (n=255)	Mujer (n=264)	Hombre (n=139)	Mujer (n=147)
Edad (Media (DS <sup>a</sup> ))	76.4 (7.2)	76.4 (7.5)	76.2 (7.6)	76.7 (7.4)	79.3 (6.4)	79.8 (6.1)	82.5 (5.4)	83.5 (5.5)
Educación (n(%)) <sup>†</sup>								
<i>Puede leer y escribir</i>	581 (89.5)	473 (74.6)***	452 (90.0)	384 (76.0)***	238 (94.9)	216 (81.8)***	132 (95.0)	121 (82.3)***
<i>Analfabeto</i>	68 (10.5)	161 (25.4)	50 (10.0)	121 (24.0)	17 (5.1)	48 (18.2)	7 (5.0)	26 (17.7)
IMC (Media (SD <sup>a</sup> ))	26.2 (3.4)	27.9 (4.8)***	26.8 (3.6)	29.0 (4.9)***	26.7 (4.4)	28.2 (5.7)**	27.2 (3.6)	28.9 (5.2)**
Tabaco (n(%))								
<i>Nunca fumador</i>	130 (20.1)	563 (88.8)***	297 (59.3)	448 (88.7)***	166 (65.0)	249 (94.3)***	49 (35.3)	138 (93.9)***
<i>Ex-fumador</i>	349 (53.7)	8 (1.3)	80 (15.7)	1 (0.2)	38 (15.0)	1 (0.4)	77 (55.4)	5 (3.4)
<i>Fumador</i>	113 (17.4)	7 (1.1)	86 (17.2)	7 (1.4)	45 (17.7)	3 (1.2)	12 (8.6)	1 (0.6)
<i>Perdidos</i>	57 (8.8)	56 (8.8)	39 (7.8)	49 (9.7)	6 (2.3)	11 (4.1)	1 (0.7)	3 (2.1)
Actividad física (n(%))								
<i>Vigorosa</i>	18 (2.8)	10 (1.6)	17 (3.3)	7 (1.4)**	16 (6.3)	12 (4.5)*	9 (6.4)	3 (2.1)***
<i>Moderada</i>	425 (65.5)	331 (52.3)	365 (72.8)	320 (63.4)	185 (72.5)	169 (64.0)	104 (74.9)	91 (61.9)
<i>Ligera</i>	148 (22.8)	219 (34.5)	78 (15.5)	108 (21.4)	53 (20.8)	71 (27.0)	26 (18.7)	45 (30.6)
<i>Perdidos</i>	58 (8.9)	74 (11.6)	42 (8.4)	70 (13.8)	1 (0.4)	12 (4.5)	-	8 (5.4)

IMC=Índice de Masa Corporal

<sup>†</sup>Variable al comienzo del estudio

<sup>a</sup> Desviación Standard \*p≤0.05; \*\*p≤0.01; \*\*\*p≤0.001.



**Tabla 6. Número de oleadas realizadas por individuo de los que al inicio del estudio no presentaron HTA (N=522).**

Variables	1993 (n=657)		1995 (n=612)		1999 (n=398)		2006 (n=243)	
	Hombre (n=260)	Mujer (n=397)	Hombre (n=249)	Mujer (n=363)	Hombre (n=177)	Mujer (n=221)	Hombre (n=111)	Mujer (n=132)
Edad	76,6 (7,3)	76,0 (7,0)	76,4 (7,2)	77,1 (7,2)	79,0 (5,9)	79,7 (6,0)	82,1 (5,1)	83,4 (5,5)
Education (n(%)) <sup>†</sup>								
<i>Sabe leer y escribir</i>	237 (91,2)	289 (72,8)***	229 (92,0)	275 (75,8)***	168 (94,9)	181 (81,9)***	106 (95,5)	108 (81,8)***
<i>Analfabetos</i>	23 (8,8)	108 (27,2)	20 (8,0)	88 (24,2)	9 (5,1)	40 (18,1)	5 (4,5)	24 (18,2)
IMC (Media (DE <sup>a</sup> ))	26,6 (3,3)	28,6 (4,8)***	27,2 (3,5)	29,5 (4,8)***	27,3 (3,8)	28,7 (5,3)**	27,3 (3,7)	29,1 (5,3)**
Tabaco (n(%))								
<i>Nunca fumador</i>	60 (23,1)	364 (91,7)***	158 (63,5)	324 (89,3)***	120 (67,8)	215 (97,3)***	42 (37,8)	123 (93,2)***
<i>Ex-fumador</i>	138 (53,1)	5 (1,3)	41 (16,5)	-	25 (14,1)	1 (0,5)	59 (53,2)	5 (3,8)
<i>Fumador</i>	45 (17,3)	5 (1,3)	36 (14,5)	6 (1,7)	31 (17,5)	3 (1,4)	9 (8,1)	1 (0,8)
<i>Perdidos</i>	17 (6,5)	23 (5,8)	14 (5,6)	33 (9,1)	1 (0,6)	2 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,3)
Actividad Física (n(%))								
<i>Vigorosa</i>	6 (2,3)	4 (1,0)	5 (2,0)	4 (1,1)**	13 (7,3)	8 (3,6)*	8 (7,2)	2 (1,5)***
<i>Moderada</i>	169 (65,0)	229 (57,7)	194 (77,9)	235 (64,7)	127 (71,8)	143 (64,7)	84 (75,7)	81 (61,4)
<i>Ligera</i>	68 (26,2)	135 (34,0)	35 (14,1)	79 (21,8)	36 (20,3)	60 (27,1)	19 (17,1)	41 (31,1)
<i>Perdidos</i>	17 (6,5)	29 (7,3)	15 (6,0)	45 (12,4)	1 (0,6)	10 (4,5)	-	8 (6,1)

HTA=Hipertensión Arterial; IMC=Índice de Masa Corporal; <sup>†</sup>Variable al inicio del estudio; <sup>a</sup>Desviación Estándar; \*p≤0.05; \*\*p≤0.01; \*\*\*p≤0.001.



**Tabla 7. Incidencia de nuevos casos de hipertensión arterial por edad en la cohorte “Envejecer en Leganés”, 13 años de seguimiento.**

	Total		Hombre		Mujer	
	N	Personas- Año	N	Personas- Año	N	Personas- Año
<i>Una Oleada*</i>	77	89,2	49	57,1	28	32,1
<i>Dos Oleadas</i>	218	896,6	143	610,4	75	286,2
<i>Tres Oleadas</i>	156	1097,1	99	728,3	57	368,7
<i>Cuatro Oleadas</i>	71	634,7	43	422,4	28	212,3
<i>Total</i>	522	2.717,6	334	1.818,2	188	899,3

HTA=Hipertensión Arterial

\*Individuos fallecidos antes de realizar la siguiente entrevista.



## 4.4. Discusión

### 4.4.1. Prevalencia de HTA

La prevalencia de hipertensión en esta población mayor de 65 años es muy alta y se incrementa progresivamente a lo largo del tiempo de seguimiento, partiendo de cifras superiores al 50% al inicio (1993) y alcanzando una prevalencia del 86,2% tras 13 años de seguimiento en individuos mayores de 75 años y con una media de edad (rango intercuartílico) de 81,8 (rango 78,6-86,6) años (en 2006).

Existen numerosos estudios sobre prevalencia de HTA en ancianos, cuyas cifras dependen del valor de presión por encima del cual se defina hipertensión. En España, con los antiguos criterios definatorios de HTA ( $PAS \geq 160$  mmHg o  $PAD \geq 95$  mmHg), el porcentaje de hipertensos ancianos oscilaba alrededor del 40% [159,189,203]. Sin embargo, varios estudios realizados en España con la actual definición de HTA ( $\geq 140/90$  mmHg) muestran una prevalencia que oscila entre el 65% y el 76% en población mayor de 60 [93,204], 65 [189], 75 [205] o más de 80 años [206].

A pesar de las limitaciones en la comparabilidad, estas cifras de prevalencia se aproximan a las obtenidas en nuestro estudio y, además, se observa que la prevalencia de HTA es mucho mayor en 1999 y 2006 que en 1993 y 1995 en los mismos grupos de edad (fig. 9). Este hallazgo es consistente con los resultados de otros estudios que han analizado la prevalencia de hipertensión por grupos de edad en un periodo de tiempo cercano a 1993-2006 [207,208]. Aunque las cifras de prevalencia en distintos años no son estrictamente comparables por las diferencias en la metodología empleada, podrían dirimirse varias explicaciones para este hallazgo. Nuestro estudio no proporciona evidencia directa pero, según la bibliografía existente, las posibles explicaciones podrían ser: los mejores tratamientos disponibles para controlar la HTA y en consecuencia un mayor control [91,207,208], la baja actividad física, la ingesta de alcohol, factores ambientales estresantes y la susceptibilidad genética [209]. Varios estudios atribuyen el incremento de la prevalencia de hipertensión al incremento en el IMC [91,207,210]. Sin embargo, tras ajustar por el IMC, el pequeño incremento en la media del IMC observada a lo largo del periodo de estudio, no cambia sustancialmente nuestros resultados de prevalencia de hipertensión (fig. 8).

En nuestro estudio, la prevalencia de HTA es mayor en mujeres que en hombres para todos los grupos de edad. A pesar de las limitaciones en la comparabilidad, esta tendencia también es observada en otros estudios que incluyen población mayor de 60 años. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad avanzada y es mayor en hombres que mujeres hasta la edad de 55 años, siendo ligeramente superior en mujeres que en hombres a partir de la menopausia [71,210].

Además, según diversos estudios que comparan la prevalencia de HTA en Europa, EEUU y Canadá, las mujeres son más susceptibles de recibir tratamiento antihipertensivo en todos los países, lo que contribuye a aumentar la prevalencia en mujeres teniendo en cuenta la actual definición de HTA [91,207].

#### **4.4.2. Incidencia de HTA**

En este estudio se proporcionan por vez primera tasas de incidencia de HTA por edad y sexo en una población española mayor de 65 años.

En España se han publicado estudios que aportan datos de incidencia de HTA en menores de 65 años y por tanto no son comparables con nuestros datos [194,195]. De éstos, cabe destacar del estudio SUN las tasas elevadas de los individuos entre los 55 y los 64 años de edad (4,35 y 5,5 por cien personas-año en varones) que se aproximan a nuestros datos en varones mayores de 65 años.

Otros estudios de cohortes en poblaciones en Estados Unidos [134,198,199] han proporcionado tasas de incidencia por edad y sexo de HTA en mayores, aunque los datos dependen de los criterios de definición empleados y por tanto no son comparables a los nuestros.

Davidson [199], en un estudio realizado en una población seleccionada de 1.488 ancianos encontró durante los 8 años de seguimiento una incidencia media del 6,45%, siendo entre los 65-69 años del 5,6%, entre 70-74 años del 6,3%, entre 75-80 años del 6,4%, y por encima de los 80 años, del 8,9%. En el estudio de ACVA en Chicago [134], la incidencia de HTA en individuos entre 65 y 75 años fue del 7,3%. En el estudio de Framingham [198], la incidencia anual en los hombres aumento de un 3,3% a los 30-39 años a un 6,2% entre los 70-79 años. Entre las mujeres, la incidencia aumentó del 1,5 % entre los 30-39 años a un 8,6% entre los 70-79 años, por lo que las mujeres mayores de 50 años presentan una elevada incidencia anual de HTA.

#### **4.4.3. Fortalezas y limitaciones**

La fortaleza de este estudio reside en que se trata de un estudio de cohortes de base poblacional. El gran tamaño muestral y la larga esperanza de vida de los individuos nos ha permitido llevar a cabo un análisis longitudinal retrospectivo con un tiempo de seguimiento largo para aportar por primera vez cifras de incidencia en una población española-mediterránea de mayores de 65 años.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el diagnóstico de HTA se basa en la media de las dos primeras medidas tensionales y en una tercera medida tomada en caso de que esta media sea elevada, con objetivo de descartar una posible hipertensión emocional. El hecho de que, por cuestiones metodológicas, en 2006 sólo se hayan tomado dos medidas, ha condicionado tener que emplear la media de las dos primeras medidas en el resto de años y no de la segunda y la tercera, descartando la primera que podría ser más susceptible de ser más alta por hipertensión emocional. Para paliar este fenómeno se ha decidido, tomar el criterio de la tercera medida. Además, el análisis del estudio NHANES (donde la presión arterial fue medida 6 veces) demostró que la prevalencia de hipertensión no cambió si se utilizaba en la definición de HTA sólo la segunda medida o todas las medidas registradas [210].

En segundo lugar, dado que se trata de una muestra de un área metropolitana de Madrid este estudio puede no ser comparable con otros estudios de población no mediterránea y no puede generalizarse estrictamente al conjunto de la población española. Nuestro objetivo es añadir información al conocimiento de la epidemiología de la HTA en mayores de 65 años más allá de la derivada de datos de prevalencia, empleando los datos de una cohorte grande de individuos en un tiempo largo de seguimiento.

Además, el tamaño muestral en el año 2006 fue de 286 individuos y puede limitar la comparabilidad con otros estudios en mayores de 85 años. El tiempo de seguimiento tan largo de esta cohorte implica que muchos de los individuos que comenzaron en el año 1993 hayan fallecido o se hayan perdido dado el aumento de la fragilidad y elevada comorbilidad y dependencia en individuos mayores de 65 años [41].

En conclusión, en ausencia de estimaciones de incidencia basadas en una muestra representativa de la población española y mediante la realización de mediciones directas

de la presión arterial, nuestros datos muestran que la prevalencia e incidencia de HTA en mayores de 65 años fue alta en una población española seleccionada, especialmente entre las mujeres. La realización de estudios en la población general, permitirá definir este problema con más exhaustividad.

**Capítulo 5: ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y MORTALIDAD EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE MAYORES DE 65 AÑOS. EVALUACIÓN DE UN MODELO DINÁMICO.**



## 5.1. Introducción

La Hipertensión Arterial (HTA) es un importante problema de Salud Pública debido a su implicación en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y su alta prevalencia, especialmente en la población mayor [90]. Los datos del estudio Framingham [164] y otros estudios posteriores [151,165] esclarecieron el papel de la hipertensión arterial en la mortalidad cardiovascular en los sujetos de mediana edad. Sin embargo, en las personas mayores de 65 años, los estudios observacionales han sido menos consistentes y con frecuencia se han encontrado relaciones en forma de U o J entre la presión arterial (PA) y la mortalidad [136,138,141–144,146].

Hasta qué cifras hay que reducir la presión arterial elevada en mayores de 65 años sigue siendo una cuestión controvertida. Así, aunque la evidencia sugiere que la HTA continúa jugando un factor pronóstico en los mayores de 65 años [73,111,169,170] se han presentado también resultados que apoyan una relación inversa entre la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) y la mortalidad en mayores de 65 años [141]. Así, niveles inferiores a 140 mmHg de PAS se asociarían a mayor mortalidad, siendo este un factor predictor que permanece incluso después del ajuste para el estado funcional o de salud [142,166–168].

Además, varios estudios han encontrado que una reducción intensiva de la PAD se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas [167,211,212].

Los criterios para categorizar la HTA varían y no han sido claramente caracterizados para los mayores. Los puntos de corte para definir HTA más utilizados ( $SBP \geq 140$  mm Hg y/o a  $DBP \geq 90$  mm Hg) [70,72,201] están basados en consensos de expertos y en los resultados obtenidos de múltiples ensayos clínicos [71,73]. Algunos de estos ensayos clínicos han reportado beneficios del tratamiento de la HTA en los mayores, sin embargo de forma generalizada seleccionan individuos previamente hipertensos y parten de cifras de PA pretratamiento por encima de 160 mmHg de sistólica y alcanzan una PAS postratamiento de máximo 140 mmHg [111,170,213].

Los estudios observacionales de cohortes aportan a este escenario la posibilidad de analizar longitudinalmente la relación entre la PA y mortalidad en población general [189]. Esto supone una importante ventaja sobre los ensayos clínicos, que presentan

limitaciones metodológicas por motivos de seguridad para establecer puntos de corte de PAS y PAD y son generalmente de menor duración que los estudios poblacionales.

Cómo analizar la compleja relación entre los componentes de la PA (PAS y PAD) y la mortalidad ha sido una cuestión abordada en múltiples estudios observacionales longitudinales [136,143,214]. La heterogeneidad en los resultados de estos estudios podría ser debida en parte a que la mayoría usan métodos de análisis que analizan la relación entre la mortalidad y cifras basales de PA [215]. En los estudios prospectivos sobre la importancia de un factor de riesgo como la presión arterial, varias características de una cohorte son medidas en una oleada basal y posteriormente las características de aquellos individuos que desarrollan una enfermedad u otra variable resultado son comparadas con las de los individuos que no desarrollan no la desarrollan. Sin embargo, debido a las fluctuaciones en los valores de la variable factor de riesgo (como p.ej la PA) a lo largo de un periodo de exposición determinado, dichas comparaciones con frecuencia infra-estiman la fuerza de su asociación real con la variable resultado (como p.ej la mortalidad). Este fenómeno se llama “efecto de regresión de la dilución” y podría ser causado por un error de medición, por variabilidad biológica a corto plazo (como fluctuaciones transitorias o variaciones a lo largo del día), o por tendencias en la variación de los valores de un factor de riesgo a largo plazo (que puede ocurrir por varias razones como actividad física, dieta, tratamientos, enfermedades o la edad) [216,217].

La información de las medidas repetidas de un factor de riesgo después de uno, dos o más años en una muestra representativa de individuos puede ser empleada para corregir el efecto de las fluctuaciones de un factor de riesgo ocasionado, no sólo por las medidas aleatorias, sino también por la variabilidad a corto plazo de dicho factor. El intervalo de tiempo entre la oleada basal y la aparición de un evento en estudios prospectivos es habitualmente más largo para aquellos individuos que sufren un evento resultado a edades avanzadas, lo cual puede infra-estimar aún más el riesgo en los mayores. Para llevar a cabo una adecuada corrección dependiente del tiempo para este efecto de regresión de la dilución, la medición repetida a lo largo de periodos de seguimiento prolongados puede emplearse para estimar adecuadamente el nivel de riesgo para un factor como la presión arterial, tanto para individuos que sufren un evento a corto plazo como a edades avanzadas a largo plazo [217].

Hasta donde se conoce, solo unos pocos estudios observacionales han usado modelos de variables que cambian con el tiempo para corregir el error de regresión de la dilución en el análisis de la relación entre la presión arterial y la mortalidad [142,216–219]. Además, algunos de estos estudios emplean poblaciones procedentes de ensayos clínicos [142] o incluyen individuos menores de 75 años de edad [218]. El metanálisis del *Prospective Studies Collaboration* [217] emplean datos de individuos hasta los 89 años de edad, pero los datos de los estudios europeos incluidos en el metanálisis proceden de hombres de mediana edad

(40 a 59 años) [220]. La importancia de diseñar estudios específicos que incluyan población mayor del área mediterránea reside en que es conocido que la HTA está relacionada un patrón de mortalidad distinto al de otras áreas europeas. Así, existe un riesgo medio-bajo de mortalidad por ACVA, siendo mayor que por causas coronarias, al contrario de lo que ocurre en otros países del centro y norte de Europa y Norteamérica [171].

Hasta donde sabemos, no se han encontrado estudios en población general que usen modelos de variables que cambian con el tiempo (CDT) para analizar la relación entre presión arterial y mortalidad por todas las causas específicamente en población mayor del área mediterránea.

El estudio longitudinal “Envejecer en Leganés”, realizado desde 1993 a 2010, nos brinda la oportunidad de examinar más a fondo la asociación entre medidas repetidas de PA y mortalidad por todas las causas en una población mediterránea de mayores de 65 o más años. El objetivo de este estudio es estimar la relación entre PA basal y la PA como covariable que cambia con el tiempo (CDT) y riesgo de mortalidad por todas las causas en una cohorte poblacional de personas de 65 años y mayores seguida a lo largo de 17 años.



## **5.2. Métodos**

### **5.3. Población de estudio**

Las características metodológicas de este estudio están descritas en otras publicaciones [155,179]. Brevemente, este estudio fue iniciado en 1993 con una muestra estratificada por edad y sexo (n=1.560, 11.4% del total de la población de 65 años o más de Leganés) de la población de personas de 65 o más años (rango 65-101) residentes en Leganés, municipio de 181,000 habitantes localizado en un área metropolitana de Madrid. Se realizaron cinco oleadas de seguimiento, la primera se realizó en 1995, 1997, 1999, 2006 y 2008. La tasa de respuesta en 1993 fue del 82% (n=1.283 individuos), en 1995, 1007 participantes; en 1997, 869; en 1999, 519; en 2006, 286; y en 2008, 194.

De los 1283 individuos participantes en 1993, el 7,9% (n=101) no tenía datos de medidas de PA disponibles porque rechazaron participar en el examen físico. Las personas con datos de PA disponibles en la oleada basal fueron incluidos en el análisis (n=1,182). Los sujetos no incluidos (n=377) eran sobre todo mujeres ( $p \leq 0.001$ ) y más mayores ( $p \leq 0.05$ ), comparado con los sujetos incluidos.

