



Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

# **Hipotensión ortostática y mortalidad**

Tesis Doctoral presentada por  
Sonsoles M<sup>a</sup> Velilla Zancada

Director: Dr. Carlos Escobar Cervantes

Codirector: Dr. Luis Manzano Espinosa

Alcalá de Henares, 2016

D. **Carlos Escobar Cervantes**, Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá y D. **Luis Manzano Espinosa**, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Profesor Titular de Medicina. Director del Centro de Apoyo a la Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá y Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

HACEN CONSTAR que **D<sup>a</sup> Sonsoles María Velilla Zancada**, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada: ***“Hipotensión ortostática y mortalidad”***, la cual posee la suficiente calidad científica para ser presentada para la obtención del Grado de Doctora por la Universidad de Alcalá.

En Alcalá de Henares, a 21 de abril de 2016



D. **Pedro de la Villa Polo**, Catedrático de Universidad y Coordinador del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA que el trabajo de investigación presentado por **D<sup>a</sup> Sonsoles María Velilla Zancada**, ante la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, titulado: *“Hipotensión ortostática y mortalidad”*, realizado bajo la dirección de los Profesores Dr. D. **Carlos Escobar Cervantes** y Dr. D. **Luis Manzano Espinosa**, ha sido evaluado por los miembros de la comisión y reúne los criterios como para ser admitido a trámite en calidad de Tesis Doctoral, por lo que se autoriza su depósito.

En Alcalá de Henares, a 19 de abril de 2016



*Pedro de la Villa*



Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

# **Hipotensión ortostática y mortalidad**

Cátedra de Innovación en Atención Primaria de  
SEMERGEN-UAH-BIESA

Tesis Doctoral presentada por  
Sonsoles M<sup>a</sup> Velilla Zancada

Director: Dr. Carlos Escobar Cervantes

Codirector: Dr. Luis Manzano Espinosa

Alcalá de Henares, 2016



A mis padres, a mi hermano,  
a mi familia, a Felipe  
por vuestro apoyo y ánimo constante



Son muchas las personas a las que debo agradecer su apoyo en este largo camino.

En primer lugar me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis, Carlos y Luis, por su ayuda científica y por sus consejos a la hora de guiarme en la realización de la tesis doctoral. Gracias por haber querido continuar con este proyecto y hacer que fuese nuestro.

Debo agradecer a Enrique su paciencia y su disposición siempre que lo he necesitado. Gracias también a Luis por a dar junto a mí mis primeros pasos en el mundo de la investigación.

No me puedo olvidar de Miguel Ángel. Debo darle las gracias por sus buenos consejos, por su ayuda, por ser un buen amigo y mejor persona.

Gracias a mis padres, sin ellos no sería quien soy. Para mí sois un ejemplo a seguir. Gracias por vuestra ayuda, por estar siempre conmigo y por apoyarme siempre. Esta tesis es por y para vosotros.

Gracias a mi hermano por sus ganas de sacarme siempre una sonrisa cuando más lo necesito y por solucionar mis problemas y dudas informáticas. Gracias a Ani por sus horas de estudio conmigo.

Gracias a mis tíos, a mi prima, a Tere y Mauri y a Esperanza y Jesús , gracias por estar siempre pendientes de mis progresos.

A ti Felipe porque da igual lo que pase, siempre estas junto a mí. Gracias por estar en mi vida.

A mis amigas. A Nieves, a María, a Mery, en especial a Amalia, por todos los ánimos y todo lo que me has apoyado en estos años de trabajo.



Gracias a las personas que me han ayudado no solo a ser mejor médico, sino a ser mejor persona. Gracias a José Antonio y a Ana, por ser las mejores personas que he podido tener para formarme como médico. No solo sois compañeros, sois grandes amigos. Gracias a mi centro de Salud de Ancín, a Rodolfo, José Manuel, Consuelo, Yolanda, Maribel, María... por hacerme formar parte de la familia que somos.

Esta tesis está dedicada a todos vosotros.

## ÍNDICE

<b>1.-INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1.-Hipotensión ortostática.....	3
1.1.1.-Fisiología y fisiopatología.....	3
1.1.2.-Historia.....	5
1.1.3.-Definición.....	5
1.1.4.-Genética.....	7
1.1.5.-Diagnóstico.....	7
1.1.6.-Etiopatogenia.....	11
1.1.7.-Prevalencia.....	13
1.1.8.-Presión arterial e hipotensión ortostática.....	16
1.1.9.-Factores predisponentes.....	18
1.1.10.-Asociación con fármacos.....	24
1.1.11.-Tratamiento.....	27
1.2.-Hipertensión ortostática.....	29
1.2.1.-Fisiopatología.....	29
1.2.2.-Definición y diagnóstico.....	31
1.2.3.-Genética.....	35
1.2.4.-Etiopatogenia.....	35
1.2.5.-Prevalencia.....	36
1.2.6.-Presión arterial e hipertensión ortostática.....	37
1.2.7.-Factores predisponentes.....	38
1.2.8.-Asociación con fármacos.....	43
1.2.9.-Tratamiento.....	43
1.3.-Pronóstico de la hipotensión ortostática.....	44

1.3.1.-Introducción.....	44
1.3.2.-Mortalidad .....	45
1.3.3.-Insuficiencia cardiaca .....	53
1.3.4.-Arritmia .....	57
1.3.5.-Eventos coronarios .....	58
1.3.6.-Ictus .....	61
1.3.7.-Otros .....	64
1.4.-Pronóstico de la hipertensión ortostática.....	64
1.5.- Pronóstico de la disregulación ortostática .....	66
1.6.- Pronóstico de la variación de la frecuencia cardiaca.....	66
<b>2.-HIPÓTESIS .....</b>	<b>69</b>
<b>3.-OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
3.1.-Objetivo principal.....	75
3.2.-Objetivos secundarios.....	75
<b>4.-MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
4.1.-Criterio de evaluación .....	79
4.2.-Diseño general del estudio .....	79
4.3.-Ámbito del estudio .....	79
4.4.-Comité ético .....	81
4.5.-Medida de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo en el estudio inicial .....	81
4.6.-Fuentes de datos .....	83
4.7.-Criterios de inclusión.....	83
4.8.-Criterios de exclusión.....	83
4.9.-Justificación del tamaño muestral .....	84

4.10.-Obtención de los datos en el seguimiento de los sujetos objeto de estudio.....	85
4.11.-Entrenamiento de los entrevistadores.....	86
4.12.-Variable principal del estudio.....	86
4.13.-Variable de seguimiento.....	87
4.14.-Variable independiente principal y sus definiciones.....	87
4.15.-Covariables.....	93
4.16.-Análisis de subgrupos.....	99
4.17.-Análisis de datos.....	99
<b>5.-RESULTADOS.....</b>	<b>103</b>
<b>5.1.-RESULTADOS GENERALES.....</b>	<b>105</b>
5.1.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	105
5.1.2.-Seguimiento de los sujetos.....	105
5.1.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	106
5.1.3.1.-Edad y sexo.....	106
5.1.3.2.-Hábitos tóxicos.....	107
5.1.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	107
5.1.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardíaca.....	109
5.1.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular.....	109
5.1.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica.....	109
5.1.3.7.-Cefalea.....	109
5.1.4.-Mortalidad.....	109
5.1.4.1.-Relación entre la mortalidad y la hipotensión ortostática.....	113
5.1.4.2.-Relación entre la mortalidad, la hipotensión ortostática sistólica y la hipotensión ortostática diastólica al minuto y a los tres minutos.....	114

5.1.4.3.-Relación entre la mortalidad y la hipertensión ortostática .....	117
5.1.4.4.-Relación entre la mortalidad, la hipertensión ortostática sistólica y la hipertensión ortostática diastólica al minuto y a los tres minutos .....	118
5.1.4.5.-Relación entre la mortalidad y la disregulación ortostática.....	120
5.1.4.6.-Relación entre la mortalidad y las variaciones de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo .....	121
5.1.4.7.-Relación entre la mortalidad y las comorbilidades .....	122
5.1.4.8.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática, e hipotensión ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	127
5.1.4.9.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática sistólica al minuto, e hipotensión ortostática sistólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión.....	127
5.1.4.10.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática diastólica al minuto, e hipotensión ortostática diastólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	128
5.1.4.11.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos, e hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	129
5.1.4.12.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos, e hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	129
5.1.4.13.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática, e hipertensión ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	130

5.1.4.14.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática sistólica al minuto, e hipertensión ortostática sistólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión.....	131
5.1.4.15.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática diastólica al minuto, e hipertensión ortostática diastólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	131
5.1.4.16.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos, e hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	132
5.1.4.17.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos, e hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	133
5.1.4.18.-Mortalidad en los sujetos con disregulación ortostática, y disregulación ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión .....	133
5.1.4.19.-Mortalidad en los sujetos con caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión .....	134
5.1.4.20.-Mortalidad en los sujetos con aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión .....	134
5.1.4.21.-Mortalidad en los sujetos con variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión .....	135
5.1.5.-Punto de corte predictor de mortalidad .....	135
5.1.5.1.-Punto de corte en la variación de la presión arterial.....	135
5.1.5.2.-Punto de corte en la variación de la frecuencia cardiaca.....	136

<b>5.2.-RESULTADOS SUBGRUPOS .....</b>	<b>136</b>
<b>5.2.1.-Población de edad entre 26 y 61 años .....</b>	<b>136</b>
5.2.1.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	136
5.2.1.2.-Seguimiento de los sujetos .....	137
5.2.1.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	137
5.2.1.3.1.-Edad y sexo .....	137
5.2.1.3.2.-Hábitos tóxicos .....	138
5.2.1.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	138
5.2.1.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardíaca .....	138
5.2.1.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	139
5.2.1.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	139
5.2.1.3.7.-Cefalea.....	139
5.2.1.4.-Mortalidad .....	139
5.2.1.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	140
<b>5.2.2.-Población según el sexo .....</b>	<b>141</b>
5.2.2.1.-Índice de respuesta de la población masculina.....	141
5.2.2.2.-Seguimiento de la población masculina .....	141
5.2.2.3.-Características de la población masculina.....	141
5.2.2.3.1.-Edad.....	141
5.2.2.3.2.-Hábitos tóxicos .....	142
5.2.2.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	142
5.2.2.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardíaca .....	143
5.2.2.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	143
5.2.2.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	143

5.2.2.3.7.-Cefalea.....	143
5.2.2.4.-Mortalidad en la población masculina.....	144
5.2.2.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	145
5.2.2.5.-Índice de respuesta de la población femenina .....	145
5.2.2.6.-Seguimiento de la población femenina .....	146
5.2.2.7.-Características de la población femenina .....	146
5.2.2.7.1.-Edad.....	146
5.2.2.7.2.-Hábitos tóxicos .....	146
5.2.2.7.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	147
5.2.2.7.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	148
5.2.2.7.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	148
5.2.2.7.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	148
5.2.2.7.7.-Cefalea.....	148
5.2.2.8.-Mortalidad en la población femenina.....	148
5.2.2.8.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	149
5.2.2.9.-Diferencias en cuanto a la mortalidad entre ambos sexos.....	150
<b>5.2.3.-Población fumadora .....</b>	<b>150</b>
5.2.3.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	150
5.2.3.2.-Seguimiento de los sujetos .....	151
5.2.3.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	151
5.2.3.3.1.-Edad y sexo .....	151
5.2.3.3.2.-Hábitos tóxicos .....	151
5.2.3.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	152



5.2.3.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	153
5.2.3.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	153
5.2.3.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	153
5.2.3.3.7.-Cefalea.....	153
5.2.3.4.-Mortalidad .....	153
5.2.3.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	154
<b>5.2.4.-Población diabética.....</b>	<b>155</b>
5.2.4.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	155
5.2.4.2.-Seguimiento de los sujetos .....	156
5.2.4.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	156
5.2.4.3.1.-Edad y sexo .....	156
5.2.4.3.2.-Hábitos tóxicos .....	157
5.2.4.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	157
5.2.4.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	157
5.2.4.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	158
5.2.4.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	158
5.2.4.3.7.-Cefalea.....	158
5.2.4.4.-Mortalidad .....	158
5.2.4.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	159
<b>5.2.5.-Población obesa.....</b>	<b>160</b>
5.2.5.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	160
5.2.5.2.-Seguimiento de los sujetos .....	161
5.2.5.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	161

5.2.5.3.1.-Edad y sexo .....	161
5.2.5.3.2.-Hábitos tóxicos .....	162
5.2.5.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	162
5.2.5.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	162
5.2.5.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	163
5.2.5.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	163
5.2.5.3.7.-Cefalea .....	163
5.2.5.4.-Mortalidad .....	163
5.2.5.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	164
<b>5.2.6.-Población con hipercolesterolemia.....</b>	<b>165</b>
5.2.6.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	165
5.2.6.2.-Seguimiento de los sujetos .....	165
5.2.6.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	165
5.2.6.3.1.-Edad y sexo .....	165
5.2.6.3.2.-Hábitos tóxicos .....	166
5.2.6.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	166
5.2.6.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	167
5.2.6.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	167
5.2.6.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	167
5.2.6.3.7.-Cefalea .....	167
5.2.6.4.-Mortalidad .....	168
5.2.6.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	169
<b>5.2.7.-Población sedentaria .....</b>	<b>169</b>

5.2.7.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	169
5.2.7.2.-Seguimiento de los sujetos .....	170
5.2.7.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	170
5.2.7.3.1.-Edad y sexo .....	170
5.2.7.3.2.-Hábitos tóxicos .....	170
5.2.7.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	171
5.2.7.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	172
5.2.7.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	172
5.2.7.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	172
5.2.7.3.7.-Cefalea.....	172
5.2.7.4.-Mortalidad .....	172
5.2.7.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	173
<b>5.2.8.-Población con hipertensión arterial.....</b>	<b>174</b>
5.2.8.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	174
5.2.8.2.-Seguimiento de los sujetos .....	175
5.2.8.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	175
5.2.8.3.1.-Edad y sexo .....	175
5.2.8.3.2.-Hábitos tóxicos .....	176
5.2.8.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	176
5.2.8.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	176
5.2.8.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	176
5.2.8.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	177
5.2.8.3.7.-Cefalea.....	177
5.2.8.4.-Mortalidad .....	177

5.2.8.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	178
<b>5.2.9.-Población en tratamiento farmacológico antihipertensivo.....</b>	<b>179</b>
5.2.9.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	179
5.2.9.2.-Seguimiento de los sujetos .....	179
5.2.9.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	179
5.2.9.3.1.-Edad y sexo .....	179
5.2.9.3.2.-Hábitos tóxicos .....	180
5.2.9.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	180
5.2.9.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	181
5.2.9.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	181
5.2.9.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	181
5.2.9.3.7.-Cefalea.....	181
5.2.9.4.-Mortalidad .....	182
5.2.9.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	183
<b>5.2.10.-Población hipertensa mal controlada .....</b>	<b>183</b>
5.2.10.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	183
5.2.10.2.-Seguimiento de los sujetos .....	184
5.2.10.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	184
5.2.10.3.1.-Edad y sexo .....	184
5.2.10.3.2.-Hábitos tóxicos.....	184
5.2.10.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	185
5.2.10.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	185
5.2.10.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	186

5.2.10.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	186
5.2.10.3.7.-Cefalea .....	186
5.2.10.4.-Mortalidad .....	186
5.2.10.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	187
<b>5.2.11.-Población con cardiopatía.....</b>	<b>188</b>
5.2.11.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	188
5.2.11.2.-Seguimiento de los sujetos .....	188
5.2.11.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	189
5.2.11.3.1.-Edad y sexo .....	189
5.2.11.3.2.-Hábitos tóxicos .....	189
5.2.11.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	190
5.2.11.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardíaca .....	190
5.2.11.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	190
5.2.11.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	191
5.2.11.3.7.-Cefalea.....	191
5.2.11.4.-Mortalidad .....	191
5.2.11.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	192
<b>5.2.12.-Población con cefalea .....</b>	<b>193</b>
5.2.12.1.-Índice de respuesta de los sujetos.....	193
5.2.12.2.-Seguimiento de los sujetos .....	193
5.2.12.3.-Características de los sujetos de la muestra.....	193
5.2.12.3.1.-Edad y sexo .....	193
5.2.12.3.2.-Hábitos tóxicos .....	194

5.2.12.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular.....	194
5.2.12.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca .....	195
5.2.12.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular .....	195
5.2.12.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica .....	195
5.2.12.4.-Mortalidad .....	196
5.2.12.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo .....	197
<b>6.-DISCUSIÓN.....</b>	<b>199</b>
6.1.-Importancia de la hipotensión ortostática.....	202
6.1.1.-Influencia de la medición de la presión arterial en la asociación entre la hipotensión ortostática y la mortalidad.....	210
6.1.2.-Influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la asociación entre la hipotensión ortostática y la mortalidad.....	214
6.2.-Importancia de la hipotensión ortostática con un criterio más estricto .....	216
6.3.-Importancia de la hipotensión ortostática sistólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto .....	218
6.4.-Importancia de la hipotensión ortostática diastólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto .....	221
6.5.-Importancia de la hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto .....	223
6.6.-Importancia de la hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto .....	226
6.7.-Importancia de la hipertensión ortostática.....	228

6.8.-Importancia de la hipertensión ortostática con un criterio más estricto .....	231
6.9.-Importancia de la hipertensión ortostática sistólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto .....	232
6.10.-Importancia de la hipertensión ortostática diastólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto .....	233
6.11.-Importancia de la hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto.....	234
6.12.-Importancia de la hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto.....	238
6.13.-Importancia de la disregulación ortostática.....	240
6.14.-Importancia de la disregulación ortostática con criterio más estricto .....	241
6.15.-Importancia de la caída de la frecuencia cardiaca .....	242
6.16.-Importancia del aumento de la frecuencia cardiaca .....	243
6.17.-Importancia de la variación de la frecuencia cardiaca.....	245
6.18.-Importancia de subgrupos .....	246
6.18.1.-Población de edad entre 26 y 61 años .....	247
6.18.2.-Población según el sexo .....	248
6.18.3.-Población fumadora.....	250
6.18.4.-Población diabética.....	251
6.18.5.-Población obesa.....	252
6.18.6.-Población con hipercolesterolemia.....	253
6.18.7.-Población sedentaria.....	254
6.18.8.-Población con hipertensión arterial .....	255

6.18.9.-Población en tratamiento farmacológico antihipertensivo .....	256
6.18.10.-Población hipertensa mal controlada.....	257
6.18.11.-Población con cardiopatía .....	257
6.18.12.-Población con cefalea.....	258
6.19.-Limitaciones de la investigación .....	259
6.20.-Fortalezas de la investigación.....	262
<b>7.-CONCLUSIONES.....</b>	<b>265</b>
<b>8.-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>269</b>
<b>9.-ANEXO.....</b>	<b>293</b>





## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AIT: accidente isquémico transitorio.

ARA II: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II.

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.

BNP: péptido natriurético cerebral.

DE: desviación estándar.

HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

HO: hipotensión ortostática.

HOD: hipotensión ortostática diastólica.

HOS: hipotensión ortostática sistólica.

HR: hazard ratio.

HSA: hipertensión arterial sistólica aislada.

HTO: hipertensión ortostática.

HTOD: hipertensión ortostática diastólica.

HTOS: hipertensión ortostática sistólica.

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

LDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

LPM: latidos por minuto.

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

MMHG: milímetros de mercurio.

MPP: The Malmö Preventive Project.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

TILDA: The Irish Longitudinal Study on Ageing.

## **1.-INTRODUCCIÓN**



## **Introducción**

---

Muchos estudios y trabajos se han realizado en torno a la hipertensión. Sin embargo, la hipotensión ortostática (HO) ha sido objetivo de investigación en menos ocasiones. También se ha estudiado poco sobre la asociación entre la HO y la mortalidad.

Se ha valorado la asociación entre la HO y la mortalidad en una muestra de la población de Cantabria. Desde nuestro conocimiento, solo existe otro estudio en población Española que haya investigado esta asociación, aunque está realizado en población mayor de 80 años<sup>1</sup>. Para valorar y corregir la limitación que puede introducir una muestra compuesta solo por ancianos, se ha incluido una formada por un amplio grupo de edades. Los resultados aportados en este estudio podrán ser comparados con los obtenidos en otros realizados sobre poblaciones de diferentes procedencias y características.

### 1.1.-Hipotensión ortostática

#### *1.1.1.-Fisiología y fisiopatología*

La HO puede ser un signo físico que refleja un desorden fisiopatológico.

El volumen de sangre central se reduce abruptamente cuando una persona se pone en pie de manera activa, es aquí cuando entra en juego un complejo mecanismo compensatorio para mantener la presión arterial (PA), jugando un papel fundamental los barorreceptores. Estos se encargan de evitar variaciones excesivas de la presión sanguínea<sup>2</sup>.

Al adoptar la postura erguida se activan los barorreceptores situados a nivel de la arteria carótida y de la aorta, por un descenso de la PA, provocando la inhibición del

sistema nervioso parasimpático y la activación del sistema nervioso simpático. Esta activación lleva a un aumento de los niveles en sangre de la noradrenalina, de la adrenalina y de la actividad de la renina plasmática, elevándose así las resistencias arteriales periféricas y el gasto cardiaco para mantener la PA<sup>3-5</sup>. La respuesta de estos receptores al ortostatismo se divide en inmediata, la que ocurre entre los 0 y los 30 primeros segundos tras la bipedestación; estabilizada, entre los primeros 30 segundos y los 20 minutos; o prolongada, más allá de los 20 minutos<sup>2</sup>.

Este mecanismo fisiológico puede estar interferido por la presencia de placas de ateroma, por niveles altos de la PA de manera mantenida o por la acción de diversos tóxicos que actúan sobre el endotelio, llevando a una hipertensión arterial sostenida, favoreciéndose así una respuesta anormal de la PA con el ortostatismo<sup>6</sup>. La alteración barorreceptora puede ocurrir también en los individuos de mayor edad puesto que pueden estar alterados los mecanismos compensatorios que ocurren con la bipedestación<sup>2,5,7</sup>. Se piensa que así es como se origina la caída excesiva de la PA con el ortostatismo, fenómeno conocido como HO.

La HO, incluso en los sujetos sin hipertensión arterial de base<sup>8</sup>, se asocia con una mayor velocidad de la onda de pulso<sup>7,8</sup>. La asociación es mayor cuando la velocidad de la onda de pulso es mayor<sup>7</sup>. Esta es un marcador de rigidez arterial y puede explicar también, en parte, el mecanismo fisiopatológico presente en la HO. La rigidez arterial se asocia inversamente con la sensibilidad barorreceptora<sup>9,10</sup> y puede que en estos sujetos no se pongan en marcha los mecanismos de la regulación de la PA ante el cambio postural, ya que la actividad del sistema barorreceptor está disminuida por la rigidez arterial, y se favorezca así la caída de la PA tras el ortostatismo.

## **Introducción**

---

### *1.1.2.-Historia*

Uno de los primeros autores en estudiar la HO fue Piorry<sup>11</sup>, pero después, a lo largo de la historia, esta alteración ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones. En 1895, Hill afirma que los mecanismos compensatorios de la circulación sanguínea cuando una persona se pone en pie pueden verse alterados por cualquier patología que debilite el mecanismo vasomotor esplácnico<sup>12</sup>. En 1915, se exploran los cambios en la frecuencia cardíaca y en la PA tras adoptar la bipedestación, en el contexto de valorar la habilidad del sistema circulatorio frente a la fuerza gravitatoria<sup>13</sup>. Tres años más tarde, Sewall observa que en aquellos sujetos en los que hay un exceso de acumulación sanguínea en las extremidades inferiores y en la circulación esplácnica existe peor tolerancia al ortostatismo<sup>14</sup>. Por la misma época, se idea una prueba para valorar el estado físico del aparato cardiovascular de aviadores militares y así conocer aspectos como la fatiga, la inestabilidad o el estancamiento vasomotor<sup>15</sup>.

### *1.1.3.-Definición*

A lo largo del tiempo se encuentran muchas definiciones de la HO. Por ello, en 1996, se llega a un consenso en cuanto a qué definición es la que se debe utilizar. Se acuerda que se denomina HO a la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) en al menos 20 milímetros de mercurio (mmHg), o a la disminución de la presión arterial diastólica (PAD) en al menos 10 mmHg, a lo largo de los 3 primeros minutos en bipedestación. También se acepta como alternativa el uso de la mesa basculante con un ángulo de al menos 60 grados de inclinación<sup>16</sup>. A pesar de la definición adoptada por consenso algún autor considera un tiempo superior en bipedestación<sup>17</sup> y otros consideran la presencia de la HO con niveles de la PAS < 90 mmHg tras el cambio postural<sup>18</sup>.



Para valorar la HO se han de tener en cuenta factores que pueden influir en su incidencia como son: la ingesta de comida, la hora del día, el estado de hidratación, la temperatura ambiente, la presencia de hipertensión, la posición decúbito reciente, la postura, la medicación, el sexo o la edad<sup>16</sup>. Además tiene unos síntomas característicos<sup>16</sup> que pueden incluso manifestarse como dolor torácico o claudicación<sup>19</sup>. En los sujetos con demencia hay que tener en cuenta que la clínica no se manifiesta de la manera clásica<sup>20</sup>.

Se afirma que en los sujetos con hipertensión supina una reducción de la PAS de 30 mmHg o más tras el ortostatismo es un criterio más apropiado para definir la HO, ya que la magnitud de la caída de la PAS depende de la PA basal<sup>21</sup>.

La HO se considera como temprana, cuando existe durante los primeros 15 segundos en bipedestación un descenso en la PAS de 40 mmHg o más y/o en la PAD de 20 mmHg o más; o tardía, cuando la HO se diagnostica más allá de los primeros tres minutos tras el ortostatismo<sup>21</sup>.

Muchas veces se puede sospechar de la presencia de la HO por la clínica que presenta el sujeto, pero con la medición de la PA tras la bipedestación no se objetiva la variación diagnóstica en la misma. Se propone realizar el test de la mesa inclinada con monitorización de la PA en estos individuos<sup>22</sup>. Hay que tener en cuenta que la respuesta, tanto temprana como tardía, difiere según se valore con el test de la mesa basculante o con el cambio activo<sup>23</sup>.

Debido a que no existe un procedimiento estandarizado para diagnosticar la HO, se sugiere un método que puede ser una herramienta útil para así establecer un protocolo a la hora de realizar las mediciones y conocer si existe un descenso excesivo de la PA con el cambio postural<sup>24</sup>.

## **Introducción**

---

### *1.1.4.-Genética*

En el cromosoma 18q se encuentra un gen que puede influir en el diagnóstico de la HO familiar<sup>25</sup>. En este cromosoma también existen genes que afectan sobre todo a la regulación de la PAS nada más ponerse en pie<sup>26</sup>. La influencia genética para las variaciones de la PAD con el ortostatismo se halla en el cromosoma 6p<sup>26</sup>.

En alguna investigación se afirma que existe asociación genética con la HO, tanto para presentar un mayor como un menor riesgo de padecerla, aunque los propios autores afirman que es débil<sup>27</sup>. En otros estudios no se llega a la misma conclusión<sup>28</sup>. Existe predisposición genética, relacionada con los receptores  $\beta$  adrenérgicos, que multiplica el riesgo de presentar HO casi por tres en las mujeres hipertensas<sup>29</sup>. En los sujetos hipertensos también se observa que una mutación en los canales de sodio protege de la HO ya que se aumenta la reabsorción del mismo ante el cambio postural<sup>30</sup>.

La hipertensión arterial está en parte determinada por factores genéticos y en parte por factores ambientales<sup>31</sup>. Puede que ocurra lo mismo con la HO. Se necesitan futuras investigaciones que estudien si existe, o no existe, algún componente genético en el desarrollo de la HO tanto en los individuos hipertensos como en los sujetos sin hipertensión arterial de base.

### *1.1.5.-Diagnóstico*

En muchos países Europeos no se puede tomar la PA con un esfigmomanómetro de mercurio y en su lugar se utilizan aparatos semiautomáticos. Estos dispositivos semiautomáticos han de estar validados según protocolos estandarizados así como también han de calibrarse y se ha de revisar su precisión periódicamente<sup>32</sup>. Ambos métodos se consideran igualmente válidos para realizar la medición de la PA<sup>32,33</sup>.

Tabla 1. Características de los estudios que valoran la HO en población general.

	N	Población	Definición	PA inicial	PA tras ortostatismo	Prevalencia HO	Edad media
<b>Hartog et al, 2015<sup>51</sup></b>	290	-Residencia ancianos -Países Bajos -29,0 % varones	Consenso	-Supina -5 min reposo -Media de dos tomas	-Al min y a los 3 min -Cualquiera de las tomas	36,6 %	80,9 años
<b>Frewen et al, 2014<sup>47</sup></b>	5936	-Comunidad -No institucion- lizados -Irlanda -46,0 % varones	Consenso	-Sentada -30 min reposo -Media de dos tomas	-Tras 1 min -Única toma	6,1 %	63,0 años -Sujetos ≥ 50 años
<b>Valbusa et al, 2012<sup>48</sup></b>	994	-Residencia ancianos -Francesa e Italiana -33,0 % varones	Consenso	-Sentada -10 min reposo -Media de tres tomas	-Al min y a los 3 min -Cualquiera de las tomas	18,0 %	88,0 años -Sujetos ≥ 80 años
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	33346	-Comunidad -Suiza -67,3 % varones	Consenso y PAS en pie < 90 mmHg	-Supina -10 min reposo -Única toma	-Tras 1 min -Única toma	6,2 %	45,7 años -Rango: 26-61 años
<b>Vara-González et al, 2008<sup>53</sup></b>	1197	-Comunidad -Española -46,0 % varones	Consenso	-Sentada -5 min reposo -Media de dos tomas	-Al min y a los 3 min -Cualquiera de las tomas	7,4 %	49,0 años -Rango: 18-100 años
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	5064	-Comunidad -Países Bajos -38,4 % varones	Consenso	-Supina -5 min reposo -Media de dos tomas	-Al min, a los 2 min y a los 3 min -Cualquiera de las tomas	17,8 %	68,1 años -Sujetos ≥ 55 años
<b>Rose et al, 2006<sup>56</sup></b>	13152	-Comunidad -EEUU -45,0 % varones	Consenso	-Supina -20 min reposo -Media de cada 30 segundos durante 2 min	-Media de cada 30 segundos durante 2 min -Se excluyó la primera toma	5,1 %	54,0 años -Rango: 45-64 años
<b>Poon et al, 2005<sup>49</sup></b>	342	-Residencia ancianos -EEUU -96,0 % varones	Consenso	-Sentada	-Tras 3 min -Única toma	55,0 %	82,0 años -Sujetos ≥ 75 años
<b>Weiss et al, 2002<sup>36</sup></b>	502	-Residencia ancianos -Israelí -48,0 % varones	Consenso	-Supina -5 min reposo -Media de dos tomas	-Tras 2 min -Media de dos tomas separadas 1 min	-una vez HO: 67,9 % -dos veces HO: 34,8 %	81,6 años -Sujetos ≥ 60 años
<b>Rutan et al, 1992<sup>55</sup></b>	4931	-Comunidad -No institucion- lizados -EEUU -43,5 % varones	Consenso	-Supina -20 min reposo -Única toma	-Tras 3 min -Única toma	16,2 %	73,6 años -Sujetos ≥ 65 años

HO: hipotensión ortostática. Min: minutos. PA: presión arterial. PAS: presión arterial sistólica.

## Introducción

Tabla 2. Características de los estudios que valoran la HO en población hipertensa.

	N	Población	Definición	PA inicial	PA tras ortostatismo	Prevalencia HO	Edad media
<b>Voichanski et al, 2012<sup>39</sup></b>	185	-Centro de hipertensión -Israelí -61,6 % varones	Consenso	-Supina -5 min reposo -Media de dos tomas	-Tras 3 min -Media de dos tomas separadas 1 min	10,3 %	58,0 años
<b>Fan X et al, 2010<sup>54</sup></b>	4711	-Comunidad -China -34,0 % varones	Consenso	-Supina -15 min reposo -Media de tres tomas	-A los 30 segundos y a los 2 min -Cualquiera de las tomas	23,8 %	-Rango: 40-75 años
<b>Vara-González et al, 2001<sup>17</sup></b>	295	-Comunidad -Española -37,3 % varones	Consenso	-Sentada -5 min reposo -Media de dos tomas	-Al min y a los 5 min -Cualquiera de las tomas	14,6 %	73,8 años -Sujetos ≥ 65 años

HO: hipertensión ortostática. Min: minutos. PA: presión arterial.

En las guías se recomienda tomar la PA en pie en la consulta a las personas ancianas para el control y el diagnóstico de la hipertensión arterial, ya que se pretende valorar así la presencia de la alteración conocida como HO<sup>32,34</sup>. Algún autor recomienda seguir un protocolo en la realización de esta medición, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de manera anual, en los individuos hipertensos de más de 65 años y en los sujetos diabéticos<sup>24</sup>. El diagnóstico debe basarse en dos o más mediciones<sup>35,36</sup> tomadas en diferentes días, aunque es preferible medirla en una única ocasión antes que no valorarla<sup>5</sup>. La medición por la mañana es la más sensible para detectar la HO<sup>5</sup>, ya que estos sujetos tienen más probabilidad de presentar otro episodio de HO durante el día<sup>37</sup>. Se ha de tener en cuenta que en los individuos con hipertensión arterial supina se ha de considerar una definición más restrictiva para su diagnóstico<sup>21</sup>. Una vez diagnosticada, se recomienda la realización de una monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) para saber cómo está controlada la PA a lo largo del día, sobre todo en los pacientes con hipertensión arterial supina<sup>38-40</sup>.

Se han de considerar por la mañana caídas en los niveles de la PAS superiores a 10 mmHg, o de más de 5 mmHg para la PAD, puesto que predicen el desarrollo de la HO a lo largo del día. Si no se tienen en cuenta se puede infravalorar su diagnóstico<sup>37</sup>.

A pesar de que la HO se puede valorar tanto con el cambio activo como con el test de la mesa basculante<sup>16</sup>, en la mayoría de los estudios lo valoran con el cambio activo independientemente de si la población es o no es hipertensa (tabla 1 y tabla 2).

Se recomienda que, para la valoración de la HO temprana, la medición de la PA ha de realizarse con un aparato automático en cortos intervalos de tiempo o con la monitorización de la medición del latido a latido en el dedo<sup>41</sup>. Se describe una técnica con el aparato automático que se puede equiparar a esta medición en la que se monitoriza cada latido<sup>42</sup>. También se recomienda, para valorar esta característica, realizar la medición de la PA con el cambio postural de manera activa, no con el test de la mesa basculante. Se afirma que la caída temprana de la PA que ocurre con el cambio postural de manera activa no ocurre con el test de la mesa basculante<sup>43</sup>. La HO tardía es mejor valorarla con el test de la mesa basculante ya que el sujeto ha de estar en bipedestación un tiempo prolongado<sup>44</sup>. Este tiempo se ha de adecuar a la edad del paciente puesto que los sujetos más jóvenes tienen con más frecuencia HO tardía<sup>44-46</sup>.

En las diferentes investigaciones donde se estudia la HO la técnica de la medición de la PA difiere mucho de unas a otras. Se valora la PA basal tanto en sedestación<sup>47-49</sup> como en decúbito<sup>50-52</sup>. Varía también en los distintos estudios tanto el número de veces en las que se toma la PA basal<sup>48,50,53</sup> como el tiempo de reposo previo a la misma<sup>48,54,55</sup>. El tiempo de medición en bipedestación también difiere de unas investigaciones a otras<sup>17,48</sup>. Se llevan a cabo estudios con la media de varias tomas de la PA tras el cambio postural<sup>36,39,56,57</sup>, mientras que en otros solo se considera una única

## Introducción

---

medición en bipedestación<sup>48,50</sup> (tabla 1 y tabla 2). Se necesita una estandarización de la medición de la PA para diagnosticar la HO y poder así comparar los diferentes estudios.

Se sugiere una clasificación para los sujetos que presentan HO en función de la frecuencia de presentación, de la presencia de factores favorecedores, de la existencia de síntomas, si es de inicio precoz o tardío, si es permanente o si se debe a la alteración del valor de la PAS o de la PAD<sup>17</sup>.

### *1.1.6.-Etiopatogenia*

Se propone una clasificación de las distintas causas que pueden dar lugar a la presencia de la HO. Estas se dividen en<sup>19</sup>:

- Causas neurológicas primarias:
  - Crónicas:
    - El fallo autonómico puro.
    - El Síndrome de Shy-Drager:
      - Con características parkinsonianas.
      - Con características cerebelosas y piramidales.
      - Con atrofia multisistema.
  - Disautonomías agudas o subagudas.
- Causas neurológicas secundarias.
- Causas centrales:
  - Tumores cerebrales, especialmente del tercer ventrículo o de la fosa posterior.
  - Esclerosis múltiple.
  - Siringobulbia.

- Asociado con la edad.
- Causas espinales:
  - Mielitis espinal transversa.
  - Mielitis transversa.
  - Siringomielia.
  - Tumores espinales.
- Causas periféricas:
  - Aferente:
    - Síndrome de Guillain-Barré.
    - Tabes dorsal.
    - Síndrome de Holmes-Adie.
  - Eferente:
    - Diabetes.
    - Amiloidosis.
    - Operaciones (como la esplenectomía).
    - Déficit de dopamina  $\beta$  hidroxilasa.
  - Aferente/Eferente:
    - Disautonomía familiar (Síndrome de Riley-Day).
- Miscelánea:
  - Enfermedades autoinmunes y del colágeno.
  - Insuficiencia renal.
  - Cáncer.
  - Virus de la inmunodeficiencia humana.
- Fármacos.
- Síncope neuromediado:

## Introducción

---

- Síncope vasovagal.
- Hipersensibilidad carotídea.
- Síncope miccional.
- Neuralgia glossofaríngea y síncope.

Más recientemente se describe una nueva clasificación en función del daño autonómico y si afecta al cerebro, al cordón medular o si existe neuropatía autonómica<sup>58</sup>.

Estas patologías descritas pueden incrementar la prevalencia de la HO por lo que algunos autores recomiendan su exclusión a la hora de estudiarla<sup>49,59</sup>. En la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, casi uno de cada dos sujetos presenta HO<sup>60</sup> y la HO se asocia con esta patología<sup>61</sup>. Además, la duración de la enfermedad se relaciona con la presencia de la HO sintomática<sup>62</sup>, aunque es un hecho controvertido<sup>60</sup>.

En otros estudios, en cambio, se incluyen a todos estos sujetos pudiendo verse incrementada la prevalencia de la HO<sup>37,48,55</sup>. Se afirma que hay que valorar la función autonómica mediante la maniobra de Valsalva para poder averiguar si la HO es o no es neurogénica<sup>5</sup>.

### *1.1.7.-Prevalencia*

La variabilidad en la prevalencia de la HO en los diversos estudios poblacionales depende de diferentes características como pueden ser: la definición tomada, las características de la población estudiada, si esta está o no institucionalizada, la toma de medicación, la ingesta de alimentos previos a la toma de la PA, cómo se realiza la medida de la PA y la composición de la población.

La variación de la PA con el ortostatismo depende del tiempo de reposo que precede al cambio ortostático<sup>63</sup>. Existe gran variabilidad en los estudios realizados



puesto que se encuentran mediciones de la PA desde los 5 minutos<sup>36</sup> hasta los 20 minutos tras el reposo<sup>56</sup>. Este hecho influye en la disparidad de prevalencias de la HO encontradas en las diferentes investigaciones (tabla 1 y tabla 2).

El tiempo de medición posterior al cambio ortostático también influye en la prevalencia. Se observa que la prevalencia de la HO es mayor cuanto menor es el tiempo en el que se valora la PA tras el cambio postural<sup>46,64</sup>, tanto para la hipotensión ortostática sistólica (HOS)<sup>65</sup> como para la hipotensión ortostática diastólica (HOD)<sup>66,67</sup>. También influye si se realiza la media de varias tomas en bipedestación, puesto que si se realizan la prevalencia es menor<sup>68</sup>, o si se considera en la definición que el sujeto de estudio tiene que tener una disminución de la PA hasta los valores diagnósticos de la HO en dos ocasiones en bipedestación, al minuto y a los tres minutos<sup>66</sup>. En las diferentes investigaciones estas características difieren mucho de unas a otras (tabla 1 y tabla 2).

Se valora la PA basal tanto en sedestación<sup>17,47-49,53</sup> como en decúbito<sup>36,39,50,52,54-56</sup> (tabla 1 y tabla 2). Esta medición de la PA basal también influye en la prevalencia<sup>69</sup>. Se sabe que el valor de la PA es mayor cuando el paciente está tumbado respecto a cuando está sentado<sup>70</sup>. La posición del brazo, tanto en bipedestación como en sedestación o en decúbito, también interfiere en la prevalencia de la HO<sup>71</sup>. Una posición incorrecta puede llevar a una sobreestimación de los valores de la PA enmascarando la presencia de la HO<sup>72,73</sup>.

La prevalencia de la HO varía desde un 5,1 %<sup>56</sup> hasta un 67,9 %<sup>36</sup> (tabla 1). Esta aumenta si se consideran aquellos sujetos que, a pesar de no descender la PA a los niveles definidos, muestran clínica de la HO con el ortostatismo<sup>55</sup>. Se afirma que la HO se asocia con la presencia de síntomas en bipedestación<sup>64</sup>, sobre todo en la población

## Introducción

---

hipertensa<sup>17</sup>. También se ve modificada la prevalencia si se realiza el diagnóstico con una única valoración o se consideran varias mediciones a la hora de diagnosticarla<sup>36,74</sup>.

El estado funcional del sujeto también influye. Se encuentra una prevalencia menor si el individuo tiene una buena calidad de vida<sup>48</sup>. Se observa una prevalencia mayor si la población se considera débil o con múltiples problemas médicos<sup>49,51</sup>, incluso se puede utilizar la HO como un marcador de la fragilidad<sup>75</sup>. Influye si se toman alimentos antes de realizar las mediciones de la PA<sup>76</sup> puesto que tras su ingesta existe hipotensión, sobre todo en los sujetos ancianos<sup>34</sup> y con fallo autonómico<sup>19</sup>, y puede verse aumentada la prevalencia. Se observa que en una misma población la HO posprandial es más prevalente que la HO en ayunas<sup>76</sup>. Es importante registrar factores que modifican los valores de la PA con el ortostatismo como son: la anemia, los procesos digestivos o la insuficiencia cardíaca<sup>17,19</sup>, debido a que en la mayoría de las investigaciones no se consideran.

En los estudios donde la edad media es menor, la prevalencia de la HO también es menor (tabla 1 y tabla 2). En una misma población también se constata que la HO es más frecuente en los sujetos mayores que en los más jóvenes<sup>47,77</sup>.

Se dispone de un estudio reciente donde se afirma que la prevalencia de la HO disminuye en los sujetos ancianos haciendo una valoración geriátrica integral y se recomienda su realización de manera anual<sup>78</sup>.

La reproducibilidad a la hora de estudiar la HO es baja, bien sea cuando se estudia en el mismo día<sup>36</sup> o en la misma semana<sup>79</sup>. Igual ocurre con la persistencia cuando se estudia en un periodo más prolongado de tiempo como pueden ser años<sup>80</sup>. Esta baja reproducibilidad se corrobora en los diferentes estudios puesto que estos son

distintos en cuanto a la edad, a la fragilidad de los sujetos o al tratamiento con fármacos antihipertensivos, pero las conclusiones son las mismas.

Se puede afirmar que hay que valorar por lo menos en dos ocasiones la presencia de la HO para confirmar su diagnóstico. Los sujetos que son diagnosticados de la HO en dos momentos tienen más mortalidad respecto a los que solo se diagnostican en una ocasión<sup>80</sup>, por lo que además puede ser un factor pronóstico.

Algunos autores encuentran más prevalente la HOS<sup>65</sup>, siendo esta además predictora de los eventos cardiovasculares<sup>50,67</sup>, mientras otros muestran más prevalencia de la HOD<sup>36,49</sup>, sobre todo en los varones<sup>55</sup>. Se piensa que existen mecanismos fisiopatológicos distintos para la HOS y la HOD por lo que deben valorarse de manera independiente.

### *1.1.8.-Presión arterial e hipotensión ortostática*

Se afirma que la hipertensión arterial se asocia de manera independiente con la HO<sup>81</sup> por lo que es necesario realizar un buen control de la PA en los sujetos hipertensos<sup>32</sup>. Este control de la PA influye en la prevalencia de la HO ya que puede disminuirla<sup>48,59</sup>.

Existe asociación entre la presencia de la HO y la hipertensión arterial independientemente de si la población es más joven<sup>50</sup> o más adulta<sup>81,57</sup>.

La asociación de la hipertensión arterial con la HO puede deberse a que la actividad de los barorreceptores está interferida por la existencia de unos niveles altos de la PA de manera mantenida, favoreciendo la patología ortostática<sup>6</sup> en los sujetos hipertensos. Otra posible explicación puede ser que la HO es un marcador de riesgo de la hipertensión arterial. Rose et al, observan que en un periodo de seguimiento de 6 años

## Introducción

---

los sujetos que presentan HO de base, pero que no tienen hipertensión arterial, incrementan por dos la incidencia de hipertensión arterial sistólica aislada (HSA) y de la hipertensión arterial aunque este riesgo desaparece tras el ajuste completo del modelo. También se demuestra que ambas patologías se desarrollan en los sujetos con HO que presentan un menor nivel basal de la PAS. Los autores afirman que la HO puede reflejar una disfunción fisiológica subyacente que precede a la hipertensión arterial<sup>82</sup>. Con estas dos conclusiones en sentidos opuestos no se sabe si la HO es causa o es efecto de la hipertensión arterial.

Los individuos que presentan HO tienen un valor basal, tanto de la PAS como de la PAD, superior respecto a los sujetos que presentan una respuesta normotensiva al ortostatismo, independientemente de si es una población más anciana<sup>61</sup> o más joven<sup>50</sup>. Tampoco depende de si la población procede de una clínica de ancianos<sup>57</sup> o de la comunidad<sup>61</sup>.

La prevalencia de la HO es mayor cuanto peor es el control de la PA, independientemente del tiempo considerado para su valoración<sup>83</sup>.

En la población anciana la hipertensión arterial sistólica es más frecuente<sup>34</sup>. La edad puede explicar esta asociación entre la HO y la elevación de la PAS en estos sujetos. No ocurre lo mismo con la PAD, ya que esta parece que disminuye con la edad<sup>84</sup>.

Es fundamental controlar la PA en la población, no solo por el consecuente desarrollo de enfermedades cardiovasculares, sino porque un mal control tensional puede aumentar la prevalencia de la HO y así verse incrementada la frecuencia de las caídas en estos sujetos. Los pacientes mal controlados con HOS al minuto presentan un riesgo mayor de las mismas respecto a los controlados<sup>85</sup>. También se asocia con

síncope posturales nada más ponerse en pie<sup>86</sup>. La presencia de la HO puede empeorar la calidad de vida y aumentar la morbimortalidad<sup>50</sup>.

A la hora de realizar una MAPA los cambios en la PAS y en la PAD con el ortostatismo activo se correlacionan negativamente con los cambios nocturnos de la PA en la población hipertensa. Los sujetos con HO pueden tener una mayor prevalencia tanto del patrón no dipper como del patrón riser<sup>39</sup>. Kario et al, estudian la HOS con el test de la mesa basculante (también en población hipertensa pero de más edad) y llegan a la misma conclusión: la HOS se asocia con el patrón riser<sup>87</sup>. En población de más de 60 años atendida en un centro de atención primaria también se encuentra asociación<sup>67</sup>. Se piensa que la asociación encontrada puede deberse a que la reducción de la PA con el ortostatismo durante el periodo de actividad suprime los niveles de la PA durante el día en la MAPA<sup>87</sup>, o a que exista un peor control de los valores basales de la PA porque estos sujetos con patrón no dipper tienen una mayor tendencia en presentar una placa carotídea ( $p=0,053$ )<sup>88</sup> y esto puede afectar a la función de los barorreceptores.

Los sujetos con HO tienen también un mayor valor basal de la frecuencia cardíaca<sup>50,56</sup>.

### *1.1.9.-Factores predisponentes*

Parece ser que no existen diferencias en la respuesta al ortostatismo entre las distintas razas<sup>89</sup>, a pesar de que se afirma que la HO se asocia con la raza negra<sup>56</sup>.

En un estudio poblacional realizado en Taiwán, donde se incluyeron a sujetos de 20 años o más, se observa que la prevalencia de la HO aumenta de manera significativa con la edad<sup>81</sup>. Los sujetos ancianos pueden tener fallos en los mecanismos compensatorios que se producen en el cuerpo humano al adoptar la bipedestación. La

## Introducción

---

frecuencia cardiaca en esos sujetos no se eleva lo suficiente para mantener la PA con el ortostatismo<sup>90</sup> y se produce la alteración conocida como HO<sup>2,5,6</sup>. La asociación de la HO con la edad es contradictoria puesto que en algunos estudios sí se encuentra asociación<sup>47,50,55,56,61</sup> mientras que en otros no<sup>48,57,75</sup>. Este hecho puede deberse a las características de la muestra seleccionada o puede depender de variables a la hora de realizar la toma de la PA. También puede influir el porcentaje de sujetos hipertensos en los estudios así como si estos siguen tratamiento o no.

En el estudio Rotterdam<sup>52</sup>, en el MPP (The Malmö Preventive Project)<sup>50</sup> y en el TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing)<sup>47</sup> se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la HO y el sexo femenino, este hecho puede estar justificado porque la respuesta al ortostatismo es menor en las mujeres<sup>91-93</sup>. En cambio, en otras investigaciones, ser mujer se asocia con una menor prevalencia de la HO<sup>48</sup> y también se documenta que no existen diferencias relevantes entre los dos sexos<sup>55,66</sup>. Algunos autores encuentran que la caída de la PA al ponerse en pie es mayor en los varones<sup>36</sup>, sobre todo la de la PAD<sup>55,94</sup>, en cambio las mujeres pueden tener con más frecuencia HO sintomática<sup>55</sup>, sobre todo las de menos de 40 años<sup>81</sup>. Estas diferencias se pueden justificar por la heterogeneidad de las poblaciones de los diferentes estudios. Se piensa que es necesario saber si las mujeres incluidas presentan amenorrea o no puesto que influye en la respuesta simpática<sup>95</sup>.

La HO se asocia con el riesgo de las caídas<sup>55,96</sup>. En las mujeres de más de 65 años se ha relacionado con una peor memoria y con una peor función cognitiva<sup>47</sup>. Se afirma que los sujetos que presentan HO tienen un riesgo mayor de presentar demencia en 6 años de seguimiento, siendo el riesgo mayor para la HOS. También se encuentra asociación entre la intolerancia ortostática y el deterioro cognitivo<sup>97</sup>.

Respecto al tabaquismo también existe controversia. Hay estudios que sí encuentran asociación entre ser fumador activo y padecer HO<sup>50,52,56</sup>, mientras que en otros no se encuentra relación (ni con el tabaquismo presente ni pasado)<sup>55,67,98</sup>. En cambio, el consumo de alcohol parece proteger de la HO<sup>56</sup>.

En los individuos obesos se afirma que el aumento en los niveles de la leptina tiene un papel fisiopatológico en la hipertensión arterial<sup>99</sup>, por la activación que puede inducir su elevación crónica en el sistema nervioso simpático<sup>100</sup>. Estos sujetos tienen una mayor frecuencia cardíaca basal y una peor tolerancia al ortostatismo<sup>101</sup>. Cuando estos individuos obesos pierden peso mejora la actividad simpática<sup>102,103</sup> por lo que se puede pensar que la HO, donde está alterada la regulación del sistema nervioso simpático, se asocia con la obesidad, como se ha demostrado<sup>52</sup>. Paradójicamente, y en contra de la afirmación realizada con anterioridad, también se observa asociación con menos peso<sup>50,55</sup> y con un menor perímetro abdominal<sup>55</sup>. En otras investigaciones no se encuentra asociación<sup>48,67</sup>. Estos resultados contradictorios se pueden explicar por la diferencia en las poblaciones seleccionadas o a que puede que existan otros mecanismos que desconocemos que justifiquen estos hallazgos.

Las personas con diabetes y con un peor control de la PA basal pueden desarrollar neuropatía<sup>104</sup>. Se puede pensar que existe más prevalencia de la HO en estos individuos puesto que los mecanismos de regulación que se ponen en marcha con el ortostatismo están afectados por la presencia de la misma<sup>19</sup>. Se demuestra asociación entre la HO y la diabetes<sup>50,52,56,61,105</sup>, sobre todo con la caída de la PAS con el ortostatismo<sup>106</sup>. Hasta se llega a afirmar que la diabetes es un factor de riesgo independiente asociado a la HO<sup>81</sup>. La prevalencia de la HO en la población diabética puede afectar al 30 % de los sujetos<sup>107</sup>. Sin embargo, otros estudios afirman que no existe asociación<sup>48,55,67</sup>.

## Introducción

---

La edad media de la población parece que no influye en la asociación entre la HO y la diabetes ya que difiere de unas investigaciones a otras. Los resultados pueden deberse al tipo de diabetes puesto que los estudios no diferencian entre la de tipo 1 y la de tipo 2. Otras razones pueden ser: que no se realizan controles de la glucemia, no se pregunta sobre el tiempo de evolución de la diabetes y tampoco se investiga si existe o no neuropatía previa. La HO en los sujetos diabéticos se asocia con la neuropatía, la retinopatía y la proteinuria<sup>108</sup>. Estas características pueden interferir en la asociación. También puede depender de la presencia de otros factores de riesgo concomitantes que contribuyen a la respuesta postural. Incluso puede depender del tipo de tratamiento que recibe el paciente. En la población del estudio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study)<sup>94</sup> se observa que los individuos diabéticos que están en tratamiento farmacológico tienen más prevalencia de la HO respecto a los diabéticos sin medicación. También se afirma que la disminución de la PAS y de la PAD durante el ortostatismo en los sujetos diabéticos es más frecuente entre aquellos que siguen tratamiento con insulina<sup>109</sup>.

Se afirma que los sujetos con HO y diabetes tienen unos niveles de adiponectina más elevados<sup>110</sup> y este hecho influye en su pronóstico<sup>111</sup>.

Respecto a la asociación con la dislipemia también existen controversias puesto que en algunas investigaciones no se encuentra asociación entre la HO y el valor del colesterol total<sup>47,52,61</sup>, ni tampoco con el diagnóstico de la dislipemia<sup>48</sup>, mientras en otras sí se encuentra asociación con el valor del colesterol total<sup>50</sup> y con el valor del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>56</sup>. El colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) parece proteger de la HO<sup>56</sup>. Las diferencias observadas pueden deberse a que la edad media poblacional es mayor en aquellos estudios donde no se encuentra asociación. Estos sujetos de más edad pueden tomar con mayor frecuencia



estatinas y estas mejoran la actividad barorreceptora<sup>112</sup>. La hipercolesterolemia se asocia con las lesiones carotídeas<sup>113</sup> y estas a su vez se asocian con la HO<sup>55</sup>. También existe asociación entre la HO y un bajo índice íntima media carotídeo<sup>56</sup>. Se piensa que los sujetos jóvenes con elevación del colesterol pueden tener aterosclerosis, con disminución del índice íntima media carotídeo, y por eso en estos sujetos, que todavía no están tratados ni estudiados, se encuentre asociación con la HO.

La HO es más prevalente en los sujetos con antecedente de infarto de miocardio<sup>55,61</sup>, también en población hipertensa<sup>54</sup>, aunque no se asocia con la presencia de clínica anginosa<sup>55</sup>. Otras investigaciones discrepan de estas afirmaciones<sup>47</sup>.

Rutan et al, encuentran asociación entre la HO y los accidentes isquémicos transitorios (AITs), pero no con los ictus. Estos autores afirman que los episodios de la HO asociados a los AITs con poca frecuencia evolucionan a ictus, y estos eventos pueden ser incluso marcadores de oclusión arterial, puesto que existe más prevalencia de la HO en aquellos individuos en los que existe arteriosclerosis carotídea por ecografía<sup>55</sup>. En otros estudios no se encuentra asociación con el antecedente de la enfermedad cerebrovascular, a pesar de que los sujetos con alteración de la PA con el ortostatismo tienen más incidencia de la misma<sup>114</sup>. Esta observación es independiente de si se valora el antecedente de ictus<sup>48,57,61</sup> o si se valoran conjuntamente los antecedentes de ictus y de AITs<sup>47,98</sup>.

El hecho de no encontrar asociación con la enfermedad cerebrovascular puede deberse a que en estos estudios no se valora la HO durante el primer minuto de bipedestación. Se afirma que la HO estudiada durante el primer minuto de bipedestación se asocia con una disminución del flujo cerebral en los sujetos con enfermedad cerebrovascular, no ocurre así en los individuos sin este antecedente<sup>115</sup>. Puede que al

## Introducción

---

valorar la PA con un tiempo mayor de bipedestación el flujo sanguíneo cerebral ya esté más regulado, exista una menor caída de la PA tras el cambio postural y no se observe asociación. Se afirma que la respuesta de la PA ante el ortostatismo se suele estabilizar en el primer minuto y que depende de la edad y del sexo<sup>77</sup>. También puede ser que la asociación entre la HO y la enfermedad cerebrovascular solo se encuentre en la población hipertensa<sup>54</sup>. Los sujetos con hipertensión arterial e HO tienen más prevalencia de múltiples infartos cerebrales<sup>87</sup>. Puede que por este motivo se encuentre asociación en estos sujetos. Además el patrón riser, que se asocia con la HO en los sujetos hipertensos<sup>87</sup>, es más frecuente en la población con enfermedad cerebrovascular<sup>116</sup>.

La función renal empeora con la edad, con la presencia de la diabetes y con la hipertensión arterial<sup>117</sup>. Se puede pensar que, como son patologías que se asocian con la HO, la HO se asocia con una peor función renal. Esta afirmación se demuestra en un grupo de individuos diabéticos<sup>110</sup> y en los sujetos del estudio MPP<sup>50</sup>. Además, la enfermedad renal es más incidente en los sujetos con HO<sup>118</sup>. Se piensa que esto es debido a la hipoperfusión sanguínea que se produce a nivel del riñón por el propio ortostatismo.

La HO se asocia con la hipertrofia ventricular izquierda valorada por ecografía<sup>119</sup>, pero no cuando se valora por electrocardiografía<sup>55</sup>. Se ve asociación sobre todo en las mujeres hipertensas, existiendo una curva en J<sup>54</sup>. Puede ser que los sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda tengan una peor función diastólica y barorreceptora<sup>120</sup>. No se encuentra asociación ni con la fibrilación auricular<sup>55,61</sup> ni con la presencia de arritmias<sup>47</sup>.

Se afirma que la elevación del péptido natriurético cerebral (BNP) N-terminal es una nueva causa de la HO de etiología desconocida<sup>121</sup>. En población hipertensa los sujetos con HO tienen un nivel basal del BNP más alto, aunque no de manera significativa, que los que tienen una respuesta normotensiva al ortostatismo<sup>122</sup>. La elevación del BNP se asocia con la insuficiencia cardíaca<sup>123</sup> y en los sujetos con insuficiencia cardíaca la HO se asocia sobre todo a la de etiología no isquémica<sup>124</sup>. Puede que la asociación tenga que ver con el nivel del BNP basal, aunque se necesitan estudios que valoren esta hipótesis. En investigaciones basadas en población de la comunidad no se encuentra asociación entre la HO y la insuficiencia cardíaca<sup>47,48,55,61</sup>.

Se constata asociación entre la HO y la enfermedad arterial periférica<sup>48,61</sup>, incluso en la población hipertensa<sup>54</sup>.

Los sujetos que han completado sus estudios de educación primaria tienen una mayor prevalencia de la HO<sup>47</sup>, aunque también se describe asociación con un menor nivel educacional<sup>55,56</sup>.

La respuesta ortostática se asocia con una peor calidad de sueño<sup>125</sup> y con el déficit de la vitamina D<sup>126,127</sup>. Se relaciona sobre todo esta última característica con la presencia de la HOD en las mujeres<sup>128</sup>.

### *1.1.10.-Asociación con fármacos*

Los tratamientos farmacológicos que pueden actuar en el sistema nervioso simpático pueden causar, o contribuir, a la HO<sup>19</sup>. Si un paciente hipertenso en tratamiento presenta HO no debe interrumpirse la toma de la medicación<sup>5</sup>.

Yatsuya et al, observan que la mitad de los sujetos que tienen HOS reciben tratamiento para la hipertensión arterial<sup>114</sup>. También se demuestra que la HO es más

## Introducción

---

prevalente en aquellos individuos que toman fármacos antihipertensivos<sup>47,50,52,61</sup>. Se puede pensar que los fármacos utilizados para descender los niveles de la PA pueden llevar a la HO. Según afirma Hajjar et al, el uso de los fármacos antihipertensivos en los sujetos hipertensos sin HO es seguro. En cambio, en los individuos que tienen HO antes o durante el tratamiento, hay que evitar la terapia antihipertensiva que se asocia con la HO<sup>129</sup>.

Parece que la HO no se asocia con el número de fármacos antihipertensivos<sup>48</sup>. En cuanto a la asociación con el número de fármacos en general existe controversia<sup>49,61</sup>, pero parece que la prevalencia de la HO es mayor cuantos más fármacos tome el paciente<sup>49</sup>. Si el consumo de la medicación es de manera regular sí se observa asociación<sup>66</sup>.

Se demuestra relación entre la HO y los fármacos alfabloqueantes, independientemente de si la población es hipertensa<sup>17,39</sup> o no<sup>36</sup>. Incluso estos fármacos predicen el riesgo de presentar HO<sup>130</sup>. Se ve más prevalencia de la HO en los sujetos que siguen tratamiento con diuréticos<sup>49</sup>, incluso estos fármacos predicen el riesgo de desarrollarla<sup>130</sup>. Se asocia sobre todo con la espirolactona<sup>131</sup>. Existe más vínculo entre los diuréticos y la HOD<sup>106</sup>. Este hecho puede deberse a que el uso de este tipo de fármacos conlleva una depleción del volumen, y se propone esta como una de las causas que da lugar a la HO<sup>19</sup>. Otros autores, sin embargo, no lo relacionan<sup>48,55,66</sup>. Además, existe asociación con los fármacos calcioantagonistas<sup>56,61</sup>, sobre todo con los no dihidropiridínicos<sup>130</sup>, al minuto de bipedestación<sup>17</sup> y con la HOD<sup>106</sup>. En otros estudios, por el contrario, parece que la utilización de estos fármacos tiene un efecto protector sobre la HO<sup>132</sup>.

La prevalencia de la HO en los sujetos que toman paroxetina es elevada<sup>49</sup>. Los fármacos antidepresivos predicen el riesgo de desarrollarla<sup>132</sup>. Se encuentra también asociación con la medicación antipsicótica<sup>47</sup>, sobre todo con la olanzapina<sup>49,133</sup>.

Hay que tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento farmacológico que los síntomas con el ortostatismo son más frecuentes en aquellos individuos que reciben tratamiento con fármacos hipnóticos o sedantes, mientras que en los individuos que toman antiepilépticos o antidepresivos es más frecuente el síncope<sup>132</sup>.

La influencia de otro tipo de medicación, como son los fármacos betabloqueantes, no está bien establecida. Hay estudios que los relacionan con la HO<sup>48,55,61</sup>, incluso se afirma que el uso de estos fármacos predice la HO<sup>130,132</sup>, mientras que en otros no se encuentra asociación<sup>66</sup>. Este hecho puede deberse a la elección del betabloqueante y su selectividad, ya que en los estudios no se diferencian los subtipos.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina protege de presentar la HO<sup>48,130,131</sup>. Los autores lo relacionan con la protección renal que proporcionan y por su efecto en reducir la PA, aunque existe controversia<sup>55,66</sup>. Son necesarias investigaciones en este sentido para poder sacar una clara conclusión.

En algún estudio los nitratos se asocian con la HO<sup>61</sup> mientras que en otros los sujetos que están en tratamiento con estos fármacos tienen menos prevalencia de la misma<sup>48</sup>.

Rutan et al, añaden que no existe asociación con los fármacos digitálicos, con la aspirina, con los hipolipemiantes o con los estrógenos. Sin embargo, sí se asocia con el uso de los hipoglucemiantes<sup>55</sup> y con la insulina<sup>109</sup>, con resultados contradictorios<sup>55</sup>. El uso de estatinas mejora la respuesta barorreceptora y puede que por eso no se encuentre

## **Introducción**

---

asociación con este tipo de fármacos<sup>112</sup>. En cuanto a la aspirina, se observa que este tratamiento se asocia con la prevalencia de la HO en una reciente investigación<sup>61</sup>. Se tiene que estudiar más sobre ella puesto que esta puede mejorar la actividad simpática basal<sup>134</sup> mejorando así la respuesta al ortostatismo.

También se relaciona la HO con los fármacos antiparkinsonianos. Los sujetos que siguen este tratamiento tienen más prevalencia de la misma<sup>61</sup>.

Se describen las combinaciones farmacológicas que presentan más riesgo de desarrollar HO. La combinación de los calcioantagonistas no dihidropiridínicos con un diurético es la que más incrementa el riesgo, multiplicándolo por 2,28<sup>130</sup>.

### *1.1.11.-Tratamiento*

El tratamiento de la HO debe tener como objetivo disminuir la incidencia y la severidad de los síntomas posturales, no restablecer la normotensión<sup>135</sup>.

Una vez diagnosticada la HO hay que valorar la medicación que está tomando el sujeto, ya que puede influir en la misma. También se han de tener en cuenta la presencia de comorbilidades, como son las causas que provocan hipovolemia<sup>5,136</sup>. Si hay una causa subyacente el tratamiento ha de ser curativo<sup>135</sup>.

El manejo inicial de estos pacientes es mediante medidas no farmacológicas<sup>5,135,136</sup>. Esta afirmación está avalada por una reciente revisión, aunque también los autores afirman que se tiene que investigar más sobre su recomendación<sup>137</sup>. El objetivo primario en el tratamiento de los pacientes con HO es mejorar el estado funcional aliviando la clínica, reduciendo el riesgo de las caídas y previniendo la lesión de órgano diana, sobre todo en aquellos individuos que presentan hipertensión arterial supina. Hay que educar al paciente ya que las medidas no farmacológicas son las más

eficaces. Se recomienda mantener una buena hidratación, realizar los cambios posturales por etapas, no realizar actividades que dificulten el retorno venoso, elevar la cabecera de la cama, prevenir la HO posprandial evitando comidas largas y copiosas así como el alcohol, y cruzar las piernas con el cambio postural activo<sup>136</sup>. Se afirma que cruzar las piernas incrementa la tolerancia al ortostatismo<sup>138</sup>. Elevar la ingesta de agua a 1,5-2 litros con bolus de 500 mililitros de agua, antes del ortostatismo, y aumentar la ingesta de sal también son medidas recomendables para mejorar la clínica<sup>5,136</sup>. El vendaje de las extremidades inferiores es beneficioso<sup>139,140</sup>, aunque los resultados son contradictorios<sup>141</sup>, incluso la compresión abdominal moderada antes del cambio postural puede aminorar la disminución de la PA con el ortostatismo<sup>142</sup>. Una terapia eficaz para mejorar la tolerancia al cambio postural es la electroacupuntura<sup>143</sup>. Realizar ejercicios con las extremidades inferiores en la posición supina antes de la bipedestación es recomendable. Así se disminuye la caída de la PAS con el ortostatismo<sup>144</sup>.

Se proponen algoritmos para manejar a estos sujetos<sup>5,135,136</sup>. La fludrocortisona (contraindicada en la insuficiencia cardiaca) y la midodrina son los fármacos de elección<sup>5,135,136</sup>. También se recomiendan la indometacina, la eritropoyetina, la desmopresina<sup>135</sup>, la piridostigmina o el octreótido<sup>136</sup>. Un fármaco que bloquea el transporte de la noradrenalina parece ser eficaz para el manejo terapéutico de estos pacientes<sup>145</sup>. Si falla el tratamiento en monoterapia se recomienda la terapia combinada<sup>136</sup>. En un reciente meta-análisis se afirma que las evidencias del beneficio del tratamiento farmacológico en los sujetos con HO son limitadas<sup>146</sup>.

Se observa menor frecuencia cardiaca en los individuos que toman fármacos betabloqueantes no selectivos respecto a los selectivos<sup>147</sup>. Existe asociación de la HO con la elevación de los latidos cardiacos en reposo<sup>50,56</sup>. Cabe pensar que los sujetos con menor frecuencia cardiaca en reposo tienen menor riesgo de desarrollar HO. La

## **Introducción**

---

prescripción de estos fármacos puede servir como tratamiento de la misma. Se debe investigar esta afirmación en futuras investigaciones.

Siempre hay que indagar sobre la etiología de la HO, si esta es neurogénica o no neurogénica, ya que el objetivo terapéutico puede ser distinto aunque el manejo en cuanto al tratamiento es similar<sup>148</sup>.

### 1.2.-Hipertensión ortostática

El incremento de la PA con el ortostatismo es un fenómeno muy poco estudiado. Esta alteración se conoce como hipertensión ortostática (HTO). No se sabe con exactitud su mecanismo fisiopatológico ni su etiología. Tampoco se dispone de una definición que pueda servir de base para comparar los diferentes estudios, por lo que es una patología que se debe estudiar con más profundidad.

#### *1.2.1.-Fisiopatología*

Los mecanismos fisiopatológicos, tanto del incremento de la PA con el ortostatismo como los del descenso de la misma en bipedestación, pueden ser diferentes. Esta aserción no se puede pronunciar con absoluta certeza puesto que puede ser un mecanismo fisiopatológico común pero en direcciones opuestas. Inflar un manguito de presión en las extremidades inferiores en los sujetos con elevación de la PA con el ortostatismo reduce el incremento de la PA<sup>149</sup>, pero también se sabe que el vendaje de las extremidades inferiores en los individuos con HO disminuye la caída de la PA con el cambio postural<sup>139</sup>.

Uno de los métodos de los que se dispone para valorar la actividad simpática es la determinación de los niveles de la norepinefrina en sangre. Se afirma que la elevación



de la norepinefrina es mínima o ausente, tras el ortostatismo, en los sujetos con HO<sup>19</sup> y que su administración endovenosa elimina temporalmente este descenso de la PA con el cambio postural<sup>150</sup>. Se puede pensar que los sujetos que tienen el fenómeno contrario con la bipedestación, la HTO, tienen unos niveles elevados de la misma, con independencia de si la población es hipertensa puesto que estos sujetos pueden tener de base un aumento en los niveles de la norepinefrina<sup>151</sup>. Esta afirmación se demuestra en diferentes investigaciones<sup>87,149</sup>. Incluso se afirma que los sujetos con HTO tienen una eliminación urinaria de la noradrenalina mayor respecto a los que presentan una respuesta normotensiva al cambio postural<sup>152</sup>. Los niveles de la vasopresina también son superiores durante el ortostatismo en los sujetos hipertensos con HTO respecto a los que presentan una respuesta normotensiva<sup>87</sup>. Se cree que es por su actividad vasoconstrictora ya que aumenta las resistencias arteriales periféricas.

Se ha descrito que la HTO se puede originar por una respuesta exagerada ante un estímulo anormalmente grande, como es el acúmulo excesivo del volumen sanguíneo en las extremidades inferiores<sup>149</sup>, o incluso puede deberse a la presencia de hipersensibilidad en la activación simpática, bien sea a la  $\alpha$ -sensibilidad<sup>153,154</sup> o tanto a la  $\alpha$  como a la  $\beta$ -sensibilidad<sup>155</sup>. El mecanismo patológico también puede ocurrir por una respuesta barorreceptora disminuida<sup>156</sup>.

Con el ortostatismo se incrementa la actividad de la renina plasmática<sup>3</sup> y esta está asociada con la hipertensión arterial, ya que contribuye a la vasoconstricción periférica<sup>157</sup>. La elevación en la actividad de la renina plasmática puede ser una de las causas que contribuyen a la HTO<sup>149,158,159</sup> ya que, además, en los sujetos con HTO e hipertensión arterial se encuentra un aumento en las resistencias arteriales periféricas con el ortostatismo<sup>160</sup>.

## Introducción

---

Según todas las afirmaciones anteriores hacen falta más estudios para averiguar qué mecanismo fisiopatológico es el que contribuye a la HTO, o si es debido a una combinación de algunos de ellos. Parece que la activación del sistema simpático con el ortostatismo juega un papel importante en su desarrollo<sup>154</sup>.

### *1.2.2.-Definición y diagnóstico*

No se dispone de una definición consensuada a la hora de determinar el fenómeno de la HTO por lo que existen divergencias sobre la definición a utilizar.

La mayoría de los estudios valoran el cambio en la PAS<sup>61,87,122,161,162</sup> mientras que una minoría lo valoran en la PAD<sup>114,149,152,163</sup> (tabla 3 y tabla 4).

Unos autores definen la HTO como el incremento con el ortostatismo de la PAS  $\geq 10$  mmHg utilizando el test de la mesa basculante inclinada a  $70^\circ$  durante 15<sup>122</sup> o durante 20 minutos<sup>40</sup>. Otros, sin embargo, proponen un punto de corte mayor con un incremento de la PAS  $\geq 20$  mmHg utilizando el mismo procedimiento diagnóstico<sup>87</sup>. También se investiga con la bipedestación activa<sup>54,61,161</sup> utilizando el mismo punto de corte que en los estudios en donde se valora con el test de la mesa basculante<sup>87</sup>. Otros autores proponen la bipedestación activa pero definen la hipertensión ortostática sistólica (HTOS) como aquella en la que aumentan los valores de la PAS con el ortostatismo de  $< 140$  mmHg a  $\geq 140$  mmHg tras un minuto de bipedestación<sup>163</sup>. Más recientemente se emplea un punto de corte menor como es el incremento de la PAS  $\geq 5$  mmHg con el ortostatismo activo<sup>162,164</sup> (tabla 3 y tabla 4).

Tabla 3. Características de los estudios que valoran la HTO en población general.