Para valorar la asociación entre la PA como variable que cambia con el tiempo (PA-CDT) y mortalidad, se emplearon datos de 1995, 1999 y 2006. En 1997, los datos de medidas de PA no estaban disponibles.

### **5.4. Mortalidad**

El fallecimiento y la fecha de la muerte en su caso se obtuvieron del Registro de Mortalidad Nacional, bajo la autorización del Ministerio de Sanidad. Las personas se identificaron por nombre de pila, los dos apellidos, el sexo, la fecha y lugar de nacimiento y, si era necesario su dirección de residencia. Todas las muertes ocurrieron entre la fecha de entrada en el estudio (Abril de 1993-Noviembre de 1993) y el 30 de Junio de 2010. De los 1560 individuos que forman la muestra total, 1153 fallecieron a lo largo de los 17 años de seguimiento. En el presente estudio, el número de fallecidos fue de 874 de los 1182 individuos incluidos (390 mujeres y 484 hombres). En el periodo 93-95 murieron 166 individuos de los 1182; 242 en el periodo 95-99 y 354 en el periodo 99-2006. El resto (n=112) habían fallecido en el periodo 2006-2010.

## **5.5. Medida de la Presión Arterial**

Durante el examen físico, se tomó la presión arterial en tres ocasiones (excepto en 2006 en que sólo se disponía en dos momentos) separadas al menos 5 minutos, en el brazo izquierdo, con el individuo en posición sentada y con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Para este estudio se utilizó la media de las medidas disponibles para los análisis.

## **5.6. Variables confusoras**

Entre las variables socio-demográficas se incluyeron la edad (como variable categórica; grupos: 65-74; 75-84 y  $\geq 85$  años), sexo y educación (analfabetismo (incapaz de leer y escribir) vs poseer alguna educación (no escolarización pero puede leer y escribir). El uso de medicación antihipertensiva fue codificada como una variable dicotómica con valor de uno si la persona declaraba tomar cualquier medicación para la HTA o cero si declaraba no tomarla. La morbilidad fue medida a través de un proxy al Índice de comorbilidad de Charlson (PrICC), cuya creación se ha presentado en el primer trabajo de esta memoria de tesis doctoral (capítulo 3). En resumen, el PrICC se creó a partir de la información disponible de morbilidad autodeclarada recogida en 1993. Se incluyeron sólo las enfermedades de la lista del cuestionario recogidos en el Índice de comorbilidad de Charlson original y se realizó una tabla de equivalencia con los ítems del PrICC (fig. 5). El PrICC consistía en una escala sumativa de 9 enfermedades crónicas autodeclaradas: infarto de miocardio, problemas circulatorios (arterio-venosos), demencia, problemas respiratorios crónicos, patología gastrointestinal, diabetes, accidente cerebrovascular (ACVA) y hemiplejía (cuando la persona había presentado ACVA y discapacidad para actividades de la vida diaria) y cáncer. A las enfermedades como infarto de miocardio, problemas circulatorios, demencia, problemas respiratorios crónicos, patología gastrointestinal, diabetes y ACVA se les asignó un punto; a hemiplejía y cáncer se les asignaron 2 puntos a cada enfermedad. En los casos que dijeron haber presentado Accidente Cerebro Vascular y tenían discapacidad se les asignó un peso de 2, el mismo peso que a la hemiplejía, ya que ésta no estaba recogida como tal en nuestro estudio. Mientras que la puntuación máxima en la escala original

puede llegar a 37 puntos, en este Proxy la puntuación oscila entre 0 y 11. El índice se categorizó en tres grupos para este estudio: 0 a 1, 2 a 3 y 3 o más puntos.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó en la oleada basal como el cociente entre el peso y la altura al cuadrado en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El peso recogido fue autodeclarado y la altura fue medida por el médico examinador. Para el análisis multivariante se realizó una transformación de la variable incluyendo dos fracciones polinómicas en el modelo:  $\text{imc}_{fp1}=(\text{imc}/10)^2$  y  $\text{imc}_{fp2}=(\text{imc}/10)^3$ , como se hizo en otro estudio sobre IMC y mortalidad realizado en esta población[161].

Además, se incluyó el hábito tabáquico y la actividad física como variables de estado de salud. El hábito tabáquico se categorizó como “nunca fumador”, “exfumador” y “fumador activo”. La actividad física se codificó como una variable dicotómica para distinguir a aquellos que declaraban practicar un ejercicio ligero o no practicar ejercicio de los que declaraban practicar ejercicio moderado o vigoroso.

## **5.7. Análisis estadístico**

La media de las medidas de presión arterial  $\pm$  desviaciones standards fueron graficados contra el tiempo. Las características de la muestra de estudio se compararon 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, and  $\geq 100$ mmHg). Las diferencias entre los grupos de individuos se analizaron utilizando un modelo de análisis de la varianza para las variables continuas y análisis de Chi-cuadrado para las variables categóricas.

La asociación entre PA basal y PA-CDT y el riesgo de mortalidad total fue analizada mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por covariables basales (edad en categorías, sexo, educación, medicación antihipertensiva, PrICC, IMC, hábito tabáquico y actividad física). Los intervalos de confianza se estimaron bajo la asunción de normalidad asintótica de las estimaciones. La relación entre mortalidad por todas las causas y PA basal y PA-CDT se evaluó mediante relaciones no-lineales (un término cuadrático de la medida de PA se introdujo en el modelo). Para evaluar la relación no-lineal, los modelos se compararon con y sin el término cuadrático a través del p-valor obtenido del test de razón de verosimilitud parcial

Análisis de riesgos proporcionales de Cox con PA-CDT fue realizado con la misma técnica empleada en un estudio previo en esta población [29] y empleada por Ferraro y Kelly-Moore previamente [221]. El modelo incluyó la PA basal (en 1993), el cambio en la PA y el tiempo de observación. El cambio en la PA fue medido como la diferencia entre el valor de la PA en la observación más reciente y el valor de la PA en 1993 (basal).

El tiempo de observación se definió como la diferencia entre la fecha de la entrevista en el momento de observación más reciente (fecha en 2006, 1999, 1995 o 1993) y la fecha de la entrevista en el momento basal (fecha en 1993). Así, el tiempo de observación tomó valor de 0 si los datos estaban disponibles solo en 1993 y tomó valores entre 1.5 y 13.5 de acuerdo a la última fecha de entrevista si los datos estaban disponibles en otras oleadas.

En todos los modelos se comprobaron las interacciones entre PA y PA-CDT con las demás variables.

Los resultados con  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas. Para los análisis se utilizó el programa SPSS 17.0.

## **5.8. Resultados**

### **5.8.1. Presión arterial a lo largo del tiempo**

La distribución de la PA medida en 1993, 1995, 1999 y 2006 se presenta en la figura 10A para PAS y en la figura 10B para la PAD. La media de PAS aumenta progresivamente a lo largo de 13 años de seguimiento; de 137.2 mmHg en 1993 hasta 149.4 mmHg en 2006. Sin embargo, las variaciones a lo largo del tiempo para la PAD fueron muy pequeñas, de 77.8 a 80.0 mmHg.

### **5.8.2. Características demográficas en relación a la presión arterial.**

Las características de la muestra de estudio en relación a las categorías de presión arterial basal sistólica y diastólica se representan en las tablas 9 y 10, respectivamente.

En comparación con los sujetos con alta PAS, los individuos con baja PAS eran sobre todo hombres, con bajo nivel educativo, más delgados y con un menor uso de medicación antihipertensiva.

Una mayor proporción de sujetos con PAS de  $\geq 180$  mmHg había fallecido tras 17 años de seguimiento en comparación con los otros grupos con las presiones arteriales sistólicas más bajas ( $p \leq 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas entre la PAS y la edad, las enfermedades incluidas en el PrICC y la actividad física (Tabla 9).

Para las categorías de PAD, aquellos individuos con las PAD más bajas ( $< 60$  mmHg) eran mayores, sobre todo hombres, más delgados y con mayor uso de medicación antihipertensiva, en comparación con los sujetos con PAD más altas ( $\geq 100$  mmHg). La mortalidad aumentó con los valores más bajos de PAD (Tabla 10).

### **5.8.3. Presión arterial sistólica y mortalidad.**

El hazard ratio entre mortalidad total y PAS basal y PAS-CDT, ajustado por el resto de covariables, se muestran en la figura 11A y 11B. Se confirmó una relación no-lineal cuando el término cuadrático se incluyó en el modelo (PAS basal:  $\chi^2=5.958$ ,  $df=1$ ,  $p$ -valor=0.015; PAS-CDT:  $\chi^2=7.186$ ,  $df=1$ ,  $p$ -valor=0.007).

La figura 11A muestra que la tasa de mortalidad disminuye cuando se incrementa la PAS basal, alcanzando el mínimo riesgo de mortalidad en el valor de PAS = 136 mmHg para después incrementarse de forma asimétrica con valores más altos de PAS. El mayor riesgo de mortalidad se ha encontrado para valores de PAS por encima de 165 mmHg.

La relación entre PAS-CDT y mortalidad total sigue una curva en forma de U (figure 11B). Además, el valor mínimo de mortalidad estimado para PAS-CDT, comparado con el de PAS basal, aumenta casi 11 mmHg de 136 a 147 mmHg. El riesgo de mortalidad no difiere del valor 1 para valores de PAS entre 115 y 193 mmHg.

#### **5.8.4. Presión arterial diastólica y mortalidad**

La relación entre PAD basal y la PAD-CDT con mortalidad, fue lineal. No se encontraron diferencias significativas entre los modelos con y sin el término cuadrático incluido (PAD basal:  $\chi^2=0.181$ ,  $df=1$ ,  $p\text{-valor}=0.671$ ; PAD-CDT:  $\chi^2=0.096$ ,  $df=1$ ,  $p\text{-valor}=0.756$ ).

Para el análisis multivariante, las variables PAD basal y PAD-CDT fueron incluidas como variables categóricas. Las figuras 12A y 12B muestran los hazard ratio de mortalidad para cada categoría de PAD (basal y CDT respectivamente) comparado con los valores de PAD recomendados por las principales guías de práctica clínica por debajo de 80-84 mmHg. [153].

La figura 12A muestra que el mayor riesgo de mortalidad para PAD basal, comparado con la categoría de 80-84 mmHg, fue encontrado solamente en la categoría de PAD más baja (<60 mmHg) con un hazard ratio de 1.53 (95% IC=1.05-2.23).

La PAD-CDT fue un fuerte predictor de mortalidad tras ajustar por todas las variables en el momento basal (figura 12B). Los hazard ratios fueron 1.56 (95% IC=1.06-2.30), 1.32 (95% IC=1.05-1.66) y 1.26 (95% IC=1.05-1.51) para las categorías de PAD-CDT de <60, 60-69 y 70-79 mmHg, respectivamente, cuando se compara con la categoría de referencia (80-84 mmHg). Valores mayores de PAD-CDT  $\geq 85$  mmHg no incrementaban el riesgo de muerte en este estudio.

Ninguna de las interacciones de PA (basal y CDT) con las demás covariables alcanzaron significación estadística.

## 5.9. Discusión

La Presión arterial sistólica (PAS) aumentó progresivamente a lo largo del tiempo durante todo el período de seguimiento en esta cohorte de personas de 65 o más años. Este hallazgo es consistente con el aumento gradual de la incidencia de hipertensión arterial en población de edad avanzada en España y resto del mundo [91,222].

Si observamos la asociación entre los componentes de PA y la mortalidad en los distintos modelos analíticos (fig.11 y fig. 12), la PAS (basal y como variable que cambia con el tiempo (PAS-CDT)) muestra una relación en forma de U con la mortalidad por todas las causas a largo plazo, incluso después de ajustar por posibles variables de confusión. Para la PAD basal y la PAD como variable que cambia con el tiempo (PAD-CDT), no se ha encontrado una relación no-lineal con la mortalidad por todas las causas.

Los niveles de PAS y PAD relacionados con la mortalidad varían según el tipo de análisis empleado. Para el análisis por regresión de Cox, se observan niveles de mortalidad mayores y significativos en individuos con una PAS basal  $>165$  mmHg y PAD basal  $<60$  mmHg (fig. 11 y fig 12). Esta situación cambia cuando la variable presión arterial es tratada como una variable que cambia con el tiempo (CDT) en nuestro análisis. En este caso, los valores más altos y significativos de mortalidad se observan en individuos con valores de PAS  $<115$  o  $>193$  mmHg y valores de PAD  $<80$ mmHg.

Los estudios observacionales realizados en población mayor han encontrado con frecuencia relaciones en forma de U o J entre la PA y la mortalidad [138,140]. Sin embargo, otros estudios observacionales realizados en población general con amplios rangos de edad, las relaciones detectadas para estas dos variables han sido de tipo lineal [135,223]. En el meta-análisis de Prospective Collaboration Studies [217] (colaboración de estudio prospectivos ) la PA muestra una fuerte relación directa con mortalidad por todas las causas en todas las edades hasta llegar a valores umbrales por debajo de PAS  $<115$  mmHg y PAD  $<75$  mmHg a partir de los cuales aumenta la mortalidad. En nuestro análisis por variables que cambian con el tiempo (CDT) se ha detectado también valores altos y significativos de mortalidad en individuos con PAS  $<115$  mmHg, pero a diferencia del Prospective Collaboration Studies esta relación no era del tipo lineal y el menor riesgo de mortalidad estaba asociado con valores de PAS=147 mmHg. De

manera consecuente con lo encontrado en otros estudios [138,224], esta relación podría estar relacionada con estilos de vida más saludables, dieta mediterránea o un mejor control de la HTA en la edad media adulta [71], factores que podrían influir en un menor rigidez arterial en las personas mayores supervivientes.

Los ensayos clínicos han mostrado beneficios clínicos en el tratamiento de la HTA en personas mayores que alcanzan valores de PAS alrededor de 140, 150 y 160 mmHg. Sin embargo, no se han demostrado beneficios adicionales con estrategias terapéuticas para conseguir una disminución más intensa de los valores de PA. De forma generalizada, estos estudios seleccionan individuos previamente hipertensos y parten de cifras de PA pretratamiento por encima de 160 mmHg de PAS y alcanzan una PAS postratamiento de máximo 140 mmHg [111,136,170,213,225]. Asimismo, existe evidencia limitada sobre si los individuos mayores con valores iniciales de PAS entre 150 y 159 mmHg se beneficiarían del tratamiento antihipertensivo sin riesgo de efectos adversos [226,227]. Por ejemplo, el estudio ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) [228], aunque está limitado a una cohorte de personas de 65 años de edad de alto riesgo cardiovascular con diabetes tipo 2, no encontró un beneficio adicional al utilizar una estrategia de disminución intensiva de la PA alcanzando valores de PAS DE 120 mm Hg, pero sí un incremento en los efectos adversos por medicación antihipertensiva. Por otro lado, los ensayos clínicos varían en la selección de pacientes, opciones de medicamentos, y la duración de la terapia antihipertensiva, lo que hace difícil extrapolar los resultados a la población general. Por tanto, a diferencia de las directrices señaladas por las guías de práctica clínica para la población adulta en general [73,229], existe evidencia limitada que nos permita aceptar que valores de PA alrededor de 140 mmHg puedan ser usados como valores diagnósticos y a su vez objetivos terapéuticos en la población mayor.

De manera similar a nuestros resultados, existen varios estudios que han encontrado que la PAD baja es un indicador del incremento de riesgo de muerte [167,211]. Dado que el flujo sanguíneo del miocardio ocurre en diástole, valores de PAD bajos podrían comprometer la perfusión del miocardio y posiblemente aumentar el riesgo de mortalidad cardiovascular [82].

## **Fortalezas y limitaciones**

Uno de los puntos fuertes de este estudio radica en el hecho de que se trata de un estudio de cohortes de base poblacional. La alta tasa de respuesta al inicio del estudio (83%), el tamaño de la muestra relativamente grande y la larga esperanza de vida de los individuos incluidos han hecho posible llevar a cabo un análisis retrospectivo longitudinal con un largo periodo de seguimiento. Por otro lado, se estudia la relación de PA con mortalidad por todas las causas. Varios estudios han encontrado que la fragilidad es prevalente en población mayor con enfermedad cardiovascular y que la combinación de fragilidad y enfermedad cardiovascular se ha asociado con un alto riesgo de mortalidad por todas las causas [53,57]. Este es el primer estudio en emplear un análisis de variables que cambian con el tiempo (CDT) para mostrar la relación entre la PA como una variable dinámica y mortalidad por todas las causas en una población mediterránea española de personas de 65 años o más.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, se han realizado tres mediciones de PA en las tres primeras oleadas del estudio pero solo se realizaron dos mediciones en 2006. Por razones metodológicas, no fue posible realizar un MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial), que podría ser beneficioso para medir PA en personas mayores [230].

En segundo lugar, no fue posible obtener información para evaluar la mortalidad cardiovascular. Nuestro análisis se ha controlado por factores de riesgo cardiovascular como el índice de masa corporal, el hábito tabáquico o la actividad física, pero no pudimos tener a nuestra disposición información acerca de los niveles de colesterol y tratamiento hipolipemiente, de gran importancia entre los adultos jóvenes [165]. Se reconoce como limitación este aspecto del estudio, pues la ausencia de datos de control de colesterol sérico podría haber sobre-estimado la relación entre PA y mortalidad, aunque algunos estudios han encontrado que el colesterol sérico podrían no tener valor predictivo en la población mayor [141,231].

En tercer lugar, al tratarse de una muestra de un área metropolitana de Madrid, los resultados de este estudio podrían no ser comparables a los de otros estudios de poblaciones no-Mediterráneas, ni tampoco podrían ser estrictamente extrapolables a toda la población española. Sin embargo, nuestro objetivo era aumentar el conocimiento de la relación entre PA y mortalidad por todas las causas en personas de 65 años o más,

empleando datos de una gran cohorte de individuos con un tiempo de seguimiento largo.

En cuarto lugar, es posible la existencia de ciertos sesgos. Un sesgo de causalidad inversa (reverse causality) podría haber ocurrido, ya que no se ha descartado la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica durante el seguimiento. Además, no se han ajustado para algunas variables generales, como el tipo de dieta y algunas variables han sido utilizadas como dicotómicas para el análisis, por lo que podrían existir algunos factores de confusión residuales. Sin embargo, la magnitud de estos sesgos ha sido estimada como menor según la evidencia encontrada en la literatura [232].

### **Conclusión**

En conclusión, basándose en mediciones directas de PA y teniendo en cuenta la relación dinámica entre la PA y la 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 la PAD y mortalidad por todas las causas en una población de 65 años o más residente en una céntrica población española. El aumento de las tasas de riesgo de mortalidad se observó con valores bajos y altos de PAS (<115 y >193mmHg) y valores bajos de PAD (<80 mmHg). Según nuestro conocimiento, existe evidencia controvertida que nos permita aceptar el valor de PAS de 140 mmHg como valor diagnóstico y a su vez objetivo terapéutico o valores de PAD por debajo de 80 mmHg como meta terapéutica en la población mayor.

Este estudio es el primero en proporcionar un análisis de la presión arterial como variable que cambia con el tiempo en una población mediterránea de 65 años de edad o más y añade información complementaria y contemporánea a la evidencia científica internacional.

El manejo de la hipertensión en los mayores podría necesitar valores objetivo diferentes de aquellos definidos para individuos más jóvenes. Nuestros resultados en mayores sugieren que son necesarios más trabajos de investigación para clarificar si el objetivo de alcanzar valores menores de 140/90 mmHg de presión arterial debería ser también aplicado en los mayores [73].

**Tabla 9. Características demográficas de la población estratificada por categorías de presión arterial sistólica**

Características	Presión arterial sistólica (mmHg) basal							p-valor	
	<110 n=42	110-119 n=123	120-129 n=236	130-139 n=303	140-159 n=317	160-179 n=122	≥180 n=39		
Edad, años (%)	65-74	45.2	45.5	50.0	47.9	46.7	44.3	23.1	0.178
	75-84	35.7	39.0	30.9	37.3	39.1	37.7	59.0	
	85 y mayores	19.0	15.4	19.1	19.1	14.2	18.0	17.9	
Género (%)	Hombre	64.3	59.3	58.5	53.8	47.0	34.4	25.6	≤0.001
Educación (%)	Analfabetos	26.2	8.1	15.7	19.1	16.7	20.5	28.2	≤0.05
Uso de medicación antihipertensiva (%)	Si	14.3	21.1	22.5	26.4	47.0	50.8	64.1	≤0.001
PrICC, puntuación (%)	Cero o uno	42.9	39.8	45.3	47.9	45.4	38.5	43.6	0.652
	Dos o tres	38.1	39.8	37.3	38.3	40.4	40.2	33.3	
	Tres y más	19.0	20.3	17.4	13.9	14.2	21.3	23.1	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> , media ± DS)		25.5±5.0	26.2±3.9	26.7±4.5	26.7±3.7	27.6±4.8	28.5±4.7	28.9±4.5	≤0.001
Tabaco (%)	No fumador	45.2	52.8	50.8	55.4	64.7	73.0	79.5	-
	Ex-fumador	45.2	39.0	37.7	31.7	26.2	18.9	10.3	
	Fumador	9.5	8.1	11.4	12.9	9.1	8.2	10.3	
Actividad física (%)	Ligero-no ejercicio	45.2	39.8	31.8	30.4	31.2	32.8	43.6	0.175
Tiempo de seguimiento (años, media± DS)		8.3±6.0	8.8±5.9	10.2±5.9	10.3±5.8	10.4±5.9	10.0±5.5	8.9±4.9	≤0.05
Tasa de mortalidad*		10.1	9.0	6.8	7.1	6.9	7.5	10.4	≤0.05 <sup>†</sup>
Cambio de PAS desde el valor más reciente al momento basal (media ± DS)		14.9±23.3	11.3±18.1	11.3±19.1	8.4±19.6	-1.0±19.1	-9.8±20.9	-21.4±27.4	≤0.001
Cambio de PAD desde el valor más reciente al momento basal (media ± DS)		2.7±8.5	2.3±9.7	1.2±9.5	-0.8±10.7	-2.3±10.0	-6.2±11.0	-5.0±13.3	≤0.001

IMC=Índice de Masa Corporal; PAD=Presión Arterial Diastólica; PrICC= proxy al Índice de comorbilidad de Charlson; PAS=Presión Arterial Sistólica

\*Número de muertes por 100 personas-año. <sup>†</sup>Log-Rank test.