	N	Población	Definición	PA inicial	PA tras ortostatismo	Prevalencia HTO	Edad media
<b>Veronese et al, 2015<sup>61</sup></b>	2786	-Comunidad e institucionalizada -Italiana -41,0 % varones	Aumento PAS $\geq$ 20 mmHg	-Supina -5 min reposo -Media de tres tomas	-Activo -Al min y a los 3 min -Media de las dos tomas	19,5 %	76,0 años -Rango: 65-103 años
<b>Yatsuya et al, 2011<sup>114</sup></b>	12817	-Comunidad -EEUU -45,0 % varones	Aumento PAS $\geq$ 20 mmHg Aumento PAD $\geq$ 10 mmHg	-Supina -20 min reposo -Media de dos a cinco tomas	-Activo -Cada 30 segundos durante 2 min aproximadamente -Media de la 2 <sup>a</sup> a la 5 <sup>a</sup> toma	2,4 % 9,2 %	54,1 años -Rango: 45-64 años
<b>Thomas et al, 2003<sup>162</sup></b>	2781	-Comunidad -EEUU -47,1 % varones	Aumento PAS $\geq$ 5 mmHg	-Sentada -5 min reposo -Media de dos tomas	-Activo -Durante primer min de bipedestación -Única toma	16,2 %	-Rango: 18-30 años
<b>Matsubayashi et al, 1997<sup>161</sup></b>	334	-Comunidad -Japón -45,5 % varones	Aumento PAS $\geq$ 20 mmHg	-Supina -5 min reposo -Media de dos tomas	-Activo -Al min y a los 2 min -Media de las dos tomas	8,7 %	80,0 años -Sujetos $\geq$ 75 años

HTO: hipertensión ortostática. Min: minutos. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

## Introducción

Tabla 4. Características de los estudios que valoran la HTO en población hipertensa.

	N	Población	Definición	PA inicial	PA tras ortostatismo	Prevalencia HTO	Edad media
<b>Barochiner et al, 2013</b> <sup>164</sup>	304	-Argentina -32,6 % varones	Aumento PAS $\geq$ 5 mmHg	-Sentado -5 min reposo -Media de dos tomas	-Activo -A los 2 min y a los 4 min -Media de las dos tomas	20,3 % en hipertensos controlados	66,7 años -Sujetos $\geq$ 18 años
<b>Fan et al, 2010</b> <sup>54</sup>	4711	-China -34,6 % varones	Aumento PAS $\geq$ 20 mmHg	-Supina -15 min reposo -Media de tres tomas	-Activo -A los 30 segundos y a los 2 min -Media de las dos tomas	16,3 %	-Rango: 40-75 años
<b>Eguchi et al, 2004</b> <sup>122</sup>	59	-Japón -25,4 % varones	Aumento PAS $\geq$ 10 mmHg	-Supina -10 min reposo -Media de cinco tomas	-Mesa basculante 70° 15 min -Media de ocho tomas separadas 1 min (del min 2 al min 9)	27,1 %	67,6 años -Rango: 48-86 años
<b>Kario et al, 2002</b> <sup>87</sup>	241	-Japón -43,2 % varones	Aumento PAS $\geq$ 20 mmHg	-Supina -10 min reposo -Media de cinco tomas	-Mesa basculante 70° 15 min -Media de cinco tomas separadas 1 min (del min 6 al min 10)	10,8 %	-Sujetos $\geq$ 60 años
<b>Yoshinari et al, 2001</b> <sup>163</sup>	405	-277 diabéticos -Japón -100 % varones	Aumento de la PAS de $<$ 140 a $\geq$ 140 mmHg o de la PAD de $<$ 90 a $\geq$ 90 mmHg	-Supina -3-5 min reposo -Media de dos tomas	-Activo -Al min dos veces -Media de las dos tomas	-12,8 % diabéticos normotensos -12,2 % diabéticos hipertensos	50,9 años
<b>Kario et al, 1998</b> <sup>40</sup>	110	-Japón -34,6 % varones	Aumento PAS $\geq$ 10 mmHg	-Supina -15 min reposo -Media de cinco tomas	-Mesa basculante 70° 20 min -Media de cinco tomas separadas 1 min (del min 6 al min 10)	-Dipper extremo: 72,0 % -Dipper: 11,0 % -No dipper: 9,0 %	-Sujetos $\geq$ 60 años
<b>Vriz et al, 1997</b> <sup>152</sup>	1029	-Hipertensión grado 1 -Italiana -72,3 % varones	Aumento PAD $>$ 11mmHg	-Supina -Media de seis tomas	-Activo -Tras 2 min -Media de seis tomas	9,2 %	-Rango: 18-45 años
<b>Streeten et al, 1985</b> <sup>149</sup>	1800	-EEUU	Aumento de la PAD de $\leq$ 90 mmHg a $>$ 90 mmHg	-Supina -10 min reposo	-Activo -10 min	10,1 %	ND

HTO: hipertensión ortostática. Min: minutos. ND: no disponible. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

Los anteriores autores solo utilizan para el diagnóstico de la HTO la variación en los valores de la PAS, no los de la PAD. Sin embargo, otros investigadores solo utilizan la medición de la PAD. Consideran que un sujeto presenta HTO cuando la PAD basal es  $\leq 90$  mmHg y tras el ortostatismo es  $> 90$  mmHg<sup>149</sup>, o cuando varía de  $< 90$  mmHg a  $\geq 90$  mmHg tras el cambio postural<sup>163</sup>. También se ha definido la hipertensión ortostática diastólica (HTOD) como el incremento en la PAD de 10 mmHg o más tras la bipedestación activa<sup>114</sup> (tabla 3 y tabla 4).

Ante tanta divergencia en los estudios realizados, Fessel et al, proponen definir la HTO como el incremento de la PAS  $\geq 20$  mmHg con el cambio postural, sin un punto de corte para la elevación de la PAD<sup>165</sup>. En una reciente revisión se afirma que también deben de ser incluidos los valores de esta a pesar de que no se investiga sobre el punto de corte diagnóstico<sup>154</sup>. También se afirma que para su diagnóstico se ha de tomar la PA en más de una ocasión<sup>154,165</sup>. Se puede utilizar tanto la incorporación activa, con la bipedestación, como la pasiva, con el test de la mesa basculante, y se recomienda valorar la PA tanto en posición sentada, como tumbada, como en pie<sup>165</sup>. Se tiene que realizar un protocolo diagnóstico en estos sujetos para detectar la HTO. Se recomienda que en un primer cribado ha de realizarse la medición de la PA con el cambio ortostático de manera activa. Si este es positivo se debe realizar el test en el domicilio, también con la bipedestación activa, puesto que la evaluación del cambio postural en el domicilio tiene un mayor valor diagnóstico que los cambios de la PA en la consulta<sup>166</sup>. Si se confirma, se tiene que llevar a cabo el test de la mesa basculante para realizar el diagnóstico definitivo así como también se ha de llevar a cabo una MAPA para detectar la variación de la PA a lo largo del día<sup>154</sup>.

## Introducción

---

Se afirma que la HTO temprana, como ocurre con la HO temprana, ha de valorarse con la bipedestación activa<sup>154</sup>.

### *1.2.3.-Genética*

Se llevan a cabo estudios para conocer si existe predisposición genética para presentar la HTO, relacionada con los receptores  $\beta$  adrenérgicos, pero no se encuentra asociación ni en los sujetos hipertensos ni en los normotensos<sup>29</sup>.

### *1.2.4.-Etiopatogenia*

Las causas, o las patologías asociadas, con la HTO pueden ser debidas a<sup>167</sup>:

- Condiciones crónicas primarias:
  - Hipertensión en el anciano.
  - Hipertensión esencial (dipper extremo).
  - Hipertensión con aumento del volumen vascular tras el ortostatismo.
  - Diabetes mellitus tipo 2.
  - Neuropatía periférica.
- Disautonomías:
  - Síndrome de la taquicardia postural.
  - Alteraciones de la activación de las células mastoides.
  - Deficiencia del transportador de la norepinefrina.
  - Fallo en los barorreceptores (temprano).
  - Disfunción central autonómica.
- Condiciones corregibles:
  - Feocromocitoma.
  - Hipertensión renovascular.

- Compresión vascular medular.

### *1.2.5.-Prevalencia*

La prevalencia de la HTO y de la HO puede ser superior en la población hipertensa, tanto tratada como no tratada, respecto a la normotensa<sup>54</sup>.

Dado que no existe unanimidad en cuanto a la definición a utilizar para diagnosticar la HTO, la prevalencia varía desde un 2,4 %<sup>114</sup> hasta un 19,5 %<sup>61</sup>. Esta variabilidad en la prevalencia observada en los diferentes estudios también puede depender de la edad media poblacional, de los sujetos seleccionados o de la definición adoptada a la hora del diagnóstico. Hay investigaciones que la diagnostican con una elevación de la PA tras el cambio ortostático de 5 mmHg<sup>164</sup>, otras de 10 mmHg<sup>122</sup>, mientras otras lo hacen con una elevación de 20 mmHg<sup>114</sup>. También depende del tiempo de bipedestación o de otros factores de confusión que hoy en día se desconocen. Estas diferencias se pueden observar en la tabla 3 y en la tabla 4. Parece que la valoración temprana, al minuto o a los tres minutos, del aumento de la PA tras el cambio ortostático no influye en la prevalencia puesto que esta es muy similar cuando se valora en estos dos tiempos<sup>83</sup>. Hacen falta investigaciones que corroboren esta afirmación.

Estudiar la variación de la PA con el ortostatismo en una misma población lleva a la conclusión de que el incremento de la PA con la bipedestación es un fenómeno más frecuente que el descenso, independientemente de la edad poblacional y del método diagnóstico utilizado<sup>161,168</sup>, incluso si la población es hipertensa<sup>87,160</sup>. Se afirma que la prevalencia se puede cuadruplicar en el grupo que presenta HTO, aunque depende de la definición adoptada<sup>53</sup>. Esta aserción se contradice en otros estudios en donde se encuentra más prevalencia en el grupo en el que desciende la PA con el cambio

## Introducción

---

postural<sup>114,122</sup>. Las divergencias pueden deberse a las características poblacionales de las diferentes investigaciones.

Kario et al, estudian la reproducibilidad de la HTO y observan que es baja, al igual que ocurre con la HO. Además, ninguno de los sujetos en los que se diagnostica inicialmente la HTO presenta posteriormente HO<sup>87</sup>. Se recomienda por tanto realizar tres o más mediciones para su diagnóstico, ya que la toma de la PA puede estar modificada por el fenómeno conocido como hipertensión arterial de bata blanca. Se puede corregir este problema con un nuevo aparato automático, que presenta una alta reproducibilidad, que monitoriza y mide los cambios de la PA con el ortostatismo en el domicilio del sujeto<sup>169</sup>. Recientemente se observa que la valoración del cambio ortostático es más reproducible cuando se determina la PA en el domicilio respecto a cuando se hace en la consulta<sup>170</sup>.

### *1.2.6.-Presión arterial e hipertensión ortostática*

La HTO no se asocia con el diagnóstico de hipertensión arterial<sup>61,81</sup>.

El incremento en más de 5 mmHg de la PAS con el ortostatismo está asociado con la incidencia de hipertensión arterial en un plazo de 8 años. Los sujetos sin hipertensión arterial de base, pero con HTOS, tienen un riesgo multiplicado por dos de desarrollarla<sup>162</sup>.

Se describe un fenómeno en U para la variación de la PAS con el ortostatismo y los valores basales de la PAS y de la PAD. Existe un mayor valor basal de los mismos en aquellos sujetos que presentan tanto HOS como HTOS<sup>114</sup>. También se observa este hallazgo para la prevalencia de la hipertensión arterial<sup>171</sup> y para el tratamiento con fármacos antihipertensivos<sup>114</sup>. Este fenómeno en U se describe además para la variación



de la PAD tras el cambio postural. Sobre todo, unos valores basales elevados de la PAD se asocian con más elevación de la misma con el ortostatismo<sup>114</sup>.

Se dispone de otros estudios donde se observa precisamente lo contrario. Se ve que los sujetos con elevación de la PA con el ortostatismo tienen menos valor basal para la PAS, respecto a aquellos en los que no se eleva la PA con el cambio postural, tanto en población hipertensa<sup>54</sup>, como en población sin hipertensión arterial de base<sup>162</sup>, como en población de la comunidad<sup>168</sup>. También se observa para el valor de la PAD basal, tanto en población de la comunidad<sup>61</sup> como en población hipertensa<sup>87,122,152</sup>.

La HTO se asocia con unos valores más elevados de la PAS por la mañana<sup>87</sup>.

Una variabilidad anormal de la PA a la hora de realizar una MAPA se asocia con la anormal respuesta de la PA con el ortostatismo. Se afirma que el aumento de la PAS y de la PAD con la bipedestación se vincula negativamente con el ratio de la variación de la PA nocturna/diurna para la PAS y para la PAD<sup>40</sup>. Se describe que el patrón dipper extremo se relaciona con la respuesta hipertensiva al ortostatismo<sup>87,155</sup>.

La hipertensión arterial enmascarada se asocia con la HTO. Se propone realizar un control ambulatorio de la PA en los sujetos que la presentan<sup>164</sup>.

La frecuencia cardiaca basal en los individuos con HTO puede ser mayor<sup>152</sup>. También es mayor la variación de la misma con el ortostatismo<sup>172</sup>.

### *1.2.7.-Factores predisponentes*

La elevación de la PA con el ortostatismo puede ser un marcador de riesgo cardiovascular aunque todavía no están bien establecidas las patologías que se asocian con la misma. Puede que las diferencias observadas en las distintas investigaciones se

## Introducción

---

deban a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas o a las definiciones utilizadas para denominarla.

Se afirma que la prevalencia de la HTO aumenta con la edad y que la edad es un factor predictor independiente asociado con la HTO<sup>81</sup>. También se observa esta asociación en población hipertensa<sup>54,87</sup>. A pesar de esta conclusión existe controversia puesto que hay investigaciones donde la edad media de los sujetos que la presentan es menor, tanto para la HTOS<sup>168</sup> como para la HTOD<sup>114,152</sup>.

No se llega a una conclusión en cuanto al sexo. Se dispone de estudios donde la prevalencia de la HTO es superior en los varones, tanto para la HTOS<sup>168</sup> como para la HTOD<sup>152</sup>. Otras investigaciones afirman que en este grupo poblacional la prevalencia es menor<sup>114</sup>.

Los sujetos de raza negra tienen con más frecuencia una respuesta hipertensiva con el ortostatismo, tanto para la PAS<sup>171</sup> como para la PAD<sup>173</sup>.

La HTO es menos frecuente en los sujetos que fuman<sup>61,114</sup>. Existe asociación protectora entre la HTO y ser exfumador (respecto a no serlo) cuando la definición tomada es la elevación con el ortostatismo de la PAS  $\geq 20$  mmHg y/o de la PAD  $\geq 10$  mmHg<sup>53</sup>. Si se aplica en esa misma población la definición de la HTO que se describe como la elevación de la PA con el ortostatismo desde unos niveles normales con el decúbito a unos valores con la bipedestación de  $> 140/90$  mmHg no se observa esa asociación, pero sí se ve para la edad y para los niveles de la PAS y de la PAD<sup>53</sup>. Es necesario recalcar la importancia de la necesidad de una homogeneidad en la definición de la HTO ya que con las diferentes definiciones aplicadas podemos estar infravalorando asociaciones.

La prevalencia del hábito enólico aumenta con el incremento de la PA con el ortostatismo<sup>114</sup>.

Los sujetos con elevación de la PAS con el ortostatismo tienen un índice de masa corporal (IMC) más elevado<sup>82</sup>, así como un mayor perímetro abdominal<sup>114</sup>. Puede deberse a que el aumento en la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona, implicado en la fisiopatología de la HTO<sup>158</sup>, juega también un papel importante en el desarrollo de la obesidad<sup>174</sup>.

La prevalencia de múltiples lesiones cerebrales silentes es mayor en los individuos hipertensos con HTO<sup>87,122</sup>. También se observa asociación en un estudio basado sobre población de la comunidad<sup>161</sup>. Si se divide la respuesta de la PA con el ortostatismo se encuentra que existe un fenómeno en U. Tanto el aumento como el descenso excesivo de la PA con el cambio postural se asocian con las lesiones cerebrales silentes independientemente de si la población es hipertensa<sup>87</sup> o está basada en la comunidad<sup>161</sup>.

La variabilidad en los valores de la PAS con el ortostatismo se asocia con la incidencia de ictus. Cuanto más es la variabilidad mayor es la incidencia de los mismos<sup>175</sup>. Esta incidencia está asociada con las lesiones cerebrales silentes<sup>176</sup>. Puesto que existe asociación entre las lesiones cerebrales silentes y la HTO<sup>87,161</sup>, y que estos individuos tienen más variación de los valores de la PA con el ortostatismo, puede ser que la HTO juegue un papel importante en el desarrollo de los ictus. Se afirma que en población hipertensa la HTO, también la HO, se asocia con los mismos<sup>54</sup>.

Se sabe que estos sujetos con más variación de la PA con el ortostatismo, tanto para el ascenso como el descenso excesivo, tienen funciones cognitivas y neuroconductuales peores de manera significativa respecto a los que tienen una

## Introducción

---

respuesta normotensiva. Puede deberse a que los cambios en la PA alteran la perfusión cerebral provocando patología silente y este hecho puede llevar a un peor comportamiento neuroconductual. También puede ser que la disregulación de la PA sea un indicador del envejecimiento funcional, con peor función neuroconductual y con alteración de los mecanismos compensatorios de las variaciones de la PA<sup>161</sup>.

Tanto el descenso como el ascenso de los valores de la PAS con el ortostatismo se asocian con la diabetes. Además, existe un fenómeno en U. Este fenómeno no se observa para la PAD<sup>114</sup>. Los sujetos diabéticos normotensos tienen más prevalencia de la HTO respecto a los no diabéticos normotensos<sup>163</sup>. No se llega a estas conclusiones en otros estudios. Fedorowski et al, afirman que la prevalencia de la diabetes en los sujetos con aumento de la PA con el ortostatismo es menor respecto a los que presentan una disminución de la misma, o a los que presentan una respuesta normotensiva, no existiendo este fenómeno en U<sup>168</sup>. Estos hallazgos contradictorios pueden deberse a las poblaciones estudiadas, a los diferentes puntos de corte utilizados para analizar las variaciones de la PA con el ortostatismo o a que los procedimientos diagnósticos difieren en los estudios. Se necesitan futuras investigaciones en este sentido para poder llegar a una conclusión.

Existe disminución de la sensibilidad vibratoria en los individuos diagnosticados de HTO y de diabetes. Se puede pensar que en estos sujetos hay una prevalencia mayor de neuropatía<sup>163</sup>.

Los valores del colesterol LDL son mayores en las personas con una respuesta hipertensiva al ortostatismo respecto a las que presentan una respuesta normotensiva<sup>171</sup>. Estos sujetos con elevación de la PA con el ortostatismo tienen un grosor íntima media carotídeo mayor<sup>82</sup>. El colesterol LDL se asocia con el grosor íntima media carotídeo<sup>177</sup>.

Los niveles del colesterol LDL, el índice íntima media carotídeo y la HTO pueden estar relacionados entre sí.

Kario et al, observan asociación en los sujetos hipertensos entre la HTO y la hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma mediante el índice de Sokolow<sup>87</sup>. Esta asociación no se demuestra si se realiza el diagnóstico por ecocardiografía<sup>54,122</sup>. Como afirman los propios autores, es necesario realizar la confirmación del diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda con un ecocardiograma. Además se ve que los sujetos con elevación de la PA con el ortostatismo tienen un volumen diastólico de llenado del ventrículo izquierdo menor<sup>149</sup>. Con la enfermedad coronaria no se encuentra asociación<sup>54</sup>.

En población de la comunidad los sujetos con insuficiencia cardiaca, y los que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presentan con menos frecuencia HTO<sup>61</sup>.

Hoshide et al, afirman que los sujetos hipertensos con elevación de la PAS en  $\geq 10$  mmHg tras el ortostatismo, en el domicilio, tienen más prevalencia de la microalbuminuria respecto a los sujetos que tienen una respuesta normal o que presentan una disminución de la misma con el cambio postural. Lo relacionan porque la enfermedad renal se puede acompañar de un aumento en la actividad simpática y el aumento de esta actividad también está implicado en la fisiopatología de la HTO. Estos autores observan que la HTO valorada en el domicilio se correlaciona mejor con parámetros que se asocian con lesiones de órgano diana, en el riñón o en el corazón, respecto a si se valora en la consulta<sup>166</sup>.

## Introducción

---

En los sujetos hipertensos que presentan HTO es más frecuente la enfermedad arterial periférica. El tratamiento farmacológico antihipertensivo puede ser un factor confusor a la hora de encontrar esta asociación<sup>54</sup>.

Una partícula ambiental puede influir en la elevación de la PAD y de la PAS al minuto del ortostatismo<sup>178</sup>.

Con todas estas afirmaciones se puede pensar que la HTO es un nuevo factor de riesgo cardiovascular. Hacen falta futuros estudios que determinen si la HTO es un marcador de enfermedad o es el origen de lesiones de órgano diana y de futuros eventos cardiovasculares<sup>154</sup>.

### *1.2.8.-Asociación con fármacos*

Se afirma que el número de fármacos antihipertensivos, o incluso el tratamiento antihipertensivo, no se asocian con la HTO<sup>61</sup>.

La HTO es más frecuente en los individuos en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)<sup>61</sup>. Los sujetos en tratamiento con vasodilatadores tienen una mayor tendencia en presentarla ( $p=0,06$ )<sup>61</sup>.

El tratamiento antiparkinsoniano parece proteger de esta alteración<sup>61,114</sup>.

### *1.2.9.-Tratamiento*

El tratamiento de la HTO supone un desafío y tiene que ir encaminado a corregir la patología que causa este fenómeno<sup>165</sup>.

Se piensa que antes de comenzar con el tratamiento farmacológico se debe empezar por medidas no farmacológicas como pueden ser, por ejemplo, realizar una

dieta pobre en sal o limitar las posturas en cuclillas. Esta postura puede incrementar la fuerza muscular en extremidades inferiores, favoreciéndose el retorno venoso, provocando un aumento de la PA con el cambio postural.

No se dispone de un estudio que recomiende un fármaco u otro a la hora del tratamiento. Parece ser que la doxazosina puede controlar la elevación de la PAS con el ortostatismo<sup>155,170</sup> ya que la administración de esta a los sujetos que presentan HTOS disminuye la PA con el cambio postural sin afectar a la PA de base<sup>87</sup>. En cambio el carvedilol, un  $\beta$  bloqueante con poca actividad  $\alpha$  bloqueante, consigue disminuir la frecuencia cardiaca además de reducir la PA de base y de ser efectivo en abolir la respuesta hipertensiva postural<sup>155</sup>.

Hacen falta más estudios en donde se investigue cuál o cuáles pueden ser los tratamientos más adecuados para estos individuos.

### 1.3.-Pronóstico de la hipotensión ortostática

#### *1.3.1.-Introducción*

El descenso de la PA con el ortostatismo puede llevar a una hipoperfusión sanguínea transitoria de los órganos diana, como son el riñón, el cerebro o el corazón, incrementando la incidencia de lesiones a estos niveles aumentando la mortalidad en los individuos que la presentan. No solo se puede aumentar la mortalidad de origen vascular, sino también la de origen no vascular porque estos sujetos pueden tener más caídas, más síncope y también más fracturas.

En las diferentes investigaciones se encuentra asociación entre la HO y la mortalidad por cualquier causa<sup>50</sup>. También se observa con la de origen vascular<sup>56</sup> y con

## Introducción

---

la de etiología no vascular<sup>61</sup>. No todos los estudios relacionan la HO con la mortalidad<sup>57,75</sup>.

La HO se asocia con la incidencia de ictus<sup>114</sup>, de insuficiencia cardíaca<sup>179</sup>, de eventos coronarios<sup>180</sup> o incluso con la de fibrilación auricular<sup>181</sup>, pero los resultados también son contradictorios<sup>98</sup>.

Estas divergencias entre las diferentes investigaciones pueden ser debidas a las poblaciones estudiadas, a la edad media poblacional, a la prevalencia de la HO o porque no se sigue la misma metodología diagnóstica a la hora de valorar la presencia de la HO. A continuación se analizan los resultados de los diferentes estudios en función de los eventos investigados.

### *1.3.2.-Mortalidad*

Se dispone de estudios donde se demuestra asociación entre la HO y la mortalidad por cualquier causa<sup>1,50,52,56,182</sup>. Se encuentra asociación incluso si se excluyen las muertes durante los dos primeros años de seguimiento<sup>56</sup> y si se excluyen a los sujetos con comorbilidades de base<sup>56,182</sup>. Puede que la asociación encontrada se deba a que la HO se asocia con marcadores subclínicos de la aterosclerosis en población general<sup>183</sup>, que son los mismos marcadores que se asocian con la mortalidad por todas las causas<sup>184</sup>. En una misma población parece que los sujetos con HO tienen más riesgo de que la etiología de la mortalidad sea de origen vascular a que sea debida a cualquier causa<sup>56</sup>. También se asocia la HO con la mortalidad no relacionada con el cáncer<sup>56</sup> y con la mortalidad no vascular<sup>61</sup>.



Tabla 5. Características de los diferentes estudios que valoran la asociación entre la HO y la mortalidad.

	N	Mortalidad	Prevalencia HO	Seguimiento	Edad media	HR ajustada	Modelo ajustado
<b>Veronese et al, 2015<sup>61</sup></b>	2786	Todas las causas	9,3 %	4,4 años	76,0 años	1,13 (0,88-1,45)	Edad, sexo, IMC, diabetes, enfermedad cardiovascular, EPOC, cáncer, estado cognitivo, colesterol total, tabaco, número de fármacos, rendimiento físico, fragilidad, PAS basal y PAD basal
		Vascular				0,94 (0,59-1,49)	
		No vascular				1,19 (1,01-1,60)	
<b>Lagro et al, 2012<sup>185</sup></b>	309	Todas las causas	54,0 %	23,0 meses	78,7 años	1,39 (0,75-2,58)	Edad, sexo, IMC, comorbilidades (escala de puntuación acumulativa en enfermedad geriátrica), tratamiento farmacológico, PAS y PAD basal
<b>Rockwood et al, 2012<sup>75</sup></b>	1347	Todas las causas	17,7 %	5,0 años	83,3 años	No significativo	Edad y fragilidad
<b>Badia Farré et al, 2011<sup>1</sup></b>	323	Todas las causas	9,6 %	2,9 años	85,5 años	3,78 (1,88-7,60)	Edad, sexo, antecedente de cardiopatía, índice de Barthel y PAS basal
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	33346	Todas las causas	6,2 %	22,7 años	45,7 años	1,19 (1,09-1,30)	Edad, sexo, IMC, hipertensión, diabetes, colesterol total, tabaco y antecedentes de cáncer
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	5064	Todas las causas	17,8 %	7,8 años	68,1 años	1,16 (1,04-1,29)	Edad, sexo, tabaco, tratamiento antihipertensivo, IMC, PAS y PAD basal, diabetes, colesterol total y colesterol HDL
<b>Rose et al, 2006<sup>56</sup></b>	13152	Todas las causas	5,1 %	13,0 años	54,0 años	1,69 (1,42-2,01)	Raza, sexo, edad, educación, PAS basal, tabaco, alcohol, colesterol HDL y LDL, actividad física, IMC, ITB, GIM carotídeo, glucosa, FC basal, mareo con ortostatismo, medicación
		Vascular				2,04 (1,57-2,66)	
		No asociadas con cáncer				2,12 (1,61-2,80)	

## Introducción

Tabla 5. Continuación.

	N	Mortalidad	Prevalencia HO	Seguimiento	Edad media	HR ajustada	Modelo ajustado
<b>Weiss et al, 2006<sup>57</sup></b>	471	Todas las causas	34,2 %	3,5 años	81,5 años	0,96 (0,72-1,28)	Edad, sexo, diabetes, hipertensión, IMC, enfermedad isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca, tabaco, parkinsonismo y tratamiento
<b>Fisher et al, 2005<sup>76</sup></b>	179	Todas las causas	23,0 %	4,7 años	83,2 años	No significativo	Ajustado por edad, sexo, fibrilación auricular, Parkinson y fármacos diuréticos
<b>Luukinen et al, 1999<sup>188</sup></b>	792	Vascular y no vascular	HO: 30,0 %	3,6 años	76,0 años	ND	Vas: edad, sexo, baja FC con el ortostatismo, disnea en reposo, diabetes, ictus, bajo mini-mental, insuficiencia cardiaca, disminución de la sensibilidad vibratoria, elevada PAS, uso de más de 4 tipos de medicación, bajo pico espiratorio de flujo y bajo IMC
			HOS 1 min: 22,0 %			Vas: 1,47 (0,88-2,45) No vas: 1,08 (0,59-1,97)	
			HOS 3 min: 19,0 %			Vas: 1,69 (1,02-2,80) No vas: 1,20 (0,65-2,22)	
			HOD 1 min: 6,0 %			Vas: 2,04 (1,01-4,15) No vas: 1,74 (0,69-4,38)	
			HOD 3 min: 6,0 %			Vas: 0,86 (0,33-2,23) No vas: 0,26 (0,04-1,88)	
<b>Masaki et al, 1998<sup>182</sup></b>	3522	Todas las causas	6,9 %	4,0 años	Rango: 71-93 años	1,64 (1,19-2,26)	Edad, tabaco actual o pasado, diabetes, IMC, actividad física, PAS, tratamiento antihipertensivo, hematocrito, alcohol, enfermedad coronaria, ictus y cáncer
<b>Räihä et al, 1995<sup>187</sup></b>	329	Vascular	HOS: 28,0 %	10,0 años	≥ 65 años	0,87 (0,42-1,77)	Edad, sexo, enfermedad cardiovascular, tratamiento antihipertensivo
		No vascular				0,43 (0,19-1,01)	

Los valores están expresados en HR (IC 95 %).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FC: frecuencia cardiaca. GIM: grosor íntima media. HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. HO: hipotensión ortostática. HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal. ITB: índice tobillo brazo. LDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. ND: no disponible. No vas: no vascular. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. Vas: vascular.

Sin embargo, la asociación entre la HO y la mortalidad es un tema contradictorio en los diferentes estudios. No siempre se demuestra asociación con la mortalidad por cualquier causa<sup>57,61,75,76,185,186</sup>, con la de origen vascular<sup>61,187</sup> o con la de origen no vascular<sup>187,188</sup>. Estas contradicciones pueden deberse a la mala recogida de los datos en los certificados de defunción, a las mediciones de la PA, a los tamaños poblacionales, a la media de la edad de la población estudiada o al ajuste realizado en los diferentes modelos multivariantes. Estas características varían de unos estudios a otros (tabla 5).

Se llevan a cabo meta-análisis donde se afirma que la HO se asocia con la mortalidad global a pesar de que las investigaciones son heterogéneas<sup>189-191</sup>. En los estudios donde la prevalencia de la HO es menor del 10 % se ve que el riesgo de morir por cualquier causa se multiplica por 1,5<sup>190</sup>. Se afirma que la HO se asocia con un aumento del 36 % en el riesgo de mortalidad global<sup>190</sup>, con resultados parecidos (40 %) en otras investigaciones<sup>191</sup>. Se exploran las posibles causas de heterogeneidad y se afirma que hay determinados factores de riesgo por los que se tienen que ajustar los modelos multivariantes ya que estos pueden ser importantes modificadores de la asociación entre la HO y la mortalidad. Estos son la edad, el sexo, la hipertensión (o la PAS), la diabetes, el colesterol total (o el colesterol LDL), el IMC y el tabaquismo<sup>191</sup>.

Se investiga, en un meta-análisis realizado con tres estudios, el valor predictivo de la HO para el riesgo de mortalidad vascular y no vascular. Se encuentra asociación solo con esta última<sup>191</sup>.

La sintomatología con el ortostatismo no se relaciona con la mortalidad<sup>192</sup>.

Dada la escasa reproducibilidad a la hora de diagnosticar la HO, existe la recomendación de definirla cuando esta está presente en varias mediciones y no en una sola toma aislada<sup>36</sup>. Los sujetos diagnosticados de HO en dos o más mediciones no

## Introducción

---

tienen aumento de la mortalidad global<sup>57</sup>. En la mayoría de los estudios solo se realiza una medición de la PA a la hora de diagnosticar la HO. Puede ser que si se realiza el diagnóstico con dos o más tomas no se encuentre asociación. Sin embargo, Fedorowski et al, afirman que la mortalidad sí se asocia con la reproducibilidad de la HO en una cohorte joven de varones, con un seguimiento mayor que en el estudio anterior. El riesgo de mortalidad global en los sujetos con diagnóstico de la HO en dos ocasiones es superior al riesgo que presentan los individuos con el diagnóstico en una<sup>80</sup>. Puede que si se considera un periodo de seguimiento mayor, o una población de varones o una más joven, sí exista asociación.

Se afirma que la mortalidad global no se asocia con una mayor variabilidad de la PAS tras el cambio postural<sup>175</sup>.

Los sujetos en los que no se puede tomar la PA en bipedestación tienen un peor pronóstico respecto a los que sí se puede realizar la medida<sup>106</sup>. Tienen también un peor pronóstico los individuos con descenso de la PAS con el ortostatismo, valorada como variable continua, y que presentan unos valores de la PAS basal entre  $\geq 140$  mmHg y  $< 160$  mmHg<sup>50</sup>.

La HO se asocia con la mortalidad global en los sujetos de 75 años o más que acuden a urgencias. Se afirma que esta patología también ha de ser valorada en la población que acude a este servicio<sup>64</sup>.

Algunos autores definen el concepto de fragilidad como la vulnerabilidad de los sujetos de la misma edad a tener efectos adversos, aunque no existe todavía una clara definición<sup>193</sup>. En estos individuos frágiles existe más mortalidad<sup>75</sup> y más prevalencia de la HO<sup>75,182</sup>. Sin embargo, los estudios no llegan a la misma conclusión en cuanto a cómo influye la fragilidad en la incidencia de mortalidad global en los sujetos con HO.

Rockwood et al, afirman que la fragilidad se asocia con la mortalidad, pero no la HO cuando el análisis multivariante se ajusta por la fragilidad<sup>75</sup>. Sin embargo, Masaki et al, declaran que aunque se pierde fuerza de asociación en el análisis tras ajustarlo por la fragilidad, la HO sí se asocia con la mortalidad<sup>182</sup>. Estas diferencias encontradas pueden deberse a las distintas poblaciones de los estudios, ya que no son equiparables a pesar de que ambos definen la HO según el consenso<sup>16</sup>. En el primer estudio el tamaño poblacional es menor, se pierden más datos en el seguimiento, las mediciones de la PA no están realizadas de manera estandarizada y existe una prevalencia de la HO de más del doble respecto al segundo estudio. En este último la población es únicamente masculina y japonesa y sí se valora la PA de manera estandarizada. Se necesitan más estudios en este sentido para poder llegar a una conclusión clara.

La HO se asocia con un mayor riesgo de mortalidad global en los sujetos más jóvenes<sup>52,56</sup>, sobre todo el riesgo es mayor en los sujetos de menos de 42 años<sup>50</sup>, atenuándose esta asociación con el aumento de la edad<sup>50,56</sup>. Ante estos resultados se puede pensar que la HO en los sujetos más jóvenes puede ser un marcador de mortalidad o un marcador de enfermedad cardiovascular silente<sup>52</sup>.

Los sujetos de raza negra con HO tienen más riesgo de morir por cualquier causa que los sujetos de raza blanca que también la presentan<sup>56</sup>. Lo mismo ocurre en los individuos con enfermedad neurodegenerativa con HO respecto a los que no tienen HO<sup>61</sup>.

En cuanto al sexo, la HO aumenta el riesgo de mortalidad global en los varones<sup>52,80,182</sup>. El riesgo puede ser mayor para la HOS<sup>80</sup>. No se encuentra asociación en las mujeres<sup>52</sup>.

## Introducción

---

Se observa que los sujetos en prediálisis con HO tienen aumentado el riesgo de morir por cualquier causa<sup>194</sup>.

Se encuentra un aumento en el riesgo de mortalidad global en los sujetos hipertensos con HO<sup>52</sup>. Este hecho es contradictorio ya que en otros estudios no se ve asociación<sup>195</sup>. Tampoco se encuentra en los individuos, tanto hipertensos como no hipertensos, relacionados genéticamente<sup>131</sup>.

Se recomienda cómo valorar la PA para definir la HO en los sujetos diabéticos<sup>196</sup>. La diabetes se asocia con la neuropatía autonómica<sup>197</sup> y esta se puede manifestar como HO<sup>198</sup>. Los sujetos diabéticos con neuropatía autonómica pueden tener más riesgo de morir<sup>199</sup>. Se piensa que la HO puede aumentar este riesgo en estos sujetos. De hecho se afirma que la HO se asocia con la mortalidad en la población diabética, tanto con la de etiología vascular como con la global, con un riesgo mayor para la mortalidad vascular<sup>61</sup>. No solo la HO se asocia con la mortalidad vascular en estos individuos, también lo hace la HOS y la HOD, con mayor riesgo para esta última<sup>200</sup>. En los sujetos hipertensos diabéticos se relaciona la HOS con la mortalidad global<sup>201</sup>. Se propone el test del ortostatismo como marcador del riesgo de mortalidad en los sujetos diabéticos.

La HO se define como el descenso en la PAS de  $\geq 20$  mmHg y/o en la PAD  $\geq 10$  mmHg durante los tres primeros minutos del ortostatismo<sup>16</sup>. Se valora la asociación de estos cambios, por separado, con la mortalidad e incluso con la presencia de una HO diagnosticada de manera más temprana.