**Tabla 10. Características demográficas de la población estratificada por categorías de presión arterial diastólica**

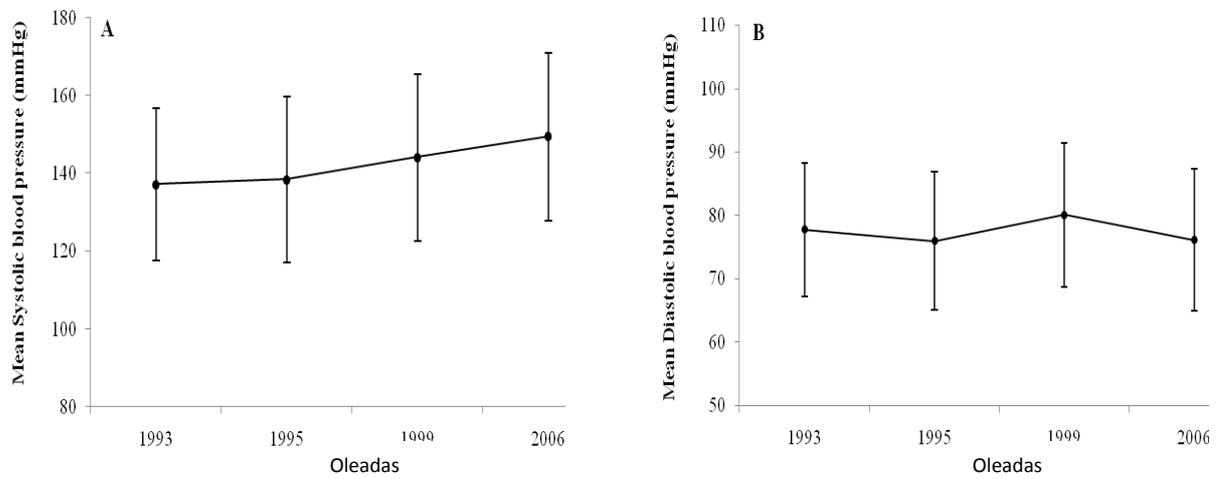
Características	Presión arterial diastólica (mmHg) basal							p-valor	
	<60 n=38	60-69 n=169	70-79 n=383	80-84 n=295	85-89 n=146	90-99 n=115	≥100 n=36		
Edad, años (%)	65-74	31.6	32.5	42.6	51.5	54.8	58.3	55.6	≤0.001
	75-84	44.7	46.7	38.6	34.6	34.9	27.8	36.1	
	85 y mayores	23.7	20.7	18.8	13.9	10.3	13.9	8.3	
Género (%)	Hombre	81.6	59.2	55.9	47.1	47.9	30.4	36.1	≤0.001
Educación (%)	Analfabetos	18.4	14.2	15.9	22.0	16.4	12.2	27.8	0.082
Uso de medicación antihipertensiva (%)	Si	18.4	21.9	27.4	34.6	47.9	49.6	63.9	≤0.001
	Cero o uno	28.9	47.3	42.3	47.8	43.8	47.0	41.7	0.745
	Dos o tres	52.6	37.3	39.2	38.3	38.4	36.5	41.7	
Tres y más	18.4	15.4	18.5	13.9	17.8	16.5	16.7		
IMC (Kg/m <sup>2</sup> , media ± DS)		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
Tabaco (%)	No fumador	31.6	56.8	55.1	61.7	60.3	71.3	72.2	-
	Ex-fumador	50.0	32.5	34.2	28.8	30.1	17.4	22.2	
	Fumador	18.4	10.7	10.7	9.5	9.6	11.3	5.6	
Actividad física (%)	Ligero-no ejercicio	39.5	40.8	31.1	33.6	28.1	32.2	30.6	0.253
Follow-up time (years, mean± SD)		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
Mortality rate*		12.9	9.4	8.3	6.6	6.0	5.3	6.6	≤0.001 <sup>†</sup>
Cambio de PAS desde el valor más reciente al momento basal (media ± DS)		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
Cambio de PAD desde el valor más reciente al momento basal (media ± DS)		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; PrICC= proxy al Índice de comorbilidad de Charlson; PAS=Presión Arterial Sistólica

\*Número de muertes por 100 personas-año. <sup>†</sup>Log-Rank test.

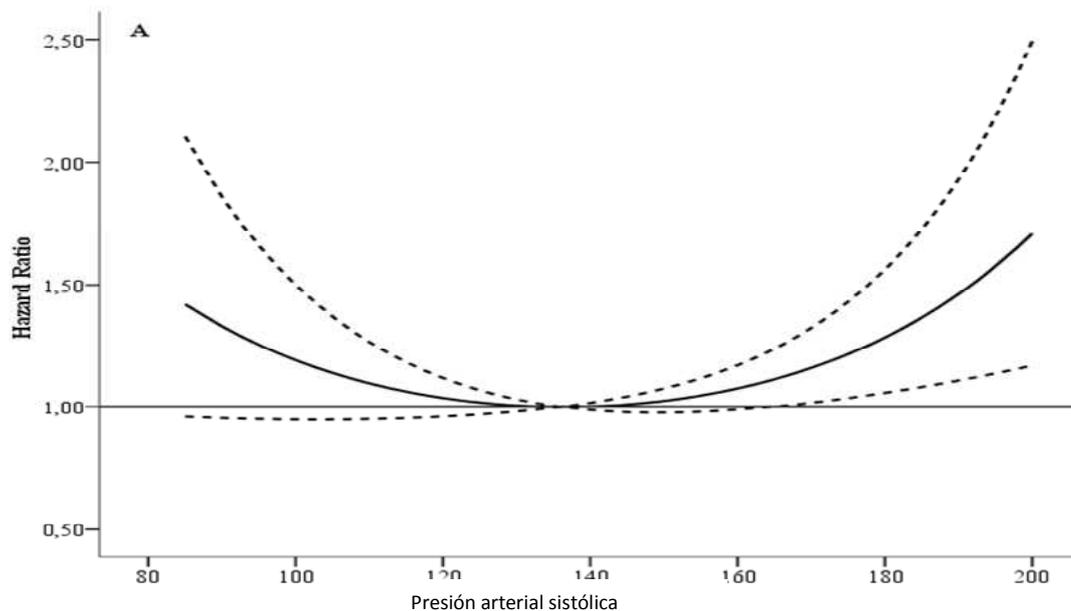


**Figura 10.** Distribución de la presión arterial a lo largo del tiempo. (A) Media de presión arterial sistólica  $\pm$  desviación standard basal y en posteriores oleadas en 1995, 1999 y 2006. (B) Media de presión arterial diástólica  $\pm$  desviación standard basal y en posteriores oleadas en 1995, 1999 y 2006.



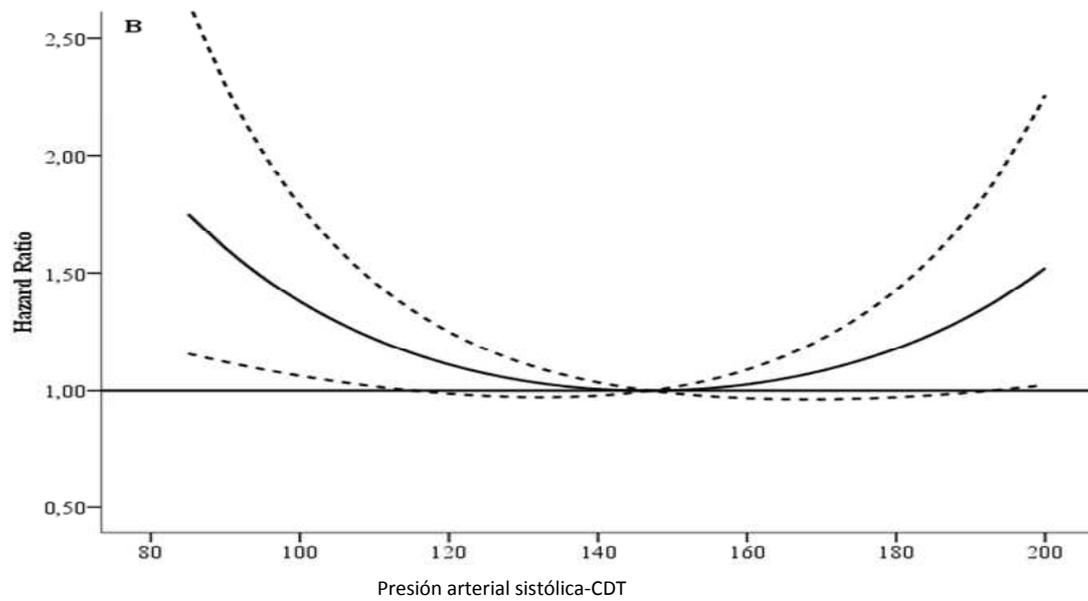


**Figura 11.** Presión arterial sistólica (mmHg) y mortalidad por todas las causas. (A) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial sistólica basal; el punto de referencia fue PAS=136 mmHg. (B) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial sistólica como variable que cambia con el tiempo; el punto de referencia fue PAS=147 mmHg. Basado en modelos proporcionales de Cox ajustados por edad en categorías, género, educación uso de medicación antihipertensiva, PrICC, tabaco, actividad física y transformaciones de dos fracciones polinómicas del IMC. El intervalo de confianza del 95% superior e inferior se muestran como líneas punteadas.



PAS	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
<b>HR</b>	1.53	1.33	1.19	1.10	1.04	1.01	1.00	1.02	1.08	<b>1.16</b>	<b>1.29</b>	<b>1.46</b>	<b>1.71</b>
<b>LCL</b>	0.97	0.95	0.95	0.95	0.96	0.98	0.99	0.98	0.99	<b>1.02</b>	<b>1.06</b>	<b>1.11</b>	<b>1.17</b>
<b>UCL</b>	2.41	1.86	1.50	1.27	1.12	1.03	1.02	1.08	1.17	<b>1.33</b>	<b>1.56</b>	<b>1.93</b>	<b>2.49</b>

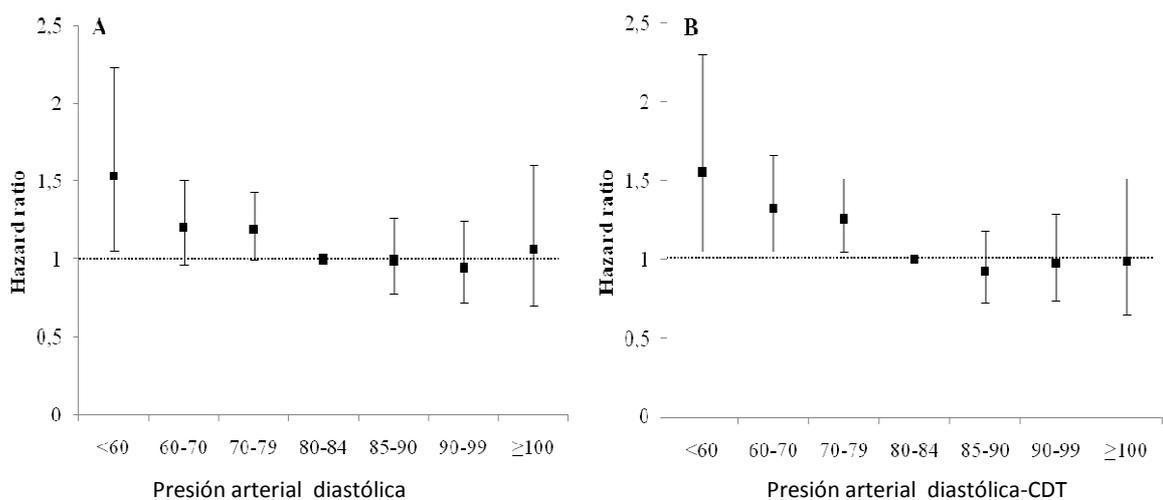
HR: hazard ratio; LCL: límite inferior intervalo de confianza; PrCCI= proxy al Charlson Comorbidity Index; PAS: presión arterial sistólica; PAS-CDT= PAS: presión arterial sistólica como covariable que cambia con el tiempo; UCL: límite superior intervalo de confianza.



PAS-CDT	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
<b>HR</b>	<b>1.93</b>	<b>1.61</b>	<b>1.38</b>	<b>1.22</b>	1.11	1.04	1.01	1.00	1.03	1.08	1.18	1.32	<b>1.52</b>
<b>LCL</b>	<b>1.19</b>	<b>1.12</b>	<b>1.06</b>	<b>1.02</b>	0.99	0.97	0.98	0.99	0.97	0.96	0.97	0.99	<b>1.02</b>
<b>UCL</b>	<b>3.10</b>	<b>2.30</b>	<b>1.79</b>	<b>1.46</b>	1.25	1.12	1.03	1.01	1.09	1.22	1.43	1.75	<b>2.26</b>

HR: hazard ratio; LCL: límite inferior intervalo de confianza; PrCCI= proxy al Charlson Comorbidity Index; PAS: presión arterial sistólica; PAS-CDT= PAS: presión arterial sistólica como covariable que cambia con el tiempo; UCL: límite superior intervalo de confianza.

**Figura 12.** Relación entre Presión arterial diastólica (mmHg) y mortalidad por todas las causas. (A) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial diastólica; (B) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial diastólica como variable que cambia con el tiempo. Basado en modelos proporcionales de Cox ajustados por edad en categorías, género, educación uso de medicación antihipertensiva, PrICC, tabaco, actividad física y transformaciones de dos fracciones polinómicas del IMC. El intervalo de confianza del 95% se muestra como barra.



PrICC= proxy al Índice de comorbilidad de Charlson; IMC=Índice de Masa Corporal; CDT: Covariable que cambia con el tiempo



## **6. CONCLUSIONES**



Como resultado de la realización de este estudio se obtienen las siguientes conclusiones:

### **CONCLUSIONES RESPECTO A LOS OBJETIVOS 1 Y 2**

1º. Se ha elaborado un nuevo un índice de comorbilidad próximo al Índice de comorbilidad de Charlson (PrCCI), con el objetivo de poder ser utilizado en fuentes de datos preexistentes que recojan distintas variables subjetivas de comorbilidad así como en estudios de armonización de bases de datos.

Este nuevo índice utiliza nueve variables: Problemas circulatorios, respiratorios, digestivos, Enfermedades de corazón, Diabetes, Cáncer, Accidente Cerebro vascular, y discapacidad. La puntuación del nuevo índice de Comorbilidad varía entre 0 y 11 con mediana de 2 puntos ( $RI^{25-75} = 1-3$ ).

2º. El incremento de la comorbilidad medida a través del nuevo índice, es mayor en mujeres que en hombres entre 65 y 79 años. A partir de los 80 años el incremento es similar en ambos géneros.

3º. La prevalencia de enfermedades del corazón, problemas circulatorios, diabetes y discapacidad para actividades de la vida diaria fue mayor en mujeres que en hombres para todos los grupos de edad en la población de estudios. Sin embargo, la prevalencia de accidente cerebrovascular, cáncer, demencia, problemas respiratorios o digestivos fue similar para hombres y mujeres, sin encontrarse diferencias por grupo de edad.

4º. Nuestros resultados indican que el nuevo indicador propuesto, es un buen predictor independiente de mortalidad después de 5 y 15 años de seguimiento, incluso después de ajustar por variables sociodemográficas, de salud y estilos de vida. Para el grupo de edad de 65 a 75 años el HR a 5 años fue de 3.69; 95%CI: 1.52-8.96 y a los 15 años de 2.14; 95%CI: 1.42-3.21.)

### **CONCLUSIONES RESPECTO AL OBJETIVO 3**

5ª En este estudio, mediante la realización de mediciones directas de la presión arterial, se proporcionan por vez primera tasas de incidencia de HTA por edad y sexo en una población española-mediterránea mayor de 65 años.

6ª La prevalencia de hipertensión arterial se incrementa progresivamente a lo largo del tiempo, partiendo de cifras superiores al 50% al inicio (1993) y alcanzando una prevalencia del 86,2% tras 13 años de seguimiento (2006) en individuos mayores de 75 años. Este incremento fue mayor entre las mujeres en quienes la prevalencia pasó de cifras superiores al 60% al inicio (62.6% en 1993) a alcanzar cifras en torno al 90% (89,7%) tras 13 años de seguimiento.

7ª La densidad de incidencia total de HTA fue de 7,6 (IC 95%: 6,6-8,7) casos por 100 personas-año de seguimiento. En todos los grupos de edad la densidad de incidencia fue mayor en mujeres que en hombres. Además, se observa que la densidad de incidencia de HTA disminuye con la edad.

#### **CONCLUSIONES RESPECTO AL OBJETIVO 4**

8ª. Basándose en mediciones directas de PA y teniendo en cuenta la relación dinámica entre la PA y la 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 la PAD y mortalidad por todas las causas en una población de 65 años o más residente en una céntrica población española. El aumento de las tasas de riesgo de mortalidad se observó con valores bajos y altos de PAS (<115 y >193 mmHg) y valores bajos de PAD (<80 mmHg).

9ª. Este estudio es el primero en proporcionar un análisis de la presión arterial como variable que cambia con el tiempo en una población mediterránea de 65 años de edad o más y añade información complementaria y contemporánea a la evidencia científica internacional.

10ª. El manejo de la hipertensión en los mayores podría necesitar valores objetivo diferentes de aquellos definidos para individuos más jóvenes. Nuestros resultados en mayores sugieren que son necesarios más trabajos de investigación para clarificar si el objetivo de alcanzar valores menores de 140/90 mmHg de presión arterial debería ser también aplicado en los mayores.

## **7. RESUMEN**



El envejecimiento de la población española, la elevada coexistencia de enfermedades crónicas (comorbilidad), discapacidad y fragilidad en la población mayor de 65 años y el hecho de que la hipertensión arterial sea una de las enfermedades crónicas más prevalentes en esta población, justifican la realización de este estudio para responder a distintos objetivos relacionados.

**Objetivos:** Proponer un nuevo indicador de comorbilidad útil para el análisis de fuentes de datos preexistentes y en estudios de armonización de muestras con diferencias en datos de morbilidad y analizar su asociación con la mortalidad a corto y largo plazo.

Estimar la prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en personas de 65 años o mayores a lo largo de 13 años de seguimiento en el estudio “Envejecer en Leganés”.

Valorar la relación entre la presión arterial basal y la presión arterial basal como variable que cambia con el tiempo y el riesgo de mortalidad por todas las causas en una cohorte poblacional de personas de 65 años y mayores seguida a lo largo de 17 años.

**Métodos:** Como fuente de datos se ha utilizado la cohorte del estudio longitudinal de base poblacional, “Envejecer en Leganés”, con 17 años de seguimiento e iniciado en 1993 en una muestra estratificada por edad y sexo ((n=1,560) de individuos de 65 años o mayores.

En base al índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) y a la disponibilidad de los datos recogidos en el estudio envejecer en Leganés se diseñó un nuevo indicador próximo al ICC (PrICC). Su validez convergente se valoró mediante la asociación entre el PrICC y la mortalidad a corto y a largo plazo a través de un análisis de supervivencia. Modelos de riesgos proporcionales (Cox) fueron ajustados controlando por posibles factores de confusión.

La prevalencia de hipertensión arterial fue estimada de forma transversal con los datos disponibles en las cohortes 1993, 1995, 1999 y 2006. La densidad de incidencia (casos incidentes de HTA/personas-año) fue calculada para 522 individuos que no presentaron hipertensión arterial al inicio. Se ajustaron modelos proporcionales de (Cox) para analizar los efectos de la presión arterial basal y la presión arterial como variable que cambia con el tiempo en la mortalidad por todas las causas, controlando por posibles factores de confusión en el momento basal (1993).

**Resultados:** El nuevo índice de comorbilidad varía entre 0 y 11 con mediana de 2 puntos ( $RI^{25-75} = 1-3$ ). Para el grupo de edad de 65 a 75 años el HR de mortalidad a 5 años fue de 3.69 (IC 95%:1.52-8.96) y a los 15 años de 2.14 (IC 95%: 1.42-3., después de ajustar por las distintas variables del modelo.