Se afirma que la HOS a los tres minutos es el mejor indicador del riesgo de mortalidad global<sup>182</sup> y de la de origen vascular<sup>188</sup>. También se encuentra asociación con la HOD valorada al minuto de bipedestación y la mortalidad vascular, con una mayor

hazard ratio (HR) que para la HOS a los tres minutos<sup>188</sup>. Los autores lo justifican por la presencia de daño vascular periférico o por una disminución del flujo sanguíneo coronario durante la diástole, al caer la PAD tras el cambio postural, que puede llevar a un aumento de la mortalidad vascular<sup>188</sup>. En otras investigaciones se afirma que la HOD al minuto aumenta el riesgo de morir por causas vasculares en los modelos no ajustados, pero esta desaparece tras el análisis multivariante<sup>187</sup>. La población de este estudio junto con la Luukinen et al,<sup>188</sup> tienen una prevalencia equiparable de la HO, aunque las características de la muestra son distintas y la tasa de participación también. Hacen falta más investigaciones para averiguar la verdadera asociación que existe e investigar si patologías como: la anemia, la fiebre, o la deshidratación, están presentes en la muestra. Estas pueden influir en el diagnóstico de la HO<sup>135</sup>.

La HOD a los tres minutos no se asocia con la mortalidad vascular<sup>188</sup>. Este hecho es un tema de debate puesto que se dispone de otro estudio que por la misma época sí encuentra asociación, pero con la mortalidad por cualquier causa<sup>182</sup>. En ambas investigaciones se definió la HOD de la misma manera. Estas divergencias pueden deberse a la población estudiada ya que Masaki et al,<sup>182</sup> solo estudia a varones y la muestra puede no ser representativa, o a que en un estudio se valora la mortalidad vascular y en el otro la mortalidad por cualquier causa.

Si se define la HOS y la HOD con un punto de corte superior para la caída de la PA con el cambio postural, se observa que tanto la HOS como la HOD se asocian con la mortalidad global con una HR superior respecto a cuando se define la HO de la manera clásica<sup>50</sup>. Se afirma que el riesgo es mayor cuando la caída de la PAD es mayor<sup>50,185</sup>.

## Introducción

---

Lagro et al, afirman que en los sujetos en los que la PAS se recupera en menos de un 80 % tras un minuto en bipedestación tienen multiplicado por 3,09 el riesgo de morir por cualquier causa<sup>202</sup>.

Se cree que la variación con el ortostatismo de la PAS y/o de la PAD aportan riesgos diferentes y que con la definición de la HO de la manera clásica se puede estar perdiendo información. Además se ha de recomendar valorar estas alteraciones con mayores caídas, tanto de la PAS como de la PAD, puesto que parece que con ellas se incrementa el riesgo de mortalidad.

No se conoce el punto de corte, en la variación de la PAS o de la PAD, que se asocia con más riesgo de mortalidad. Davis et al, observan que una caída en más de 12 mmHg en la PAS se asocia con más mortalidad global<sup>201</sup>. Luukinen et al, llegan a la conclusión de que para la PAD al minuto caídas de  $\geq 7$  mmHg con el ortostatismo se relacionan con más mortalidad vascular<sup>188</sup>. Estos autores proponen estos nuevos puntos de corte. Esta afirmación tiene que ser tomada con precaución debido a que estas asociaciones pueden depender de la población estudiada.

A pesar de que algún autor llega a afirmar que no es necesario valorar la HO puesto que no se asocia con la mortalidad<sup>203</sup>, se piensa que sí es necesario dada su asociación con factores de riesgo cardiovasculares, con la incidencia de eventos vasculares y con la mortalidad.

### *1.3.3.-Insuficiencia cardiaca*

La insuficiencia cardiaca se define como una anomalía de la estructura, o la función cardiaca, que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones



normales de llenado. Se presenta con unos síntomas y signos característicos. Su diagnóstico puede ser complejo<sup>204</sup>.

La hipertensión arterial puede ser uno de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardiaca<sup>204</sup>. A su vez, la hipertensión arterial se asocia con la HO<sup>50</sup>. Se puede pensar que los sujetos con disminución de la PA con el ortostatismo tienen más riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, con la hipertensión arterial como nexo de unión. Los estudios que valoran esta asociación, de hecho, ajustan los modelos multivariantes por el valor de la PA (tabla 6).

En la población del estudio MPP los nuevos episodios de insuficiencia cardiaca y los de insuficiencia cardiaca de etiología no isquémica (para definirla se excluyen las insuficiencias cardiacas que ocurren concomitantemente o después de un infarto) se asocian con la HO en los modelos ajustados de manera significativa. El riesgo es mayor para el diagnóstico de la HO y la incidencia de insuficiencia cardiaca no isquémica. Se estudia también si la edad modifica esta asociación. Se observa que el antecedente de HO confiere más riesgo de presentar un episodio de insuficiencia cardiaca en los sujetos de menos de 45 años, con más riesgo tanto para los nuevos eventos como para la insuficiencia cardiaca no isquémica. En los sujetos de 45 años o más no se encuentra asociación. Si se aplican puntos de corte más restrictivos a la hora de definir la HO la asociación es significativa tanto para toda la población como en todos los grupos de edad y tanto para los nuevos eventos de insuficiencia cardiaca como para la insuficiencia cardiaca no isquémica. El riesgo es mayor que el que se observa con el punto de corte clásico<sup>179</sup>. Se ve que mayores descensos de la PAS con el ortostatismo se asocian con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esta relación no se observa con la caída de la PAD<sup>168</sup>.

## Introducción

Tabla 6. Características de los diferentes estudios que valoran la asociación entre la HO y la insuficiencia cardiaca.

	N	Registro	Definición	Prevalencia HO	Seguimiento	Edad media	HR ajustada	Modelo ajustado
<b>Casiglia et al, 2014</b> <sup>98</sup>	1016	-Mortalidad por: Registro hospitalario o de residencia de ancianos o de archivo médico -Evento: En la consulta de seguimiento con cuestionario	-Cardiopatía hipertensiva con insuficiencia cardiaca -Enfermedad renal y cardiaca crónica hipertensiva -Insuficiencia cardiaca	16,5 %	9,3 años	71,7 años	1,07 (0,71-1,62)	Edad, sexo y PAS
<b>Jones et al, 2012</b> <sup>205</sup>	12363	-Hospitalización o mortalidad por: Certificado de defunción o registro de hospital	-Insuficiencia cardiaca	5,0 %	17,5 años	54,0 años	1,54 (1,30-1,82)	Edad, sexo, raza, IMC, nivel educacional, tabaco, alcohol, diabetes, PAS supina, FC en reposo, HVI, enfermedad coronaria e hipertensión
<b>Fedorowski et al, 2010</b> <sup>179</sup>	32669	-Hospitalización	-Insuficiencia cardiaca -Enfermedad cardiaca hipertensiva	6,1 %	24,1 años	45,6 años	Insuficiencia cardiaca nueva: 1,22 (1,01-1,46)  Insuficiencia cardiaca no isquémica: 1,31 (1,05-1,63)	Edad, sexo, IMC, PAD, PAS, tratamiento antihipertensivo, diabetes, colesterol total y tabaquismo actual
<b>Verwoert et al, 2008</b> <sup>52</sup>	5064	-Mortalidad o evento por: Informe Hospitalización Historia de centro de salud o de residencia de ancianos	-Definición de insuficiencia cardiaca de la ESC	17,8 %	6,0 años	68,1 años	1,12 (0,92-1,36)	Edad, sexo, tabaco, tratamiento antihipertensivo, IMC, PAS basal, PAD basal, diabetes, colesterol total y colesterol HDL

Los valores están expresados en HR (IC 95 %).

ESC: European Society of Cardiology. FC: frecuencia cardiaca. HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

En la población del estudio ARIC también se encuentra que la HO aumenta el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca. Este es superior en los sujetos más jóvenes<sup>205</sup>.

En los sujetos de más edad se encuentra asociación entre la HO y la incidencia de insuficiencia cardiaca<sup>52</sup>. No se observa relación en los individuos de mediana edad<sup>98,52</sup>. Puede que exista un fenómeno en U y solo se encuentre asociación en edades más jóvenes y más mayores.

En los sujetos diabéticos se afirma que la HO multiplica casi por dos el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca<sup>52</sup>.

Decir, que solo en la investigación de Jones et al, se ajustan los modelos multivariantes por hipertrofia ventricular izquierda<sup>205</sup>. Esta puede ser un factor de confusión a la hora de establecer conclusiones ya que la hipertrofia ventricular izquierda se asocia con el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca<sup>206</sup>.

En los diferentes estudios varía la definición a la hora de valorar la insuficiencia cardiaca. También difiere de unas investigaciones a otras cómo se registran estos eventos así como el tamaño poblacional, el seguimiento, la edad media de los sujetos incluidos y las variables por las que se ajustan los modelos multivariantes (tabla 6). Estos hechos hacen que sea difícil comparar los diferentes estudios en donde se investiga sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en los sujetos que presentan HO. Aun así, se ha afirmado en algún meta-análisis que la HO se asocia con el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca<sup>189,207</sup>, aumentándolo en un 30 %<sup>207</sup>. Hay que tener precaución a la hora de interpretar estos resultados puesto que se incluyen un bajo número de estudios al realizar las investigaciones.

## Introducción

---

### 1.3.4.-Arritmia

La disregulación del sistema nervioso autónomo, presente en la HO, está involucrada en la fisiopatología de la fibrilación auricular<sup>208</sup>. Además, se demuestra relación entre parámetros que se asocian con la disfunción autonómica cardíaca, que se puede manifestar como HO, y un riesgo incrementado de desarrollar fibrilación auricular<sup>209,210</sup>.

Hasta nuestro conocimiento se estudia la incidencia de fibrilación auricular en los sujetos con HO de la población del estudio ARIC<sup>181</sup> y de la población del estudio MPP<sup>211</sup>. En ambas investigaciones los sujetos con HO tienen más riesgo de presentar fibrilación auricular de manera significativa. El riesgo es discretamente superior en el primer estudio (HR: 1,40 vs HR: 1,20)<sup>181,211</sup>. El primer estudio ajusta el modelo por las variables: edad, raza, sexo, centro de estudio, IMC, frecuencia cardíaca, PAS, PAD, medicación antihipertensiva, diabetes, tabaco, alcohol, colesterol LDL, colesterol HDL y enfermedad coronaria<sup>181</sup>. El segundo lo hace por: edad, sexo, IMC, PAS, PAD, diabetes, colesterol total y tabaco<sup>211</sup>. Se cree que el valor de la frecuencia cardíaca debe estar incluido en el modelo a la hora de realizar los análisis multivariantes puesto que se observa que un mayor valor de la frecuencia cardíaca basal no se asocia con el riesgo de presentar fibrilación auricular, mientras que los valores más bajos sí lo hacen<sup>212</sup>.

También se analiza esta asociación en la población hipertensa. En ambos estudios los sujetos hipertensos con HO tienen más incidencia de fibrilación auricular<sup>181,211</sup>. Solo en la investigación de Agarwal et al, se analiza si existen diferencias en el riesgo de presentar fibrilación auricular entre la población hipertensa con HO y la no hipertensa, pero no se observan<sup>181</sup>.

Se afirma que los sujetos con elevación de la PAS con el ortostatismo no tienen más incidencia de fibrilación auricular, en cambio, los que presentan descenso de la misma tienen más riesgo de padecerla. Este hallazgo no se observa para la variación de la PAD<sup>181</sup>.

En un reciente estudio donde se incluye a población de la comunidad, con una media de edad superior a la población del estudio MPP y a la del estudio ARIC y con un seguimiento muy inferior, no se encuentra que la HO se asocie con el riesgo de presentar arritmia<sup>98</sup>. En su definición de arritmia, además de incluir la incidencia de fibrilación auricular, incluyen al flutter, a la fibrilación y al flutter ventricular, a la taquicardia paroxística supraventricular y a la taquicardia ventricular. Puede que al definirlo de manera diferente, respecto a los estudios anteriores, no se encuentre asociación.

### *1.3.5.-Eventos coronarios*

La HO tiende a asociarse con la enfermedad arterial coronaria<sup>61</sup>, puede ser que esta también sea más incidente en estos sujetos.

Se observa que los individuos con HO tienen más riesgo de desarrollar un evento coronario en diferentes investigaciones<sup>50,52,180</sup>, aunque este varía de unos estudios a otros. En una reciente investigación no se encuentra asociación<sup>98</sup>. Estas diferencias se pueden justificar por las características demográficas y epidemiológicas de las poblaciones, así como por los periodos de seguimiento realizados, por las definiciones para valorar el evento isquémico cardíaco o por la metodología a la hora de la toma de la PA. También puede ser por la media de la edad poblacional. Se observa

## Introducción

---

que la edad media de los sujetos de los estudios en donde no se encuentra asociación<sup>98</sup> es superior a la de las investigaciones en donde sí existe<sup>50,180</sup> (tabla 7).

En un reciente meta-análisis se afirma que la HO se asocia con el riesgo de estos eventos<sup>189</sup>.

Al estudiar la persistencia de la HO en una misma población transcurridos cinco años del diagnóstico inicial se observa que, los sujetos en los que se vuelve a constatar la presencia de la HO tienen una mayor tendencia en presentar un evento coronario ( $p=0,059$ ). En los individuos en los que se diagnostica inicialmente la HO, y transcurrido el tiempo no presentan este fenómeno, sí se encuentra asociación significativa (HR: 1,34;  $p=0,027$ )<sup>80</sup>. Se recomienda valorar la HO en varias ocasiones para predecir el riesgo cardiovascular.

En los sujetos hipertensos la HO aumenta el riesgo de padecer enfermedad coronaria<sup>52</sup>. Sobre todo parece que el riesgo es mayor en los sujetos con HOD<sup>195</sup>.

La HOS y la HOD pueden aportar un riesgo distinto a la hora de valorar la incidencia de eventos coronarios. En un subgrupo de los sujetos participantes del estudio MPP se observa que la HOS puede predecir el desarrollo de un evento coronario<sup>80</sup>. Aunque existen contradicciones ya que esta asociación no se objetiva en otras investigaciones<sup>106</sup>. Se observa que la enfermedad isquémica cardíaca tampoco se relaciona con una mayor variabilidad en la PAS tras el ortostatismo<sup>175</sup>.

El riesgo de presentar estos eventos es mayor si se utilizan criterios diagnósticos más estrictos, tanto para la HOS como para la HOD, respecto a si se valora la HO con la definición clásica. Sobre todo se observa para la caída de la PAD<sup>50</sup>.

Tabla 7. Características de los diferentes estudios que valoran la asociación entre la HO y los eventos coronarios.

	N	Registro	Definición	Prevalencia HO	Seguimiento	Edad media	HR ajustada	Modelo ajustado
<b>Casiglia et al, 2014<sup>98</sup></b>	1016	-Mortalidad por: Registro hospitalario o de residencia de ancianos o de archivo médico -Evento: En la consulta de seguimiento con cuestionario	-IAM fatal o no fatal -Otras enfermedades isquémicas agudas, subagudas o crónicas -IAM antiguo -Angina de pecho	16,5 %	9,3 años	71,7 años	1,25 (0,82-1,88)	Edad, sexo y PAS
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	33346	-Hospitalizados -Registro de defunciones -Registro de ictus	-IAM fatal o no fatal -Muerte por enfermedad coronaria -IAM antiguo -Complicaciones posteriores a IAM -Enfermedad isquémica crónica	6,2 %	22,7 años	45,7 años	1,18 (1,05-1,33)	Edad, sexo, IMC, hipertensión, diabetes, colesterol total, tabaco y antecedentes de cáncer
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	5064	-Mortalidad o evento por: Informe Hospitalización Historia de centro de salud o de residencia de ancianos	-IAM fatal o no fatal -Angioplastia -Bypass coronario -Otras enfermedades isquémicas crónicas o agudas -Paro cardíaco -Muerte por FV o por ICC	17,8 %	6,0 años	68,1 años	1,20 (1,00-1,45)	Edad, sexo, tabaco, tratamiento antihipertensivo, IMC, PAS y PAD basal, diabetes, colesterol total y colesterol HDL
<b>Rose et al, 2000<sup>180</sup></b>	12433	-Certificado de defunción o registro hospitalario	-IAM silente -IAM fatal o no fatal	4,9 %	6,0 años	54,0 años	1,85 (1,31-2,63)	Edad, sexo, raza, PAS basal, diabetes, tratamiento antihipertensivo, GIM carotídeo, ITB, tabaco, colesterol HDL y LDL

Los valores están expresados en HR (IC 95 %).

FV: fibrilación ventricular. GIM: grosor íntima media. HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IAM: infarto agudo de miocardio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. IMC: índice de masa corporal. ITB: índice tobillo brazo. LDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

## Introducción

---

Se afirma que existe un mayor riesgo de presentar un infarto de miocardio cuando hay una caída en la PAD de  $\geq 8$  mmHg al minuto de bipedestación. Se propone este nuevo punto de corte para el diagnóstico de la HO en esta muestra poblacional<sup>106</sup>. Los autores justifican esta asociación porque el flujo sanguíneo de la arteria coronaria izquierda ocurre durante la diástole. Al existir una caída de la PAD tras el cambio postural puede verse incrementado el riesgo de presentar un evento coronario ya que puede haber hipoperfusión coronaria tras el ortostatismo.

### *1.3.6.-Ictus*

Con el cambio ortostático se produce una disminución del flujo cerebral tanto en los sujetos jóvenes como en los mayores<sup>90</sup>. Se puede pensar que si además existe HO el flujo cerebral puede ser menor y así estar aumentada la incidencia de enfermedad cerebrovascular en estos individuos.

Los sujetos con descensos de la PA con el ortostatismo tienen más prevalencia de lesiones cerebrales silentes<sup>161</sup>. Los individuos con estas lesiones tienen más riesgo de presentar un ictus<sup>213</sup>. Se puede relacionar la HO con el riesgo de los mismos.

Existen estudios en los que no se demuestra asociación entre la HO y el riesgo de padecer un ictus<sup>50,52,98</sup>, aunque puede ser porque no se clasifican estos en subgrupos. En cambio, Yatsuya et al, sí los clasifican y observan que la HO se asocia con la incidencia de ictus no lacunares trombóticos (tabla 8). Estos autores también diferencian entre la HOS y la HOD. Observan que la HOS se asocia con la incidencia de ictus no lacunares trombóticos y con los de origen cardioembólico, mientras que la HOD solo lo hace con los no lacunares trombóticos<sup>114</sup>.



Tabla 8. Características de los diferentes estudios que valoran la asociación entre la HO y los eventos cerebrovasculares.

	N	Registro	Definición	Prevalencia HO	Seguimiento	Edad media	HR ajustada	Modelo ajustado
<b>Casiglia et al, 2014<sup>98</sup></b>	1016	-Mortalidad por: Registro hospitalario o de residencia de ancianos o de archivo médico -Evento: En la consulta de seguimiento con cuestionario	-Hemorragia subaracnoidea o intracerebral o intracraneal no especificada -Oclusión y estenosis de arterias precerebrales y cerebrales -AITs	16,5 %	9,3 años	71,7 años	1,33 (0,78-2,22)	Edad, sexo y PAS
<b>Yatsuya et al, 2011<sup>114</sup></b>	12817	-Hospitalizados	-Hemorragia subaracnoidea o intracerebral -Ictus lacunar, no lacunar trombótico o cardioembólico	ND	18,7 años	54,1 años	-No lacunar trombótico: 1,97 (1,43-2,72) -Cardioembólico: 1,67 (0,94-2,95) -Lacunar: 1,43 (0,78-2,63)	Edad, sexo, raza, educación, PAS, diabetes, tabaco, alcohol, actividad física, FC, cintura abdominal, colesterol HDL, albúmina, factor von Willebrand, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, FA, tratamiento antiarrítmico o psicotrópico, enfermedad de Parkinson o hipertensión
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	33346	-Hospitalizados -Registro de defunciones -Registro de ictus	-Infarto cerebral fatal o no fatal -Hemorragia subaracnoidea o intraencefálica -Oclusión de arterias cerebrales -Accidente cerebrovascular agudo no especificado como isquémico o hemorrágico	6,2 %	22,7 años	45,7 años	1,11 (0,95-1,30)	Edad, sexo, IMC, hipertensión, diabetes, colesterol total, tabaco y antecedentes de cáncer
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	5064	-Mortalidad o evento por : Informe Hospitalización Historia de centro de salud o de residencia de ancianos	-Hemorragia intraencefálica -Infarto cerebral -Accidente cerebrovascular agudo no especificado como isquémico o hemorrágico	17,8 %	6,7 años	68,1 años	1,10 (0,89-1,36)	Edad, sexo, tabaco, tratamiento antihipertensivo, IMC, PAS basal, PAD basal, diabetes, colesterol total y colesterol HDL

Los valores están expresados en HR (IC 95 %).

AIT: accidente isquémico transitorio. FA: fibrilación auricular. FC: frecuencia cardíaca. HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal. ND: no disponible. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

## Introducción

---

Las características de los estudios difieren mucho de unos a otros. Puede que la manera de registrar los eventos, o la manera de definirlos, influya en las diferentes conclusiones que se realizan (tabla 8).

En un reciente meta-análisis se afirma que la HO predice los eventos cerebrales<sup>189</sup>, aunque estos resultados hay que tomarlos con precaución ya que se incluyen pocos estudios para el análisis.

No se sabe si la edad influye en la asociación entre la HO y la incidencia de ictus. Verwoert et al, afirman en su estudio que para el grupo de más edad sí que existe asociación no encontrándose en los sujetos de menos edad<sup>52</sup>. Sin embargo, es un tema controvertido. Años antes se demostró que las mayores fuerzas de asociación existen para los sujetos de menor edad<sup>94</sup>. Las poblaciones de ambos estudios son distintas en edad media y en seguimiento. Los resultados obtenidos pueden deberse a factores de confusión poblacionales. Son necesarias más investigaciones que esclarezcan esta asociación.

En un subgrupo poblacional de varones con HOS del estudio MPP se encuentra una HR para la incidencia de ictus, por todas las causas, de 1,53 (intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %): 1,16-2,01)<sup>80</sup>, algo inferior a la de otros estudios para el desarrollo de un evento no lacunar trombótico (HR: 2,02; IC 95 %: 1,43-2,84)<sup>114</sup>. Puede que la HOS se asocie con los eventos cerebrovasculares. Se necesitan más investigaciones en este sentido para poder afirmar una conclusión. También se observa que la variabilidad en la PAS con el ortostatismo se asocia con el riesgo de padecer un ictus, multiplicándolo por tres<sup>175</sup>.

En la población hipertensa la HOS, con más riesgo que la HO, se asocia con una incidencia mayor de ictus<sup>195</sup>.

### *1.3.7.-Otros*

La HO se asocia con la enfermedad renal crónica tras un seguimiento medio de 16 años. El riesgo varía en función de la raza puesto que es mayor para los individuos de raza negra<sup>118</sup>.

La HO se asocia con la incidencia de caídas en un seguimiento de 1,2 años de media<sup>214</sup>, pero no se relaciona con los síncope<sup>98</sup>.

Los sujetos con HO tienen más riesgo de desarrollar demencia en 6 años de seguimiento<sup>97</sup>.

### 1.4.-Pronóstico de la hipertensión ortostática

Se afirma que la HTO aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas y el de mortalidad de origen vascular<sup>61</sup>. También existe asociación entre elevación de la PAS, y de la PAD, con el ortostatismo y el aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>171,172</sup>. Sin embargo, no se demuestra asociación entre la HTO, ni la sistólica ni la diastólica, y la incidencia de eventos cerebrovasculares, independientemente de si los ictus son de origen lacunar, no lacunar o cardioembólico (en los modelos más ajustados)<sup>114</sup>. Se sabe que los niveles elevados de la actividad de la renina plasmática se asocian con un aumento en el riesgo cardiovascular, pero no se asocian con la enfermedad cerebrovascular<sup>215</sup>. Parece ser, que el aumento de estos niveles tiene un papel importante en el mecanismo fisiopatológico de la HTO<sup>158</sup> y puede justificar los resultados de los estudios anteriores, aun así, son necesarias futuras investigaciones.

## Introducción

---

La HTO se asocia con la mortalidad por cualquier causa en los sujetos con 75 años o más, en los que tienen un IMC  $< 25 \text{ Kg/m}^2$ , en los individuos sin discapacidad, sin hipertensión y sin enfermedades cardiovasculares de base, en los sujetos con enfermedad neurodegenerativa y en los que toman tres o menos fármacos. En los individuos sin hipertensión arterial, sin enfermedad cardiovascular o coronaria y en los que no tienen fibrilación auricular la HTO aumenta el riesgo de mortalidad de origen vascular<sup>61</sup>. Se necesitan futuras investigaciones en estos subgrupos poblacionales para poder sacar conclusiones.

Se investiga cómo influyen los cambios de la PA con el ortostatismo en el desarrollo de un infarto de miocardio con un seguimiento medio de 8,7 años. Se observa que el efecto de la PAD y de la PAS sentado sobre el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio está modificado por una variable formada por la elevación de la PAD con el ortostatismo<sup>172</sup>. Además, se afirma que la elevación de la PAS con el ortostatismo predice un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en 8 años (basado en el análisis del estudio Framingham)<sup>171</sup>. Se puede deducir que tanto el incremento de la PAS, como el incremento de la PAD, predicen la patología coronaria.

Parece que en una misma población existe un incremento lineal en el riesgo de mortalidad global desde los sujetos que presentan HTOS hasta los que presentan HOS, en cambio este hecho no ocurre con la variación de la PAD<sup>182</sup>.

Es necesaria una definición consensuada a la hora de valorar la HTO, así como futuros estudios que valoren estas asociaciones, para poder sacar conclusiones y valorar si la HTO puede ser un nuevo factor de riesgo cardiovascular.

### 1.5.-Pronóstico de la disregulación ortostática

No se dispone de investigaciones que valoren el pronóstico de los sujetos con disregulación ortostática, es decir que presenten HO y/o HTO.

Existe un estudio en el que se observa que los sujetos con esta característica presentan una peor función neuroconductual y un mayor número de lesiones cerebrales silentes<sup>161</sup>. Son necesarias investigaciones que analicen estas asociaciones y que valoren sus implicaciones pronósticas.

### 1.6.-Pronóstico de la variación de la frecuencia cardiaca

En condiciones normales se produce una elevación de la frecuencia cardiaca al adoptar la postura de bipedestación<sup>43</sup>, este hecho indica una buena respuesta simpática<sup>216</sup>. En los sujetos que presentan rigidez arterial, que puede ser un marcador de daño en el sistema nervioso autónomo, este aumento se encuentra disminuido<sup>183</sup>.

La respuesta de la frecuencia cardiaca en bipedestación puede dividirse en temprana, la que ocurre a los pocos segundos; y tardía, la que ocurre a lo largo de los primeros 10 minutos del cambio postural como puede ser la observada en el síndrome de la taquicardia postural ortostática<sup>21</sup>.

Hasta nuestro conocimiento no existe ningún estudio que valore la asociación entre la variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo, bien sea su aumento o su descenso, con factores de riesgo cardiovascular. Sí se afirma que estas alteraciones no se asocian con la mortalidad en una cohorte de sujetos mayores que viven en residencias<sup>217</sup>.

## **Introducción**

---

Se necesitan investigaciones que valoren las implicaciones pronósticas, y los factores de riesgo asociados, tanto del descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo como del aumento. La no elevación de la frecuencia cardiaca ante el cambio postural puede asociarse con un peor pronóstico porque puede indicar que la respuesta del sistema nervioso simpático se encuentra dañada.



## **2.-HIPÓTESIS**





## **Hipótesis**

---

Mediante el presente estudio de investigación se pretende contestar a las siguientes hipótesis de trabajo:

La HO aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas.

La HOS y la HOD se asocian con la mortalidad global al minuto y a los tres minutos de bipedestación.

La HTO es un factor independiente predictor de la mortalidad global.

La HTOS, y la HTOD, al minuto y a los tres minutos de bipedestación se asocian de manera independiente con la mortalidad por cualquier causa.

El descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo se asocia con la mortalidad global de manera independiente.

El aumento de la frecuencia cardiaca tras la bipedestación es un factor de riesgo de la mortalidad por cualquier causa.

La HO, y la HTO, aumentan el riesgo de morir en algunos de los subgrupos poblacionales de este estudio.



### **3.-OBJETIVOS**



## **Objetivos**

---

### 3.1.-Objetivo principal

1.-Analizar la posible asociación entre la mortalidad por todas las causas y la presencia de la HO.

### 3.2.-Objetivos secundarios

2.-Investigar si la HO, tanto sistólica como diastólica, se asocia con la mortalidad por todas las causas al minuto y a los tres minutos de bipedestación.

3.-Identificar si la HTO es un factor predictor de manera independiente de la mortalidad.

4.-Analizar si la HTO, tanto sistólica como diastólica, se asocia con la mortalidad por todas las causas al minuto y a los tres minutos de bipedestación.

5.-Investigar si la caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo se asocia con la mortalidad por todas las causas.

6.-Investigar si el aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo se asocia con la mortalidad por todas las causas de manera independiente.

7.-Valorar en qué subgrupos de pacientes la HO, y la HTO, tienen algún impacto sobre la mortalidad.



#### **4.-MATERIAL Y MÉTODOS**





## **Material y métodos**

---

### 4.1.-Criterio de evaluación

Mortalidad e HO.

### 4.2.-Diseño general del estudio

Se ha realizado un estudio de cohortes. Se ha considerado la HO como variable de exposición que ha definido las cohortes, de expuestos y no expuestos, en el seguimiento. La información de las variables fue obtenida entre el 3 de mayo de 2002 hasta el 23 de febrero de 2005. El periodo de seguimiento para evaluar la aparición o no de la mortalidad asociada a la exposición se prolongó hasta el 8 de noviembre de 2013. Se ha realizado, por tanto, un estudio de cohortes ambispectivo<sup>218</sup>, en el que se ha analizado un fenómeno ya ocurrido (la exposición a la HO) y, posteriormente, se ha llevado a cabo un seguimiento prospectivo hasta la aparición de un efecto a largo plazo (la mortalidad).

### 4.3.-Ámbito del estudio

El presente estudio se ha llevado a cabo en la población de Cantabria incluida en la investigación: “Prevalencia, detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en Cantabria en 2002”<sup>219</sup>. En ella, se realizó un estudio transversal descriptivo para conocer la prevalencia de la hipertensión arterial en Cantabria. La población objeto del estudio fue toda aquella persona de 18 años o más, de ambos sexos, que estaba incluida en el listado de la Tarjeta Individual Sanitaria del Servicio Cántabro de Salud en enero de 2002, y que vivía en Cantabria en el tiempo de realización del estudio, es decir, hasta concluir el primer trimestre de 2005.

Los sujetos se seleccionaron mediante un muestreo aleatorio polietápico, estratificado por edad y sexo. En una primera etapa, se seleccionó una muestra representativa de los municipios. El proceso de selección de los municipios de Cantabria fue en función de la contribución de cada uno de ellos a la población total de Cantabria. De los 102 municipios fueron elegidos 21. En una segunda etapa, se seleccionó aleatoriamente en los municipios que tenían más de un Centro de Salud, una muestra representativa de los mismos; en aquellos municipios donde solo tenían un Centro de Salud o Consultorio Rural, se seleccionó este. En una tercera etapa, se eligieron de forma aleatoria los cupos de medicina general en el caso de que hubiera más de uno, si solo existía uno, se seleccionó este. En todas las etapas el procedimiento de muestreo fue aleatorio simple. En total se eligieron 31 cupos médicos de un total de 305, localizados en 5 Consultorios Rurales y 16 Centros de Salud. En total en Cantabria hay 36 Centros de Salud y 133 Consultorios Rurales. De los cupos incluidos se seleccionó de manera aleatoria, y estratificado por edad y sexo, una muestra de la población adscrita, proporcional a la población de cada municipio, y con una distribución también proporcional a la población general registrada en el listado de la Tarjeta Individual Sanitaria del Servicio Cántabro de Salud en enero de 2002. Los individuos que fueron elegidos para participar en el estudio y que rechazaron participar en él fueron sustituidos por sujetos elegidos de manera aleatoria de los mismos cupos médicos y del mismo estrato de edad y sexo. Se excluyeron a aquellos individuos que habían fallecido y que figuraban todavía en el listado de la Tarjeta Individual Sanitaria del Servicio Cántabro de Salud, así como a aquellas personas que no vivían en Cantabria en el periodo de realización del estudio. En total, formaron parte del estudio inicial 1197 sujetos. Esta investigación se elaboró siguiendo la normativa vigente en ese

## **Material y métodos**

---

momento. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

### 4.4.-Comité ético

Este trabajo se ha realizado con la aprobación del comité ético de investigación clínica de Cantabria, IDIVAL. Se ha considerado que este proyecto cumplía con los requisitos necesarios estimados.

### 4.5.-Medida de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo en el estudio inicial

Se tomó la PA basal en sedestación, tras 5 minutos de reposo y en el brazo dominante. El paciente debía estar sentado, con la espalda apoyada y con el brazo en posición horizontal, relajado y situado a nivel del corazón, apoyado en una superficie plana, sin ropa restrictiva, semiflexionado, ligeramente separado del cuerpo y con la palma de la mano hacia arriba. No se podía mover el brazo durante la medición de la PA. Las piernas no debían estar cruzadas. El sujeto tenía que estar relajado en un ambiente tranquilo y con unas condiciones de temperatura adecuadas (ni frío ni calor excesivo). No tenía que fumar, comer, tomar bebidas diferentes al agua, hacer ejercicio, exponerse al frío, o tomar fármacos que pudieran afectar a la PA en los 60 minutos previos a la medición. Tampoco tenía que tener sensación de hambre o de sed. Debía haber evacuado, antes de la toma de la PA, la vejiga urinaria y la ropa no le tenía que comprimir el brazo. La cámara del manguito debía rodear al menos el 80 % del brazo del paciente. Para su colocación, debía localizarse el punto de mayor latido de la arteria braquial, 1-2 cm por encima de la flexura del codo en su cara interna. Posteriormente el

manguito se colocaba unos 2-3 cm por encima de la flexura del codo, con el centro de la bolsa hinchable situado por encima de la arteria braquial. Para un adulto con un perímetro braquial  $< 32$  cm el manguito debía ser de 12 cm de ancho y 23 cm de largo; para un adulto con un perímetro  $\geq 32$  cm debía ser de 15 cm de ancho y 31 cm de largo. La técnica para determinar la toma de la PA se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías del momento<sup>220,221</sup>. Se realizaron seis mediciones, tres con un esfigmomanómetro de mercurio y tres con un dispositivo semiautomático OMROM 705 CP (Peróxidos Farmacéuticos S.A. Barcelona, Spain), en mediciones alternas. Se calculó la PA media de los valores obtenidos en las dos últimas mediciones realizadas con el aparato electrónico. Tras esto, se tomó la PA en bipedestación. Se realizó al minuto y a los 3 minutos, medido este tiempo con un cronómetro, con el dispositivo semiautomático. El brazo de la medición, el dominante, debía estar relajado y apoyado a la altura del corazón, sobre una superficie dura o sobre el antebrazo del propio observador. Se elaboró una sistemática que fue aplicada por igual en todos los sujetos. Las mediciones se realizaron de manera protocolarizada por personal específicamente entrenado. Todos los aparatos de medición que se utilizaron estaban validados y antes de iniciar su uso se comprobó el adecuado funcionamiento. Los esfigmomanómetros de mercurio y los aparatos electrónicos fueron revisados cada 600 mediciones.

La frecuencia cardiaca basal se tomó en sedestación. Se valoró en la arteria radial, antes de realizar las mediciones de la PA, en 30 segundos. Se multiplicó por dos para obtener la frecuencia cardiaca al minuto. La frecuencia cardiaca en bipedestación se tomó inmediatamente después de adoptar esta postura. Se valoró también antes de realizar la medición de la PA, en los primeros 30 segundos tras el ortostatismo. Se multiplicó por dos para conocer la frecuencia cardiaca al minuto.

## **Material y métodos**

---

### 4.6.-Fuentes de datos

Se han utilizado los datos de la Tarjeta Sanitaria para conocer qué sujetos habían fallecido. Tras esto, se ha localizado al resto de personas mediante una llamada telefónica. Si aun así, no se había contactado con el individuo, se ha recurrido a la base de datos de CIVITAS. Este programa ha permitido conocer si el sujeto objeto de estudio estaba dado de alta o de baja, por Tarjeta Sanitaria, en el Servicio Cántabro de Salud en la fecha de la revisión. Si estaba dado de baja, constaba la fecha y el motivo. Existían 9 motivos diferentes de baja siendo uno de ellos el fallecimiento. Si el sujeto se había trasladado a otra comunidad o a otro país o había realizado un cambio en la mutualidad, se ha registrado la fecha de la realización del traslado o del cambio, desconociéndose si el sujeto ha fallecido posteriormente.

### 4.7.-Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los municipios, Centros de Salud, Consultorios Rurales y cupos de medicina general de la Comunidad Autónoma de Cantabria. Se incluyeron aquellos sujetos de 18 años o más que figuraban en el listado de la Tarjeta Individual Sanitaria del Servicio Cántabro de Salud en enero de 2002 y que vivieron en Cantabria hasta el primer trimestre del año 2005<sup>219</sup>.

### 4.8.-Criterios de exclusión

Se ha excluido a aquellos individuos en los que no se pudo tomar la PA en bipedestación. En total fueron unos 19 de la muestra inicial.

Adicionalmente se excluyeron a dos sujetos más del estudio. Uno de ellos tenía mal registrada la fecha de la entrevista inicial y los datos del otro individuo se encontraban duplicados.

### 4.9.-Justificación del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se hizo asumiendo un riesgo  $\alpha$  del 5 % y un riesgo  $\beta$  del 20 % (que equivale a una potencia del 80 %). Para la estimación de los porcentajes de la mortalidad esperados en el grupo con HO y en el grupo sin HO se utilizaron los proporcionados por Verwoert et al,<sup>52</sup>. Se esperaba que el número de fallecidos al final del seguimiento fuera del 51,3 % en el grupo con HO y del 32,9 % en el grupo sin HO<sup>52</sup>. Se utilizó la ecuación propuesta por Bailey et al, para el cálculo del tamaño muestral en los estudios en los que se emplea la regresión de Cox<sup>222</sup>. El número de pacientes necesario para la presente investigación era de 210.

El tamaño muestral anterior fue aumentado hasta 1176 individuos con el fin de poder realizar modelos multivariantes de regresión de Cox para el análisis de los riesgos proporcionales. Se siguió el criterio de Katz<sup>223</sup>, para los análisis de los riesgos proporcionales, donde se recomienda que para cada coeficiente que se estime en el modelo es necesario que existan, al menos, 10 eventos, es decir, en este caso 10 fallecidos. Como la proporción total de la mortalidad esperada era del 36,2 %<sup>52</sup>, con el tamaño muestral estimado de 1176 personas se podían hacer modelos multivariantes que estimaran hasta un máximo de 38 coeficientes. Este tamaño muestral también podía permitir realizar análisis de subgrupos en la cohorte de personas con HO, dado que podía existir un suficiente número de eventos.

## **Material y métodos**

---

### 4.10.-Obtención de los datos en el seguimiento de los sujetos objeto de estudio

Mediante los datos aportados por la Tarjeta Sanitaria se ha averiguado cuáles de los sujetos de la muestra inicial se encontraban con vida y cuáles habían fallecido. Dentro de este último grupo se ha anotado la fecha de fallecimiento.

El resto de los sujetos se ha localizado vía telefónica. En esa llamada se ha intentado averiguar el estado del sujeto que participó en el estudio inicial.

Las posibilidades de contactar con el individuo fueron:

- Hablar directamente con él.
- La persona que cogiera el teléfono informara de cómo se encontraba el sujeto objeto de estudio.
- Se comunicase que el sujeto objeto de estudio había fallecido.

Se ha considerado como válida la información dada por el propio individuo o la dada por la persona que respondía a la llamada telefónica. En caso de no localizar al sujeto de estudio en la primera llamada, se ha establecido una sistemática de localización que se ha aplicado por igual en todos los casos. Se ha realizado una segunda llamada a los dos días de la primera a otra hora diferente, y si en esta tampoco se localizaba a la persona, se ha intentado en una tercera ocasión, a los dos días de la segunda llamada, en el horario del día que faltaba. Se han hecho las llamadas en el horario de mañana, de tarde o de noche.

Cuando se ha tenido que acudir a la base de datos de CIVITAS, es decir, cuando no se había respondido a la llamada telefónica, se ha hecho salvaguardando la confidencialidad de todos los datos obtenidos.



Esta base de datos nos ha permitido conocer, y registrar, si el sujeto estaba o no estaba dado de alta en la Tarjeta Sanitaria del Servicio Cántabro de Salud en la fecha de revisión. Si estaba dado de baja, se podía conocer el motivo y la fecha. Existían 9 motivos diferentes de baja entre los que se encontraban: el fallecimiento, la caducidad de la tarjeta, el traslado a otra comunidad, el cambio de domicilio, el cambio de la entidad o de la mutualidad, la duplicidad de los datos, la baja por fusión, la pérdida del derecho y la baja por transeúnte. Se ha considerado al sujeto objeto de estudio como fallecido, cuando así se notificaba mediante esta base de datos.

Todos los datos se han anotado siguiendo el modelo que figura en el anexo.

A la hora de anotar estos resultados, se ha salvaguardado la confidencialidad de todos los datos obtenidos. Se ha omitido toda la información que pudiese revelar la identidad de la persona objeto de estudio. La información durante el seguimiento se ha recogido por un solo investigador, por lo tanto, el acceso a los datos se ha limitado al investigador principal. La información se ha manejado con códigos para mayor privacidad.

### 4.11.-Entrenamiento de los entrevistadores

Los datos del seguimiento se han recogido por un único entrevistador.

### 4.12.-Variable principal del estudio

Se ha considerado éxitus como el fallecimiento por cualquier causa del sujeto. Se ha registrado el fallecimiento del sujeto cuando así se informaba en la Tarjeta Sanitaria, en la llamada telefónica o en CIVITAS. Pudo haber un desfase, inferior a un

## **Material y métodos**

---

mes, entre el fallecimiento del individuo y la fecha de baja en la Tarjeta Sanitaria. Se ha estimado que este hecho modificaba mínimamente los resultados, por lo tanto no se ha tenido en cuenta.

### 4.13.-Variable de seguimiento

La finalización del seguimiento ha sido la fecha de último contacto con el individuo. Para las personas fallecidas el tiempo de seguimiento se definió como el transcurrido entre la fecha de la entrevista inicial<sup>219</sup> y la fecha de defunción. Para aquellos que no fallecieron el tiempo de seguimiento fue desde la entrevista inicial hasta la finalización del estudio, el 8 de noviembre de 2013, o hasta la fecha de último contacto. Se ha cuantificado en meses el seguimiento de cada sujeto incluido.

### 4.14.-Variable independiente principal y sus definiciones

Se ha considerado que un individuo presentaba HO si existía un descenso de la PA basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg en la PAS y/o  $\geq 10$  mmHg en la PAD, tras uno y/o tres minutos en bipedestación<sup>16</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HO para el análisis multivariante.

Se ha definido la HO con un criterio más estricto cuando existía un descenso de la PA basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg en la PAS y/o  $\geq 15$  mmHg en la PAD<sup>50</sup>, tras uno y/o tres minutos en bipedestación. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HO con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HOS al minuto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg al minuto del cambio postural<sup>188</sup>. Se ha

considerado la categoría de referencia no presentar HOS al minuto para el análisis multivariante.

La HOS al minuto con un criterio más estricto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg al minuto del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAS al definir la HO con un criterio más estricto. Se ha valorado al minuto por el estudio de Luukinen et al<sup>188</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HOS al minuto con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HOD al minuto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 10$  mmHg al minuto del cambio postural<sup>188</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HOD al minuto para el análisis multivariante.

La HOD al minuto con un criterio más estricto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 15$  mmHg al minuto del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAD al definir la HO con un criterio más estricto. Se ha valorado al minuto por el estudio de Luukinen et al<sup>188</sup>. La categoría de referencia ha sido no presentar HOD al minuto con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HOS a los tres minutos se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg a los tres minutos del cambio postural<sup>188</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HOS a los tres minutos para el análisis multivariante.

## Material y métodos

---

La HOS a los tres minutos con un criterio más estricto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAS al definir la HO con un criterio más estricto. Se ha valorado a los tres minutos por el estudio de Luukinen et al<sup>188</sup>. La categoría de referencia ha sido no presentar HOS a los tres minutos con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HOD a los tres minutos se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 10$  mmHg a los tres minutos del cambio postural<sup>188</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HOD a los tres minutos para el análisis multivariante.

La HOD a los tres minutos con un criterio más estricto se ha definido como la caída con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 15$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAD al definir la HO con un criterio más estricto. Se ha valorado a los tres minutos por el estudio de Luukinen et al<sup>188</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HOD a los tres minutos con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HTO se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PA basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg en la PAS y/o  $\geq 10$  mmHg en la PAD<sup>165</sup>, tras uno y/o tres minutos en bipedestación. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTO para el análisis multivariante.

Se ha definido la HTO con un criterio más estricto como el aumento con el ortostatismo de la PA basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg en la PAS y/o  $\geq 15$

mmHg en la PAD, tras uno y/o tres minutos en bipedestación. Se ha considerado el mismo punto de corte aplicado para definir, con un criterio más estricto, la caída de la PA con el ortostatismo<sup>50</sup>, aunque en este caso se ha utilizado para el ascenso. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTO con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HTOS al minuto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg al minuto de bipedestación. Se ha utilizado esta definición al ser este el punto de corte definido por Luukinen et al,<sup>188</sup> para valorar la caída de la PAS al minuto, aunque en este caso se ha valorado para el aumento. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOS al minuto para el análisis multivariante.

La HTOS al minuto con un criterio más estricto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg al minuto del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAS al definir la HO con un criterio más estricto, aunque en este caso se ha aplicado para el ascenso. Se ha valorado el aumento de la PAS al minuto por la investigación de Luukinen et al,<sup>188</sup> aunque en este caso se ha estudiado el ascenso de los valores, no el descenso. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOS al minuto con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HTOD al minuto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 10$  mmHg al minuto del cambio postural. Se ha utilizado esta definición al ser este el punto de corte definido por Luukinen et al,<sup>188</sup> para valorar la caída de la PAD al minuto, aunque en este caso se ha valorado para el

## Material y métodos

---

aumento. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOD al minuto para el análisis multivariante.

La HTOD al minuto con un criterio más estricto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 15$  mmHg al minuto del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAD al definir la HO con un criterio más estricto, aunque en este caso se ha aplicado para el ascenso. Se ha valorado el aumento de la PAD al minuto por la investigación de Luukinen et al,<sup>188</sup> aunque en este caso se ha estudiado el ascenso de los valores, no el descenso. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOD al minuto con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HTOS a los tres minutos se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 20$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado esta definición al ser este el punto de corte definido por Luukinen et al,<sup>188</sup> para valorar la caída de la PAS a los tres minutos, aunque en este caso se ha valorado para el aumento. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOS a los tres minutos para el análisis multivariante.

La HTOS a los tres minutos con un criterio más estricto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAS basal, tomada en sedestación, de  $\geq 30$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAS al definir la HO con un criterio más estricto, aunque en este caso se ha utilizado para el ascenso. Se ha valorado el aumento de la PAS a los tres minutos por la investigación de Luukinen et al,<sup>188</sup> aunque en este caso se ha estudiado el ascenso de los valores, no el descenso. Se

ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOS a los tres minutos con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La HTOD a los tres minutos se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 10$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado esta definición al ser este el punto de corte definido por Luukinen et al,<sup>188</sup> para valorar la caída de la PAD a los tres minutos, aunque en este caso se ha valorado para el aumento. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOD a los tres minutos para el análisis multivariante.

La HTOD a los tres minutos con un criterio más estricto se ha definido como el aumento con el ortostatismo de la PAD basal, tomada en sedestación, de  $\geq 15$  mmHg a los tres minutos del cambio postural. Se ha utilizado este punto de corte en referencia al definido por Fedorowski et al,<sup>50</sup> para considerar la caída de la PAD al definir la HO con un criterio más estricto, aunque en este caso se ha aplicado para el ascenso. Se ha valorado el aumento de la PAD a los tres minutos por la investigación de Luukinen et al,<sup>188</sup> aunque en este caso se ha estudiado el ascenso de los valores, no el descenso. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar HTOD a los tres minutos con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

Se ha definido la disregulación ortostática como la presencia de HO y/o de HTO al minuto y/o a los tres minutos del cambio postural<sup>161</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar disregulación ortostática para el análisis multivariante.

La disregulación ortostática con un criterio más estricto se ha definido como la presencia de HO con un criterio más estricto y/o la presencia de HTO con un criterio más estricto al minuto y/o a los tres minutos del cambio postural. Se ha considerado la

## **Material y métodos**

---

categoría de referencia no presentar disregulación ortostática con un criterio más estricto para el análisis multivariante.

La caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo se ha definido como el descenso de la frecuencia cardiaca basal, tomada en sedestación, en 20 latidos por minuto (lpm) o más nada más adoptar la postura de bipedestación. Se ha considerado este punto de corte por el estudio de Fisher et al,<sup>217</sup> en el que consideraban este valor para definir el aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo para el análisis multivariante.

El aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo se ha definido como el ascenso de la frecuencia cardiaca basal, tomada en sedestación, en 20 lpm o más nada más ocurrir el cambio postural<sup>217</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar ascenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo para el análisis multivariante.

Se ha considerado, en una sola definición, la variación de la frecuencia cardiaca con el cambio postural incluyendo tanto los ascensos, en 20 lpm o más, como los descensos, en 20 lpm o más, de la misma tras la bipedestación. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo para el análisis multivariante.

### 4.15.-Covariables

Se ha registrado la edad como la fecha de nacimiento que refirió el propio individuo en el estudio inicial<sup>219</sup>.



Se ha registrado el sexo que refirió el propio sujeto en el estudio inicial<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia mujer para el análisis multivariante.

Se ha considerado el hábito tabáquico según lo referido por el propio sujeto en el estudio inicial<sup>219</sup>. Se clasificaron a los individuos, siguiendo las recomendaciones de otras investigaciones<sup>224,225</sup>, como:

-No fumador: aquellos sujetos que declararon no haber fumado nunca por un periodo superior a los seis meses. También se consideró no fumador a aquellos sujetos que, habiendo fumado durante seis o más meses, declararon que no fumaban desde hacía un año o más tiempo.

-Fumador: el que refirió fumar diariamente, o al menos ocasionalmente, cualquier producto del tabaco (cigarrillo, puro o pipa) en el momento en el que se realizó la entrevista.

Se ha considerado la categoría de referencia no fumador para el análisis multivariante.

Se ha registrado el hábito enólico excesivo según lo valorado en el estudio inicial<sup>219</sup>. Se consideró a los individuos según Córdoba et al,<sup>225</sup> como:

-Consumo de riesgo: aquellos sujetos que declararon un consumo semanal > 28 unidades de bebida en los varones o > 17 unidades de bebida en las mujeres. Para el vino, el vermú, la cerveza y la caña la unidad fue el vaso. Para el licor, el cava y el whisky la unidad fue la copa.

## Material y métodos

---

-Consumo inferior al umbral de riesgo: por debajo de estas cantidades o abstinencia si declararon que su consumo era nulo durante el año previo a la realización de la entrevista.

Se ha considerado la categoría de referencia consumo inferior al umbral de riesgo para el análisis multivariante.

La diabetes se ha registrado según los datos de la historia o si se seguía un tratamiento para ello<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no ser diabético para el análisis multivariante.

La obesidad se ha registrado según lo clasificado a los participantes del estudio inicial<sup>219</sup>. Esta clasificación se realizó según las categorías propuestas por la World Health Organization en función del IMC<sup>226</sup>. Este se calculó según la fórmula:  $IMC = \text{Peso (en Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (en metros)}$ .

Las categorías fueron:

-Peso normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ).

-Sobrepeso ( $IMC 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ).

-Obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Se ha considerado la categoría de referencia peso normal para el análisis multivariante.

La hipercolesterolemia se ha registrado según los datos de la historia clínica<sup>219</sup>. Se definió de acuerdo con los valores del ATP III<sup>227</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar hipercolesterolemia para el análisis multivariante.

El ejercicio físico se ha registrado según lo referido por el propio sujeto en el estudio inicial<sup>219</sup>. Las categorías que se recogieron en el cuestionario fueron las utilizadas en la Encuesta Nacional de Salud de 1997<sup>228</sup>. Se ha registrado como:

-Sedentario: a los sujetos que referían no hacer ejercicio y su tiempo libre lo ocupaban casi completamente sentados, leyendo, viendo la tele, en el cine... También se ha considerado en esta categoría a los sujetos que realizaban alguna actividad física o deportiva ocasional como caminar, pasear en bici, jardinería, gimnasia suave, actividades recreativas de bajo esfuerzo...

-No sedentario: a los individuos que realizaban actividad física regular, varias veces al mes, como tenis, gimnasia, correr, natación, ciclismo, juegos de equipo... y a los sujetos con entrenamiento físico varias veces a la semana.

Se ha considerado la categoría de referencia no sedentario para el análisis multivariante.

Se ha considerado a un sujeto como hipertenso según lo registrado en el estudio inicial<sup>219</sup>. Se realizaron las medias de los valores de la PA obtenidos con el aparato automático. Se catalogó como hipertenso a todo aquel individuo que cumplía alguno de los siguientes criterios<sup>220,221</sup>:

-hallazgo de una PA, media de las dos últimas tomas realizadas en sedestación, de  $\geq 140$  mmHg para la PAS y/o  $\geq 90$  mmHg para la PAD. En el caso de que el sujeto presentase arritmia se consideraron tres mediciones.

-seguimiento de un tratamiento con fármacos antihipertensivos por haber sido diagnosticado de hipertensión arterial.

## Material y métodos

---

Se ha considerado la categoría de referencia no presentar hipertensión arterial para el análisis multivariante.

El tratamiento farmacológico se ha registrado según lo valorado en el estudio inicial<sup>219</sup>. Se ha considerado en esta categoría a los sujetos que recibían un fármaco antihipertensivo, bien fuese para tratar la hipertensión arterial o por otro motivo. Se han incluido los betabloqueantes, los diuréticos, los IECA, los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA II), los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, los calcioantagonistas dihidropiridínicos y los alfa bloqueantes. Se ha considerado la categoría de referencia no tomar tratamiento farmacológico para el análisis multivariante.

Se ha considerado a un hipertenso como mal controlado cuando tenía unos valores medios de la PA, media de las dos últimas mediciones realizadas en sedestación, de  $\geq 140$  mmHg de la PAS y/o  $\geq 90$  mmHg de la PAD. Se consideraron tres mediciones en el caso de arritmia<sup>219,220,221</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no tener hipertensión arterial mal controlada para el análisis multivariante.

Se ha considerado que un sujeto hipertenso tenía hipertensión arterial resistente cuando tomaba un diurético, y otros dos fármacos antihipertensivos de clases diferentes a dosis adecuadas, y presentaba malos controles de la PA. También se ha considerado cuando el sujeto de estudio seguía tratamiento con cuatro fármacos y la PA no estaba controlada<sup>32</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no tener hipertensión arterial resistente para el análisis multivariante.

Se ha considerado que un individuo sin tratamiento padecía de HSA cuando la media de las dos últimas mediciones de la PAS en sedestación (tres en el caso de

arritmia), era  $\geq 140$  mmHg con una PAD  $< 90$  mmHg<sup>220</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no tener HSA para el análisis multivariante.

La enfermedad cardíaca se ha dividido en:

-Cardiopatía: se ha definido como el antecedente de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca. Se ha registrado según los datos de la historia clínica<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar cardiopatía para el análisis multivariante.

-Arritmia: se consideró que un individuo presentaba arritmia cuando presentaba antecedentes de arritmias en la historia clínica o cuando los datos de la exploración física sugerían la presencia de la misma<sup>219</sup>. Se consideró la categoría de referencia no presentar arritmia para el análisis multivariante.

La enfermedad cerebrovascular se ha definido como el antecedente de haber presentado un ictus o un AIT. Se ha registrado según los datos de la historia clínica<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar enfermedad cerebrovascular para el análisis multivariante.

La enfermedad vascular periférica se ha registrado según los datos de la historia clínica<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar enfermedad vascular periférica para el análisis multivariante.

Se ha considerado que un individuo presentaba cefalea cuando presentaba un episodio o más de dolor de cabeza al cabo de un año entero<sup>219</sup>. Se ha considerado la categoría de referencia no presentar cefalea para el análisis multivariante.

## **Material y métodos**

---

### 4.16.-Análisis de subgrupos

La comparación de subgrupos permite identificar características diferenciales dentro de cada uno de ellos según la presencia o no de HO.

Se ha realizado el análisis de algún subgrupo definido por aquellas variables que se han considerado como de interés clínico relevante.

Se ha investigado la asociación entre la HO y la mortalidad en la población entre 26 años y 61 años<sup>50</sup>, en los varones<sup>52,80,182</sup>, en la población diabética<sup>52,200</sup> y en la población hipertensa<sup>52</sup>. Además se han considerado otros subgrupos por su interés clínico.

### 4.17.-Análisis de datos

Se ha generado una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS versión 21.

Se han descrito las variables cualitativas empleando los porcentajes con los intervalos de confianza del 95 % para las variables principales. En las variables cuantitativas se ha comprobado el ajuste de los datos a la distribución normal por medio del test de Shapiro-Wilk. Si la variable tenía distribución normal, se ha descrito empleando la media aritmética y la desviación estándar (DE), en caso contrario, se ha utilizado la mediana y el rango intercuartílico.

Las variables continuas se compararon usando el test de la t de Student-Fisher mientras que para la comparación de las variables categóricas se usó el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, cuando fue necesario. Se empleó la HR como medida de asociación entre la variable predictora principal y el resto de covariables con la

mortalidad, considerando el fallecimiento por cualquier causa como variable resultado. Se empleó el tiempo transcurrido desde la fecha de inclusión en el estudio hasta la fecha del éxitus para los que habían fallecido y, para el resto, hasta la fecha de finalización del seguimiento o hasta la fecha en la que se produjo la pérdida en el seguimiento.

La representación gráfica de la supervivencia se ha hecho mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para la comparación de las diferentes curvas se empleó el test de log rank ratio o el de Breslow, en función de si las curvas se cruzaban o no<sup>229</sup>.

Se estimaron las HR crudas para la variable principal (HO), para las variables de la alteración de la PA o de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo y para el resto de las variables de control. Aquellas covariables que presentaron una significación inferior a 0,25 fueron seleccionadas para el análisis multivariante, que se realizó empleando la regresión de Cox. Este análisis se realizó en dos pasos. En el primero se forzó para que la variable independiente de estudio, las referentes a las variaciones de la PA o de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo, siempre estuviera en el modelo (“método introducir”) y en el segundo, se ajustó el efecto de la variable principal estudiada por otras covariables utilizando el método “hacia atrás basado en la razón de verosimilitud”. Se dejaron aquellas variables que tenían valores de significación menores de 0,10, con el fin de corregir la confusión que pudieran tener sobre la variable de estudio.

Se ha procurado que en todos los modelos exista un mínimo de 10 eventos por cada coeficiente estimado. En el caso de que haya sido necesario incluir un mayor número de covariables, se ha comprobado que en el modelo final los errores estándar de los coeficientes no fueran anormalmente grandes<sup>223</sup>. Se ha tratado de identificar si existía otro punto de corte predictor de la mortalidad mediante la realización de la curva COR.

## Material y métodos

---

En los modelos de regresión de Cox se ha comprobado el supuesto de loglinealidad, mediante el gráfico de survival odds<sup>230</sup> y también se ha comprobado el supuesto de riesgos proporcionales, mediante la creación de un término de interacción entre la variable predictora principal (HO) y el tiempo de seguimiento<sup>231</sup>. Se ha considerado que el modelo era log-lineal cuando el gráfico seguía una línea recta y que los riesgos eran proporcionales cuando el resultado de la variable dependiente tiempo no era significativo.

Se han estudiado las interacciones de la variable principal (HO) con la edad y con el sexo, en referencia a investigaciones previas<sup>50,80</sup>. También se ha valorado con la diabetes, por el estudio de Luukinen et al,<sup>200</sup> donde se vio que los sujetos con HO y diabetes tenían más mortalidad y con la hipertensión arterial<sup>52</sup>. Se ha considerado que existía interacción cuando el valor de significación del coeficiente del término de interacción era inferior a 0,05.

Los resultados de la mortalidad se presentaron con HR e IC al 95 %. Se han considerado estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .





## **5.-RESULTADOS**



## Resultados

### 5.1.-RESULTADOS GENERALES

#### 5.1.1.-Índice de respuesta de los sujetos

El trabajo de campo se ha realizado entre febrero de 2013 y noviembre de 2013. De los 1197 sujetos que formaron parte del estudio inicial se han incluido en esta investigación un total de 1176 individuos, el 98,2 % de la muestra.

La tasa de respuesta ha sido del 99,9 % para las covariables hábito enólico y sedentarismo. Para la obesidad, el IMC y la presencia de cefalea fue del 99,8 %. No se pudo obtener los datos de la variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo en 22 sujetos (tabla 9). El resto de las variables se registraron en el 100 % de los casos.

Tabla 9. Tasa de respuesta de los sujetos incluidos.

Variables	Casos registrados	Casos perdidos	Tasa de respuesta en %
Alcohol	1175	1	99,9
Obesidad	1174	2	99,8
IMC	1174	2	99,8
Sedentarismo	1175	1	99,9
Cefalea	1174	2	99,8
Caída Fc	1154	22	98,1
Aumento Fc	1154	22	98,1
Variación Fc	1154	22	98,1

Fc: frecuencia cardiaca. IMC: índice de masa corporal.

Durante el seguimiento el 10,0 % de los individuos se han localizado mediante la Tarjeta Sanitaria, el 50,5 % mediante la llamada telefónica y el 39,5 % gracias a la base de datos de CIVITAS (figura 1).

#### 5.1.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento de esta población ha variado desde un mínimo de 1,4 meses hasta un máximo de 137,8 meses. La media se encontraba en 112,4 meses (DE: 24,2 meses) y la mediana fue de 119,0 meses.

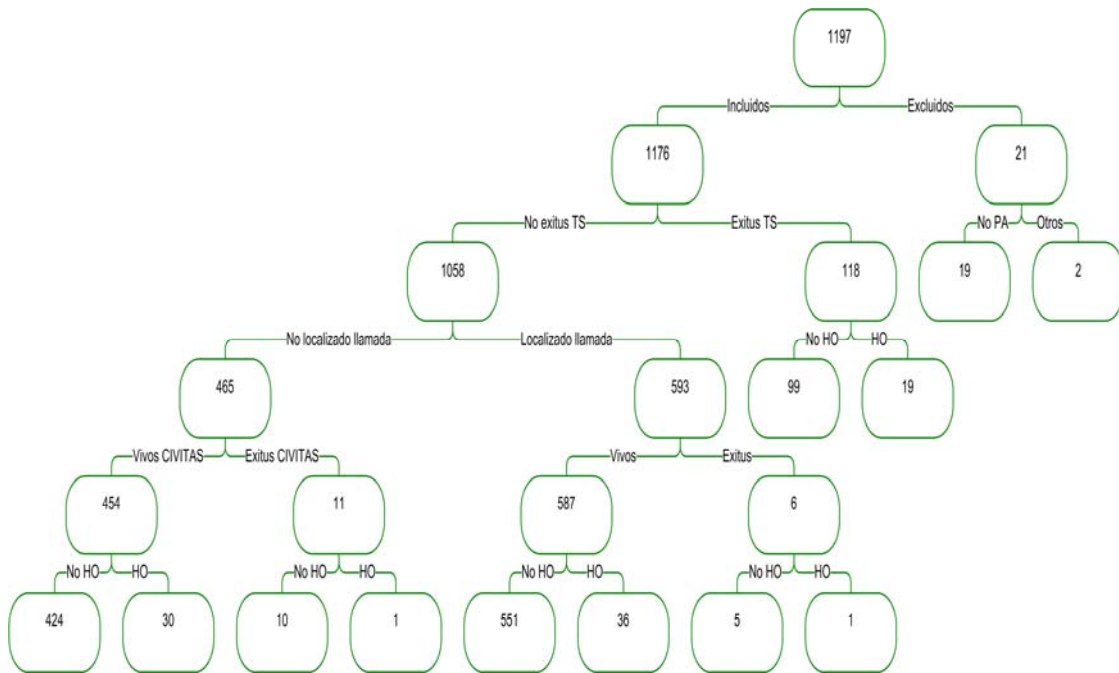
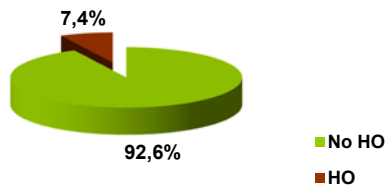


Figura 1. Contacto con los sujetos e HO.

5.1.3.-Características de los sujetos de la muestra

La prevalencia de la HO era del 7,4 % (figura 2).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 2. Distribución de la HO en la población del estudio.

5.1.3.1.-Edad y sexo

La media de edad de los individuos fue de 48,5 años con una DE de 18,5 años (rango: 18,8 años-97,8 años; mediana: 45,9 años). El 53,8 % de la población eran mujeres (tabla 10).

## Resultados

Los sujetos del estudio que presentaban HO tenían una media de edad superior a aquellos individuos que no la presentaban. Su media de edad era de casi 10 años más ( $p < 0,001$ ). No existían diferencias en la respuesta al ortostatismo entre ambos sexos (tabla 10).

Tabla 10. Características de los sujetos incluidos en el estudio. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=1176)	No HO (n=1089)	HO (n=87)	p
Edad	48,5 (18,5)	47,8 (18,3)	57,3 (19,0)	<0,001
Sexo Femenino	53,8	53,4	58,6	0,351
Tabaco	33,7	34,2	27,6	0,212
Alcohol**	9,9	9,7	12,6	0,368
Diabetes	7,7	7,3	13,8	0,028
Obesidad*	22,1	21,2	33,3	0,030
IMC*	26,7 (4,6)	26,6 (4,6)	28,1 (5,1)	0,005
Hipercolesterolemia	23,0	22,9	25,3	0,606
Sedentarismo**	33,9	33,7	35,6	0,719
HTA	28,4	26,7	49,4	<0,001
PAS basal	123,8 (21,1)	122,7 (20,5)	138,3 (23,7)	<0,001
PAD basal	74,4 (11,0)	73,7 (10,5)	82,8 (13,7)	<0,001
Tratamiento farmacológico	16,8	15,9	28,7	0,002
FC basal	71,8 (10,5)	71,6 (10,4)	73,8 (10,4)	0,053
Cardiopatía	8,0	7,3	17,2	0,001
Arritmia	3,7	3,7	4,6	0,662
Ictus o AIT	2,6	2,2	6,9	0,008
Arteriopatía periférica	3,1	3,0	3,4	0,820
Cefalea*	38,2	38,6	32,2	0,233

\*En dos casos no pudo registrarse la variable. \*\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

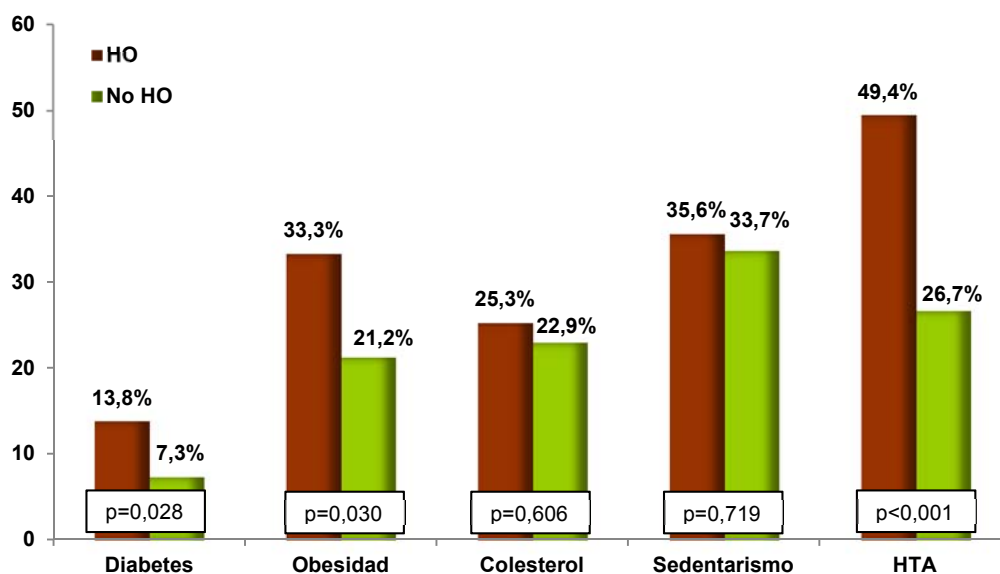
### 5.1.3.2.-Hábitos tóxicos

Fumaba el 33,7 % de la población. La mayoría de los fumadores eran varones (55,0 %). El 9,9 % consumía de manera excesiva alcohol. No se observaban diferencias significativas entre la HO y el hábito tabáquico ( $p=0,212$ ), tampoco con el hábito enólico ( $p=0,368$ ) (tabla 10).

### 5.1.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

De los 1176 individuos incluidos en el estudio 91 habían sido diagnosticados de diabetes, 259 de obesidad, 271 de hipercolesterolemia, 389 de sedentarismo y 334 de hipertensión arterial. La HO se asociaba de manera significativa con la diabetes

( $p=0,028$ ), con la obesidad ( $p=0,030$ ), con la hipertensión arterial ( $p<0,001$ ) y con el tratamiento farmacológico ( $p=0,002$ ). La prevalencia de la HO en los sujetos diabéticos era de casi el doble que en los individuos de ese mismo grupo que no habían sido diagnosticados de este fenómeno. Lo mismo ocurría con la hipertensión arterial (figura 3, tabla 10).



HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial.

Figura 3. Factores de riesgo cardiovascular en sujetos con HO y sin HO. Los resultados están expresados en porcentajes.

Se encontró un IMC medio de  $26,7 \text{ Kg/m}^2$  (DE: 4,6) y una frecuencia cardiaca basal media de 71,8 lpm (DE: 10,5). La PAS basal media fue de 123,8 mmHg (DE: 21,1) y la PAD basal media de 74,4 mmHg (DE: 11,0). Los sujetos con HO tenían un IMC superior ( $p=0,005$ ) así como también presentaban un valor basal de la PAS y de la PAD más elevado ( $p<0,001$  en ambas). La frecuencia cardiaca tendía a ser superior en estos individuos ( $p=0,053$ ) (tabla 10).

Dentro de los sujetos con hipertensión arterial (un total de 334) el 76,0 % estaba mal controlado, 69 individuos (20,7 %) fueron diagnosticados de HSA y 9 de hipertensión arterial resistente (2,7 %). El 54,5 % de los hipertensos seguía tratamiento

## **Resultados**

---

farmacológico. No se observó asociación de la HO ni con la hipertensión arterial resistente ( $p=0,873$ ) ni con la HSA ( $p=0,962$ ) ni con el tratamiento antihipertensivo ( $p=0,852$ ). Sí se asociaba con los malos controles tensionales ( $p=0,005$ ). La HO estaba presente en el 93,0 % de estos sujetos.

### *5.1.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 8,0 % de los sujetos fue diagnosticado de cardiopatía, el 3,7 % de arritmia. Se encontró asociación entre la cardiopatía y la HO ( $p=0,001$ ) (tabla 10).

### *5.1.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

El 2,6 % de los sujetos había presentado un ictus o un AIT. Los individuos con este antecedente presentaban con más frecuencia HO ( $p=0,008$ ) (tabla 10).

### *5.1.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

La presencia de arteriopatía no se asociaba con la HO ( $p=0,820$ ). Esta patología estaba presente en el 3,1 % de la población (tabla 10).

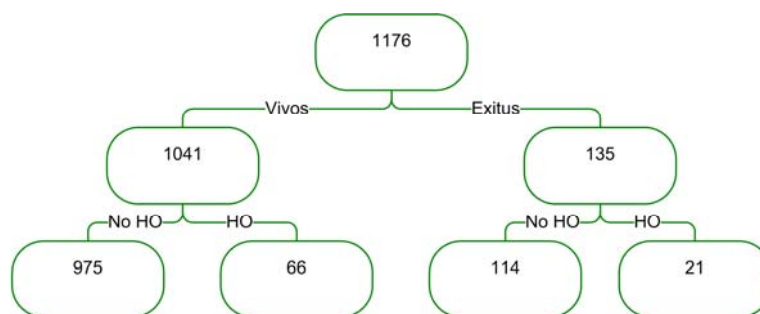
### *5.1.3.7.-Cefalea*

Casi cuatro de cada diez sujetos presentaba cefalea. No existía asociación entre la HO y este antecedente ( $p=0,233$ ) (tabla 10).

## 5.1.4.-Mortalidad

El 11,5 % de los sujetos había fallecido al final del seguimiento. De estos, el 15,6 % padecía HO (figura 4). La tasa de mortalidad fue del 24,1 % (tabla 11).





HO: hipotensión ortostática.

Figura 4. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos con y sin HO.

Ninguno de los sujetos con HOS al minuto, o a los tres minutos, definido con un criterio más estricto fallecía durante el seguimiento. La mayor tasa de mortalidad se ha visto para la HTOS a los tres minutos definida con un criterio más estricto, en cambio, los sujetos con HTOD a los tres minutos presentaban la tasa más baja (tabla 11).

Tabla 11. Tasas de mortalidad al finalizar el estudio para las variables de la variación de la PA y de la frecuencia cardiaca.

	Total en % (n=1176)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	7,4	21	24,1
<b>HO estricto</b>	2,2	7	26,9
<b>HOS al minuto</b>	2,3	6	22,2
<b>HOS al minuto estricto</b>	0,4	0	0,0
<b>HOD al minuto</b>	3,1	8	22,2
<b>HOD al minuto estricto</b>	0,7	4	50,0
<b>HOS 3 minutos</b>	2,1	6	24,0
<b>HOS 3 minutos estricto</b>	0,4	0	0,0
<b>HOD 3 minutos</b>	2,9	12	35,3
<b>HOD 3 minutos estricto</b>	1,2	4	28,6
<b>HTO</b>	30,3	50	14,0
<b>HTO estricto</b>	9,4	23	20,7
<b>HTOS al minuto</b>	4,0	12	25,5
<b>HTOS al minuto estricto</b>	0,8	2	22,2
<b>HTOD al minuto</b>	17,0	25	12,5
<b>HTOD al minuto estricto</b>	4,9	8	13,8
<b>HTOS 3 minutos</b>	3,1	14	37,8
<b>HTOS 3 minutos estricto</b>	0,4	3	60,0
<b>HTOD 3 minutos</b>	19,6	28	12,1
<b>HTOD 3 minutos estricto</b>	5,6	12	18,2
<b>Disregulación</b>	36,0	64	15,1
<b>Disregulación estricto</b>	11,1	30	23,1
<b>Caída Fc</b>	0,7	2	25,0
<b>Aumento Fc</b>	3,9	6	13,3
<b>Variación Fc</b>	4,6	8	15,1

En las variables relacionadas con la Fc el total de sujetos fue de 1154. Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. HTO: hipertensión ortostática. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. PA: presión arterial.