La densidad de incidencia total de HTA fue de 7,6 (IC 95%: 6,6-8,7) casos por 100 personas-año de seguimiento, siendo en mujeres de 9,0 (IC 95%: 7,2-11,2) y en hombres de 6,9 (IC 95%:

5,8-8,3). En todos los grupos de edad la densidad de incidencia fue mayor en mujeres que en hombres, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p > 0,05$ ).

La presión arterial sistólica (PAS) basal y como variable que cambia con el tiempo (PAS-CDT) muestra una relación en forma de U con la mortalidad por todas las causas a largo plazo, incluso después de ajustar por posibles variables de confusión. El mínimo riesgo de mortalidad se ha encontrado para valores de PAS basal de 136 mmHg y para valores de PAS-CDT de 147 mmHg. Se observan niveles de mortalidad mayores en individuos con una PAS basal  $>165$  mmHg y  $<60$  mmHg y con valores de PAS-CDT  $<115$  o  $>193$  mmHg. Para la presión arterial diastólica (PAD) basal y como variable que cambia con el tiempo (PAD-CDT), no se ha encontrado una relación no-lineal con la mortalidad por todas las causas. El mayor riesgo de mortalidad se encontró para valores de PAD basal de  $\leq 60$  mmHg o PAD-CDT menores de 80 mmHg.

**Conclusión:** El nuevo índice de comorbilidad es útil para medir morbilidad en estudios en población de 65 a 75 años, que emplean bases de datos preexistentes.

En este estudio se proporcionan por vez primera tasas de incidencia de HTA por edad y sexo en una población española-mediterránea mayor de 65 años. Tanto la incidencia como la prevalencia de hipertensión en esta población fueron altas, incrementándose la prevalencia progresivamente a lo largo del tiempo, especialmente entre las mujeres.

Basándose en mediciones directas de presión arterial y teniendo en cuenta la relación dinámica entre la presión arterial y la 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 la PAD y mortalidad por todas las causas en una población de 65 años o más residente en una céntrica población española. Este estudio es el primero en proporcionar un análisis de la presión arterial como variable que cambia con el tiempo en una población mediterránea de 65 años de edad o más. Nuestros resultados en mayores sugieren que son necesarios más trabajos de investigación para clarificar si el objetivo de alcanzar valores menores de 140/90 mmHg de presión arterial debería ser también aplicado en los mayores. El manejo de la hipertensión en los mayores podría necesitar valores objetivo diferentes de aquellos definidos para individuos más jóvenes.

## **8. INDICE DE FIGURAS**



## 8. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de la Fragilidad de Fried.

Figura 2. Superposición en la coexistencia de fragilidad, comorbilidad y discapacidad en una población de mayores de 65 años (N=5317) procedente del *Cardiovascular Health Study* (Estudio de salud cardiovascular). Tomado de: Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.

Figura 3. Índice de Comorbilidad de Charlson

Figura 4. Esquema general del estudio: Estudio de la asociación entre comorbilidad y mortalidad en población mayor mediante un proxy al índice de comorbilidad de Charlson.

Figura 5. Índice de comorbilidad de Charlson vs proxy al índice de comorbilidad de Charlson.

Figura 6. Función de supervivencia para el nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) a largo plazo.

Figura 7. Descripción de la cohorte “Envejecer en Leganés”, 1993-2006. Selección de la muestra utilizada para el estudio sobre prevalencia e incidencia de hipertensión arterial.

Figura 8. Prevalencia de Hipertensión arterial bruta y ajustada para el total y según género.

Figura 9. Prevalencia de Hipertensión arterial por categorías de sexo y edad en 1993, 1995, 1999 y 2006.

Figura 10. Distribución de la presión arterial a lo largo del tiempo. (A) Media de presión arterial sistólica  $\pm$  desviación standard basal y en posteriores oleadas en 1995, 1999 y 2006. (B) Media de presión arterial diástólica  $\pm$  desviación standard basal y en posteriores oleadas en 1995, 1999 y 2006.

Figure 11. Presión arterial sistólica (mmHg) y mortalidad por todas las causas. (A) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial sistólica basal. (B) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial sistólica como variable que cambia con el tiempo.

Figure 12. Relación entre Presión arterial diastólica (mmHg) y mortalidad por todas las causas. (A) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial diastólica; (B) Hazard ratios ajustados para mortalidad por todas las causas según presión arterial diastólica como variable que cambia con el tiempo.

## **9. INDICE DE TABLAS**



## 9. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la muestra por género (N=978)

Tabla 2. Características del Nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) según edad y género

Tabla 3. Análisis bivariado entre el nuevo índice de comorbilidad (PrICC) y mortalidad. Hazards Ratios e IC del 95%

Tabla 4. Estimación de Hazard Ratio e Intervalo de Confianza al 95% del nuevo índice de comorbilidad (PrICC) a corto y largo Plazo.

Tabla 5. Características sociodemográficas y de salud de todos los individuos participantes en el estudio sobre prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en 1993, 1995, 1999 y 2006, según género.

Tabla 6. Características sociodemográficas y de salud de los individuos con HTA en 1993, 1995, 1999 y 2006, según género.

Tabla 7. Número de oleadas realizadas por individuo de los que al inicio del estudio no presentaron hipertensión arterial (N=522).

Tabla 8. Incidencia de nuevos casos de Hipertensión arterial por edad en la cohorte “Envejecer en Leganés”, 13 años de seguimiento.

Tabla 9. Características demográficas de la población estratificada por categorías de presión arterial sistólica

Tabla 10. Características demográficas de la población estratificada por categorías de presión arterial diastólica



## **10. LISTA DE ABREVIATURAS**

ACVA: accidente cerebrovascular.

CLESA: Comparison of Longitudinal European Studies on Aging.

Cuestionario CES-D: the 20-item Centre for Epidemiologic Studies Depresión questionnaire from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey.

CIRS: The Cumulative Illness Rating Scale.

CDT: covariable que cambia con el tiempo.

EPESE: Established Populations Epidemiologic Studies of the elderly.

ESH: European Society of Hypertension.

ESC: European Society of Cardiology.

HTA: hipertensión arterial.

HR: Hazard Ratio.

IC: Intervalo de Confianza.

ICC: Índice de comorbilidad de Charlson.

ICED: The Index of Coexisting Disease.

IMC: índice de masa corporal.

HSA: hipertensión sistólica aislada (ISH; isolate systolic hypertension).

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

OMS: Organización Mundial de la Salud. (World Health Organization (WHO)).

OR: Odds Ratio.

PA: Presión Arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

PCL: Prueba Cognitiva de Leganés.

PrICC: proxy al ICC.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

ISH: Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension)

IMSERSO: Instituto de mayores y servicios sociales.

JNC: United States Joint National Committee.



## **11. BIBLIOGRAFIA**



1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects: The 2010 Revision. New York: United Nations; 2011.
2. Lee R, Mason A. Some macroeconomic aspects of global population aging. *Demography*. 2010 Jan;47 Suppl:S151–72.
3. Edwards RD. Population aging, the dependency burden, and challenges facing preventive medicine. *Preventive medicine*. 2012 Aug 4;
4. Crimmins EM, Beltrán-sánchez H. Mortality and Morbidity Trends: Is There Compression of Morbidity? 2010;:75–86.
5. IMSERSO, Abellan Garcia A, Ayala Garcia A. Un perfil de las personas mayores en España, 2012. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Portal Mayores [Internet]. 2012;131. Available from: <<http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/pm-indicadoresbasicos12.pdf>>
6. INE. Proyecciones demográficas. 2011; Available from: [www.ine.es](http://www.ine.es)
7. Puime Angel, Zunzunegui MV, Beland F, Rodriguez Laso A, García de Yébenes M. Relaciones sociales y envejecimiento saludable. Fundación BBVA; 2006.
8. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of internal medicine*. 2002 Nov 11;162(20):2269–76.
9. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA* □: the journal of the American Medical Association. 1996 Nov 13;276(18):1473–9.
10. Rapoport J, Jacobs P, Bell NR, Klarenbach S. Refining the measurement of the economic burden of chronic diseases in Canada. *Chronic diseases in Canada*. 2004 Jan;25(1):13–21.
11. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Diseases*. 1970;23:455–68.
12. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus J a. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *Journal of clinical epidemiology*. 1998 May;51(5):367–75.
13. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Annals of epidemiology*. 1996 Sep;6(5):376–80.
14. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. [Comorbidity in the elderly: utility and validity of assessment tools]. *Revista española de geriatría y gerontología*. 2010;45(4):219–28.

15. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *The European journal of general practice*. 2008 Jan;14 Suppl 1:28–32.
16. Metsemakers JF, Höppener P, Knottnerus JA, Kocken RJ, Limonard CB. Computerized health information in The Netherlands: a registration network of family practices. *The British journal of general practice*: the journal of the Royal College of General Practitioners. 1992 Mar;42(356):102–6.
17. Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, Ploemacher J, de Craen AJM, de Waal MWM, et al. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *Journal of clinical epidemiology*. 2008 Nov;61(11):1104–12.
18. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *American journal of public health*. 2008 Jul;98(7):1198–200.
19. Fuchs Z, Blumstein T, Novikov I, Walter-Ginzburg A, Lyanders M, Gindin J, et al. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest-old in Israel. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1998 Nov;53(6):M447–55.
20. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *The Medical journal of Australia*. 2008 Jul 21;189(2):72–7.
21. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. *Ann Fam Med*. 2005;3:223–8.
22. Fortin M, Hudon C, Haggerty J, Akker M van den, Almirall J. Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources. *BMC health services research*. 2010 Jan;10:111.
23. Guralnik J, LaCroix A, Everett D, Kovar M. Aging in the eighties: the prevalence of co-morbidity and its association with disability. *Advance data from vital and health statistics*; No. 170. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 1989.
24. Béland F, Zunzunegui MV. Predictors of functional status in older people living at home. *Age and ageing*. 1999 Mar;28(2):153–9.
25. Martínez Velilla NI, Gaminde Inda ID. [Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients]. *Medicina clínica*. 2011 Apr 16;136(10):441–6.
26. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *Journal of clinical epidemiology*. 2001 Jul;54(7):661–74.

27. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009 Jan;338:a2752.
28. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health and quality of life outcomes*. 2004 Jan;2:51.
29. 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 Aug 17;8(4):281–9.
30. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *Journal of clinical epidemiology*. 1999 Jan;52(1):27–37.
31. Kiely DK, Morris JN, Morris SA, Cupples LA, Ooi WL, Sherwood S. The effect of specific medical conditions on functional decline. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997 Dec;45(12):1459–63.
32. Wolff JL, Boulton C, Boyd C, Anderson G. Newly reported chronic conditions and onset of functional dependency. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 May;53(5):851–5.
33. Hudon C, Soubhi H, Fortin M. Relationship between multimorbidity and physical activity: secondary analysis from the Quebec health survey. *BMC public health*. 2008 Jan;8:304.
34. Zunzunegui MV, Nunez O, Durban M, García de Yébenes MJ, Otero A. Decreasing prevalence of disability in activities of daily living, functional limitations and poor self-rated health: a 6-year follow-up study in Spain. *Aging clinical and experimental research*. 2006 Oct;18(5):352–8.
35. Freedman VA, Schoeni RF, Martin LG, Cornman JC. Chronic conditions and the decline in late-life disability. *Demography*. 2007 Aug;44(3):459–77.
36. Schaap LA, Peeters GM, Dennison EM, Zambon S, Nikolaus T, Sanchez-Martinez M, et al. European Project on OsteoArthritis (EPOSA): methodological challenges in harmonization of existing data from five European population-based cohorts on aging. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011 Jan;12:272.
37. Puime, Angel Otero, Zunzunegui Pastor Maria Victoria, Francois Beland, Rodriguez Laso Angel G de YMJ. Relaciones sociales y envejecimiento saludable. *Fundación BBVA*. 2006;9.
38. Seeman TE, Merkin SS, Crimmins EM, Karlamangla AS. Disability trends among older Americans: National Health And Nutrition Examination Surveys, 1988-1994 and 1999-2004. *American journal of public health*. 2010 Jan;100(1):100–7.

39. Manton KG, Gu X, Lamb VL. Change in chronic disability from 1982 to 2004/2005 as measured by long-term changes in function and health in the U.S. elderly population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006 Nov 28;103(48):18374–9.
40. Jacobzone S. Is the health of older persons in OECD countries improving fast enough to compensate for population aging. *OECD Economic Studies*. 2000;30.
41. Alcalá MVC, Puime AO, Santos MTS, Barral AG, Montalvo JIG, Zunzunegui MV. [Prevalence of frailty in an elderly Spanish urban population. Relationship with comorbidity and disability]. *Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2010 Oct;42(10):520–7.
42. Orfila F, Ferrer M, Lamarca R, Tebe C, Domingo-Salvany A, Alonso J. Gender differences in health-related quality of life among the elderly: the role of objective functional capacity and chronic conditions. *Social science & medicine (1982)*. 2006 Nov;63(9):2367–80.
43. Gold CH, Malmberg B, McClearn GE, Pedersen NL, Berg S. Gender and health: a study of older unlike-sex twins. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2002 May;57(3):S168–76.
44. Wray LA, Blaum CS. Explaining the role of sex on disability: a population-based study. *The Gerontologist*. 2001 Aug;41(4):499–510.
45. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001 Mar;56(3):M146–56.
46. García-García FJ, Larrión Zugasti JL, Rodríguez Mañas L. [Frailty: a phenotype under review]. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S*. 2011 Dec;25 Suppl 2:51–8.
47. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011 Feb;27(1):17–26.
48. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010 Apr;58(4):681–7.
49. Xue Q-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clinics in geriatric medicine*. 2011 Feb;27(1):1–15.
50. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. *The Toledo Study for Healthy Aging. The journal of nutrition, health & aging*. 2011 Dec;15(10):852–6.
51. Abizanda Soler P, López-Torres Hidalgo J, Romero Rizos L, López Jiménez M, Sánchez Jurado PM, Atienzar Núñez P, et al. [Frailty and dependence in Albacete

- (FRADEA study): reasoning, design and methodology]. *Revista española de geriatría y gerontología*. 46(2):81–8.
52. Fernandez-Bolaños M, Otero A, Zunzunegui MV, Beland F, Alarcón T, de Hoyos C, et al. Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008 Dec;56(12):2370–1.
  53. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De los Angeles De la Torre Lanza M, Escribano 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 May 13;15(10):852–6.
  54. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004 Mar;59(3):255–63.
  55. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009 Mar;57(3):492–8.
  56. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008 Oct;63(10):1089–96.
  57. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1616–21.
  58. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *American journal of public health*. 2009 Apr;99(4):673–9.
  59. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *Journal of clinical epidemiology*. 2003 Mar;56(3):221–9.
  60. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2001 Jun;49(3):287–98.
  61. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987 Jan;40(5):373–83.

62. Linn B, Linn M, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Amer Geriatr Soc.* 1968;16:622–6.
63. Greenfield S, Blanco D, Elashoff R, Ganz P. Developing and testing of a new index of comorbidity. *Clin Res.* 1987;35:346.
64. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal of chronic diseases.* 1974 Sep;27(7-8):387–404.
65. Pompei P, Charlson ME, Douglas RG. Clinical assessments as predictors of one year survival after hospitalization: implications for prognostic stratification. *Journal of clinical epidemiology.* 1988 Jan;41(3):275–84.
66. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson’s comorbidity index in elderly living in nursing homes. *Journal of clinical epidemiology.* 2002 Nov;55(11):1144–7.
67. Bravo G, Dubois M-F, Hébert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson Comorbidity Index for use in long-term care patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2002 Apr;50(4):740–5.
68. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL. *Harrison-Principios de Medicina Interna.* 17<sup>a</sup> ed. México DF: 2009.
69. Zanchetti a, Chalmers JP, Arakawa K, Gyarfás I, Hamet P, Hansson L, et al. The 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Blood pressure.* 1993 Jun;2(2):86–100.
70. 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 Jan 25;153(2):154–83.
71. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 17;57(20):2037–114.
72. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011–53.
73. 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 Nov;27(11):2121–58.

74. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jul 3;50(1):1–13.
75. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovascular research*. 2005 May 1;66(2):307–17.
76. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Dec 3;42(11):1975–81.
77. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994 Aug;24(2):471–6.
78. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL, et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *American journal of hypertension*. 2004 Apr;17(4):314–20.
79. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation*. 1977 Aug;56(2):273–8.
80. Hees PS, Fleg JL, Lakatta EG, Shapiro EP. Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2002 Dec 1;90(11):1231–6.
81. Pepine CJ, Nichols WW. The Pathophysiology of Chronic Ischemic Heart Disease. *Clinical Cardiology*. 2007;30:4–9.
82. 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 Aug 1;92(3):342–7.
83. Fleg JL, Tzankoff SP, Lakatta EG. Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. □: 1985)*. 1985 Oct;59(4):1033–9.
84. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HO, Dunn FG, Glade LB, Frohlich ED. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet*. 1983 Oct 29;2(8357):983–6.
85. Beck LH. The aging kidney. Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics*. 2000 Apr;55(4):26–8, 31–2.

86. Fliser D, Ritz E. Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly. *Gerontology*. 1998 Jan;44(3):123–31.
87. Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *The American journal of cardiology*. 1988 Jun 15;61(16):7H–12H.
88. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Archives of internal medicine*. 2001 Mar 12;161(5):685–93.
89. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2011;365(9455):217–23.
90. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK HJ. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
91. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363–9.
92. Banegas JRB. Epidemiología de la hipertensión arterial en España . Situación actual y perspectivas. *Epidemiology*. 2006;22(9):353–62.
93. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *Journal of hypertension*. 2002 Nov;20(11):2157–64.
94. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998 Dec;32(6):998–1002.
95. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995 Mar;25(3):305–13.
96. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation [Internet]*. 1997 Jul 1 [cited 2012 Oct 4];96(1):308–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236450>
97. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*. 6(2):166–9.

98. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456–62.
99. Rywik TM, Blackman MR, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink RC, Cottrell EH, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. □: 1985). 1999 Dec;87(6):2136–42.
100. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 Apr 27;101(17):6659–63.
101. Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan 17;47(2):398–402.
102. Amery A, De Schaepdryver A. The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *The American journal of medicine*. 1991 Mar;90(3A):1S–4S.
103. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *British medical journal* (Clinical research ed.). 1986 Nov 1;293(6555):1145–51.
104. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *The American journal of cardiology*. 1985 Dec 1;56(15):913–20.
105. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* (Clinical research ed.). 1992 Feb 15;304(6824):405–12.
106. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* [Internet]. 1991 Nov 23 [cited 2012 Oct 5];338(8778):1281–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1682683>
107. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension*. 2003 May;21(5):875–86.
108. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* [Internet]. 1997 Sep 13 [cited 2012 Oct

5];350(9080):757–64. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9297994>

109. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Journal of hypertension*. 1998 Dec;16(12 Pt 1):1823–9.
110. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*: the journal of the American Medical Association. 1991 Jun 26;265(24):3255–64.
111. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen J, Lisheng L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
112. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet neurology*. 2008 Aug;7(8):683–9.
113. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2009 Jun 1;103(11):1616–21.
114. McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ*. 2012 Jan;13;344:e181.
115. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2417–28.
116. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*: the journal of the American Medical Association. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
117. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Feb 13 [cited 2012 Oct 6];348(7):583–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584366>
118. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985 Jun 15;1(8442):1349–54.

119. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *The American journal of medicine*. 2010 Aug;123(8):719–26.
120. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995–1003.
121. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *Journal of hypertension*. 1996 Oct;14(10):1237–45.
122. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Archives of internal medicine*. 2000 Jan 24;160(2):211–20.
123. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2022–31.
124. Doyle JT, Heslin a S, Hilleboe HE, Formel PF, Korn RF. A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience. I. Ischemic heart disease. *American journal of public health and the nation's health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):25–32.
125. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, Loveland DB, Philips E. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years. *American journal of public health and the nation's health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):33–42.
126. Dawber TR, Moores FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *American journal of public health and the nation's health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):4–24.
127. Dawber TR, Meadors GF, Moores FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health*. 1951 Mar;41(3):279–81.
128. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *American journal of epidemiology*. 2007 Jun 1;165(11):1328–35.
129. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología*. 2008 Mar;61(3):299–310.

130. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Archives of internal medicine*. 1993 Mar 8;153(5):598–615.
131. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*: the journal of the American Medical Association. 275(20):1571–6.
132. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *The New England journal of medicine*. 2000 Jan 6;342(1):1–8.
133. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *Journal of hypertension. Supplement*: official journal of the International Society of Hypertension. 1988 Nov;6(1):S3–9.
134. Shekelle RB, Ostfeld AM, Klawans HL. Hypertension and risk of stroke in an elderly population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1974;5(1):71–5.
135. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Dec 14;360(9349):1903–13.
136. 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.
137. Rajala S, Haavisto M, Heikinheimo R, Mattila K. Blood pressure and mortality in the very old. *Lancet*. 1983 Aug 27;2(8348):520–1.
138. Langer R, Ganiats T, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298:1356–1358.
139. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1988 Mar 26;296(6626):887–9.
140. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884–93.
141. 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;:21–31.
142. Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, 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 Dec;31(23):2897–908.
143. Taylor JO, Cornoni-Huntley J, Curb JD et al. Blood pressure and mortality risk in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1991;134:489–501.
  144. Benfante R, Reed D FJ. Do coronary heart disease risk factors measured in the elderly have the same predictive roles as in the middle aged? *Ann Epidemiol*. 1992;2:273–82.
  145. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet*. 2000 Jan 15;355(9199):175–80.
  146. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. Pulse pressure and mortality in older people. *Archives of internal medicine [Internet]*. 2000 Oct 9;160(18):2765–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025786>
  147. Franklin SS, Larson MG, Khan S a., Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245–9.
  148. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation [Internet]*. 1999 Jul 27 [cited 2012 Oct 5];100(4):354–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421594>
  149. Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2006 Jun;8(6):444–9.
  150. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Archives of internal medicine*. 2000 Apr 24;160(8):1085–9.
  151. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243–50.
  152. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damian J, Appel LJ, Guallar E. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure: An Evaluation of Their Joint Effect on Mortality. *Ann Intern Med [Internet]*. 2003 Nov [cited 2012 Jan 17];139(9):731–9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/139/9/731>
  153. Task A, Members F, Mancia G. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751–62.
  154. Leon V, Zunzunegui M, Béland F. “Envejecer en Leganés”. Design and data collection. *Rev Gerontol*. 1995;5:215–31.

155. Leon V, Zunzunegui M, Béland F. “Envejecer en Leganés”. Design and data collection. *Rev Gerontol.* 1995;5:215–31.
156. INE. Censos de población y vivienda, Madrid [Internet]. 1991; Available from: <http://www.ine.es>
157. Zunzunegui M, Beland F, Gutierrez-Cuadra P. Loss to follow-up in a longitudinal study on aging in Spain. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(5):501–10.
158. Minicuci N, Noale M, Bardage C, Blumstein T, Deeg DJH, Gindin J, et al. Cross-national determinants of quality of life from six longitudinal studies on aging: the CLESA project. *Aging clinical and experimental research.* 2003 Jun;15(3):187–202.
159. Belza MJ, Quiroga J, Beland F, Zunzunegui MV. La hipertensión en las personas ancianas: prevalencia, conocimiento, tratamiento y control. *Atencion Primaria.* 1997;19(7):367–71.
160. De Yébenes MJG, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *International journal of geriatric psychiatry* [Internet]. 2003 Oct [cited 2012 Sep 21];18(10):925–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14533125>
161. Zunzunegui MV, Sanchez MT, Garcia A, Casado JM, Otero A. Body mass index and long-term mortality in an elderly Mediterranean population. *J Aging Health.* 2012 Feb;24(1):29–47.
162. Noale M, Minicuci N, Bardage C, Gindin J, Nikula S, Pluijm S, et al. Predictors of mortality: an international comparison of socio-demographic and health characteristics from six longitudinal studies on aging: the CLESA project. *Experimental gerontology.* 40(1-2):89–99.
163. Desk R, Williams L, Health K. 1993 guidelines for the management of mild hypertension . Memorandum from a World Health Organization / International Society of Hypertension meeting . Guidelines Subcommittee of the WHO / ISH Mild Hypertension Liaison Committee The online version of this. *World Health.* 1993;:392–403.
164. Stokes, J III, Kannel, WB, Wolf, PA, D’Agostino, RB, Cupples L. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study-30 years of follow-up. *Hypertension.* 1989;13:113–118.
165. 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 Jan;9(1):e1001160.

166. Van Bommel T, Gusekloo J, Westendorp RGJ BG. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006;24:287–92.
167. Kannel WB, Vasan 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 Jul 11;1(3):204–8.
168. Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatric Soc*. 2008;56:1853–9.
169. 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.
170. Turnbull F, Neal B, Ninormiva T, Alget C, Arima H, Barzi F et al. Blood pressure lowering treatment trialists' Collaboration. 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.
171. 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(12):1231–48.
172. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009 Jun;64(6):675–81.
173. Martínez M, González Montalvo J, Otero A. Fragilidad: ¿Hablamos todos de lo mismo? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:357–60.
174. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *Journal of clinical epidemiology*. 2001 Jul;54(7):680–6.
175. Rius C, Pérez G, Martínez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, et al. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *Journal of clinical epidemiology*. 2004 Apr;57(4):403–8.
176. Rius C, Pérez G, Rodríguez-Sanz M, Fernández E. Comorbidity index was successfully validated among men but not in women. *Journal of clinical epidemiology*. 2008 Aug;61(8):796–802.
177. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 1993 Jul;4(4):295–302.

178. Rius C, Pérez G. [Measurement of chronic conditions in a single person as a mortality predictor]. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S.* 2006 Dec;20 Suppl 3:17–26.
179. Zunzunegui M, Beland F, Gutierrez-Cuadra P. Loss to follow-up in a longitudinal study on aging in Spain. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(5):501–10.
180. Mościcki EK, Locke BZ, Rae DS, Boyd JH. Depressive symptoms among Mexican Americans: the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology.* 1989 Aug;130(2):348–60.
181. Radloff L. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measur.* 1977;1:385–401.
182. Argimón J, Jiménez J. *Métodos de Investigación aplicados a la Atención Primaria de Salud.* 2ª edición. Barcelona: 2004.
183. Formiga F, Ferrer A, Duaso E, Pujol R. Predictive items of 2-year mortality in nonagenarians with cognitive impairment at baseline: the NonaSantfeliu study. *Archives of gerontology and geriatrics.* 48(2):254–7.
184. Formiga F, Ferrer A, Montero A, Chivite D, Pujol R. Predictors of 3-year mortality in subjects over 95 years of age. The NonaSantfeliu study. *The journal of nutrition, health & aging.* 2010 Jan;14(1):63–5.
185. Nybo H, Petersen HC, Gaist D, Jeune B, Andersen K, McGue M, et al. Predictors of mortality in 2,249 nonagenarians--the Danish 1905-Cohort Survey. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2003 Oct;51(10):1365–73.
186. Susser SR, McCusker J, Belzile E. Comorbidity information in older patients at an emergency visit: self-report vs. administrative data had poor agreement but similar predictive validity. *Journal of clinical epidemiology.* 2008 May;61(5):511–5.
187. Chaudhry S, Jin L, Meltzer D. Use of a self-report-generated Charlson Comorbidity Index for predicting mortality. *Medical care.* 2005 Jun;43(6):607–15.
188. Graciani A, Zuluaga-zuluaga MC, Banegas JR, León-muñoz LM, De JJ. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Medicina Preventiva.* 2008;131(4):125–9.
189. Sánchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, et al. [The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings]. *Rev Esp Salud Publica.* 2004;78:243–55.
190. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española : metaanálisis de estudios transversales. *Medicina Preventiva.* 2005;124(16):606–12.

191. Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *American journal of epidemiology*. 1984 May;119(5):653–66.
192. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology*. 1991 Feb;1(3):263–76.
193. Abadal LT, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. [Risk factors and 28 year morbidity and mortality of coronary heart disease in a cohort with a low incidence of the disease: the Manresa Study]. *Revista española de salud pública*. 2004;78(2):229–41.
194. Beunza JJ, Martínez-gonzález MA, Serrano-martínez M, Alonso Á. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles : el estudio SUN. *Medicina Preventiva*. 2006;:1331–4.
195. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez De La Cámara A, Angel Rubio M, García Hernández A, Arístegui I. [Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile]. *Medicina clínica*. 2000 Dec 2;115(19):726–9.
196. Colandrea MA, Friedman GD, Nichaman MZ, Lynd CN. Systolic hypertension in the elderly. An epidemiologic assessment. *Circulation*. 1970 Feb;41(2):239–45.
197. Curb JD, Borhani NO, Schnaper H, Kass E, Entwisle G, Williams W, et al. Detection and treatment of hypertension in older individuals. *American journal of epidemiology*. 1985 Mar;121(3):371–6.
198. Dannenberg a L, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *American journal of public health*. 1988 Jun;78(6):676–9.
199. Davidson RA. Hypertension in the elderly. *The Medical clinics of North America*. 1989 Nov;73(6):1471–81.
200. Selby JV, Lee J, Swain BE, Tavel HM, Ho PM, Margolis KL, et al. Trends in time to confirmation and recognition of new-onset hypertension, 2002-2006. *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):605–11.
201. The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1993 guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *Hypertension*. 1993 Sep;22(3):392–403.
202. (INE) Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud [Internet]. 1999;:[cited 2010 December]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p418/p01/a1999&file=pcaxis&L=0>.

203. Banegas JRB, Rodríguez F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Revista Clinica Espanola*. 2002;202:12–5.
204. López Fernández V, Peña Luengo L, Iglesias Heredero A, Herrero Puente P, Vázquez Álvarez J, Suarez García S, et al. Prevalence of isolated systolic hypertension in a population aged over 60. *Hipertensión*. 2002;19:384–9.
205. Martínez Pastor A, Leal Hernández M, Vara González LA, González Elena LJ, Paja Fano E, López Abril J. [Current situation of hypertensive patients over 75 years old: the DISEHTAE study]. *Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2008 May;40(5):247–52.
206. Aguado A, López F, Miravet S, Oriol P, Fuentes MI, Henares B, et al. Hypertension in the very old; prevalence, awareness, treatment and control: a cross-sectional population-based study in a Spanish municipality. *BMC geriatrics*. 2009 Jan;9:16.
207. Hajjar I, Kotchen T a. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jul 9;290(2):199–206.
208. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Döring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *Journal of human hypertension*. 2001 Jan;15(1):27–36.
209. Kotchen TA, Kotchen JM. Regional variations of blood pressure: environment or genes? *Circulation [Internet]*. 1997 Aug 19 [cited 2012 Oct 1];96(4):1071–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286930>
210. Mcdonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness , and management of hypertension , dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):256–63.
211. 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 Feb;57(2):291–6.
212. Little MO. Hypertension: how does management change with aging? *Med Clin North Am*. 2011 May;95(3):525–37.
213. Gueyffier F, Bilpitt C, Boissel JP, Shron E, Ekbom 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.
214. Hakala S, Tilvis R, Strandberg T. Blood Pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki aging study. *Eur Heart J*. 1997;18:889–90.

215. Stamler J, Dyer A, Shekelle R, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology*. 1993;82:191–222.
216. 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.
217. 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.
218. 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 Mar;47(3):403–9.
219. 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(1-2):205–22.
220. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:69–75.
221. 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(4):195–205.
222. 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 Oct;29(10):1863–70.
223. Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* [Internet]. 1995 Apr 1;345(8953):825–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898229>
224. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet*. 2000 Jan 15;355(9199):175–80.
225. 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 Mar;355(9207):865–72.
226. 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 May 19;338:b1665.
227. Butt TF, Branch RL, Beesley L, Martin U. Managing hypertension in the very elderly: effect of adverse drug reactions (ADRs) on achieving targets. *J Hum Hypertens*. 2010;24:514–8.
  228. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman W, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99 (12A):21i–33i.
  229. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
  230. Banegas JR, Messerli FH, Waeber B, Rodríguez-Artalejo F. Discrepancies between Office and Ambulatory Blood Pressure: Clinical Implications. *Am J Med*. 2009;122(12):1136–41.
  231. 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.
  232. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Cooper RS. Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *American journal of epidemiology*. 2011 Jan 1;173(1):1–9.





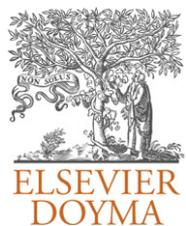
## 12. ANEXOS

Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos M, Otero A. [Use of a proxy to the Charlson Index to study the short and long-term comorbidity and mortality in the elderly]. *Aten Primaria*. 2012 Mar;44(3):153-6.

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 Oct;29(10):1863–70.

Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Castell MV, Sánchez-Martínez M, Otero A. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. *Rev Esp Cardiol*. 2012 [Artículo enviado y en proceso de revisión; fecha de segundo envío realizado el día 15 de octubre de 2012].





# Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



## ORIGINAL

# Utilización de un proxy al índice de Charlson para estudiar la asociación entre comorbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en mayores

Alicia Gutiérrez-Misis<sup>a,\*</sup>, Maite Sánchez-Santos<sup>a,b</sup> y Ángel Otero<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Cátedra UAM/Novartis de Medicina de Familia y Atención Primaria, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

Recibido el 28 de junio de 2010; aceptado el 24 de enero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Comorbilidad;  
Índice de Charlson;  
Mortalidad;  
Mayores;  
Envejecimiento

### Resumen

**Objetivo:** Diseño de un proxy al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) para su utilización en estudios con fuentes de datos preexistentes y análisis del efecto de este índice sobre el riesgo de morir en población mayor.

**Diseño:** Estudio longitudinal.

**Emplazamiento:** Base poblacional, cohorte «Envejecer en Leganés».

**Participantes:** Se incluyeron los individuos de los que se disponía de información completa en la construcción del proxy (PrICC) (n=978, de 65 y más años).

**Mediciones:** Basándose en el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y en la disponibilidad de los datos recogidos en el estudio «Envejecer en Leganés» se diseñó un proxy (PrICC). Para examinar la asociación entre el PrICC y la mortalidad, se llevó a cabo un análisis de supervivencia. Modelos de riesgos proporcionales (Cox) fueron ajustados controlando por posibles factores de confusión.

**Resultados:** El PrICC varía entre 0 y 11 con mediana de 2 puntos (RI25-75 = 1-3). Es mayor en mujeres hasta los 79 años, pero no se encontraron diferencias a partir de los 80 años. Los individuos que presentaron 4 o más puntos tienen un mayor riesgo de mortalidad a 5 y 15 años de seguimiento, comparados con los que presentaron como máximo un punto, incluso después de controlar por variables sociodemográficas, hábitos de vida y nivel de salud (HR: 3,69, IC 95%: 1,52-8,96; y 2,14, IC 95%: 1,42-3,21, respectivamente).

**Conclusión:** El índice de comorbilidad próximo al ICC es fácil y útil para medir la morbilidad en estudios en población de 65 a 75 años, que emplean bases de datos preexistentes y accesibles desde atención primaria. La asociación del PrICC con la mortalidad muestra su utilidad como indicador de comorbilidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aliciamisis@gmail.com](mailto:aliciamisis@gmail.com) (A. Gutiérrez-Misis).

## KEYWORDS

Comorbidity;  
Charlson index;  
Mortality;  
Elderly;  
Aging

## Use of a proxy to the Charlson Index to study the short and long-term comorbidity and mortality in the elderly

### Abstract

**Objectives:** To design a proxy to the Charlson comorbidity index (PrCCI) for use in studies with pre-existing data sources and to analyse its influence on mortality risk in elderly people.

**Design:** Longitudinal study.

**Setting:** Population base, From "Aging in Leganes" cohort.

**Participants:** All individuals with complete information (n=978, aged 65 years old and older) were included in the construction of the proxy (PrCCI).

**Measurements:** A proxy (PrCCI) was created based on the original Charlson Comorbidity Index (CCI) and the available pre-existing data from the "Aging in Leganes" study. The relationship between PrCCI and mortality was assessed using a Survival analysis. Cox proportional Hazard Models were adjusted for possible confusion factors.

**Results:** The PrCCI varied from 0 to 11 points (median = 2 points, RI25-75 = 1-3). It was higher in women than in men until 79 years old, but no differences were found for both men and women from 80 years old. Individuals who scored four and more points in the new index had a higher mortality risk after 5 and 15 years of follow up, even after controlling for sociodemographic, health behaviours and health status related covariables (HR: 3.69, 95% CI: 1.52-8.96 and 2.14, 95% CI: 1.42-3.21, respectively).

**Conclusion:** The proxy to the Charlson comorbidity index is easy and useful to measure comorbidity in studies in population from 65 to 75 years old, which use pre-existing data bases and data available in the primary care setting. The association between PrCCI and mortality shows that it is useful as comorbidity index.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La asociación entre morbilidad y mortalidad está ampliamente estudiada y demostrada en población mayor<sup>1-13</sup>. Existen diversos índices de morbilidad utilizados en esta población<sup>1,2,13,14</sup>, siendo el índice de morbilidad de Charlson (ICC) el más estudiado<sup>1,3,15,16</sup>. Diferentes estudios han demostrado que es una herramienta válida para predecir la mortalidad en mayores a corto y a medio plazo<sup>3,4,13</sup> y, en menor medida, a largo plazo<sup>11</sup>. Con frecuencia este índice es elaborado a partir de registros clínicos, aunque muchos estudios llevados a cabo en población general emplean datos de morbilidad autodeclarados.

En el caso concreto de España, Rius et al<sup>17</sup> han desarrollado y validado una adaptación del ICC basada en enfermedades crónicas autodeclaradas y han demostrado su asociación con la mortalidad a 5 años de seguimiento en la población general de 40 a 84 años<sup>17</sup>. Según nuestros datos, ningún estudio a largo plazo ha evaluado la asociación de la mortalidad con la morbilidad autodeclarada en población mayor no institucionalizada en España.

La mayoría de los estudios realizados en España miden morbilidad con datos autorreferidos y la lista de enfermedades no es siempre la misma. La comparación de sus resultados requeriría una variable resultado común. En este sentido, la post-armonización se refiere a la creación de una nueva variable, basada en un común denominador, con la información disponible a partir de instrumentos diferentes o de instrumentos comunes pero con diferencias o ausencia de datos<sup>18</sup>. Dada la experiencia de nuestro equipo en armonización de bases de datos<sup>19,20</sup>, decidimos emplear un proxy a un instrumento común de medida de la morbilidad

que permita comparar resultados de muestras diferentes por ejemplo en áreas geográficas distintas, eligiendo el ICC ya que, cuando la principal variable de resultado sea la mortalidad, este índice y sus adaptaciones son las medidas más validadas<sup>21</sup>.

Los objetivos de este estudio son, por una parte, proponer un proxy al ICC (PrICC) de utilidad para el análisis de fuentes de datos preexistentes y para estudios de armonización de muestras con diferencias en datos de morbilidad y, por otra, analizar la asociación entre el PrICC y la mortalidad a corto y largo plazo a partir del estudio «Envejecer en Leganes».

## Material y métodos

### Población de estudio

Este trabajo emplea datos del estudio longitudinal «Envejecer en Leganes» con 15 años de seguimiento (1993-2008), cuyas características metodológicas están descritas en otras publicaciones<sup>22,23</sup>. Brevemente, este estudio fue iniciado en 1993 con una muestra estratificada por edad y sexo (n=1.560) de la población de personas de 65 o más años (rango 65-101) residentes en Leganes, municipio de 181.000 habitantes localizado en el área metropolitana de Madrid. El proceso de recogida de información se realizó en 2 fases: la primera mediante un cuestionario sobre las condiciones sociosanitarias y la segunda llevando a cabo un examen físico. La tasa de respuesta en 1993 fue del 82% (n=1.283 individuos). Se realizaron 5 olas de seguimiento en 1995, 1997, 1999, 2006 y 2008. En este trabajo se

Peso	Índice de comorbilidad de Charlson	Proxy al índice de comorbilidad de Charlson	Peso
1	Infarto de miocardio	Enfermedad del corazón	1
	Insuficiencia cardiaca congestiva		
	Enfermedad vascular periférica	Problemas circulatorios	
	Demencia	Demencia	
	Enfermedad pulmonar crónica	Problemas respiratorios	
	Úlcera gastrointestinal	Problemas digestivos	
	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	
	Accidente cerebrovascular	Accidente cerebrovascular	
	Enfermedad del tejido conectivo		
	Enfermedad hepática		
2	Hemiplejía	ACVA + discapacidad	2
	Insuficiencia renal moderada o severa		
	Diabetes con alguna afectación orgánica		
	Cualquier tumor Leucemia Linfoma	Cáncer	
3	Enfermedad hepática moderada o severa		
6	VIH		
	Tumor metastásico		

ACVA: accidente cerebrovascular agudo

**Figura 1** Índice de comorbilidad de Charlson vs proxy al índice de comorbilidad de Charlson.

incluyeron 978 individuos de la población basal (1993) que habían contestado a todas las preguntas necesarias para la construcción del PrICC. Los individuos incluidos en el análisis (n = 978) se diferencian de los excluidos (n = 305) en que estos últimos eran más mayores y con un menor nivel educativo ( $p \leq 0,001$ ).

### Construcción del proxy al índice de comorbilidad de Charlson

El PrICC se creó a partir de la información disponible de morbilidad de las entrevistas realizadas en 1993. Se preguntó a los sujetos si presentaban alguna enfermedad de una lista de 17: hipertensión, enfermedad del corazón, problemas circulatorios, accidente cerebrovascular en el último año, diabetes, problemas respiratorios crónicos, dolores en articulaciones o huesos, cáncer, depresión, ansiedad o insomnio, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo o Alzheimer, problemas genitourinarios, cataratas o glaucoma, problemas digestivos, fracturas u osteoporosis.