## Resultados

Para las covariables estudiadas la tasa de mortalidad más alta la presentaba el diagnóstico de arritmia, la más baja correspondía al tabaquismo (tabla 12).

Tabla 12. Tasas de mortalidad al finalizar el estudio para las covariables.

	Total en % (n=1176)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>Sexo Femenino</b>	53,8	78	12,3
<b>Tabaco</b>	33,7	21	5,3
<b>Alcohol**</b>	9,9	16	13,8
<b>Diabetes</b>	7,7	29	31,9
<b>Obesidad*</b>	22,1	52	20,1
<b>Hipercolesterolemia</b>	23,0	38	14,0
<b>Sedentarismo**</b>	33,9	63	15,8
<b>HTA</b>	28,4	96	28,7
<b>Tratamiento farmacológico</b>	16,8	70	35,4
<b>Cardiopatía</b>	8,0	32	34,0
<b>Arritmia</b>	3,7	23	52,3
<b>Ictus o AIT</b>	2,6	13	43,3
<b>Arteriopatía periférica</b>	3,1	11	30,6
<b>Cefalea*</b>	38,2	32	7,1

\*En dos casos no pudo registrarse la variable. \*\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. HTA: hipertensión arterial.

De los individuos con hipertensión arterial fallecían durante el seguimiento 77 de los sujetos que fueron diagnosticados de malos controles, 65 de los sujetos hipertensos que seguían tratamiento antihipertensivo, 19 de los que presentaban HSA y 3 de los que tenían hipertensión arterial resistente. Las tasas de mortalidad fueron respectivamente del 30,3 %, del 35,7 %, del 27,5 % y del 33,3%.

Se encontró que los sujetos con HO, con HOD definida al minuto y a los tres minutos, con HOS a los tres minutos, con HTOS al minuto y a los tres minutos y con disregulación ortostática se morían más que los que presentaban esas características y permanecían vivos al finalizar el seguimiento. También se observó este hecho para las variables que consideraban un criterio más estricto a la hora de definir la HO, la HOD al minuto y a los tres minutos, la HTO, la HTOS a los tres minutos y la disregulación ortostática (tabla 13).

Tabla 13. Tabla comparativa de la respuesta al ortostatismo de la PA, y de la frecuencia cardiaca, entre los sujetos fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=1041)	Fallecidos en % (n=135)	p
<b>HO</b>	6,3	15,6	<0,001
<b>HO estricto</b>	1,8	5,2	0,012
<b>HOS al minuto</b>	2,0	4,4	0,076
<b>HOS al minuto estricto</b>	0,5	0,0	---
<b>HOD al minuto</b>	2,7	5,9	0,040
<b>HOD al minuto estricto</b>	0,4	3,0	0,001
<b>HOS 3 minutos</b>	1,8	4,4	0,047
<b>HOS 3 minutos estricto</b>	0,5	0,0	---
<b>HOD 3 minutos</b>	2,1	8,9	<0,001
<b>HOD 3 minutos estricto</b>	1,0	3,0	0,044
<b>HTO</b>	29,4	37,0	0,069
<b>HTO estricto</b>	8,5	17,0	0,001
<b>HTOS al minuto</b>	3,4	8,9	0,002
<b>HTOS al minuto estricto</b>	0,7	1,5	0,310
<b>HTOD al minuto</b>	16,8	18,5	0,619
<b>HTOD al minuto estricto</b>	4,8	5,9	0,571
<b>HTOS 3 minutos</b>	2,2	10,4	<0,001
<b>HTOS 3 minutos estricto</b>	0,2	2,2	0,001
<b>HTOD 3 minutos</b>	19,5	20,7	0,733
<b>HTOD 3 minutos estricto</b>	5,2	8,9	0,079
<b>Disregulación</b>	34,5	47,4	0,003
<b>Disregulación estricto</b>	9,6	22,2	<0,001
<b>Caída Fc</b>	0,6	1,5	0,227
<b>Aumento Fc</b>	3,8	4,5	0,684
<b>Variación Fc</b>	4,4	6,1	0,392

En las variables relacionadas con la Fc el total de sujetos fue de 1154. Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. HTO: hipertensión ortostática. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. PA: presión arterial.

Los sujetos que fallecían tenían más edad y un valor mayor del IMC, de la PAS y de la PAD. Los individuos con diabetes, con obesidad, sedentarios, con hipertensión arterial, en tratamiento farmacológico, con cardiopatía, con arritmia, con antecedente de enfermedad cerebrovascular y con antecedente de enfermedad arterial periférica se morían más de manera significativa (tabla 14).

Dentro de los sujetos hipertensos se encontró que los sujetos en tratamiento antihipertensivo se morían más que los que también seguían tratamiento y permanecían vivos al final del seguimiento (p=0,002). No había diferencias para los malos controles tensionales (p=0,258), para la HSA (p=0,804) o para la hipertensión arterial resistente (p=0,758).

## Resultados

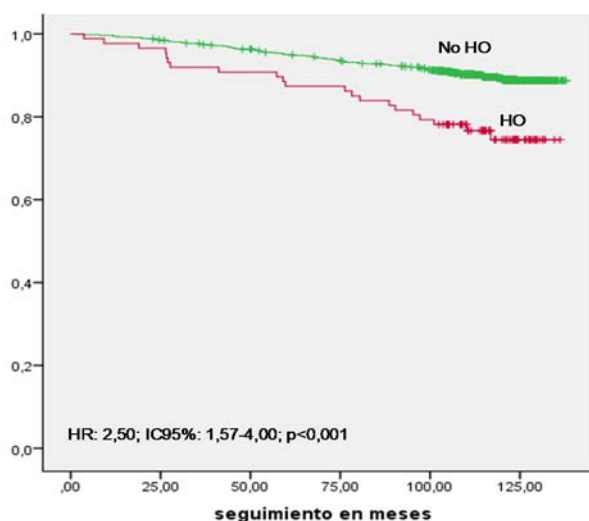
Tabla 14. Tabla comparativa de las covariables entre los sujetos fallecidos y no fallecidos. Media (DE) o porcentaje.

	Vivos (n=1041)	Fallecidos (n=135)	p
<b>Edad</b>	45,1 (16,4)	74,7 (12,9)	<0,001
<b>Sexo Femenino</b>	53,3	57,8	0,328
<b>Tabaco</b>	36,0	15,6	<0,001
<b>Alcohol**</b>	9,6	11,9	0,412
<b>Diabetes</b>	6,0	21,5	<0,001
<b>Obesidad*</b>	19,9	38,5	<0,001
<b>IMC*</b>	26,4 (4,4)	29,1 (5,3)	<0,001
<b>Hipercolesterolemia</b>	22,4	28,1	0,134
<b>Sedentarismo**</b>	32,2	46,7	0,001
<b>HTA</b>	22,9	71,1	<0,001
<b>PAS basal</b>	121,3 (19,4)	143,1 (24,3)	<0,001
<b>PAD basal</b>	73,8 (10,6)	78,6 (13,2)	<0,001
<b>Tratamiento farmacológico</b>	12,3	51,9	<0,001
<b>FC basal</b>	71,6 (10,3)	73,0 (11,7)	0,155
<b>Cardiopatía</b>	6,0	23,7	<0,001
<b>Arritmia</b>	2,0	17,0	<0,001
<b>Ictus o AIT</b>	1,6	9,6	<0,001
<b>Arteriopatía periférica</b>	2,4	8,1	<0,001
<b>Cefalea*</b>	40,0	23,9	<0,001

\*En dos casos no pudo registrarse la variable. \*\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar. FC: frecuencia cardiaca. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

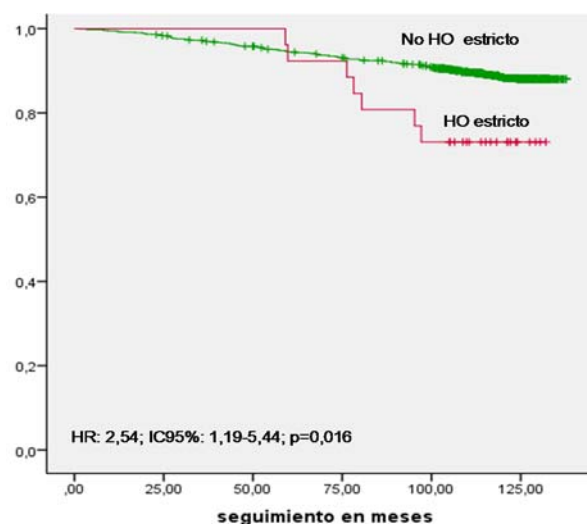
### 5.1.4.1.-Relación entre la mortalidad y la hipotensión ortostática

En los modelos no ajustados se ha visto que la mortalidad por todas las causas se asociaba con la HO (figura 5, tabla 15).



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HO.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HO con criterio más estricto.

Se ha observado que los sujetos que la padecían tenían un riesgo de morir de más del doble que los que no la presentaban (HR: 2,50; IC 95 %: 1,57-4,00; p<0,001). La fuerza de asociación era discretamente superior, de manera significativa, si se definía la HO con una caída mayor en los valores de la PA (figura 6, tabla 15).

Tabla 15. Relación de la mortalidad con cada una de las variables de la variación de la PA y de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo.

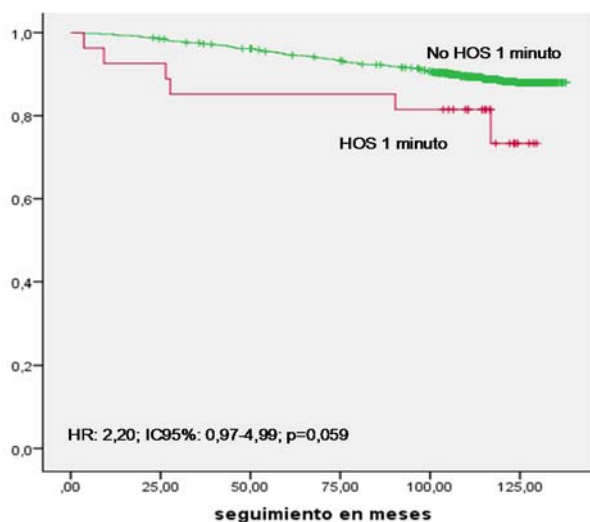
	HR	IC 95 %	P
<b>HO</b>	2,50	1,57-4,00	<0,001
<b>HO estricto</b>	2,54	1,19-5,44	0,016
<b>HOS al minuto</b>	2,20	0,97-4,99	0,059
<b>HOS al minuto estricto</b>	0,05	---*	0,613
<b>HOD al minuto</b>	2,14	1,05-4,38	0,037
<b>HOD al minuto estricto</b>	5,18	1,91-14,03	0,001
<b>HOS 3 minutos</b>	2,21	0,97-5,01	0,058
<b>HOS 3 minutos estricto</b>	0,05	---*	0,602
<b>HOD 3 minutos</b>	3,69	2,04-6,67	<0,001
<b>HOD 3 minutos estricto</b>	2,69	0,99-7,26	0,052
<b>HTO</b>	1,36	0,96-1,93	0,082
<b>HTO estricto</b>	2,12	1,35-3,32	0,001
<b>HTOS al minuto</b>	2,54	1,42-4,60	0,002
<b>HTOS al minuto estricto</b>	6,41	2,62-15,67	<0,001
<b>HTOD al minuto</b>	1,09	0,71-1,68	0,696
<b>HTOD al minuto estricto</b>	1,26	0,62-2,58	0,521
<b>HTOS 3 minutos</b>	4,35	2,50-7,56	<0,001
<b>HTOS 3 minutos estricto</b>	11,95	3,79-37,69	<0,001
<b>HTOD 3 minutos</b>	1,06	0,70-1,61	0,776
<b>HTOD 3 minutos estricto</b>	1,74	0,96-3,14	0,068
<b>Disregulación</b>	1,64	1,17-2,30	0,004
<b>Disregulación estricto</b>	2,49	1,66-3,74	<0,001
<b>Caída Fc</b>	2,27	0,56-9,18	0,249
<b>Aumento Fc</b>	1,17	0,52-2,66	0,704
<b>Variación Fc</b>	1,34	0,66-2,75	0,416

\*No existía ningún fallecido con ese criterio. Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. PA: presión arterial.

#### 5.1.4.2.-Relación entre la mortalidad, la hipotensión ortostática sistólica y la hipotensión ortostática diastólica al minuto y a los tres minutos

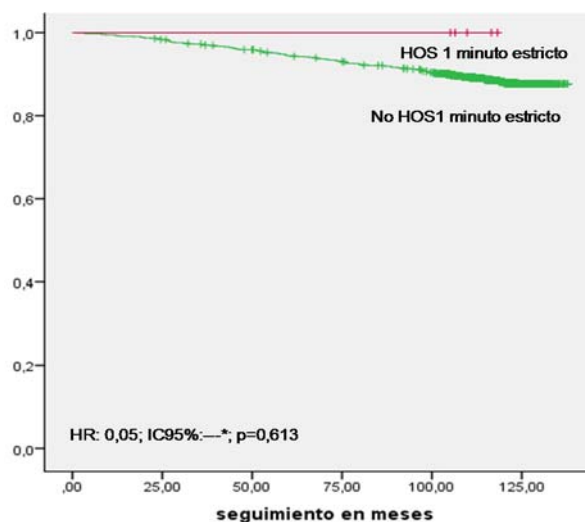
La mortalidad no se asociaba con la presencia de HOS al minuto (HR: 2,20; IC 95 %: 0,97-4,99; p=0,059) (figura 7, tabla 15). No fallecía ningún sujeto con la definición más estricta durante el seguimiento (figura 8, tabla 15).

## Resultados



HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

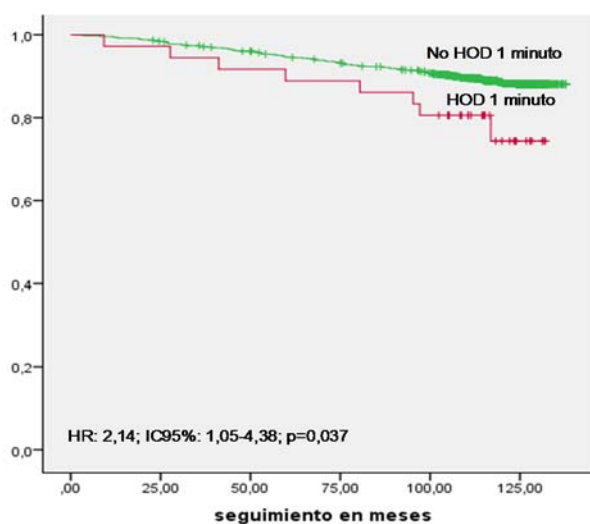
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOS al minuto.



HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. \*No existía ningún fallecido con este criterio.

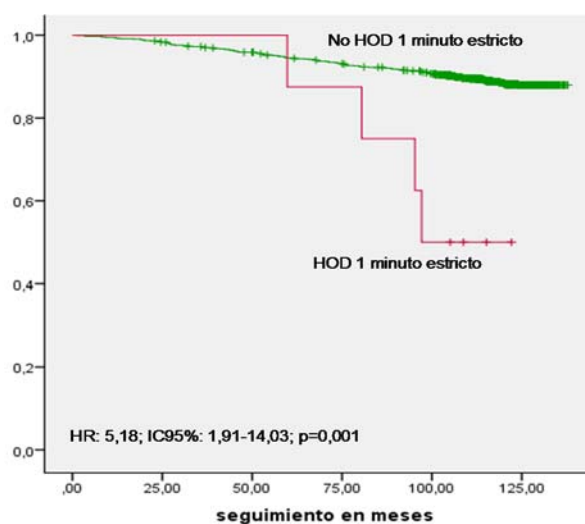
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOS al minuto con criterio más estricto.

La HOD al minuto se asociaba con la mortalidad de manera significativa (HR: 2,14; IC 95 %: 1,05-4,38; p=0,037) (figura 9, tabla 15). La fuerza de asociación casi se triplicaba si se utilizaba para definirla un punto de corte mayor para la caída de la PAD (figura 10, tabla 15).



HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOD al minuto.

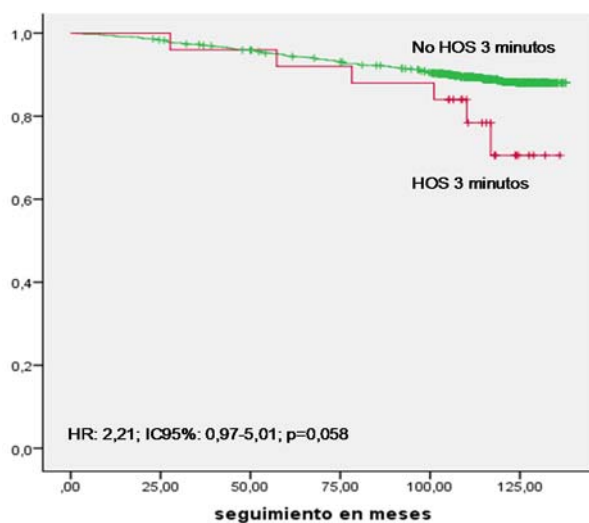


HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOD al minuto con criterio más estricto.

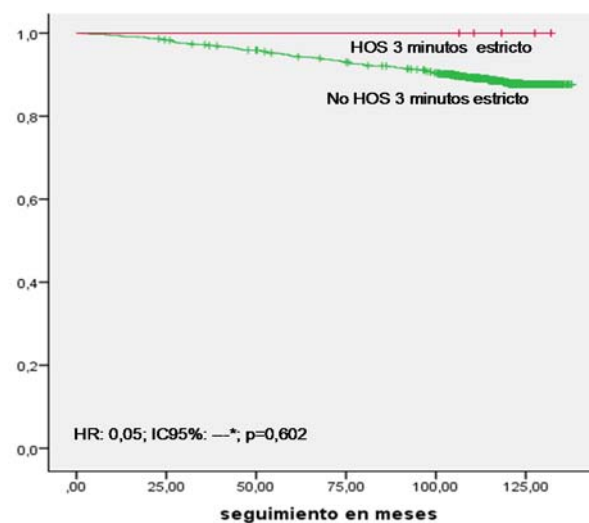
Al estudiar el descenso en los valores de la PAS a los tres minutos ocurría algo parecido a lo que se observaba cuando se estudiaba al minuto. La HOS a los tres minutos estaba en el límite de la significación estadística para aumentar el riesgo de mortalidad (figura 11, tabla 15).

No fallecía ningún sujeto cuando se definía la HOS a los tres minutos con un criterio más estricto (figura 12, tabla 15).



HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOS a los tres minutos.

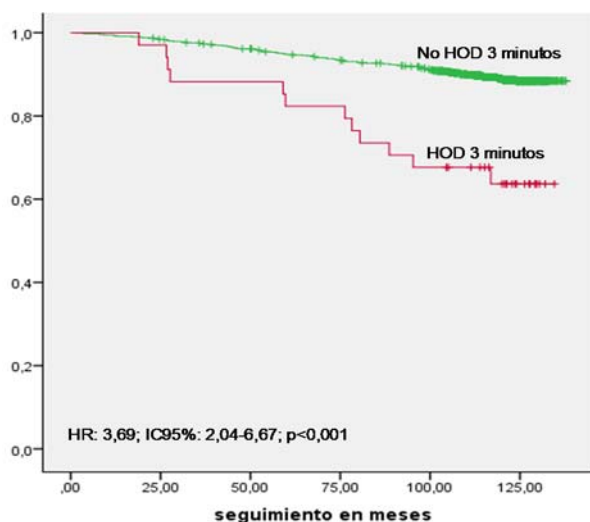


HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. \*No existía ningún fallecido con este criterio.

Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOS a los tres minutos con criterio más estricto.

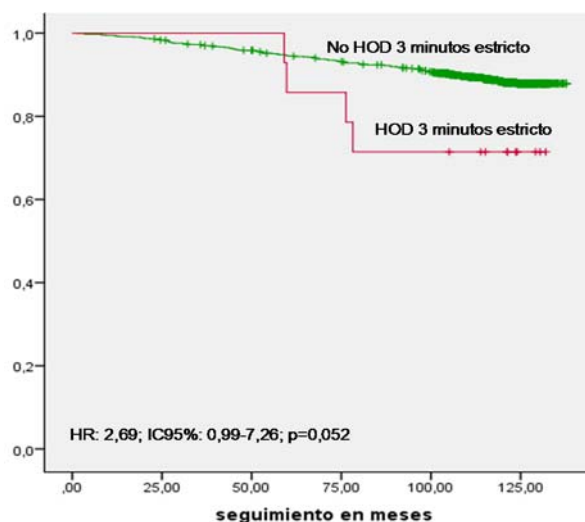
La HOD a los tres minutos durante el ortostatismo casi cuadruplicaba el riesgo de morir de manera significativa (figura 13, tabla 15). Al estudiar esta caída con un punto de corte mayor se observó que estos sujetos tenían más tendencia a fallecer (HR: 2,69; IC 95 %: 0,99-7,26; p=0,052) (figura 14, tabla 15).

## Resultados



HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOD a los tres minutos.

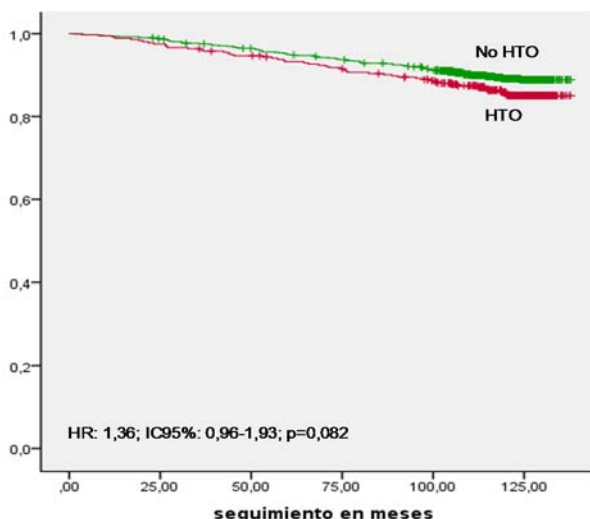


HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HOD a los tres minutos con criterio más estricto.

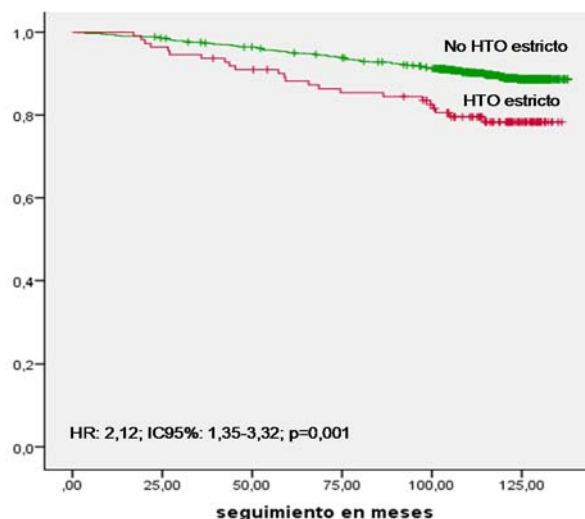
### 5.1.4.3.-Relación entre la mortalidad y la hipertensión ortostática

La HTO no se asociaba con la mortalidad (figura 15, tabla 15), sin embargo, sí lo hacía cuando se aplicaba un punto de corte superior a la hora de definir esta alteración (HR: 2,12; IC 95 %: 1,35-3,32;  $p=0,001$ ) (figura 16, tabla 15).



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

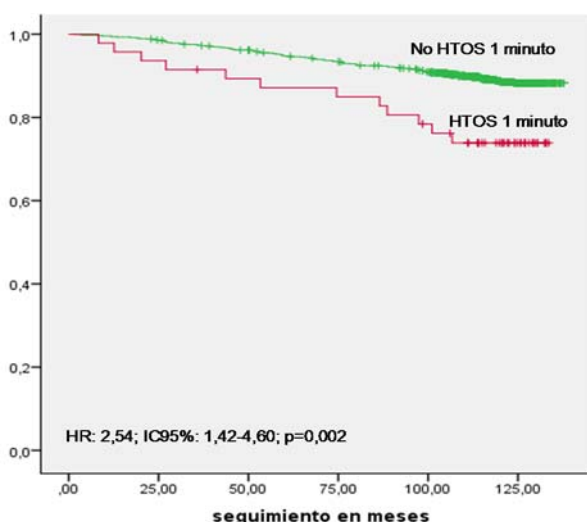
Figura 16. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTO con criterio más estricto.



5.1.4.4.-Relación entre la mortalidad, la hipertensión ortostática sistólica y la hipertensión ortostática diastólica al minuto y a los tres minutos

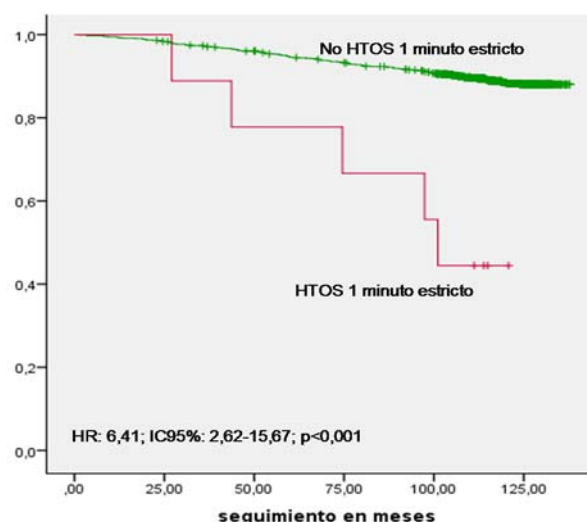
Cuando se utilizaba la definición clásica para valorar la HTOS al minuto y a los tres minutos, como cuando se aplicaba la definición más estricta, la HTOS se asociaba con la mortalidad. El riesgo era mayor a los tres minutos (figura 17, figura 21, tabla 15) y con la definición más restrictiva (figura 18, figura 22, tabla 15).

La HTOD no se asociaba con la mortalidad independientemente del punto de corte utilizado y del tiempo de medición (figura 19, figura 20, figura 23, figura 24, tabla 15).



HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

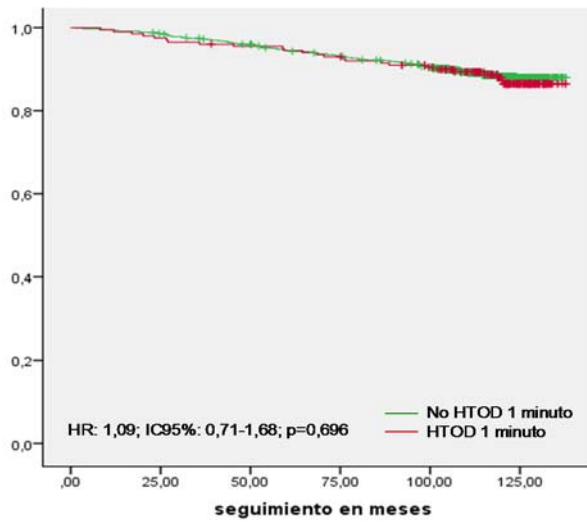
Figura 17. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOS al minuto.



HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

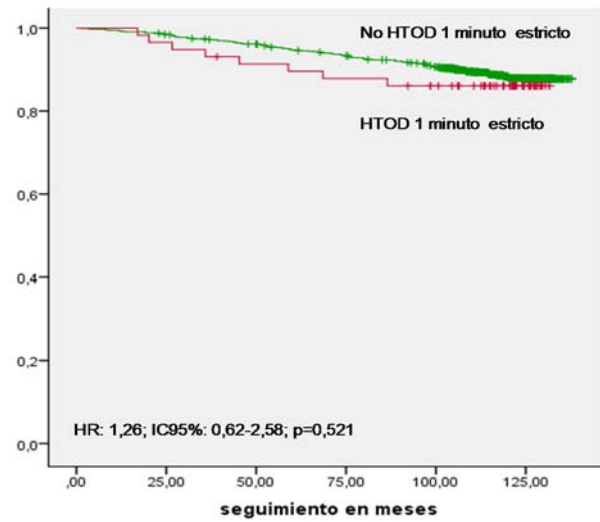
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOS al minuto con criterio más estricto.

## Resultados



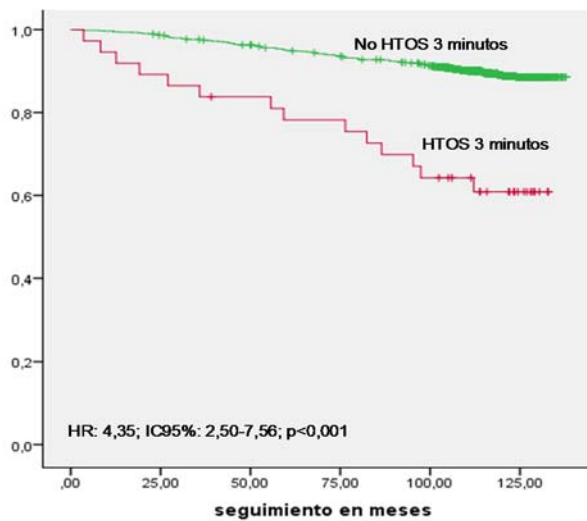
HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOD al minuto.



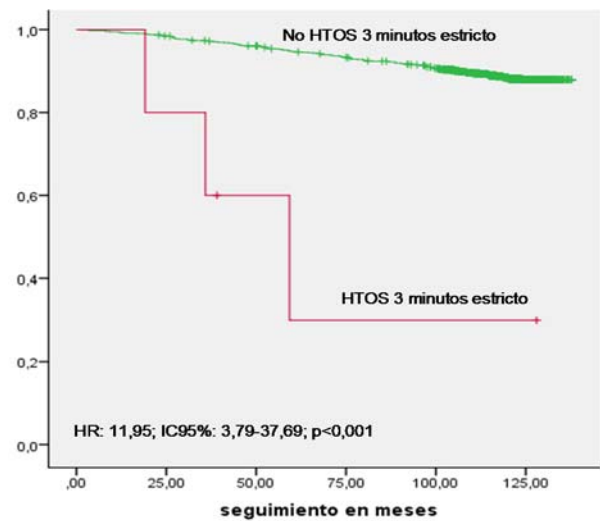
HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOD al minuto con criterio más estricto.



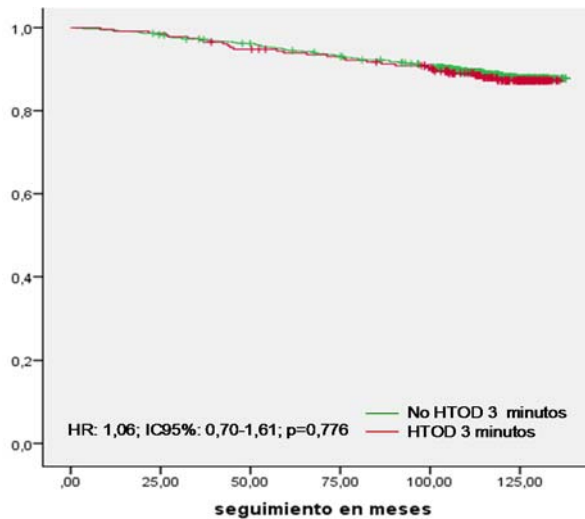
HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOS a los tres minutos.



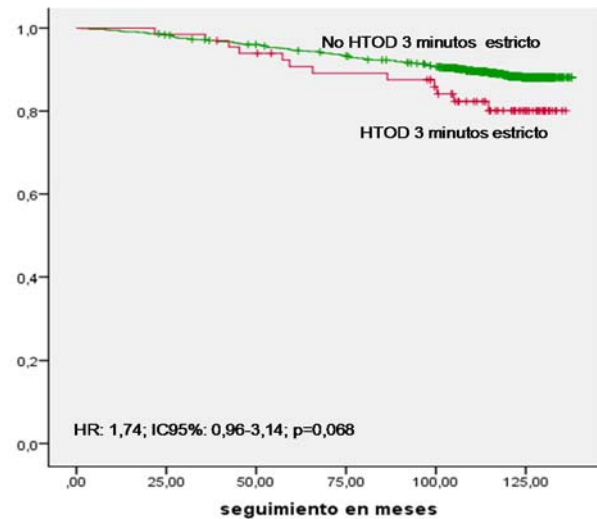
HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 22. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOS a los tres minutos con criterio más estricto.



HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 23. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOD a los tres minutos.

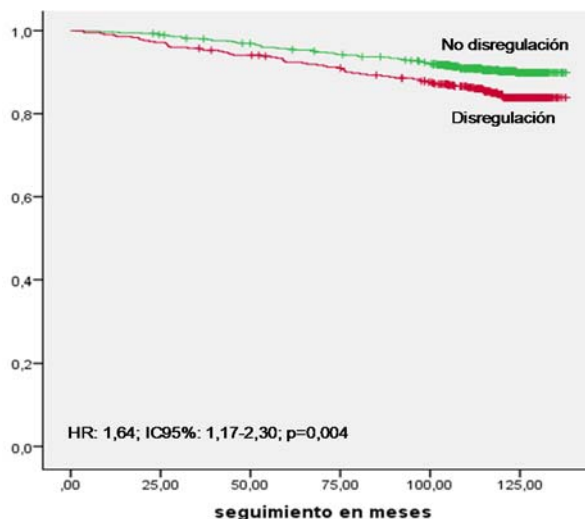


HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HTOD a los tres minutos con criterio más estricto.

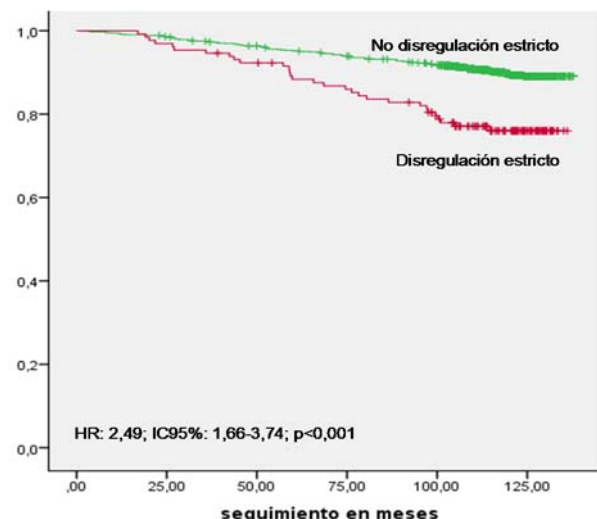
5.1.4.5.-Relación entre la mortalidad y la disregulación ortostática

La disregulación ortostática se asociaba con la mortalidad de manera significativa independientemente del punto de corte utilizado. La HR era mayor con la definición más estricta (figura 25, figura 26, tabla 15).



HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 25. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y disregulación ortostática.



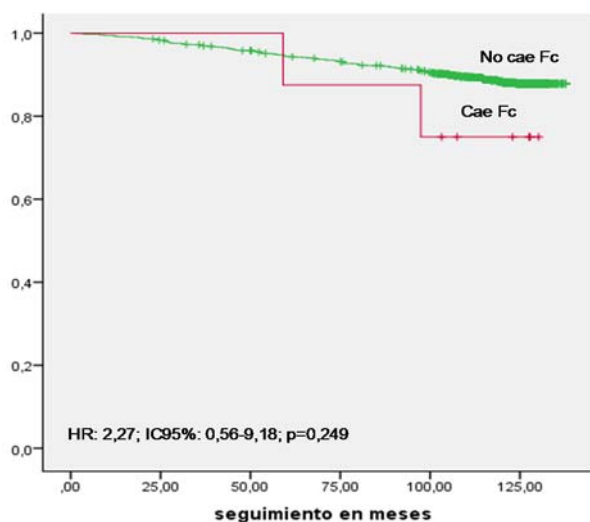
HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 26. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y disregulación ortostática con criterio más estricto.

## Resultados

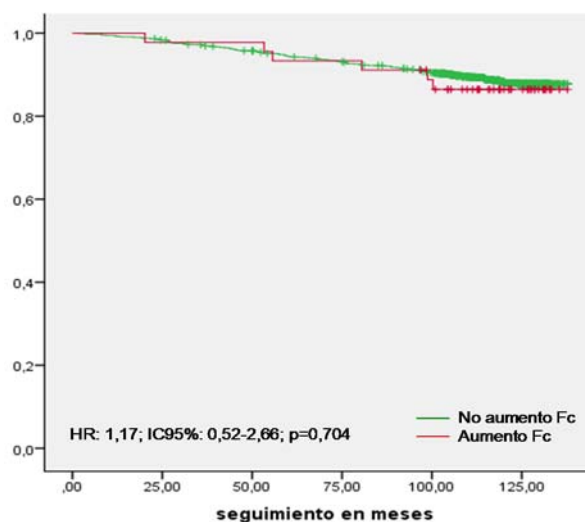
### 5.1.4.6.-Relación entre la mortalidad y las variaciones de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo

Ni el descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo ni el ascenso se asociaban con la mortalidad (figura 27, figura 28, tabla 15). Tampoco lo hacía la variación de la frecuencia cardiaca con la bipedestación (figura 29, tabla 15).



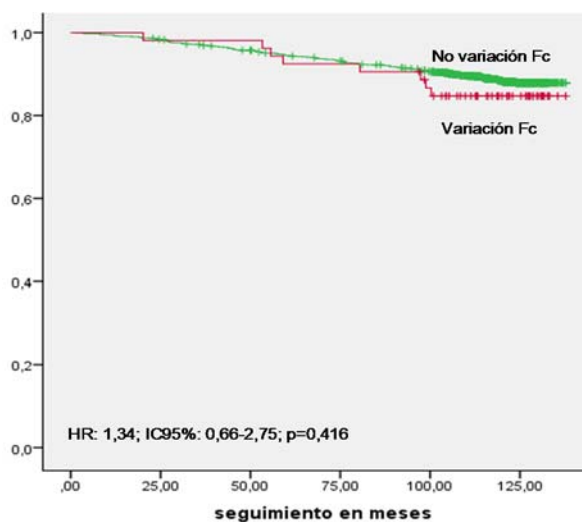
Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo.



Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo.



Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo.

#### 5.1.4.7.-Relación entre la mortalidad y las comorbilidades

El diagnóstico de arritmia se asociaba de manera significativa con la mortalidad en el análisis no ajustado. Presentar esta patología multiplicaba por 7 el riesgo de morir. Era el antecedente que más se asociaba con la mortalidad (figura 30, tabla 16). La cardiopatía también aumentaba el riesgo de morir de manera significativa (figura 31, tabla 16).

El antecedente de un evento cerebral, tanto un ictus como un AIT, quintuplicaba el riesgo de morir (HR: 5,22; IC 95 %: 2,94-9,25;  $p < 0,001$ ) (figura 32, tabla 16).

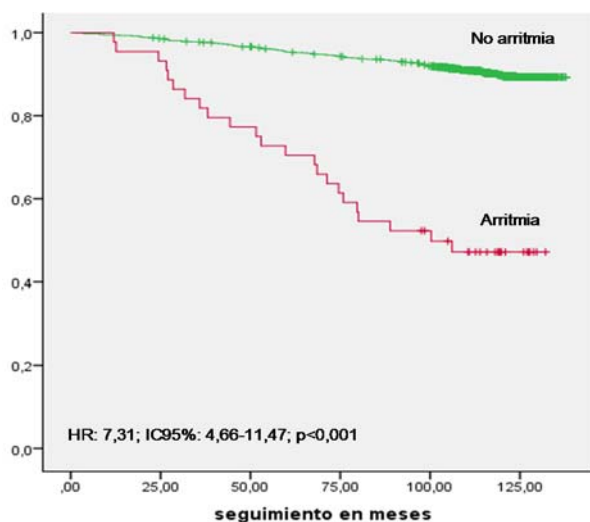
Aquellos individuos diagnosticados de arteriopatía periférica presentaban tres veces más mortalidad respecto a aquellos que no la padecían (figura 33, tabla 16).

Tabla 16. Relación de la mortalidad con cada una de las comorbilidades.

	HR	IC 95 %	P
Arritmia	7,31	4,66-11,47	<0,001
Tratamiento farmacológico	6,34	4,52-8,89	<0,001
Ictus o AIT	5,22	2,94-9,25	<0,001
Cardiopatía	4,28	2,88-6,37	<0,001
Diabetes	3,78	2,51-5,70	<0,001
Arteriopatía	3,28	1,77-6,08	<0,001
Sedentarismo	1,79	1,28-2,52	0,001
Hipertensión resistente	1,35	0,43-4,28	0,606
HTA no controlados	1,35	0,82-2,24	0,236
Hipercolesterolemia	1,32	0,91-1,92	0,144
Alcohol	1,24	0,73-2,08	0,426
Edad	1,11	1,10-1,13	<0,001
IMC	1,11	1,07-1,15	<0,001
PAS basal	1,04	1,03-1,04	<0,001
PAD basal	1,03	1,02-1,05	<0,001
Fc basal	1,01	0,99-1,03	0,137
HSA	0,95	0,57-1,57	0,838
Sexo femenino	0,84	0,60-1,18	0,318
Cefalea	0,49	0,33-0,73	<0,001
Tabaco	0,35	0,22-0,55	<0,001

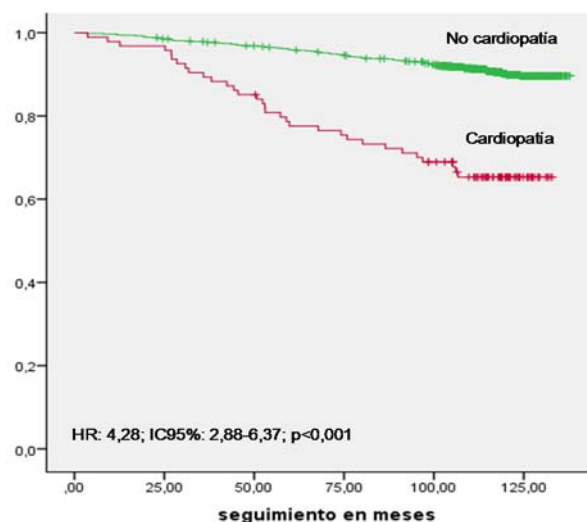
AIT: accidente isquémico transitorio. FC: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. HSA: hipertensión arterial sistólica aislada. HTA: hipertensión arterial. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

## Resultados



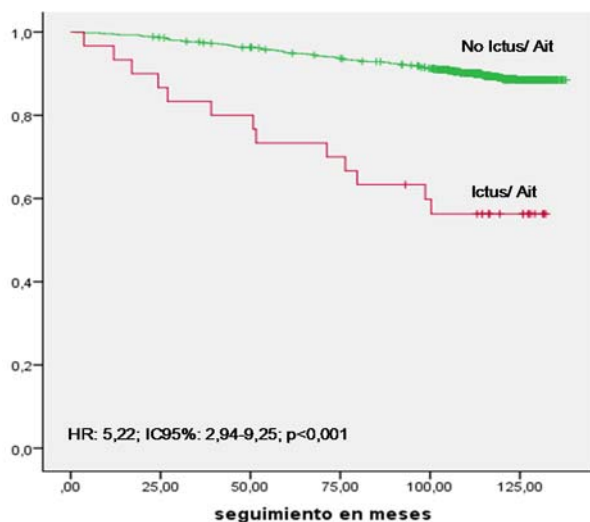
HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 30. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y arritmia.



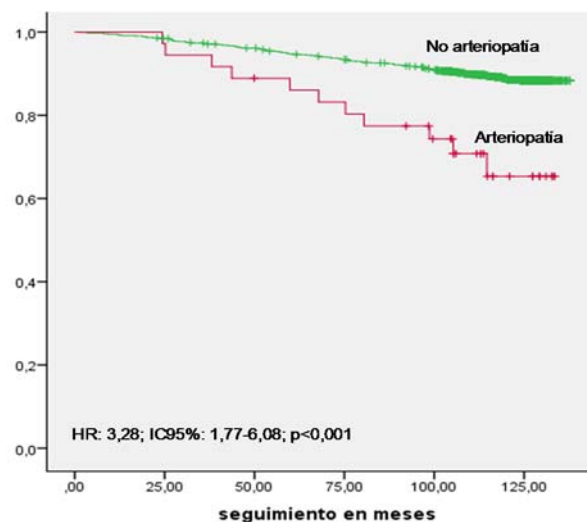
HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 31. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y cardiopatía.



AIT: accidente isquémico transitorio. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

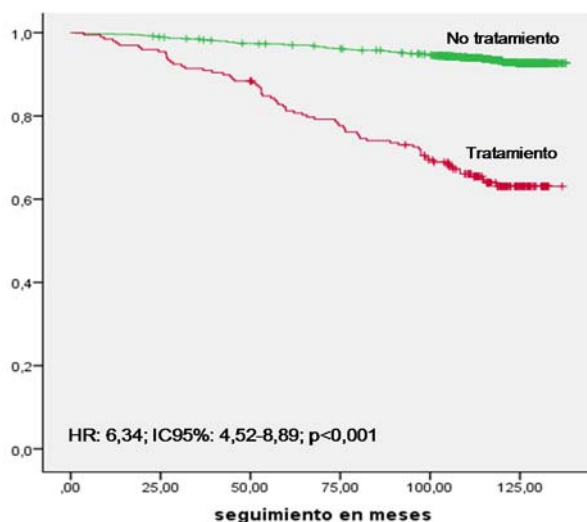
Figura 32. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e ictus o AIT.



HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

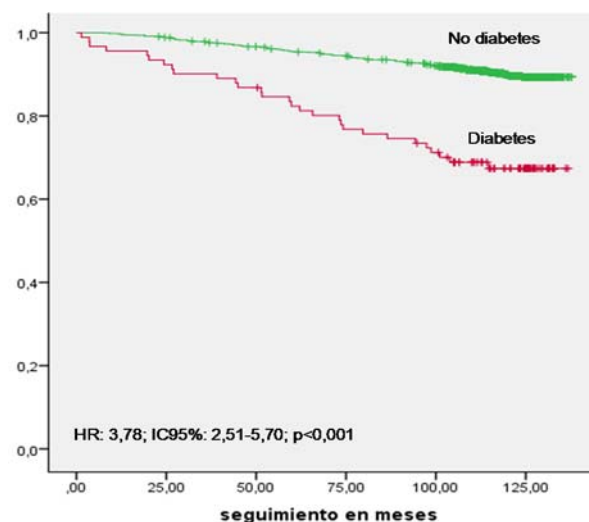
Figura 33. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y arteriopatía periférica.

Los sujetos en tratamiento antihipertensivo multiplicaban el riesgo de morir por 6 (figura 34, tabla 16). Los individuos diabéticos se morían 4 veces más (figura 35, tabla 16) mientras que los sedentarios casi duplicaban el riesgo (figura 36, tabla 16). No se encontró asociación entre la mortalidad y la hipercolesterolemia (figura 37, tabla 16).



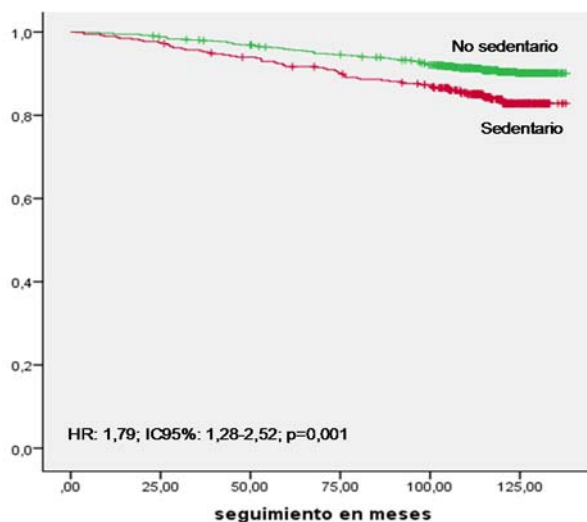
HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 34. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y tratamiento farmacológico.



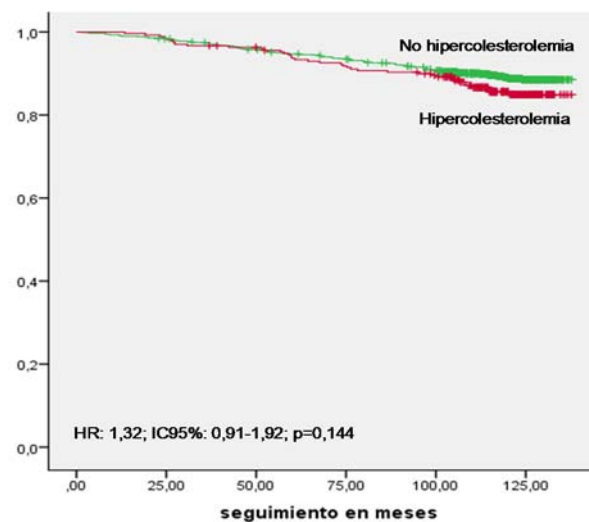
HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 35. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y diabetes.



HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 36. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y sedentarismo.

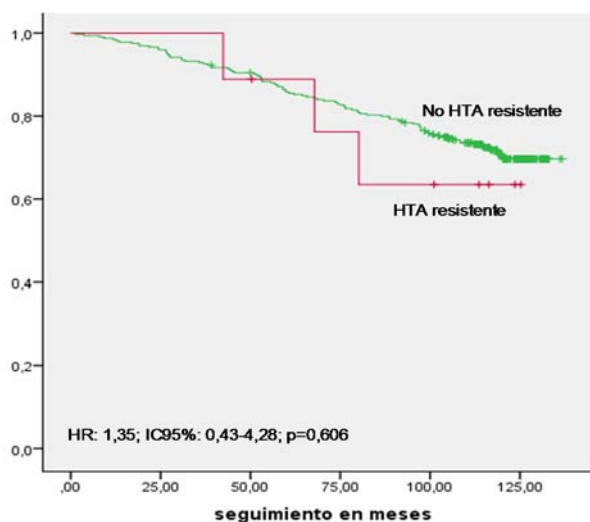


HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 37. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e hipercolesterolemia.

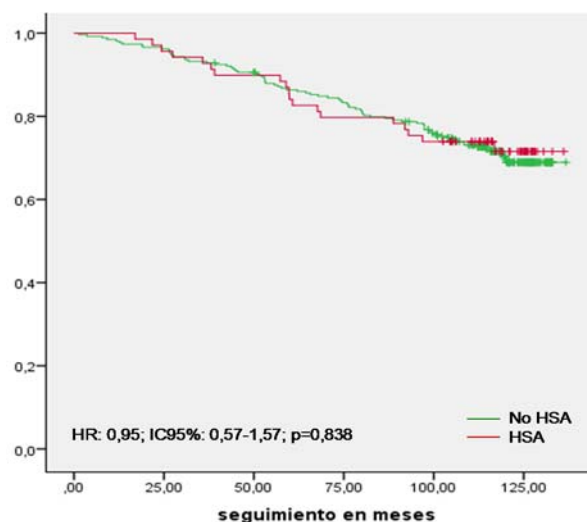
La hipertensión arterial resistente y los malos controles tensionales no se asociaban con la mortalidad (figura 38, figura 40, tabla 16). La HSA tampoco lo hacía (figura 39, tabla 16).

## Resultados



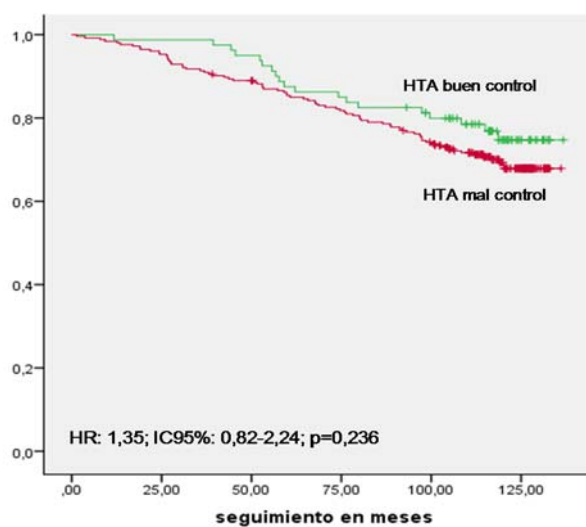
HR: hazard ratio. HTA: hipertensión arterial. IC 95 %: intervalo de confianza al 95%.

Figura 38. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e hipertensión arterial resistente.



HR: hazard ratio. HSA: hipertensión arterial sistólica aislada. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 39. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad e HSA.

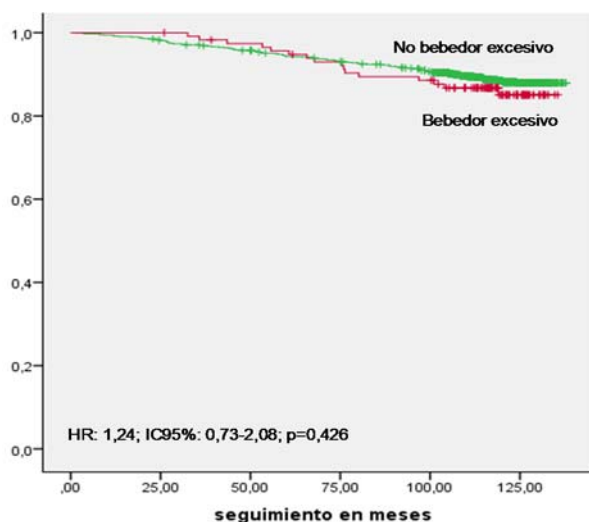


HR: hazard ratio. HTA: hipertensión arterial. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 40. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y control de la PA.

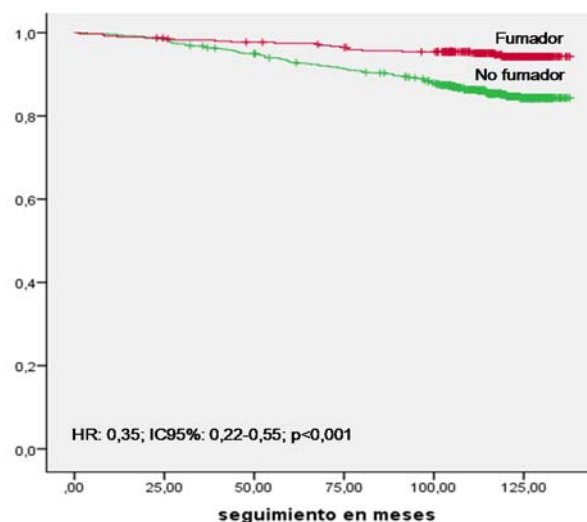
No se encontró asociación entre la mortalidad y el hábito enólico excesivo (figura 41, tabla 16). Los sujetos que fumaban tenían menos riesgo de morir (figura 42, tabla 16).





HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 41. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y alcohol.

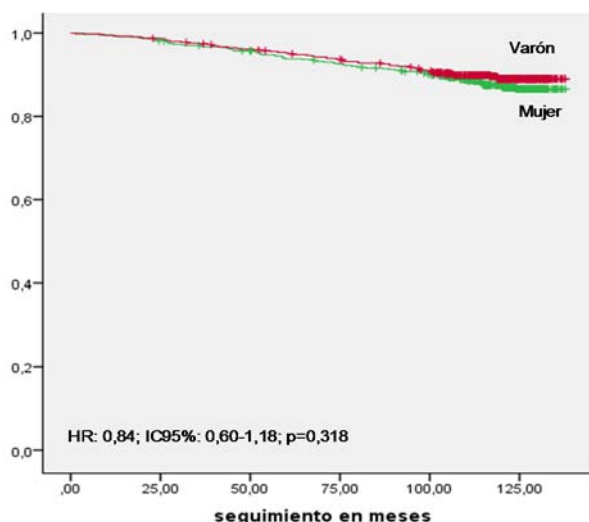


HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 42. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y tabaco.

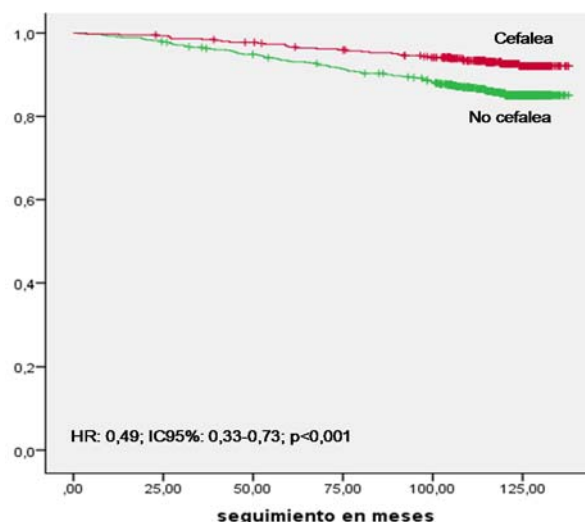
Se observó que a más edad más riesgo de morir. También se encontró asociación con el IMC y con el valor basal tanto de la PAS como de la PAD. La frecuencia cardiaca no se asociaba con la mortalidad en el análisis bivariante (tabla 16).

El sexo no se asociaba con la mortalidad (figura 43, tabla 16). Los sujetos que padecían de cefalea tenían menos riesgo de morir (figura 44, tabla 16).



HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95%.

Figura 43. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y sexo.



HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 44. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad y cefalea.

## Resultados

### 5.1.4.8.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática, e hipotensión ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

Al introducir las variables con  $p < 0,25$  en el análisis multivariante el hábito tabáquico, la presencia de arteriopatía, la arritmia y la edad eran factores predictores independientes de la mortalidad global. El IMC estaba cerca de la significación estadística. La HO no se asociaba con la mortalidad (HR: 1,23; IC 95 %: 0,72-2,10;  $p=0,448$ ) (tabla 17).

Si se definía la HO con un criterio más estricto las variables independientes de la mortalidad eran las mismas. El IMC alcanzaba la significación estadística. La HO definida con un punto de corte superior tampoco se asociaba con el riesgo de morir (tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariante de las variables independientes con la HO y con la HO definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HO				Análisis multivariante con variables independientes e HO estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
HO	1,23	0,72-2,10	0,448	HO estricto	0,85	0,38-1,87	0,681
Tabaco	2,69	1,39-5,21	0,003	Tabaco	2,72	1,40-5,25	0,003
Arteriopatía	2,52	1,21-5,24	0,014	Arteriopatía	2,58	1,23-5,40	0,012
Arritmia	2,37	1,38-4,08	0,002	Arritmia	2,44	1,42-4,20	0,001
Edad	1,13	1,10-1,16	<0,001	Edad	1,13	1,10-1,16	<0,001
IMC	1,04	0,99-1,09	0,071	IMC	1,05	1,01-1,10	0,044

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

### 5.1.4.9.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática sistólica al minuto, e hipotensión ortostática sistólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

Las variables independientes de la muestra han sido el tabaco, el diagnóstico de arteriopatía, la presencia de arritmia, la edad y el IMC. La HOS al minuto no se asociaba con la mortalidad en los modelos ajustados (tabla 18).

De los sujetos que presentaban HOS al minuto definido con un punto de corte superior no fallecía ninguno durante el seguimiento por lo que no se ha realizado el análisis multivariante.

Tabla 18. Análisis multivariante de las variables independientes con la HOS al minuto.

	HR	IC 95 %	P
<b>HOS al minuto</b>	0,95	0,38-2,34	0,908
<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,29	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,53	1,21-5,28	0,013
<b>Arritmia</b>	2,42	1,41-4,16	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,049

HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.10.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática diastólica al minuto, e hipotensión ortostática diastólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión*

La HOD al minuto no predecía la mortalidad de manera independiente. El hábito tabáquico, la presencia de arteriopatía, el diagnóstico de arritmia y la edad han sido las variables independientes asociadas con la mortalidad global (tabla 19).

Al considerar un punto de corte mayor para definir la HOD al minuto el resultado seguía siendo no significativo. Las variables independientes eran las mismas, con una HR similar, a las que se observaban al utilizar la definición clásica (tabla 19).

Tabla 19. Análisis multivariante de las variables independientes con la HOD al minuto y con la HOD al minuto definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HOD al minuto				Análisis multivariante con variables independientes e HOD al minuto estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HOD al minuto</b>	1,49	0,66-3,37	0,333	<b>HOD al minuto estricto</b>	1,36	0,46-4,01	0,582
<b>Tabaco</b>	2,69	1,39-5,20	0,003	<b>Tabaco</b>	2,74	1,42-5,30	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,40	1,14-5,05	0,021	<b>Arteriopatía</b>	2,41	1,13-5,16	0,023
<b>Arritmia</b>	2,40	1,40-4,11	0,002	<b>Arritmia</b>	2,38	1,38-4,10	0,002
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,090	<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,075

HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

## Resultados

*5.1.4.11.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos, e hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión*

En los modelos ajustados la HOS a los tres minutos no se asociaba con la mortalidad. El tabaco, el diagnóstico de arteriopatía, la presencia de arritmia, la edad y el IMC eran los factores predictores independientes asociados a la mortalidad (tabla 20).

No fallecía ningún sujeto durante el seguimiento con el diagnóstico de HOS a los tres minutos definida con un punto de corte superior por lo que no se ha realizado el análisis multivariante.

Tabla 20. Análisis multivariante de las variables independientes con la HOS a los 3 minutos.

	HR	IC 95 %	P
<b>HOS 3 minutos</b>	0,94	0,38-2,31	0,887
<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,29	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,53	1,21-5,28	0,013
<b>Arritmia</b>	2,42	1,41-4,16	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,049

HOS: hipotensión ortostática sistólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.12.-Mortalidad en los sujetos con hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos, e hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión*

La HOD a los tres minutos no era un factor predictor independiente de la mortalidad. Las variables independientes han sido las mismas que en el análisis de la HOD al minuto con unas HR parecidas (tabla 19, tabla 21).

El padecer HOD a los tres minutos definida con un punto de corte superior tampoco se asociaba con la mortalidad. Las variables independientes han sido las

mismas que para la HOD al minuto definida con un criterio más estricto con unas HR similares (tabla 19, tabla 21).

Tabla 21. Análisis multivariante de las variables independientes con la HOD a los 3 minutos y con la HOD a los 3 minutos definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HOD a los 3 minutos				Análisis multivariante con variables independientes e HOD a los 3 minutos estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HOD 3 minutos</b>	1,43	0,74-2,75	0,288	<b>HOD 3 minutos estricto</b>	1,04	0,37-2,94	0,935
<b>Tabaco</b>	2,58	1,33-5,03	0,005	<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,28	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,43	1,16-5,09	0,019	<b>Arteriopatía</b>	2,54	1,22-5,30	0,013
<b>Arritmia</b>	2,32	1,35-4,02	0,003	<b>Arritmia</b>	2,41	1,39-4,18	0,002
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,078	<b>IMC</b>	1,05	0,99-1,10	0,054

HOD: hipotensión ortostática diastólica. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.13.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática, e hipertensión ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión*

La HTO no se asociaba con la mortalidad ni con la definición menos restrictiva ni con la más restrictiva. Las variables independientes han sido el hábito tabáquico, el diagnóstico de arteriopatía, la arritmia y la edad. El IMC era seleccionado como variable independiente en el análisis multivariante de la HTO, en el de la HTO con un criterio más estricto tendía a serlo (tabla 22).

Tabla 22. Análisis multivariante de las variables independientes con la HTO y con la HTO definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HTO				Análisis multivariante con variables independientes e HTO estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HTO</b>	0,90	0,59-1,38	0,624	<b>HTO estricto</b>	1,01	0,59-1,73	0,978
<b>Tabaco</b>	2,72	1,41-5,26	0,003	<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,29	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,53	1,21-5,27	0,013	<b>Arteriopatía</b>	2,54	1,22-5,29	0,013
<b>Arritmia</b>	2,43	1,42-4,18	0,001	<b>Arritmia</b>	2,42	1,41-4,16	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,11-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,043	<b>IMC</b>	1,05	1,00-1,10	0,051

HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

## Resultados

### 5.1.4.14.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática sistólica al minuto, e hipertensión ortostática sistólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

La HTOS al minuto, definida de la manera clásica o con una definición más estricta, no se asociaba con la mortalidad. El hábito tabáquico, la presencia de arteriopatía, la arritmia y la edad han sido las variables independientes predictoras de la mortalidad en los dos análisis. El IMC estaba cerca de la significación estadística en los dos análisis (tabla 23).

Tabla 23. Análisis multivariante de las variables independientes con la HTOS al minuto y con la HTOS al minuto definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HTOS al minuto				Análisis multivariante con variables independientes e HTOS al minuto estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HTOS al minuto</b>	1,06	0,53-2,14	0,868	<b>HTOS al minuto estricto</b>	1,40	0,34-5,72	0,644
<b>Tabaco</b>	2,74	1,42-5,30	0,003	<b>Tabaco</b>	2,75	1,42-5,32	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,54	1,23-5,30	0,013	<b>Arteriopatía</b>	2,56	1,23-5,33	0,012
<b>Arritmia</b>	2,40	1,39-4,16	0,002	<b>Arritmia</b>	2,42	1,41-4,16	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,00-1,10	0,052	<b>IMC</b>	1,05	0,99-1,10	0,053

HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

### 5.1.4.15.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática diastólica al minuto, e hipertensión ortostática diastólica al minuto definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

La HTOD al minuto de la bipedestación no se asociaba con la mortalidad. Este hecho era independientemente de la definición utilizada. Las variables independientes asociadas a la mortalidad han resultado ser el tabaco, la arteriopatía, la arritmia, la edad y el IMC para los dos análisis, con HR similares (tabla 24).

Tabla 24. Análisis multivariante de las variables independientes con la HTOD al minuto y con la HTOD al minuto definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HTOD al minuto				Análisis multivariante con variables independientes e HTOD al minuto estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HTOD al minuto</b>	0,71	0,40-1,23	0,220	<b>HTOD al minuto estricto</b>	0,56	0,21-1,54	0,260
<b>Tabaco</b>	2,72	1,41-5,24	0,003	<b>Tabaco</b>	2,64	1,37-5,12	0,004
<b>Arteriopatía</b>	2,55	1,23-5,31	0,012	<b>Arteriopatía</b>	2,46	1,18-5,13	0,016
<b>Arritmia</b>	2,45	1,43-4,21	0,001	<b>Arritmia</b>	2,45	1,43-4,21	0,001
<b>Edad</b>	1,14	1,11-1,17	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,038	<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,09	0,049

HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.16.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos, e hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión*

La HTOS a los tres minutos era un factor predictor de manera independiente de la mortalidad (p=0,020). Padecer esta alteración con el ortostatismo duplicaba el riesgo de morir (HR: 2,31; IC 95 %: 1,14-4,68). Si se definía con un criterio más estricto no se encontraba asociación (HR: 7,78; IC 95 %: 0,96-63,07; p=0,055). Las variables independientes de la mortalidad han sido el tabaco, la arteriopatía, la arritmia y la edad para ambos análisis. El IMC era seleccionado como variable independiente solo en el modelo de la HTOS a los tres minutos definida con un criterio más estricto (tabla 25).

Tabla 25. Análisis multivariante de las variables independientes con la HTOS a los 3 minutos y con la HTOS a los 3 minutos definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HTOS a los 3 minutos				Análisis multivariante con variables independientes e HTOS a los 3 minutos estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HTOS 3 minutos</b>	2,31	1,14-4,68	0,020	<b>HTOS 3 minutos estricto</b>	7,78	0,96-63,07	0,055
<b>Tabaco</b>	2,91	1,50-5,67	0,002	<b>Tabaco</b>	2,75	1,42-5,33	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,67	1,28-5,59	0,009	<b>Arteriopatía</b>	2,57	1,23-5,36	0,012
<b>Arritmia</b>	2,39	1,39-4,10	0,002	<b>Arritmia</b>	2,47	1,44-4,25	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,090	<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,048

HR: hazard ratio. HTOS: hipertensión ortostática sistólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

## Resultados

5.1.4.17.-Mortalidad en los sujetos con hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos, e hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

No existía asociación entre la HTOD a los tres minutos y la mortalidad independientemente de la definición utilizada. Las variables asociadas con la mortalidad han sido para los dos análisis el tabaco, la arteriopatía, la arritmia y la edad. El IMC era seleccionado como variable independiente predictora de la mortalidad en el caso de la HTOD a los tres minutos, definida con un criterio más estricto estaba en el límite de la significación estadística (tabla 26).

Tabla 26. Análisis multivariante de las variables independientes con la HTOD a los 3 minutos y con la HTOD a los 3 minutos definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes e HTOD a los 3 minutos				Análisis multivariante con variables independientes e HTOD a los 3 minutos estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>HTOD 3 minutos</b>	0,93	0,55-1,58	0,798	<b>HTOD 3 minutos estricto</b>	1,00	0,47-2,08	0,975
<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,28	0,003	<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,29	0,003
<b>Arteriopatía</b>	2,53	1,21-5,27	0,013	<b>Arteriopatía</b>	2,54	1,22-5,29	0,013
<b>Arritmia</b>	2,40	1,39-4,13	0,002	<b>Arritmia</b>	2,42	1,40-4,16	0,001
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,15	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,047	<b>IMC</b>	1,05	1,00-1,10	0,050

HR: hazard ratio. HTOD: hipertensión ortostática diastólica. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

5.1.4.18.-Mortalidad en los sujetos con disregulación ortostática, y disregulación ortostática definida con criterio más estricto, controlando por posibles variables de confusión

La alteración de la regulación de la PA con el ortostatismo, tanto la HO como la HTO consideradas en una definición, no se asociaba con la mortalidad. Este hecho era independiente de la definición utilizada. Las variables independientes de la mortalidad han sido el tabaco, la arteriopatía, la arritmia y la edad (tabla 27).



Tabla 27. Análisis multivariante de las variables independientes con la disregulación ortostática y con la disregulación ortostática definida con criterio más estricto.

Análisis multivariante con variables independientes y disregulación ortostática				Análisis multivariante con variables independientes y disregulación ortostática estricto			
	HR	IC 95 %	P		HR	IC 95 %	P
<b>Disregulación</b>	1,00	0,66-1,52	0,996	<b>Disregulación estricto</b>	1,21	0,74-1,98	0,443
<b>Tabaco</b>	2,73	1,41-5,29	0,003	<b>Tabaco</b>	2,79	1,44-5,41	0,002
<b>Arteriopatía</b>	2,54	1,22-5,29	0,013	<b>Arteriopatía</b>	2,47	1,18-5,17	0,016
<b>Arritmia</b>	2,42	1,41-4,16	0,001	<b>Arritmia</b>	2,37	1,38-4,08	0,002
<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001	<b>Edad</b>	1,13	1,10-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	0,99-1,10	0,056	<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,082

HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.19.-Mortalidad en los sujetos con caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión*

El descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo era un factor de riesgo independiente de la mortalidad global con una HR de 6,63 (IC 95 %: 1,51-29,17; p=0,012). El tabaco, la presencia de arritmia, la arteriopatía periférica, la edad y el IMC también han sido factores independientes asociados a la mortalidad (tabla 28).

Tabla 28. Análisis multivariante de las variables independientes con la caída de la Fc.

	HR	IC 95 %	P
<b>Caída Fc</b>	6,63	1,51-29,17	0,012
<b>Tabaco</b>	2,81	1,46-5,41	0,002
<b>Arritmia</b>	2,46	1,43-4,25	0,001
<b>Arteriopatía</b>	2,36	1,22-4,95	0,024
<b>Diabetes</b>	1,61	0,97-2,67	0,063
<b>Edad</b>	1,14	1,11-1,17	<0,001
<b>IMC</b>	1,05	1,01-1,10	0,049

Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

*5.1.4.20.-Mortalidad en los sujetos con aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión*

El aumento en los valores de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo no se asociaba con la mortalidad en los análisis ajustados. Las variables independientes han sido el hábito tabáquico, la arritmia, la presencia de arteriopatía, la diabetes y la edad (tabla 29).

## Resultados

Tabla 29. Análisis multivariante de las variables independientes con el aumento de la Fc.

	HR	IC 95 %	P
<b>Aumento Fc</b>	1,19	0,36-3,90	0,774
<b>Tabaco</b>	2,66	1,38-5,12	0,003
<b>Arritmia</b>	2,39	1,39-4,14	0,002
<b>Arteriopatía</b>	2,21	1,04-4,69	0,039
<b>Diabetes</b>	1,69	1,03-2,79	0,040
<b>Edad</b>	1,13	1,11-1,16	<0,001
<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,088

Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

### 5.1.4.21.-Mortalidad en los sujetos con variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo controlando por posibles variables de confusión

Si se consideraban tanto los aumentos como los descensos de la frecuencia cardiaca en una única definición no se observaba asociación con la mortalidad. Las variables independientes en este caso eran el tabaco, el diagnóstico de arritmia, la diabetes y la edad (tabla 30).

Tabla 30. Análisis multivariante de las variables independientes con la variación de la Fc.

	HR	IC 95 %	P
<b>Variación Fc</b>	1,84	0,72-4,74	0,204
<b>Tabaco</b>	2,76	1,43-5,32	0,002
<b>Arritmia</b>	2,46	1,42-4,25	0,001
<b>Arteriopatía</b>	2,08	0,98-4,42	0,056
<b>Diabetes</b>	1,65	1,01-2,73	0,049
<b>Edad</b>	1,14	1,11-1,17	<0,001
<b>IMC</b>	1,04	0,99-1,09	0,075

Fc: frecuencia cardiaca. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IMC: índice de masa corporal.

### 5.1.5.-Punto de corte predictor de mortalidad

#### 5.1.5.1.-Punto de corte en la variación de la presión arterial

No se ha encontrado ningún punto de corte que sea el mejor predictor de la mortalidad en esta población para la caída de la PAS o de la PAD con el ortostatismo, ni para el aumento de estas, al minuto o a los tres minutos de la bipedestación.

### 5.1.5.2.-Punto de corte en la variación de la frecuencia cardiaca

No existía ningún otro punto de corte diferente al aplicado, para el aumento o el descenso de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo, que definiera mejor la mortalidad en esta población.

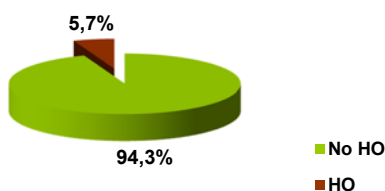
## 5.2.-RESULTADOS SUBGRUPOS

Los eventos de mortalidad en este estudio han sido muy pocos y dado el carácter exploratorio de los análisis de subgrupos solo se ha planteado hacer el análisis bivariante. Este se ha llevado a cabo para generar futuras hipótesis que deberán ser consideradas en estudios posteriores.