En este estudio se incluyeron sólo las enfermedades de la lista del cuestionario recogidos en el ICC original y se realizó una tabla de equivalencia con los ítems del PrICC (fig. 1). Dado que en el cuestionario se recogían enfermedades del corazón como un solo ítem, se concedió un punto tanto si el paciente refería infarto de miocardio como insuficiencia cardiaca o ambas. Lo mismo sucedía con el cáncer, por lo que se contabilizaron como 2 puntos todas las

respuestas, el mismo peso asignado en el ICC a cualquier tumor.

Como no se recogió la existencia de úlcera gastrointestinal, se dio un punto a la presencia de problemas digestivos. En los casos que dijeron haber presentado accidente cerebrovascular y tenían discapacidad se les asignó un peso de 2, el mismo que a la hemiplejía, ya que ésta no estaba recogida como tal.

Se decidió no incluir los problemas genitourinarios, la diabetes con alguna afectación orgánica, las conectivopatías, la enfermedad hepática ni el sida en el proxy porque en nuestro estudio no existían datos suficientes para conocer el grado de afectación clínica o su presencia.

La puntuación total se calculó sumando las puntuaciones. Aunque en la escala original puede llegar a un máximo de 37 puntos, en este proxy la puntuación oscila entre 0 y 11.

### Mortalidad

El fallecimiento, y la fecha de la muerte en su caso, se obtuvieron del Registro de Mortalidad Nacional, bajo la autorización del Ministerio de Sanidad. Las personas se identificaron por su nombre de pila, 2 apellidos, sexo, fecha y lugar de nacimiento y, si era necesario, su dirección de residencia. Se encontraron dificultades en la identificación exacta del estado vital en 22 casos (2,2%). Para subsanar este problema se contactó con el censo municipal de Leganés, encontrando que 18 sujetos habían fallecido y 3 continuaban censados sin incidencias, por

lo que se clasificaron como vivos. En total, de los 978 individuos que forman la muestra, 207 (21,2%) habían fallecido a los 5 años de seguimiento y 624 (63,8%) a los 15 años.

### Variables de confusión

Entre las variables sociodemográficas se incluyeron la edad (como variable continua), la educación (analfabetismo vs alguna educación) y el estado civil (casado vs otros estados).

Entre las variables de estado de salud, se incluyeron la función cognitiva, la depresión y la salud autopercebida. La función cognitiva fue medida con la Prueba Cognitiva de Leganés (PCL), un test desarrollado para el cribado de la demencia en poblaciones con bajos niveles de educación<sup>24</sup> y cuya puntuación fue empleada como variable continua. La sintomatología depresiva fue medida con el cuestionario CES-D (the 20-item *Centre for Epidemiologic Studies Depresión questionnaire*)<sup>25,26</sup>, utilizando el punto de corte de 16. La percepción de la salud fue evaluada por la pregunta: «En la actualidad, ¿cómo describiría su estado de salud: muy bueno, bueno, regular, malo o muy malo?»; las categorías 1 y 2 (muy bueno y bueno) fueron combinadas como «bueno», y las 4 y 5 (malo y muy malo) como «malo».

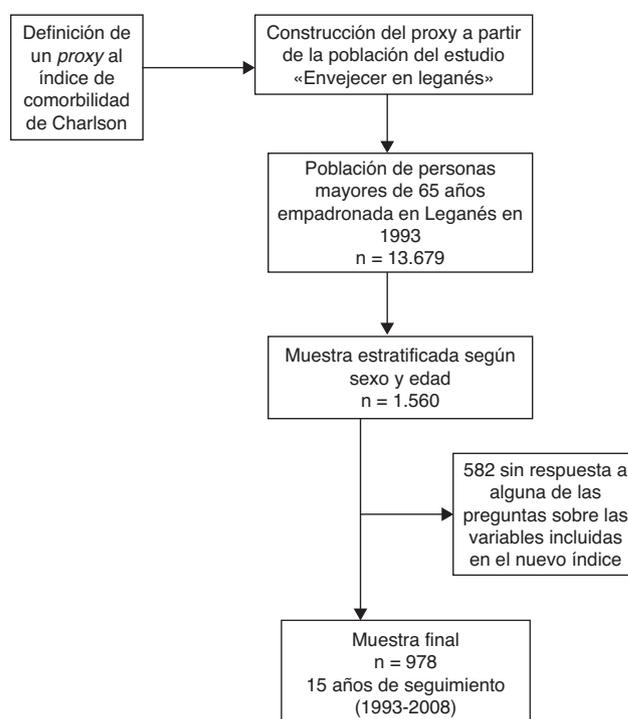
Las variables de estilos de vida consideradas fueron tabaquismo y actividad física. La variable tabaquismo incluyó 3 categorías: nunca fumador, ex fumador o fumador. Para algunos análisis estadísticos, las categorías 1 y 2 fueron combinadas como «fumador» y se compararon con «nunca fumador». La actividad física fue codificada como una variable dicotómica según los sujetos dijeran que realizaban «ejercicio ligero o ningún ejercicio» o «ejercicio moderado o vigoroso».

### Análisis

Para el primer objetivo del estudio, se tuvo como referencia el ICC y la lista de enfermedades disponibles en este estudio. Los pesos utilizados para cada una de ellas fueron los mismos de las enfermedades equivalentes en el ICC original. Se realizó un análisis descriptivo de los problemas elegidos para la construcción del PrICC y se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas según la edad y el sexo.

Para el segundo objetivo, inicialmente se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox bivalente entre mortalidad a los 5 y 15 años con todas las variables incluidas en el estudio. Las que alcanzaron valores de p iguales o inferiores a 0,20 se consideraron candidatas para el análisis multivariante. Se realizaron 2 ajustes del modelo: solamente con las variables sociodemográficas (modelo 1) y añadiendo las de hábitos de vida y estado de salud (modelo 2). Se contrastaron los términos de interacción de cada variable con la edad y el sexo. Los resultados se presentaron como *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Todos los análisis de datos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.



**Esquema general del estudio:** Estudio de la asociación entre comorbilidad y mortalidad en población mayor mediante un proxy al índice de comorbilidad de Charlson.

## Resultados

### Características basales de la población

La distribución de las variables incluidas en el estudio se presenta en la [tabla 1](#). Se encontraron diferencias por género: las mujeres presentan menor nivel educativo, mayor porcentaje de viudedad, separación o divorcio, peor percepción de la salud, más síntomas depresivos, peor función cognitiva y una menor actividad física. Sin embargo, el porcentaje de fumadores y ex fumadores fue mayor en hombres que en mujeres.

### Distribución del proxy al índice de comorbilidad de Charlson

La distribución del índice en la población estudiada tiene una mediana de 2 y un rango intercuartílico 25-75 de 1-4 y 3, según fuese mujer y hombre.

La [tabla 2](#) muestra la distribución del índice y de cada una de las enfermedades que lo componen por edad y sexo. Se observa un incremento mayor en mujeres que en hombres desde los 65 hasta los 79 años de edad. A partir de los 80 años, el incremento en la morbilidad es similar para hombres y mujeres.

### Proxy al índice de comorbilidad de Charlson y mortalidad

En la [figura 2](#) se presenta el gráfico de supervivencia a 15 años. El tiempo de supervivencia mediano para los individuos

**Tabla 1** Características de la muestra por género (n = 978)

Variables	Hombre (n = 508) N (%)	Mujer (n = 470) N (%)	Valor p
<i>Edad (años)</i>			0,476
65-69	143 (28,1)	131 (27,9)	
70-74	115 (22,6)	114 (24,3)	
75-79	101 (19,9)	109 (23,2)	
80-84	83 (16,3)	66 (14,0)	
≥ 85	66 (13,0)	50 (10,6)	
<i>Educación</i>			p ≤ 0,001
Al menos primaria	467 (91,9)	368 (78,3)	
Analfabeto	41 (8,1)	102 (21,7)	
<i>Estado civil</i>			p ≤ 0,001
Casado	407 (80,1)	207 (44,0)	
Otros <sup>a</sup>	101 (19,9)	263 (56,0)	
<i>Percepción de la salud</i>			p ≤ 0,001
Buena	202 (39,8)	108 (23,0)	
Regular	242 (47,6)	253 (53,8)	
Mala	64 (12,6)	109 (23,2)	
<i>Función cognitiva (PCL)</i>			0,083
< 23 (deterioro cognitivo)	152 (29,9)	165 (35,1)	
≥ 24	356 (70,1)	305 (64,9)	
<i>Síntomas depresivos (CES-D)</i>			p ≤ 0,001
< 16	435 (85,6)	280 (59,6)	
≥ 16 (depresión)	73 (14,4)	190 (40,4)	
<i>Tabaco</i>			p ≤ 0,001
No fumador	109 (21,5)	456 (97,0)	
Ex fumador	294 (57,9)	8 (1,7)	
Fumador	105 (20,7)	6 (1,3)	
<i>Actividad física</i>			p ≤ 0,001
Vigoroso	16 (3,1)	8 (1,7)	
Moderado	391 (77,0)	299 (63,6)	
Ligero	101 (19,9)	163 (34,7)	

CES-D: Centre for Epidemiologic Study Depression Scale; PCL: Prueba Cognitiva de Leganés.

<sup>a</sup> Sin esposo/a.

con 0-1 puntos fue de 12,7 años, con 2-3 fue de 10,5 años y con 4 o más fue de 8,8 años. El test log-rank indica que las curvas de supervivencia para los 3 grupos son distintas entre sí ( $p \leq 0,001$ ).

En la *tabla 3* se muestran los HR univariados e IC al 95% obtenidos para el PrICC con respecto a la mortalidad. Existe asociación al comparar los individuos con 4 o más puntos con los que presentaron 0 o uno (15 años: HR: 1,64; IC 95%: 1,30-2,06; 5 años: HR: 1,70; IC 95%: 1,14-2,51). Todas las variables incluidas en este estudio mostraron su asociación con mortalidad tanto a corto como a largo plazo.

En la construcción del modelo final, se observó una interacción entre el PrICC y la edad, por lo que el análisis se dividió por grupos de edad (65 a 75 años y mayores de 75) (*tabla 4*). En el modelo 1, con edad de 65 a 75 años, el PrICC muestra una fuerte asociación con la mortalidad, tanto a los 5 años como a los 15, cuando la puntuación del índice es 4 o más (5 años: HR: 5,41; IC 95%: 2,40-12,21, y 15 años: HR: 2,76; IC 95%: 1,89-4,02). En el modelo 2,

se sigue asociando con todas las causas de muerte tanto a corto como a largo plazo, también en el grupo de edad de 65-75 años (5 años: HR: 3,69; IC 95%: 1,52-8,96; 15 años: HR: 2,14; IC 95%: 1,42-3,21).

## Discusión

En este estudio se ha propuesto un proxy al ICC sobre las comorbilidades del estudio de Leganés y se ha analizado su asociación con la mortalidad a corto y a largo plazo. Nuestros resultados indican que, después de 5 y 15 años de seguimiento, el riesgo de muerte aumenta junto con el PrCCI entre los individuos de 65 y 75 años de edad.

Nuestros datos concuerdan con los de estudios previos sobre el valor pronóstico de la morbilidad medida por el ICC y sus aproximaciones en población mayor de 65 años<sup>3,4,13,17</sup>. Aunque otros estudios realizados en nonagenarios, como en el Estudio NonaSantfeliú<sup>27-29</sup>, no apoyan el valor predictivo del ICC y la morbilidad autorreferida con relación

Tabla 2 Características del proxy al índice de comorbilidad de Charlson (PrICC) según edad y género

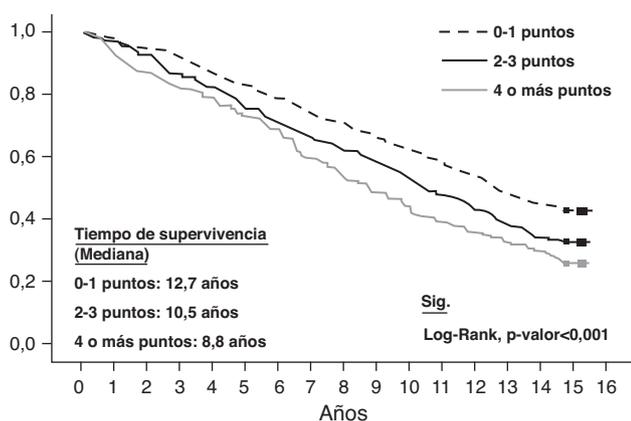
	Edad									
	65-69		70-74		75-79		80-84		≥85	
	H (n = 143)	M (n = 131)	H (n = 115)	M (n = 114)	H (n = 101)	M (n = 109)	H (n = 83)	M (n = 66)	H (n = 66)	M (n = 50)
<i>Enfermedades crónicas</i>										
Enfermedad cardiaca	21 (14,7%)	31 (23,7%)	22 (19,1%)	35 (30,7%)	19 (18,8%)	29 (26,6%)	20 (24,1%)	20 (30,3%)	16 (24,2%)	13 (26,0%)
Problemas circulatorios	43 (30,1%)	79 (60,3%)	36 (31,3)	78 (68,4)	46 (45,5)	66 (60,6)	38 (45,8)	42 (63,6)	30 (45,5)	23 (46,0)
ACVA	4 (2,8%)	9 (6,9%)	5 (4,3%)	3 (2,6%)	8 (7,9%)	5 (4,6%)	3 (3,6%)	8 (12,1%)	7 (10,6%)	6 (12,0%)
Diabetes	15 (10,5%)	33 (25,2%)	21 (18,3%)	25 (21,9%)	16 (15,8%)	33 (30,3%)	7 (8,4%)	17 (25,8%)	13 (19,7%)	9 (18,0%)
Cáncer	7 (4,9%)	16 (12,2%)	10 (8,7%)	13 (11,4%)	8 (7,9%)	7 (6,4%)	4 (4,8%)	6 (9,1%)	4 (6,1%)	1 (2,0%)
Demencia	1 (0,7%)	1 (0,8%)	-	3 (2,6%)	1 (1,0%)	-	1 (1,2%)	4 (6,1%)	1 (1,5%)	-
Problemas respiratorios	55 (38,5%)	31 (23,7%)	42 (36,5%)	35 (30,7%)	38 (37,6%)	39 (35,8%)	32 (38,6%)	18 (27,3%)	18 (27,3%)	11 (22,0%)
Problemas digestivos	45 (31,5%)	40 (30,5%)	37 (32,2%)	44 (38,6%)	38 (37,6%)	42 (38,5%)	33 (39,8%)	22 (33,3%)	22 (33,3%)	20 (40,0%)
Discapacidad para AVD	6 (4,2%)	15 (11,5%)	10 (8,7%)	35 (30,7%)	23 (22,8%)	33 (30,3%)	23 (27,7%)	34 (51,4%)	32 (48,5%)	28 (56,0%)
<i>Proxy al IC</i>										
Cero o uno	87 (60,8%)	62 (47,3%)	59 (51,3%)	40 (35,1%)	45 (44,6%)	44 (40,4%)	39 (47,0%)	24 (36,4%)	31 (47,0%)	23 (46,0%)
Dos o tres	48 (33,6%)	50 (38,2%)	46 (40,0%)	48 (42,1%)	43 (42,6%)	42 (38,5%)	36 (43,4%)	28 (42,4%)	25 (37,9%)	20 (40,0%)
Cuatro o más	8 (5,6%)	19 (14,5%)	10 (8,7%)	26 (22,8%)	13 (12,9%)	23 (21,1%)	8 (9,6%)	14 (21,2%)	10 (15,2%)	7 (14,0%)

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; AVD: actividades de la vida diaria; H: hombre; M: mujer.

**Tabla 3** Análisis bivariado entre el nuevo índice de comorbilidad (PrICC) y mortalidad

Covariables	N	Muertes (%)	HR	IC 95%	p
<i>Mortalidad a corto plazo (5 años)</i>					
Cero o uno	454	17,1	1,00		≤ 0,01
Dos o tres	386	23,8	1,44	1,06-1,95	
Cuatro o más	138	26,8	1,70	1,14-2,51	
<i>Mortalidad a largo plazo (15 años)</i>					
Cero o uno	454	57,4	1,00		≤ 0,001
Dos o tres	386	67,3	1,32	1,11-1,57	
Cuatro o más	138	74,6	1,64	1,30-2,06	

HR: hazard ratio; N: número de individuos; PrICC: nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson.



**Figura 2** Función de supervivencia para el nuevo índice (PrICC) a largo plazo.

a la mortalidad, nuestros resultados no los contradicen, pues no apoyan el valor predictivo del proxy en mayores de 75 años. Sin embargo, concuerdan con el Estudio NonaSantfeliú en que, a partir de los 80 años, el incremento

en la morbilidad es similar para hombres y mujeres. En la literatura médica se ha señalado que, en nonagenarios, el uso de un índice que agrupe enfermedades autodeclaradas puede no ser útil para predecir la mortalidad<sup>27-29</sup>. Serían necesarias más investigaciones para perfilar herramientas de medida del impacto de la morbilidad en la mortalidad y reducir factores de riesgo como la fragilidad y el deterioro cognitivo que parecen ser más importantes en este grupo de edad<sup>12</sup>.

Las fortalezas de este estudio residen en que se ha llevado a cabo en una población española-mediterránea y que se ha contado con una muestra de gran tamaño. La larga esperanza de vida de los individuos nos permitió llevar a cabo un análisis longitudinal retrospectivo con un tiempo de seguimiento largo.

En cuanto a las limitaciones, nuestros resultados no son directamente comparables a otros estudios por tratarse de un proxy y porque otros trabajos recogen los datos de morbilidad a partir de registros médicos<sup>21</sup>.

Por otro lado, el ICC original fue obtenido de una población hospitalizada y analizó mortalidad a un año<sup>16</sup>. Por ello, una de las limitaciones de nuestro estudio es la equiparación

**Tabla 4** Estimación de hazard ratio e intervalo de confianza al 95% del nuevo índice de comorbilidad (PrICC)

	Índice de comorbilidad					
	65-75 años			≥ 75 años		
	Cero o uno	Dos o tres	Cuatro o más	Cero o uno	Dos o tres	Cuatro o más
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<i>Después de 5 años de seguimiento</i>						
Modelo 1	1,00	2,63 (1,33-5,20)*	5,41 (2,40-12,21)**	1,00	1,15 (0,82-1,63)	1,14 (0,71-1,81)
Modelo 2	1,00	2,09 (1,02-4,26)***	3,69 (1,52-8,96)*	1,00	1,02 (0,72-1,45)	0,92 (0,56-1,50)
<i>Después de 15 años de seguimiento</i>						
Modelo 1	1,00	1,51 (1,13-2,01)*	2,76 (1,89-4,02)**	1,00	1,19 (0,96-1,48)	1,20 (0,89-1,61)
Modelo 2	1,00	1,24 (0,92-1,67)	2,14 (1,42-3,21)**	1,00	1,15 (0,92-1,43)	1,09 (0,80-1,49)

Modelo 1: ajustado por género, estado civil y educación; modelo 2: modelo 1 + percepción de la salud, función cognitiva, síntomas depresivos, actividad física y tabaco; PrICC: nuevo índice próximo al índice de comorbilidad de Charlson.

\* p ≤ 0,01.

\*\* p ≤ 0,001.

\*\*\* p ≤ 0,05.

de los pesos del ICC original y los del proxy. Sin embargo, artículos recientes señalan que existe alta equivalencia del ICC basado en comorbilidad autorreferida y el basado en registros médicos en cuanto al valor predictivo sobre la mortalidad<sup>30,31</sup>.

Aunque el ICC ha sido validado en varias investigaciones previas<sup>16</sup>, el proxy empleado en nuestro estudio no lo ha sido formalmente. A partir de la fuerte asociación con la mortalidad en nuestra muestra se ha demostrado que el PrICC podría funcionar como un fuerte predictor de mortalidad en mayores de edades entre los 65 y 75 años, aunque serán necesarias más investigaciones para demostrar la validez de esta herramienta.

En conclusión, el PrICC podría ser útil para medir y comparar morbilidad autorreferida en estudios en población entre 65 y 75 años, que emplean bases de datos preexistentes, con información de morbilidad incompleta para la construcción del ICC original. Su aplicación podría ser de interés en el ámbito de investigación en estudios retrospectivos y para la armonización de datos de morbilidad en poblaciones procedentes de distintas áreas geográficas.

### Lo conocido sobre el tema

- La comorbilidad y los cambios en la comorbilidad son variables predictoras de mortalidad en la población mayor.
- Es esencial considerar la comorbilidad usando índices estándar validados para alcanzar una correcta evaluación de la situación del paciente.
- Si se utilizan fuentes de datos preexistentes, es frecuente que no puedan emplearse los índices de comorbilidad más utilizados dada la gran información que requieren y por no estar recogidas todas las enfermedades.

### Qué aporta este estudio

- Se propone un índice de comorbilidad próximo al índice de comorbilidad de Charlson y se analiza su asociación con la mortalidad a corto y a largo plazo en personas mayores.
- Este nuevo índice es útil para medir la comorbilidad como covariable en estudios en población mayor que utilicen fuentes de datos preexistentes así como en estudios de armonización de bases de datos procedentes de distintas áreas geográficas.

### Financiación

Este trabajo recibió el apoyo del Fondo de Investigación en salud a través de los proyectos FIS PI/05/1898 y RETICEF RD06/0013/1013.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Se quiere expresar nuestro agradecimiento a los mayores de Leganés que con su generosidad han contribuido al estudio «Envejecer en Leganés» durante los últimos 17 años.

### Bibliografía

1. Guralnik MJ. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol.* 1996;6:376–80.
2. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001;49:287–98.
3. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker J. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:1144–7.
4. Bravo G, Dubois MF, Hébert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson Comorbidity Index for use in long-term care patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:740–5.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:146–56.
6. Santos-Eggiman B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:675–81.
7. Fernandez-Bolanos M, Otero A, Zunzunegui MV, Beland F, Alarcon T, de Hoyos C, et al. Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2370–1.
8. Martínez M, González Montalvo JI, Otero A. Fragilidad: ¿Hablamos todos de lo mismo? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42:357–60.
9. Guralnik JM, LaCroix AZ, Everett DF, Kovar MG. *Ageing in the eighties: the prevalence of co-morbidity and its association with disability. Advance data from vital and health statistics of the National Center for Health Statistics.* Hyattsville: National Center for Health Statistics; 1989. p. 170.
10. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255–63.
11. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol.* 2001;54:680–6.
12. Castell MV, Otero A, Sánchez MT, Garrido A, González Montalvo JI, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria.* 2010;42:520-7.
13. Rius C, Pérez G, Martínez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, et al. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:403–8.
14. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45:219-28.
15. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:221–9.

16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83.
17. Rius C, Pérez G, Rodríguez-Sanz M, Fernández E, COHESCA Study Group. Comorbidity index was successfully validated among men but not in women. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:796–802.
18. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993;4:295–302.
19. Minicuci N, Noale M, Bardage C, Blumstein T, Deeg DJ, Gindin J, et al., CLESA Working Group. Cross-national determinants of quality of life from six longitudinal studies on aging: the CLESA project. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:187–202.
20. A Schaap L, Peeters G, Dennison E, Zambon S, Nikolaus T, Sánchez-Martínez M, et al. European Project on Osteoarthritis (EPOSA): methodological challenges in harmonization of existing data from five European population-based cohorts on aging. *BMC Musculoskeletal Disorders*. En prensa.
21. Rius C, Pérez G. Medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad. *Gac Sanit*. 2006;20 Suppl 3:17–26.
22. Leon V, Zunzunegui MV, Béland F. "Envejecer en Leganés". Design and data collection. *Rev Gerontol*. 1993;5:215–31.
23. Zunzunegui MV, Béland F, Gutiérrez-Cuadra P. Losses to follow up in a longitudinal study of a community dwelling elderly population. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:501–10.
24. De Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:925–36.
25. Mosciki EK, Locke BZ, Rae DS, Boyd JH. Depressive symptoms among Mexican American: The Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1989;130:348–60.
26. Radloff LS. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measur*. 1977;1:385–401.
27. Formiga F, Ferrer A, Montero A, Chivite D, Pujol R. Predictors of 3-year mortality in subjects over 95 years of age. The NonaSantfeliu study. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:63–5.
28. Formiga F, Ferrer A, Duaso E, Pujol R. Predictive items of 2 year mortality in nonagenarians with cognitive impairment at baseline: The NonaSantfeliu study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48:254–7.
29. Nybo H, Petersen HC, Gaist D, Jeune B, Andersen K, McGue M, et al. Predictor of mortality in 2249 nonagenarians. The Danish 1905-cohort survey. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1365–773.
30. Susser SR, McCusker J, Belzile E. Comorbidity information in older patients at an emergency visit: self-report vs. administrative data had poor agreement but similar predictive validity. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:511–5.
31. Chaudhry S, Jin L, Meltzer D. Use of a self-report-generated Charlson Comorbidity Index for predicting mortality. *Med Care*. 2005;43:607–15.

# Prevalence and incidence of hypertension in a population cohort of people aged 65 years or older in Spain

Alicia Gutiérrez-Misis<sup>a,b</sup>, Maria T. Sánchez-Santos<sup>a,c</sup>, Jose R. Banegas<sup>a,d</sup>, Maria V. Zunzunegui<sup>e</sup>, Maria V. Castell<sup>a,b</sup> and Angel Otero<sup>a,c</sup>

**Objective** To estimate the prevalence and incidence of hypertension in a Spanish cohort of people aged at least 65 years with 13 years' follow-up. This is the first study to provide age-adjusted and sex-adjusted incidence rates of hypertension in a Mediterranean-based population aged 65 years or older.

**Methods** Population-based longitudinal study set in the city of Leganes, Spain. The cross-sectional prevalence of hypertension was estimated using data available for the 1993, 1995, 1999, and 2006 cohorts. The incidence density (incident cases of hypertension/person-years) was calculated for 522 individuals without hypertension at baseline. Individuals were classified as hypertensive if they were taking physician-prescribed medication for hypertension or if their blood pressure was equal to or greater than 140/90 mmHg.

**Results** Hypertension prevalence increased progressively with time, from 53.5% in 1993 to 86.2% in 2006. In all four waves, women had a higher prevalence of hypertension than men ( $P < 0.05$ ). The total incidence density of hypertension was 7.6 [95% confidence interval (CI) 6.6–8.7] cases per 100 person-years of follow-up: 9.0 (95% CI 7.2–11.2) in women and 6.9 (95% CI 5.8–8.3) in men. In all age

groups, the incidence density was nonsignificantly higher in women than in men ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Both the incidence and prevalence of hypertension in this population of people aged at least 65 years were high, and the prevalence increased dramatically over time, especially among women.

*J Hypertens* 29:1863–1870 © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Journal of Hypertension* 2011, 29:1863–1870

**Keywords:** elderly, hypertension, incidence, prevalence

**Abbreviation:** CI, confidence interval

<sup>a</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid, <sup>b</sup>Centro de Salud Dr Castroviejo, Primary Care, <sup>c</sup>Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, <sup>d</sup>IdiPAZ, CIBER of Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain and <sup>e</sup>Département de Médecine Sociale et Préventive, Université de Montréal, Montréal, Canada

Correspondence to Alicia Gutiérrez-Misis, Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain  
Tel: +34 914973132; fax: +34 914975353;  
e-mail: alicia.gutierrez@uam.es

Received 15 March 2011 Revised 7 June 2011  
Accepted 6 July 2011

## Introduction

High blood pressure is an important public health problem due to its involvement in cardiovascular morbidity and mortality and its high prevalence, especially in the older population [1,2].

In the international context, several epidemiological studies have estimated that the prevalence of hypertension in persons aged 60 and over ranges between 54 and 72%, and is slightly higher in Spain and other European countries than in countries like the United States and Canada [3,4]. In Spain, the prevalence of hypertension in the general adult population is about 30%, but some studies have reported figures exceeding 60% and even 75% in persons aged 60 or older [4–6].

Although cross-sectional studies provide information on the prevalence of hypertension, cohort studies are the best way to approximate the incidence of a disease and to assess particular risk factors that influence its occurrence and evolution [4]. A number of epidemiological cohort studies on cardiovascular disease have been initiated since the 1950s; among the most notable in the older population are the Honolulu Heart Project and the

Cardiovascular Health Study [7,8] and, in Spain, the Epidemiologic study on CARDIOvascular diseases and risk factors among the elderly (EPICARDIAN) study [9], which investigated the prevalence and incidence of angina, acute myocardial infarction, stroke, and the prevalence of the main cardiovascular risk factors, including hypertension, two decades ago.

To our knowledge, in Spain, only the Manresa study, the Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España [Diet and Risk of Cardiovascular disease in Spain] study, and the Seguimiento Universidad de Navarra [Monitoring Navarra University] (SUN) study have provided figures on hypertension incidence in a prospectively followed Spanish population, but those studies focused exclusively on persons under age 65 [10–12]. Among their notable results is the high incidence of hypertension before age 65, especially in men (5.6 cases/100 person-years in SUN) [11]. Other cohort studies in the United States in the late 1980s have provided hypertension incidence rates by age and sex in the population aged 65 and older [13–16], with results ranging between 6 and 8% per year.

Thus, little recent information is available on the incidence of hypertension in the elderly, especially in Spain. Given that older persons make up a substantial proportion of the Spanish population, many of whom can expect to live for a considerable number of years with an acceptable quality of life, estimation of new cases of hypertension in older patients could help inform health policies and anticipate the health resources needed for a problem that is still treatable [17].

The objective of this study was to estimate the prevalence and incidence of hypertension in persons aged 65 years or older in a population-based Spanish cohort followed up for 13 years. We also assessed the extent to which hypertension incidence is contributing to the enormous prevalence of hypertension in the older population, in whom preventive and therapeutic care can still yield health returns [18]. This is the first study to provide age-adjusted and sex-adjusted incidence rates of hypertension in a Mediterranean-based population aged 65 years or older.

## Methods

### Study participants

The present study used data from the longitudinal study 'Aging in Leganes' with 15 years of follow-up (1993–2008). The methodological characteristics of this study have been described elsewhere [19–20]. Leganes is a city located in a metropolitan area 8 km from Madrid (Spain). The census population in 1991 was 171 400 inhabitants, and 13 679 (8%) were of age 65 or older. In brief, 'Aging in Leganes' was launched in 1993 in a sex-stratified and age-stratified random sample of persons aged 65 years or older ( $n=1560$ ; 11.4% of the total Leganes population aged 65 or older). Data collection was conducted in two phases: a first visit to administer a questionnaire on social and health conditions, and a second visit to perform a physical examination, accompanied by other questions on disability and lifestyles. The first follow-up was carried out in 1995, when a representative sample of those who had reached 65 or 66 years of age in the period 1993–1995 ( $n=139$ ) was added to the 1560 eligible individuals in 1993. The following waves were conducted in 1997, 1999, 2006, and 2008. In 1993, 1283 persons completed the study (82%); in 1995, 1007 participants; in 1997, 869; in 1999, 519; in 2006, 286; and in 2008, 194.

The present study uses data from 1993, 1995, 1999, and 2006. In 1997, the physical examination could not be performed; therefore, no data on hypertension were available. The study protocol was approved by the local ethics committee and all the participants signed an informed consent form.

### Inclusion and exclusion criteria

All participants were at least 65 years of age. For the estimation of prevalence, only individuals with

hypertension data available in at least one wave were included. For the calculation of incidence, individuals were excluded if hypertension was present at baseline or if hypertension data were available in only one wave, due to loss to follow-up.

### Clinical evaluation

History of hypertension was collected by self-reports to questions in a standardized questionnaire: participants were asked whether they had high blood pressure, whether they had ever seen a physician in the last year for this problem, whether a physician had ever told them they had high blood pressure, and whether they took any medication for hypertension. During the physical examination, blood pressure was measured three times (except in 2006 when only two measurements were available) at intervals of at least 5 min, in the left arm, with the individual seated, using a calibrated mercury sphygmomanometer. The average of the readings was used for the analyses, and individuals were considered hypertensive if they met at least one of the following criteria: taking physician-prescribed medication for hypertension, or blood pressure at least 140/90 mmHg, following the recommendations of the Fifth Report of the Joint National Council (JNC V), the guidelines of the World Health Organization/International Society of Hypertension, and the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) guidelines after 2003 [21–23].

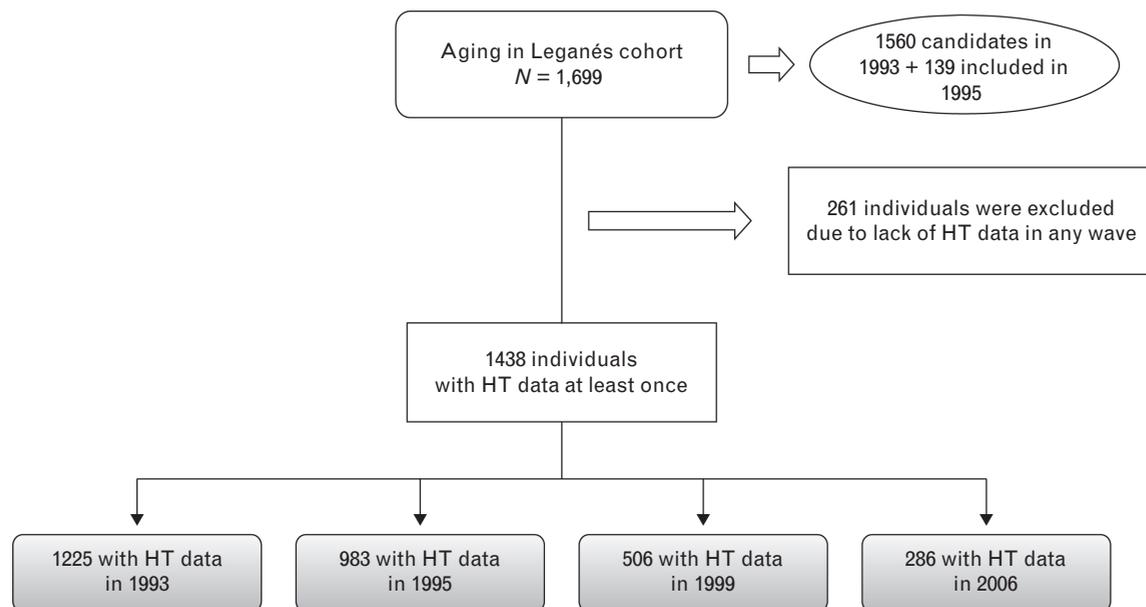
### Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation, and categorical variables as absolute frequencies. The differences between groups of individuals were based on the Student's *t*-test or the  $\chi^2$  test, as appropriate.

The prevalence of hypertension was calculated in men and women for each of the four waves (1993, 1995, 1999, and 2006). The prevalence was adjusted for age using the direct method (groups: 65–74; 75–84, and  $\geq 85$  years) and also for BMI (groups:  $\leq 18.4$ ; 18.5–24.9; 25.0–30.0;  $>30$  kg/m<sup>2</sup>), taking the 1999 Spanish population as the reference population [24].

The incidence density was estimated for men and women with its 95% confidence interval (CI). The incidence density was calculated by dividing the number of incident cases of hypertension by the sum of person-years, and expressed as the number of cases of hypertension per 100 person-years. The calculation of person-follow-up time was made taking each individual's follow-up time into account. Individuals were censored if they died, dropped out of the study, or developed hypertension before the end of the study.

Fig. 1



Description of the cohort 'Aging in Leganés', 1993–2006. HT, hypertension.

Results with  $P$  less than 0.05 were considered statistically significant. The SPSS 15.0, Excel, and Epidat 3.1 programs were used for the analysis.

## Results

### Characteristics of all study participants: description by cohort and sex

The cohort consisted of 1699 individuals (1560 eligible in 1993 + 139 individuals included in 1995; Fig. 1). The sociodemographic and health-related characteristics of all study participants in the four cohorts are presented in Table 1, by sex. In general, sex differences were found in all the cohorts: women had lower educational level,

higher BMI, less physical activity, and smoked considerably less than men.

### Prevalence of hypertension

The cross-sectional prevalence of hypertension was estimated in each wave (1993, 1995, 1999, and 2006). In all, 261 individuals were excluded due to lack of hypertension data in any of the waves. Thus, hypertension data were available for 1438 individuals with at least one follow-up.

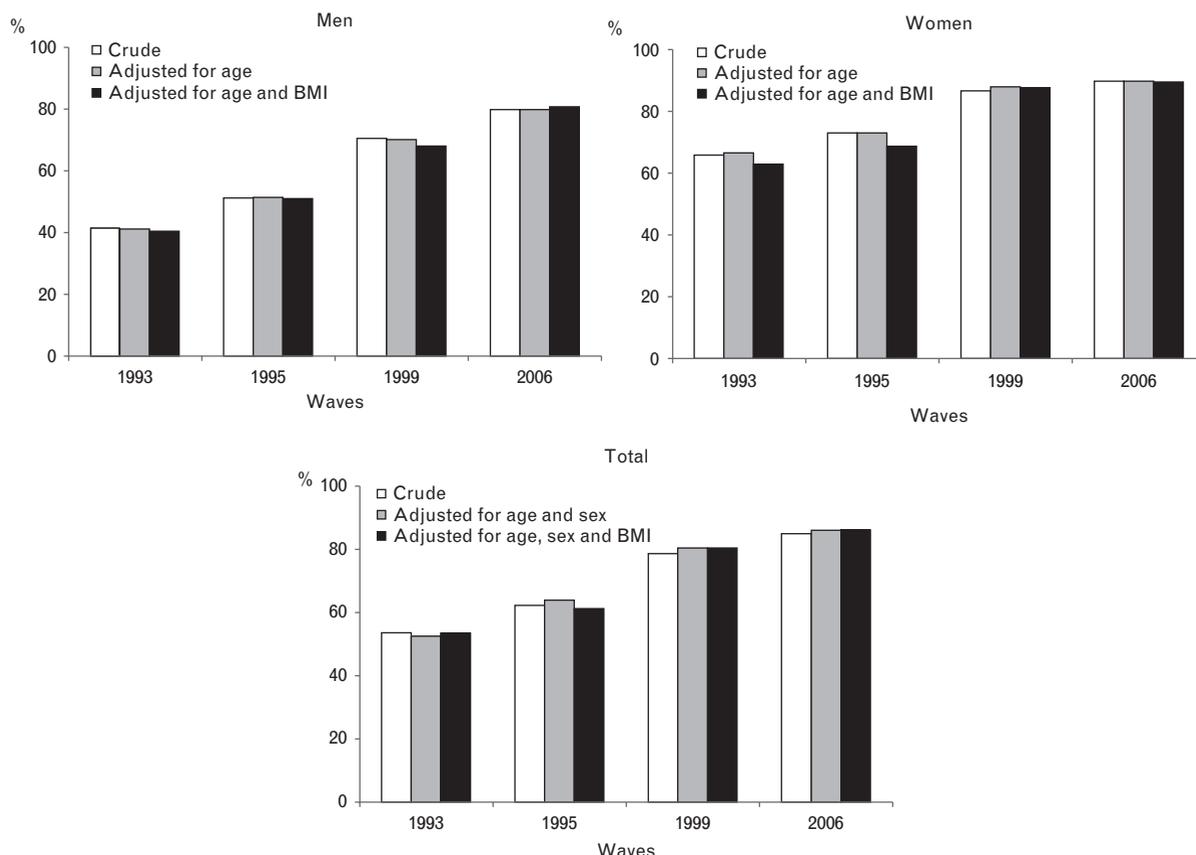
In 1993, data were available for 1225 individuals on at least one of the questions that defined hypertension. In 1995, data were available for 983 persons, 107 of whom

Table 1 Sociodemographic and health characteristics of all study participants in 1993, 1995, 1999, and 2006, by sex

Variables	1993 (n = 1283)		1995 (n = 1007)		1999 (n = 519)		2006 (n = 286)	
	Men (n = 649)	Women (n = 634)	Men (n = 502)	Women (n = 505)	Men (n = 255)	Women (n = 264)	Men (n = 139)	Women (n = 147)
Age [mean (SD)]	76.4 (7.2)	76.4 (7.5)	76.2 (7.6)	76.7 (7.4)	79.3 (6.4)	79.8 (6.1)	82.5 (5.4)	83.5 (5.5)
Education [n (%)] <sup>a</sup>								
Can read and write	581 (89.5)	473 (74.6)***	452 (90.0)	384 (76.0)***	238 (94.9)	216 (81.8)***	132 (95.0)	121 (82.3)***
Illiterate	68 (10.5)	161 (25.4)	50 (10.0)	121 (24.0)	17 (5.1)	48 (18.2)	7 (5.0)	26 (17.7)
BMI [mean (SD)]	26.2 (3.4)	27.9 (4.8)***	26.8 (3.6)	29.0 (4.9)***	26.7 (4.4)	28.2 (5.7)**	27.2 (3.6)	28.9 (5.2)**
Smoking [n (%)]								
Never smoker	130 (20.1)	563 (88.8)***	297 (59.3)	448 (88.7)***	166 (65.0)	249 (94.3)***	49 (35.3)	138 (93.9)***
Former smoker	349 (53.7)	8 (1.3)	80 (15.7)	1 (0.2)	38 (15.0)	1 (0.4)	77 (55.4)	5 (3.4)
Smoker	113 (17.4)	7 (1.1)	86 (17.2)	7 (1.4)	45 (17.7)	3 (1.2)	12 (8.6)	1 (0.6)
Lost to follow-up	57 (8.8)	56 (8.8)	39 (7.8)	49 (9.7)	6 (2.3)	11 (4.1)	1 (0.7)	3 (2.1)
Physical activity [n (%)]								
Vigorous	18 (2.8)	10 (1.6)	17 (3.3)	7 (1.4)**	16 (6.3)	12 (4.5)*	9 (6.4)	3 (2.1)***
Moderate	425 (65.5)	331 (52.3)	365 (72.8)	320 (63.4)	185 (72.5)	169 (64.0)	104 (74.9)	91 (61.9)
Light	148 (22.8)	219 (34.5)	78 (15.5)	108 (21.4)	53 (20.8)	71 (27.0)	26 (18.7)	45 (30.6)
Lost to follow-up	58 (8.9)	74 (11.6)	42 (8.4)	70 (13.8)	1 (0.4)	12 (4.5)	–	8 (5.4)

HT, hypertension. <sup>a</sup>Variable at the beginning of the study. \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ .

Fig. 2



Crude and adjusted hypertension for the whole sample and by sex.

were among the 139 individuals added to the study in that year; in 1999, 506; and in 2006, 286 (Fig. 1).

Figure 2 shows the unadjusted and adjusted prevalence of hypertension for the total sample and by sex. No significant differences between the crude and adjusted prevalence were observed in any of the three graphs in the four waves. In the total sample, the prevalence of hypertension adjusted for age, sex, and BMI increased progressively over the 13 years of follow-up: from 53.5% in 1993, in successive waves it reached 61.3, 80.5, and 86.2% in 1995, 1999, and 2006, respectively. In all cohorts, women had a higher prevalence of hypertension adjusted for age and BMI than men, differences that were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

#### Characteristics of individuals with hypertension: description by cohort and sex

The sociodemographic and health-related characteristics of individuals with hypertension in the four cohorts are presented in Table 2, by sex. In general, the sex differences found in each cohort of individuals with hypertension were the same as those found for the whole sample.

#### Incidence of hypertension

For the calculation of incidence, in addition to the 261 individuals with no hypertension data in any wave, we excluded 797 persons who had hypertension at baseline (SBP/DBP  $\geq 140/90$  mmHg or taking medication for hypertension) and 119 individuals for whom data were available in one year and they then dropped out of the study. For this objective, we had a total of 522 individuals (334 men and 188 women) with a mean age  $\pm$  SD of  $76.4 \pm 8.1$  years at the beginning of follow-up.

Table 3 shows the number of interviews conducted in the 522 individuals who did not have hypertension at the beginning of follow-up. Seventy-seven of these persons died before the next interview; therefore, their evolution is unknown. A total of 218 individuals were interviewed in two waves, 156 in three waves, and 71 were interviewed in all four waves. These data were used to calculate the denominator for hypertension incidence densities.

The age-specific and sex-specific incidence density of hypertension, with its 95% CI is shown in Table 4. The total hypertension incidence density was 7.6 (95% CI 6.6–8.7) cases per 100 person-years of follow-up: 9.0 (95%

**Table 2 Sociodemographic and health characteristics of individuals with hypertension in 1993, 1995, 1999, and 2006, by sex**

Variables	1993 (n = 657)		1995 (n = 612)		1999 (n = 398)		2006 (n = 243)	
	Men (n = 260)	Women (n = 397)	Men (n = 249)	Women (n = 363)	Men (n = 177)	Women (n = 221)	Men (n = 111)	Women (n = 132)
Age [mean (SD)]	76.6 (7.3)	76.0 (7.0)	76.4 (7.2)	77.1 (7.2)	79.0 (5.9)	79.7 (6.0)	82.1 (5.1)	83.4 (5.5)
Education [n (%)] <sup>a</sup>								
Can read and write	237 (91.2)	289 (72.8)***	229 (92.0)	275 (75.8)***	168 (94.9)	181 (81.9)***	106 (95.5)	108 (81.8)***
Illiterate	23 (8.8)	108 (27.2)	20 (8.0)	88 (24.2)	9 (5.1)	40 (18.1)	5 (4.5)	24 (18.2)
BMI [mean (SD)]	26.6 (3.3)	28.6 (4.8)***	27.2 (3.5)	29.5 (4.8)***	27.3 (3.8)	28.7 (5.3)**	27.3 (3.7)	29.1 (5.3)**
Smoking [n (%)]								
Never smoker	60 (23.1)	364 (91.7)***	158 (63.5)	324 (89.3)***	120 (67.8)	215 (97.3)***	42 (37.8)	123 (93.2)***
Former smoker	138 (53.1)	5 (1.3)	41 (16.5)	-	25 (14.1)	1 (0.5)	59 (53.2)	5 (3.8)
Smoker	45 (17.3)	5 (1.3)	36 (14.5)	6 (1.7)	31 (17.5)	3 (1.4)	9 (8.1)	1 (0.8)
Lost to follow-up	17 (6.5)	23 (5.8)	14 (5.6)	33 (9.1)	1 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.3)
Physical activity [n (%)]								
Vigorous	6 (2.3)	4 (1.0)	5 (2.0)	4 (1.1)**	13 (7.3)	8 (3.6)*	8 (7.2)	2 (1.5)***
Moderate	169 (65.0)	229 (57.7)	194 (77.9)	235 (64.7)	127 (71.8)	143 (64.7)	84 (75.7)	81 (61.4)
Light	68 (26.2)	135 (34.0)	35 (14.1)	79 (21.8)	36 (20.3)	60 (27.1)	19 (17.1)	41 (31.1)
Lost to follow-up	17 (6.5)	29 (7.3)	15 (6.0)	45 (12.4)	1 (0.6)	10 (4.5)	-	8 (6.1)

HT, hypertension. <sup>a</sup>Variable at the beginning of the study. \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ .

CI 7.2–11.2) in women and 6.9 (95% CI 5.8–8.3) in men. The incidence density of hypertension is seen to decrease with age. In all age groups, the incidence density was higher in women than in men, although these differences did not reach statistical significance ( $P > 0.05$ ).

## Discussion

### Prevalence of hypertension

The prevalence of hypertension in this population of persons aged 65 years or older was very high and increased progressively throughout the follow-up period.

**Table 3 Number of persons with no hypertension at baseline interviewed in each wave (N = 522)**

	Total		Men		Women	
	N	Person-years	N	Person-years	N	Person-years
One wave <sup>a</sup>	77	89.2	49	57.1	28	32.1
Two waves	218	896.6	143	610.4	75	286.2
Three waves	156	1097.1	99	728.3	57	368.7
Four waves	71	634.7	43	422.4	28	212.3
Total	522	2717.6	334	1818.2	188	899.3

HT, hypertension. <sup>a</sup>Individuals who died before the following interview.

**Table 4 Incidence of new hypertension cases by age in the cohort 'Aging in Leganes', 13 years of follow-up**

	Total			Men		Women		P value between sexes
	No. of cases	Person-years	Incidence density <sup>a</sup> (95% CI)	No. of cases	Incidence density <sup>a</sup> (95% CI)	No. of cases	Incidence density <sup>a</sup> (95% CI)	
10-year age groups								
65–74 years	135	1645.7	8.2 (6.9–9.7)	87	7.7 (6.1–9.5)	48	9.4 (6.9–12.5)	0.293
75–84 years	57	802.4	7.1 (5.4–9.2)	32	6.1 (4.2–8.6)	25	9.0 (5.8–13.3)	0.180
≥85 years	15	269.5	5.6 (3.1–9.2)	7	4.4 (1.8–9.1)	8	7.2 (3.1–14.1)	0.499
Total	207	2717.6	7.6 (6.6–8.7)	126	6.9 (5.8–8.3)	81	9.0 (7.2–11.2)	0.079

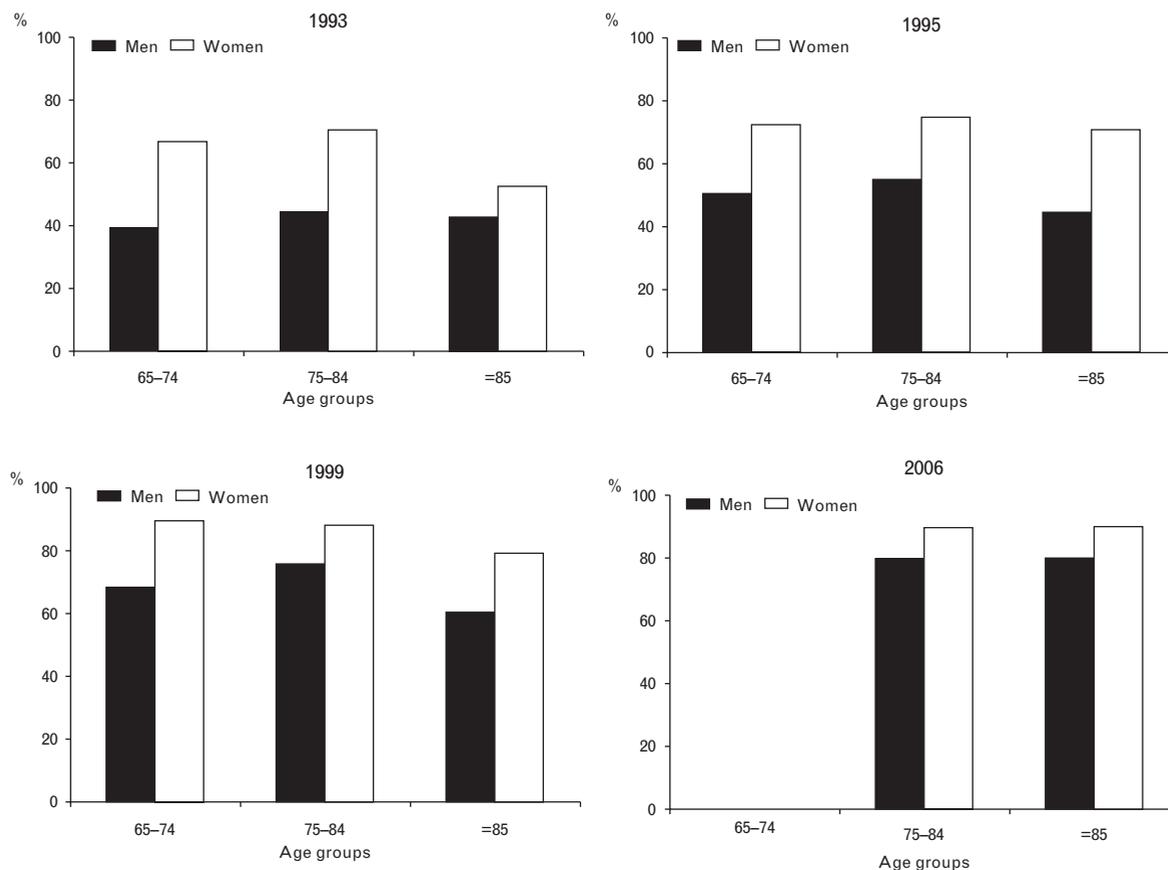
95% CI, 95% confidence interval. <sup>a</sup>New cases for every 100 person-years.

From an initial figure of over 50% (1993), the prevalence reached 86.2% after 13 years of follow-up in individuals aged 75 or older and with a median age (interquartile range) of 81.8 (range 78.6–86.6) years (in 2006).

Numerous studies have been made of the prevalence of hypertension in the elderly, with results depending on the cut-off value used to define hypertension. In Spain, using the old criteria for defining hypertension (SBP  $\geq 160$  mmHg or DBP  $\geq 95$  mmHg), the percentage of elderly hypertensive patients has been reported at around 40% [6,9,25]. However, various studies in Spain using the current definition of hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg) show a prevalence ranging between 65 and 76% in the population aged at least 60 [3,26], 65 [4], 75 [27], or 80 years [28]. Despite limitations in comparability, these prevalence figures are close to those obtained in our study. Furthermore, the prevalence of hypertension in the same age groups was found to be much higher in 1999 and 2006 than in 1993 and 1995 (Fig. 3). This finding is consistent with other studies that have analyzed hypertension prevalence by age groups in a period of time close to 1993–2006 [29,30].

Our study does not provide direct evidence to explain the increased hypertension prevalence but, according to

Fig. 3



Hypertension prevalence by sex and age groups in 1993, 1995, 1999, and 2006.

the current literature, possible explanations could be availability of more and better treatments (leading to higher survival of hypertensive patients), improved access to health services, alcohol intake, and stressful environmental factors [29,31–33]. Several studies attribute the increase of hypertension prevalence to an increase in BMI [29,31,32]. However, given the small increase in mean BMI observed over the study period, the prevalence figures adjusted for BMI did not materially change our results (Fig. 2).

In our study, the prevalence of hypertension was greater in women than in men for all age groups. Despite limitations in comparability, this trend has also been observed in other studies that include persons aged 60 or older. The prevalence of hypertension increases with advancing age and is higher in men than women up to age 55; after the age of menopause, it is slightly higher in women [31]. Moreover, according to several studies comparing the prevalence of hypertension in Europe, the United States, and Canada, women are more susceptible to receiving antihypertensive treatment in all countries

which, considering the current definition of hypertension, may contribute to increased prevalence in this group [29,32].

#### Incidence of hypertension

Previous studies in Spain have provided hypertension incidence data in persons under age 65; therefore, they are not comparable with our data [11,12]. Of these, the SUN study is notable for the high rates in individuals aged 55–64 (43.5 and 55 per thousand person-years in men), which are close to our data in persons aged 65 or older.

Other cohort studies in populations in the United States [15,16,33] have reported hypertension incidence rates by age and sex in older people, but the data depend on the criteria for the definitions used (definition of hypertension  $\geq 160/95$  mmHg) and thus cannot be compared to ours (definition of hypertension  $\geq 140/90$  mmHg). Nevertheless, Davidson [16], in a study of a selected population of 1488 elderly individuals with 8 years of follow-up, found an overall mean incidence of 6.5%, which was 5.6%

for age 65–69 years, 6.3% for age 70–74 years, 6.4% for age 75–80, and 8.9% for age 80 or over. In the Chicago Stroke Study [33], the incidence of hypertension in individuals aged 65–74 was 7.3%. In the Framingham study [15], the annual incidence in men rose from 3.3% in those aged 30–39 years to 6.2% in those aged 70–79 years. In women, the incidence increased from 1.5% in those aged 30–39 years to 8.6% in those aged 70–79 years, and was higher in women than in men after age 50. The decrease in incidence with age observed in our study (Table 4) was not significant [8.2 (65–74 years) vs. 7.1 (75–84 years)  $P \geq 0.40$ ; 8.2 (65–74 years) vs. 5.6 ( $\geq 85$  years)  $P \geq 0.18$ ; 7.1 (75–84 years) vs. 5.6 ( $\geq 85$  years)  $P \geq 0.4$ ]. As a consequence, we do not have enough evidence to compare this finding with studies that have found an increased incidence of hypertension with age [15,16,33]. Healthier lifestyles and the limited sample size for the age group of at least 85 years ( $N = 286$  in 2006) could have contributed to this observed nonsignificant decrease in our study.

### Strengths and limitations

The strength of this study lies in the fact that it is a population-based cohort study. The high response rate at baseline (83%) and the relatively large sample size and long life expectancy of those included made it possible to carry out a retrospective longitudinal analysis with a long follow-up time to provide for the first time incidence figures in a Spanish-based Mediterranean population of persons aged 65 or older.

Our study has some methodological limitations. First, the diagnosis of hypertension in the first three waves of the study was based on the first two blood pressure measurements and on a third measurement in case the mean of the first two was high, in order to rule out possible emotional hypertension. Because only two measurements could be made in 2006 for methodological reasons, we had to use the mean of the first two measures rather than using the second and third and ruling out the first measure, which would be more likely to be high due to emotional hypertension. To palliate this phenomenon, we decided to use the criterion of the third measure. Moreover, the analysis of the NHANES study (in which blood pressure was measured six times) showed that hypertension prevalence did not change whether the definition of hypertension was based only on the second measure or on all the measures recorded [31]. Second, because this was a sample from a metropolitan area of Madrid, this study may not be comparable to other non-Mediterranean population studies and cannot strictly be generalized to the whole Spanish population. Our objective is to increase our knowledge of the epidemiology of hypertension in persons aged 65 or older beyond that derived from prevalence data, using data from a large cohort of individuals with a long follow-up time. Moreover, the sample size in 2006 was 286 individuals and may

limit comparability with other studies in persons aged 85 or over, although few studies have explored incidence in this age group. The long follow-up time in this cohort means that many of those who began in 1993 have died or been lost to follow-up due to the increased frailty and high comorbidity and dependence in persons aged 65 or over [34].

In conclusion, in the absence of estimates of incidence based on a representative sample of the whole Spanish population and by means of direct measurements of blood pressure, our data show that the prevalence and incidence of hypertension in persons aged 65 years or over was high in a selected Spanish population, especially in women, and adds complementary and contemporary information to the international experience. This is the first study to provide age-adjusted and sex-adjusted incidence rates of hypertension in a Mediterranean-based population aged 65 years or older.

### Acknowledgements

The authors thank the elderly people of Leganes for their generous contribution to their study during 15 years. This work was supported by the National Fund for Health Research (Fondo de Investigaciones en Salud) of Spain (project numbers FIS PI 05 1898 and RETICEF RD06/0013/1013).

### Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

### References

- 1 Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, Leon-Munoz LM, de la Cruz JJ, Rodriguez-Artalejo F. Cardiovascular mortality attributable to high blood pressure in Spanish population over 50. *Med Clin (Barc)* 2008; **131**:125–129.
- 2 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; **365**:217–223.
- 3 Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, *et al.* Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; **20**:2157–2164.
- 4 Sanchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, Lopez Garcia I, Suarez Fernandez C, Muniz Garcia J. The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings. *Rev Esp Salud Publica* 2004; **78**:243–255.
- 5 Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)* 2005; **124**:606–612.
- 6 Belza MJ, Quiroga J, Beland F, Zunzunegui MV. Hypertension in elderly persons: prevalence, knowledge, treatment and control. *Aten Primaria* 1997; **19**:367–371.
- 7 Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; **119**:653–666.
- 8 Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, *et al.* The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; **1**:263–276.
- 9 Sánchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, Muñoz García J. Proyecto Epicardian: Estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, método y resultados preliminares. [The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings.] *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; **31**:327–334.

- 10 Abadal LT, Varas Lorenzo C, Perez I, Puig T, Balaguer Vintro I. Risk factors and 28 year morbidity and mortality of coronary heart disease in a cohort with a low incidence of the disease: the Manresa Study. *Rev Esp Salud Publica* 2004; **78**:229–241.
- 11 Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA, Serrano-Martinez M, Alonso A. Incidence of hypertension in a cohort of Spanish university graduates: the SUN study. *Rev Esp Cardiol* 2006; **59**:1331–1334.
- 12 Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I. Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile. *Med Clin (Barc)* 2000; **115**:726–729.
- 13 Colandrea MA, Friedman GD, Nichaman MZ, Lynd CN. Systolic hypertension in the elderly. An epidemiologic assessment. *Circulation* 1970; **41**:239–245.
- 14 Curb JD, Borhani NO, Schnaper H, Kass E, Entwisle G, Williams W, Berman R. Detection and treatment of hypertension in older individuals. *Am J Epidemiol* 1985; **121**:371–376.
- 15 Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988; **78**:676–679.
- 16 Davidson RA. Hypertension in the elderly. *Med Clin North Am* 1989; **73**:1471–1481.
- 17 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; **358**:1887–1898.
- 18 Selby JV, Lee J, Swain BE, Tavel HM, Ho PM, Margolis KL, et al. Trends in time to confirmation and recognition of new-onset hypertension, 2002–2006. *Hypertension* 2010; **56**:605–611.
- 19 Zunzunegui MV, Beland F, Gutierrez-Cuadra P. Loss to follow-up in a longitudinal study on aging in Spain. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**:501–510.
- 20 Leon V, Zunzunegui MV, Beland F. 'Envejecer en Leganés'. Design and data collection. *Rev Gerontol* 1995; **5**:215–231.
- 21 United States Joint National Committee. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; **153**:154–183.
- 22 World Health Organization/International Society of Hypertension: 1991. Guidelines for the Management of Mild Hypertension. *Memorandum Hypertens* 1993; **22**:392–403.
- 23 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1011–1053.
- 24 Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud 1999. Spain: Instituto Nacional de Estadística (INE); 1999 [Accessed 1 December 2010] <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p418/p01/a1999&file=pcaxis&L=0>.
- 25 Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. The problem of arterial hypertension in Spain. *Rev Clin Esp* 2002; **202**:12–15.
- 26 López Fernández V, Peña Luengo L, Iglesias Heredero A, Herrero Puente P, Vázquez Álvarez J, Suarez García S, et al. Prevalence of isolated systolic hypertension in a population aged over 60. *Hipertensión* 2002; **19**:384–389.
- 27 Martínez Pastor A, Leal Hernandez M, Vara Gonzalez LA, Gonzalez Elena LJ, Paja Fano E, Lopez Abril J. Current situation of hypertensive patients over 75 years old: the DISEHTAE study. *Aten Primaria* 2008; **40**:247–252.
- 28 Aguado A, Lopez F, Miravet S, Oriol P, Fuentes MI, Henares B, et al. Hypertension in the very old; prevalence, awareness, treatment and control: a cross-sectional population-based study in a Spanish municipality. *BMC Geriatr* 2009; **9**:16.
- 29 Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; **290**:199–206.
- 30 Gasse C, Hense HW, Stieber J, Döring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001; **15**:27–36.
- 31 McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**:256–263.
- 32 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**:2363–2369.
- 33 Shekelle RB, Ostfeld AM, Klawans HL Jr. Hypertension and risk of stroke in an elderly population. *Stroke* 1974; **5**:71–75.
- 34 Alcalá MV, Puime AO, Santos MT, Barral AG, Montalvo JI, Zunzunegui MV. Prevalence of frailty in an elderly Spanish urban population. Relationship with comorbidity and disability. *Aten Primaria* 2010; **42**:520–527.