### 5.2.1.-Población de edad entre 26 y 61 años

#### 5.2.1.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 716 sujetos de entre 26 y 61 años. La HO estaba presente en el 5,7 % de la población (figura 45).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 45. Distribución de la HO en los sujetos entre 26-61 años.

## Resultados

### 5.2.1.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 19,7 meses hasta un máximo de 137,8 meses. La media se encontraba en 116,8 meses (DE: 16,5 meses) y la mediana en 120,7 meses.

### 5.2.1.3.-Características de los sujetos de la muestra

#### 5.2.1.3.1.-Edad y sexo

La media de edad fue de 43,4 años (DE: 10,0 años; rango: 26,0 años-60,9 años; mediana: 43,5 años). Los sujetos que presentaban HO tenían una media de edad superior ( $p=0,013$ ) (tabla 31).

El 52,4 % de la población eran mujeres. La HO no se asociaba con el sexo ( $p=0,879$ ) (tabla 31).

Tabla 31. Características de los sujetos entre 26-61 años. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=716)	No HO (n=675)	HO (n=41)	p
Edad	43,4 (10,0)	43,2 (10,0)	47,1 (10,2)	0,013
Sexo femenino	52,4	52,4	51,2	0,879
Tabaco	41,5	41,6	39,0	0,742
Alcohol	11,5	11,6	9,8	0,725
Diabetes	4,7	4,4	9,8	0,120
Obesidad*	20,4	20,4	22,0	0,926
IMC*	26,6 (4,4)	26,5 (4,4)	27,1 (4,7)	0,406
Hipercolesterolemia	20,9	20,9	22,0	0,871
Sedentarismo**	33,4	33,4	34,1	0,920
HTA	17,0	16,1	31,7	0,010
PAS basal	118,6 (17,5)	118,0 (17,2)	128,5 (19,8)	<0,001
PAD basal	74,2 (10,8)	73,8 (10,5)	80,9 (13,0)	<0,001
Tratamiento farmacológico	7,7	7,4	12,2	0,264
FC basal*	72,0 (10,1)	71,8 (10,0)	75,0 (10,4)	0,047
Cardiopatía	3,9	3,4	12,2	0,005
Arritmia	1,1	1,2	0,0	---
Ictus o AIT	1,1	1,0	2,4	0,407
Arteriopatía periférica	2,8	2,7	4,9	0,404
Cefalea	41,2	41,9	29,3	0,110

\*En dos casos no pudo registrarse la variable. \*\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### *5.2.1.3.2.-Hábitos tóxicos*

Fumaba el 41,5 % de los sujetos. Consumía alcohol el 11,5 % de la población. La HO no se asociaba ni con el tabaco ni con el hábito enólico excesivo (tabla 31).

#### *5.2.1.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular*

El IMC medio fue de 26,6 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,4), la PAS basal de 118,6 mmHg (DE: 17,5), la PAD basal de 74,2 mmHg (DE: 10,8) y la frecuencia cardiaca basal de 72,0 lpm (DE: 10,1). El 33,4 % de los sujetos eran sedentarios, el 20,9 % fueron diagnosticados de hipercolesterolemia, el 20,4 % de obesidad, el 17,0 % de hipertensión arterial, el 7,7 % estaban en tratamiento farmacológico antihipertensivo y el 4,7 % fueron diagnosticados de diabetes. La HO se asociaba con la hipertensión arterial ( $p=0,010$ ). Se observó que el valor de la PAS y de la PAD basal eran superiores en los sujetos con HO ( $p<0,001$  en ambas). También ocurría con la frecuencia cardiaca basal ( $p=0,047$ ). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 31).

Dentro del total de la población hipertensa (122 sujetos) seguían tratamiento farmacológico el 39,3 % de los individuos. Los malos controles tensionales fueron diagnosticados en el 73,0 % de los sujetos, la HSA en el 15,6 % y la hipertensión arterial resistente en el 3,3 %. La HO no se asociaba con ninguna de estas características ( $p=0,503$ ;  $p=0,096$ ;  $p=0,110$ ;  $p=0,344$  respectivamente).

#### *5.2.1.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

La presencia de cardiopatía y de arritmia se diagnosticó en el 3,9 % y en el 1,1% de la población respectivamente. Ningún sujeto con arritmia presentaba HO. Existía asociación entre la HO y la cardiopatía ( $p=0,005$ ) (tabla 31).

## Resultados

### 5.2.1.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular

El antecedente de enfermedad cerebrovascular estaba presente en el 1,1 % de la población. No se encontró asociación con la HO ( $p=0,407$ ) (tabla 31).

### 5.2.1.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica

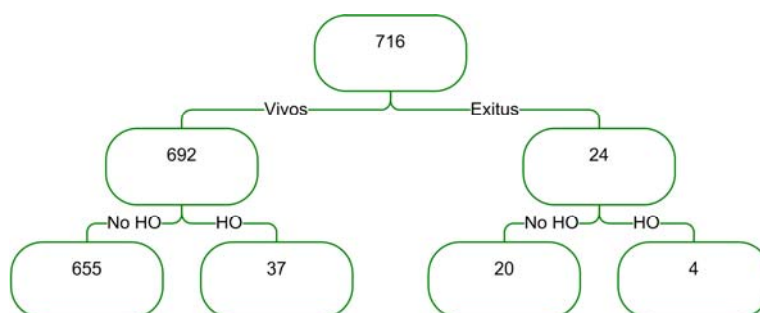
El 2,8 % de los sujetos jóvenes fueron diagnosticados de enfermedad vascular periférica. La HO no se asociaba con este antecedente ( $p=0,404$ ) (tabla 31).

### 5.2.1.3.7.-Cefalea

Casi uno de cada dos sujetos padecía de cefalea. No se encontró asociación con la HO ( $p=0,110$ ) (tabla 31).

### 5.2.1.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 3,4 % de los individuos. La HO estaba presente en el 16,7 % de los fallecidos (figura 46).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 46. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos entre 26-61 años con y sin HO.

Uno de cada cuatro sujetos jóvenes presentaba HTO. La tasa de mortalidad fue para la HO del 9,8 % y para la HTO del 3,3 % (tabla 32).

Tabla 32. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO de los sujetos entre 26-61 años.

	Total en % (n=716)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	5,7	4	9,8
HTO	25,7	6	3,3

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos jóvenes con HO fallecían más respecto a los que permanecían vivos al finalizar del seguimiento. No se encontraron diferencias para la HTO (tabla 33).

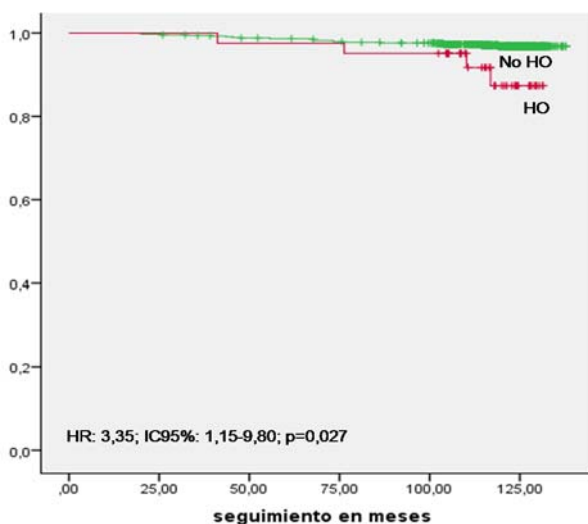
Tabla 33. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos de 21-61 años fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=692)	Fallecidos en % (n=24)	p
HO	5,3	16,7	0,019
HTO	25,7	25,0	0,937

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

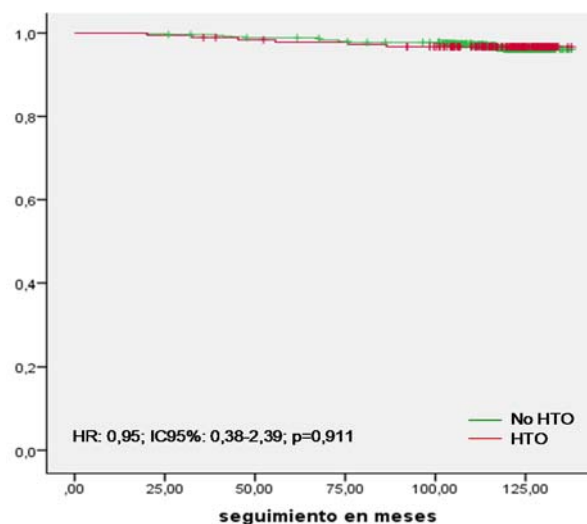
#### 5.2.1.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En los modelos no ajustados la presencia de la HO multiplicaba por tres el riesgo de morir. No se encontró asociación con la HTO (figura 47, figura 48, tabla 34).



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 47. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos entre 26-61 años con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 48. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos entre 26-61 años con HTO.

## Resultados

Tabla 34. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos entre 26-61 años.

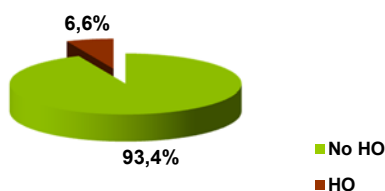
	HR	IC 95 %	P
HO	3,35	1,15-9,80	0,027
HTO	0,95	0,38-2,39	0,911

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

### 5.2.2.-Población según el sexo

#### 5.2.2.1.-Índice de respuesta de la población masculina

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 543 varones. La HO se diagnosticó en el 6,6 % de esta población (figura 49).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 49. Distribución de la HO en la población masculina.

#### 5.2.2.2.-Seguimiento de la población masculina

La media de seguimiento se encontraba en 113,2 meses (DE: 23,8 meses; mínimo: 1,4 meses; máximo: 137,7 meses) con una mediana de 119,9 meses.

#### 5.2.2.3.-Características de la población masculina

##### 5.2.2.3.1.-Edad

La media de edad de los varones fue de 45,7 años con una DE de 17,5 años (rango: 18,8 años-92,7 años; mediana: 43,7 años). Los sujetos que presentaban HO



tenían una media de edad superior respecto a aquellos individuos que no la padecían (p=0,011) (tabla 35).

Tabla 35. Características de la población masculina. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=543)	No HO (n=507)	HO (n=36)	p
Edad	45,7 (17,5)	45,2 (17,3)	52,9 (18,6)	0,011
Tabaco	40,1	40,4	36,1	0,609
Alcohol	16,6	15,8	27,8	0,061
Diabetes	7,4	6,9	13,9	0,121
Obesidad*	22,2	21,6	30,6	0,200
IMC*	27,3 (4,1)	27,2 (4,0)	27,8 (5,0)	0,359
Hipercolesterolemia	23,6	23,5	25,0	0,835
Sedentarismo	31,9	31,8	33,3	0,844
HTA	28,5	27,0	50,0	0,003
PAS basal	127,3 (17,5)	126,4 (16,9)	140,9 (20,6)	<0,001
PAD basal	76,1 (10,7)	75,6 (10,4)	83,6 (12,2)	<0,001
Tratamiento farmacológico	13,8	12,8	27,8	0,012
Fc basal*	70,1 (10,4)	69,9 (10,4)	72,8 (10,5)	0,101
Cardiopatía	8,5	7,7	19,4	0,014
Arritmia	2,9	3,2	0,0	---
Ictus o AIT	2,2	2,0	5,6	0,158
Arteriopatía periférica	2,8	2,8	2,8	0,995
Cefalea**	30,4	31,0	22,2	0,267

\*En dos casos no pudo registrarse la variable. \*\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.2.3.2.-Hábitos tóxicos

Fumaba casi uno de cada dos varones. El hábito enólico excesivo era menos prevalente. No se encontró asociación entre la HO ni con el tabaquismo ni con el consumo excesivo de alcohol (tabla 35).

#### 5.2.2.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 27,3 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,1), la PAS basal de 127,3 mmHg (DE: 17,5), la PAD basal de 76,1 mmHg (DE: 10,7) y la frecuencia cardiaca de 70,1 lpm (DE: 10,4). El 31,9 % de los sujetos de esta población eran sedentarios. La hipertensión se diagnosticó en uno de cada cuatro sujetos. La hipercolesterolemia estaba presente en el 23,6 % de los varones, la obesidad en el 22,2 %, el tratamiento farmacológico en el 13,8 % y la diabetes en el 7,4 %. La HO se asociaba con un mayor valor de la PAS y de

## Resultados

---

la PAD basal, con la hipertensión arterial y con el tratamiento farmacológico. Para el resto de las variables no se encontró asociación (tabla 35).

Fueron diagnosticados de hipertensión arterial un total de 155 sujetos. De estos el 76,8 % presentaban malos controles, el 44,5 % seguía tratamiento farmacológico antihipertensivo, el 23,9 % fue diagnosticado de HSA y el 3,2 % de hipertensión arterial resistente. La HO no se asociaba con ninguna de estas características ( $p=0,059$ ;  $p=0,316$ ;  $p=0,861$ ;  $p=0,552$  respectivamente).

### *5.2.2.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 8,5 % de los varones padecía de cardiopatía mientras que la arritmia se diagnosticó en el 2,9 % de los individuos de esta población. La HO se asociaba con la cardiopatía ( $p=0,014$ ). Ninguno de los sujetos con arritmia presentaba HO (tabla 35).

### *5.2.2.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

La HO no se asociaba con el antecedente de enfermedad cerebrovascular. El 2,2 % de los varones la presentaba (tabla 35).

### *5.2.2.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

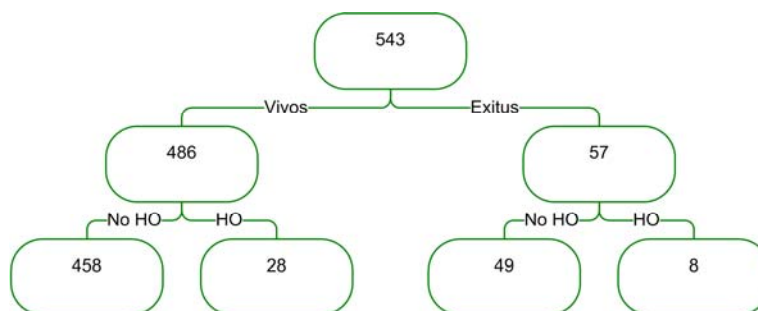
El 2,8 % de los varones fue diagnosticado de enfermedad vascular periférica. La HO no se asociaba con este antecedente (tabla 35).

### *5.2.2.3.7.-Cefalea*

El 30,4 % de la población estudiada refería dolores de cabeza. No se encontró asociación entre esta característica y la HO ( $p=0,267$ ) (tabla 35).

5.2.2.4.-Mortalidad en la población masculina

El 10,5 % de los varones fallecía durante el seguimiento. La HO estaba presente en el 14,0 % de los fallecidos (figura 50).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 50. Mortalidad durante el seguimiento en la población masculina con y sin HO.

La HTO era más frecuente que la HO. La tasa de mortalidad fue del 11,6 % y del 22,2 % respectivamente (tabla 36).

Tabla 36. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en la población masculina.

	Total en % (n=543)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	6,6	8	22,2
<b>HTO</b>	31,9	20	11,6

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO fallecían más de manera significativa que los que permanecían vivos al finalizar el seguimiento. No se observaron diferencias para la HTO (tabla 37).

Tabla 37. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre la población masculina fallecida y no fallecida.

	Vivos en % (n=486)	Fallecidos en % (n=57)	p
<b>HO</b>	5,8	14,0	0,018
<b>HTO</b>	31,5	35,1	0,580

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

## Resultados

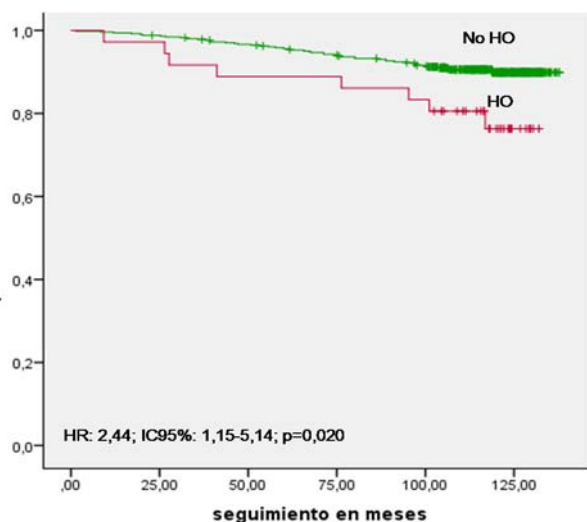
### 5.2.2.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

Los varones con HO tenían mayor riesgo de morir en el análisis no ajustado. No se encontró asociación con la HTO (figura 51, figura 52, tabla 38).

Tabla 38. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en la población masculina.

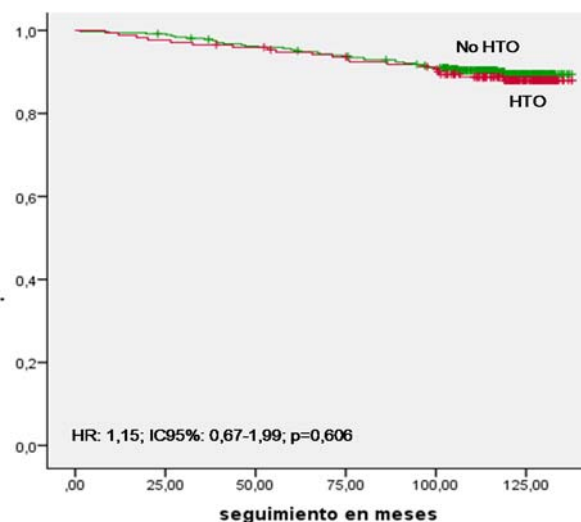
	HR	IC 95 %	P
HO	2,44	1,15-5,14	0,020
HTO	1,15	0,67-1,99	0,606

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 51. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los varones con HO.

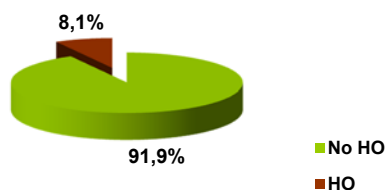


HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 52. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los varones con HTO.

### 5.2.2.5.-Índice de respuesta de la población femenina

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 633 mujeres. La HO estaba presente en el 8,1 % de la población (figura 53).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 53. Distribución de la HO en la población femenina.

#### 5.2.2.6.-Seguimiento de la población femenina

El seguimiento de esta población ha variado desde un mínimo de 3,6 meses a un máximo de 137,8 meses. La media se encontraba en 111,8 meses (DE: 24,6 meses) y la mediana en 118,6 meses.

#### 5.2.2.7.-Características de la población femenina

##### *5.2.2.7.1.-Edad*

La media de edad de las mujeres fue de 50,9 años con una DE de 19,2 años (rango: 19,2 años-97,8 años; mediana: 48,5 años). La HO se asociaba con una mayor edad en esta población ( $p < 0,001$ ) (tabla 39).

##### *5.2.2.7.2.-Hábitos tóxicos*

Fumaba el 28,1 % de las mujeres. Consumía alcohol de manera excesiva el 4,1 %. La HO no se asociaba con ninguna de estas características ( $p = 0,278$  y  $p = 0,419$  respectivamente) (tabla 39).

## Resultados

Tabla 39. Características de la población femenina. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=633)	No HO (n=582)	HO (n=51)	p
Edad	50,9 (19,2)	50,1(19,0)	60,5 (18,9)	<0,001
Tabaco	28,1	28,7	21,6	0,278
Alcohol*	4,1	4,3	2,0	0,419
Diabetes	8,1	7,6	13,7	0,121
Obesidad	22,0	20,8	35,3	0,017
IMC	26,3 (5,0)	26,2 (4,9)	28,2 (5,3)	0,004
Hipercolesterolemia	22,6	22,3	25,5	0,606
Sedentarismo*	35,6	35,5	37,3	0,797
HTA	28,3	26,5	49,0	0,001
PAS basal	120,8 (23,4)	119,4 (22,7)	136,4 (25,7)	<0,001
PAD basal	72,9 (11,2)	72,1 (10,4)	82,2 (14,8)	<0,001
Tratamiento farmacológico	19,4	18,6	29,4	0,060
Fc basal*	73,2 (10,3)	73,1 (10,3)	74,6 (10,3)	0,326
Cardiopatía	7,6	6,9	15,7	0,023
Arritmia	4,4	4,1	7,8	0,215
Ictus o AIT	2,8	2,4	7,8	0,025
Arteriopatía periférica	3,3	3,3	3,9	0,802
Cefalea*	44,8	45,3	39,2	0,405

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

### 5.2.2.7.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 26,3 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 5,0), la PAS basal de 120,8 mmHg (DE: 23,4), la PAD basal de 72,9 mmHg (DE: 11,2) y la frecuencia cardíaca de 73,2 lpm (DE: 10,3). Se diagnosticaron de sedentarias al 35,6 % de las mujeres, la hipertensión arterial estaba presente en el 28,3 % de la población, la hipercolesterolemia en el 22,6 % y la obesidad en el 22,0 %. Seguía tratamiento farmacológico antihipertensivo el 19,4 % de la población. La diabetes se diagnosticó en el 8,1 % de estos sujetos. Se encontró asociación entre la HO y la obesidad (p=0,017), también con la hipertensión arterial (p=0,001). Las mujeres con HO tenían un mayor IMC (p=0,004) y un mayor valor basal tanto de la PAS (p<0,001) como de la PAD (p<0,001). No se observó asociación con el resto de las variables (tabla 39).

La hipertensión arterial se diagnosticó en 179 mujeres. Dentro de estas el 75,4 % presentaba malos controles, el 63,1 % seguía tratamiento farmacológico, el 17,9 % padecía de HSA, y el 2,2 % tenía hipertensión arterial resistente. Se observó asociación

entre la HO y los malos controles tensionales ( $p=0,038$ ). No se encontró para el tratamiento farmacológico ( $p=0,426$ ), para la HSA ( $p=0,765$ ) ni para la hipertensión arterial resistente ( $p=0,415$ ).

### *5.2.2.7.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 7,6% de las mujeres presentaba cardiopatía, el 4,4 % arritmia. La HO era más habitual en las mujeres con cardiopatía ( $p=0,023$ ). No se observó asociación con la arritmia (tabla 39).

### *5.2.2.7.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

La HO se asociaba con haber presentado un evento cerebrovascular ( $p=0,025$ ). El 2,8 % de las mujeres lo había padecido (tabla 39).

### *5.2.2.7.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

La enfermedad arterial periférica estaba presente en el 3,3 % de las mujeres. La HO no se asociaba con este antecedente ( $p=0,802$ ) (tabla 39).

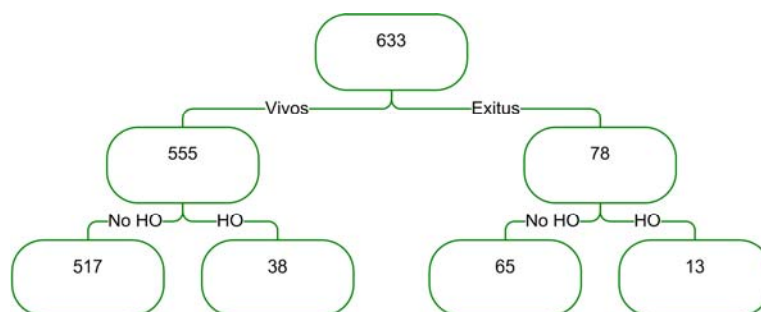
### *5.2.2.7.7.-Cefalea*

El 44,8 % de la población estudiada refería dolores de cabeza. No se encontró asociación entre esta característica y la HO ( $p=0,405$ ) (tabla 39).

### 5.2.2.8.-Mortalidad en la población femenina

El 12,3 % de las mujeres fallecía durante el seguimiento. El 16,7 % de las fallecidas presentaba HO (figura 54).

## Resultados



HO: hipotensión ortostática.

Figura 54. Mortalidad durante el seguimiento en la población femenina con y sin HO.

La HTO era un fenómeno más frecuente que la HO. La tasa de mortalidad, en cambio, era superior para la HO (tabla 40). Las mujeres tanto con HO como con HTO fallecían más que las que permanecían vivas al final del seguimiento y también presentaban estas alteraciones en la regulación de la PA (tabla 41).

Tabla 40. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en la población femenina.

	Total en % (n=633)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	8,1	13	25,5
<b>HTO</b>	28,9	30	16,4

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Tabla 41. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre la población femenina fallecida y no fallecida.

	Vivos en % (n=555)	Fallecidos en % (n=78)	p
<b>HO</b>	6,8	16,7	0,003
<b>HTO</b>	27,6	38,5	0,047

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

### 5.2.2.8.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

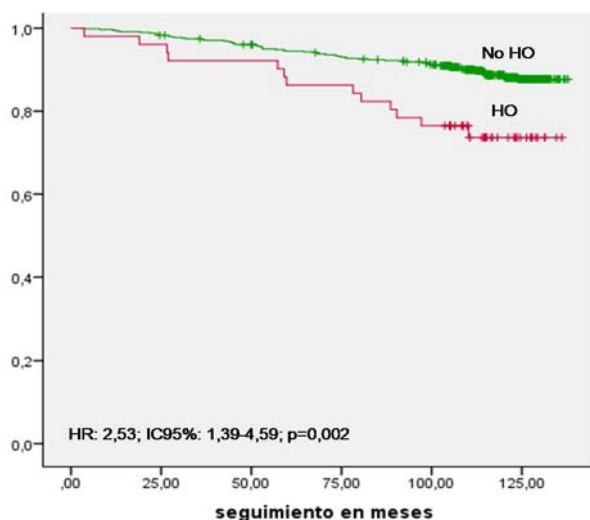
La HR, sin ajustar, de la mortalidad en las mujeres con HO fue de 2,53 (p=0,002). La HTO no se asociaba con la mortalidad (figura 55, figura 56, tabla 42).

Tabla 42. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en la población femenina.

	HR	IC 95 %	P
<b>HO</b>	2,53	1,39-4,59	0,002
<b>HTO</b>	1,56	0,99-2,47	0,055

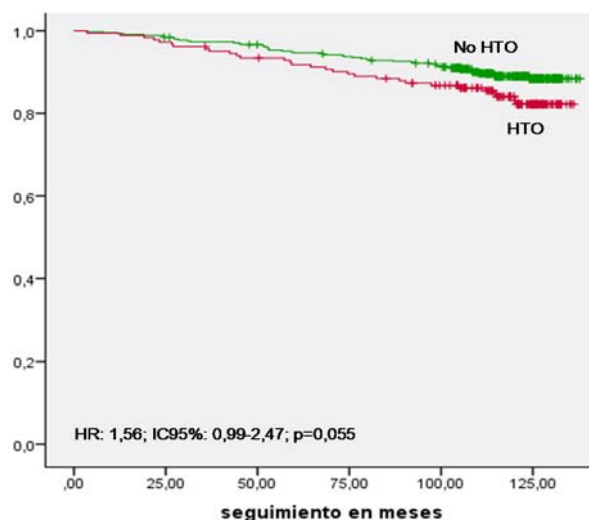
HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.





HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 55. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en las mujeres con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 56. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en las mujeres con HTO.

### 5.2.2.9.-Diferencias en cuanto a la mortalidad entre ambos sexos

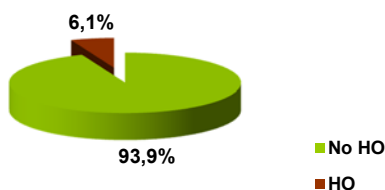
La HO estaba presente en el 6,6 % de la población masculina y en el 8,1 % de la población femenina ( $p=0,351$ ).

Durante el seguimiento fallecían el 25,5 % de las mujeres con HO y el 22,2 % de los varones con HO. No se encontraron diferencias a la hora de comparar la mortalidad entre los sujetos con HO de ambos sexos ( $p=0,726$ ). Tampoco se encontró asociación al comparar la mortalidad entre los varones y las mujeres con HTO. Fallecían del primer grupo el 11,6 % de los sujetos mientras que del segundo lo hacían el 16,4 % ( $p=0,190$ ).

### **5.2.3.-Población fumadora**

#### 5.2.3.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 396 sujetos fumadores. La HO estaba presente en el 6,1 % de esta población (figura 57).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 57. Distribución de la HO en los sujetos fumadores.

### 5.2.3.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 1,4 meses hasta un máximo de 137,8 meses. La media se encontraba en 115,6 meses (DE: 21,4 meses) y la mediana en 121,5 meses.

### 5.2.3.3.-Características de los sujetos de la muestra

#### *5.2.3.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad fue de 40,6 años, con una DE de 13,9 años (rango: 18,8 años-90,0 años; mediana: 38,5 años). Los sujetos fumadores que presentaban HO tenían una media de edad superior respecto a aquellos individuos, también fumadores, que no padecían esta alteración con el ortostatismo ( $p=0,029$ ) (tabla 43).

El 44,9 % de la población fumadora eran mujeres. No se encontró asociación entre la HO y el sexo (tabla 43).

#### *5.2.3.3.2.-Hábitos tóxicos*

El 12,9 % de los sujetos fumadores consumía alcohol de manera excesiva. No se encontró asociación entre la HO y este hábito tóxico ( $p=0,954$ ) (tabla 43).

Tabla 43. Características de los sujetos fumadores. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=396)	No HO (n=372)	HO (n=24)	p
Edad	40,6 (13,9)	40,2 (13,7)	46,6 (16,7)	0,029
Sexo femenino	44,9	44,9	45,8	0,928
Alcohol	12,9	12,9	12,5	0,954
Diabetes	4,3	4,3	4,2	0,975
Obesidad*	13,9	14,6	4,2	0,354
IMC*	25,6 (4,3)	25,6 (4,4)	25,3 (3,6)	0,712
Hipercolesterolemia	17,2	17,2	16,7	0,946
Sedentarismo	42,2	42,5	37,5	0,633
HTA	15,2	14,2	29,2	0,048
PAS basal	118,9 (17,8)	118,5 (17,7)	125,7 (19,1)	0,053
PAD basal	72,9 (10,8)	72,5 (10,5)	79,7 (13,5)	0,001
Tratamiento farmacológico	4,3	3,8	12,5	0,041
FC basal*	73,1 (10,4)	73,0 (10,4)	74,9 (10,2)	0,378
Cardiopatía	3,0	3,0	4,2	0,738
Arritmia	2,0	2,2	0,0	---
Ictus o AIT	1,3	1,3	0,0	---
Arteriopatía periférica	2,8	3,0	0,0	---
Cefalea	43,4	44,9	20,8	0,021

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.3.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 25,6 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,3), la PAS basal de 118,9 mmHg (DE: 17,8), la PAD basal de 72,9 mmHg (DE: 10,8) y la frecuencia cardíaca de 73,1 lpm (DE: 10,4). El 42,2 % de los sujetos fumadores eran sedentarios. La hipercolesterolemia se diagnosticó en el 17,2 % de esta población, la hipertensión arterial en el 15,2 % y la obesidad en el 13,9 %. La diabetes y seguir un tratamiento farmacológico antihipertensivo lo presentaban el 4,3 % de los individuos. La HO se asociaba con la hipertensión arterial (p=0,048), con el tratamiento farmacológico antihipertensivo (p=0,041) y con un valor mayor de la PAD basal (p=0,001). Los sujetos fumadores con HO tenían mayor tendencia a presentar un valor de la PAS basal más elevado (p=0,053). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 43).

La hipertensión arterial se diagnosticó en 60 de los individuos de esta población. Dentro de los hipertensos el 91,7 % presentaba malos controles, el 27,1 % seguía tratamiento antihipertensivo, el 26,7 % se diagnosticó de HSA y el 1,7 % de

## **Resultados**

---

hipertensión arterial resistente. Ningún individuo con hipertensión arterial resistente presentaba HO. La HO no se asociaba ni con los malos controles tensionales ( $p=0,396$ ) ni con el tratamiento farmacológico ( $p=0,637$ ) ni con la HSA ( $p=0,903$ ).

### *5.2.3.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 3,0 % de la población presentaba cardiopatía, el 2,0 % arritmia. Ninguno de los sujetos con arritmia presentaba HO. La cardiopatía no se asociaba con la HO (tabla 43).

### *5.2.3.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

Ninguno de los sujetos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular presentaba HO. Este antecedente se diagnosticó en el 1,3 % de la población (tabla 43).

### *5.2.3.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

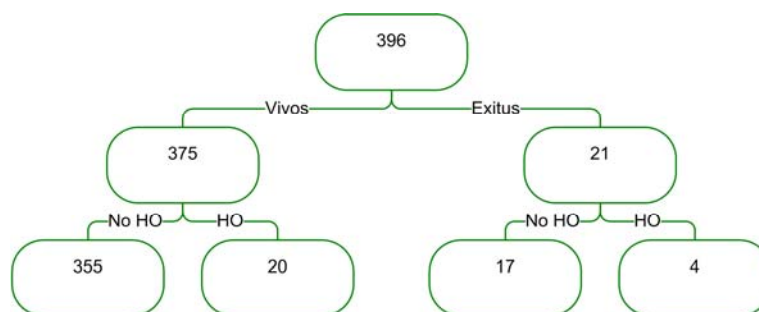
El 2,8 % de los sujetos fumadores presentaba arteriopatía periférica. Ningún sujeto con este antecedente padecía de HO (tabla 43).

### *5.2.3.3.7.-Cefalea*

Casi la mitad de los fumadores refería cefalea. La ausencia de la HO era más frecuente en estos sujetos ( $p=0,021$ ) (tabla 43).

### 5.2.3.4.-Mortalidad

El 5,3 % de los fumadores había fallecido durante el seguimiento. La HO estaba presente en el 19,0 % de los fallecidos (figura 58).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 58. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos fumadores con y sin HO.

En los sujetos fumadores la HTO era un fenómeno más frecuente que la HO. La tasa de mortalidad al finalizar el seguimiento fue del 16,7 % para los sujetos con HO mientras que en los individuos con HTO era del 5,0 % (tabla 44).

Tabla 44. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos fumadores.

	Total en % (n=396)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	6,1	4	16,7
<b>HTO</b>	30,6	6	5,0

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO fallecían más, de manera significativa, que los individuos que también la padecían y permanecían vivos al final del seguimiento. No se encontró asociación en los individuos con HTO (tabla 45).

Tabla 45. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos fumadores fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=375)	Fallecidos en % (n=21)	p
<b>HO</b>	5,3	19,0	0,010
<b>HTO</b>	30,7	28,6	0,839

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

#### 5.2.3.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

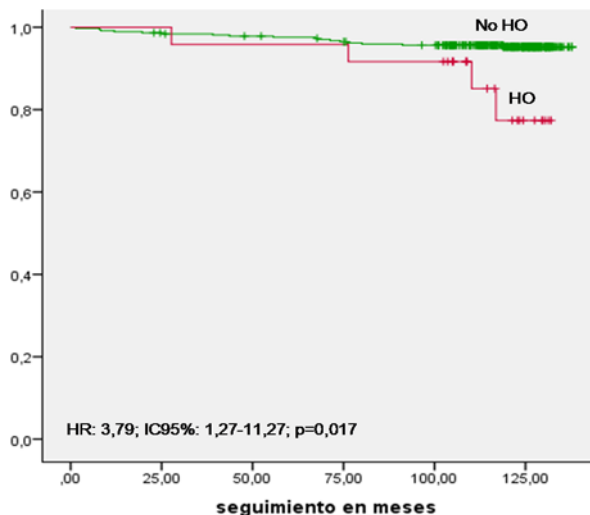
En el análisis no ajustado los sujetos fumadores con HO presentaban más riesgo de morir (HR: 3,79; IC 95 %: 1,27-11,27; p=0,017). No se encontró asociación con la HTO (figura 59, figura 60, tabla 46).

## Resultados

Tabla 46. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos fumadores.

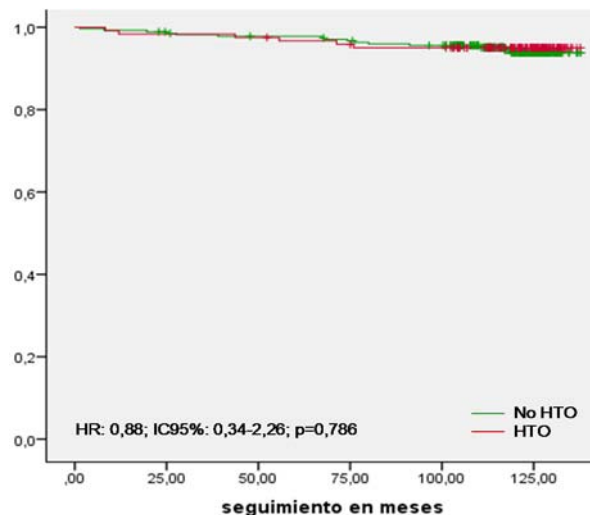
	HR	IC 95 %	P
HO	3,79	1,27-11,27	0,017
HTO	0,88	0,34-2,26	0,786

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 59. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos fumadores con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

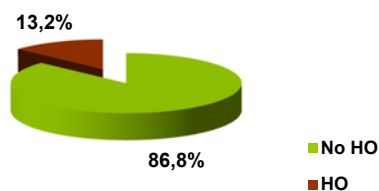
Figura 60. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos fumadores con HTO.

### 5.2.4.-Población diabética

#### 5.2.4.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 91 sujetos diabéticos.

La HO estaba presente en el 13,2 % de esta población (figura 61).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 61. Distribución de la HO en los sujetos diabéticos.

5.2.4.2.-Seguimiento de los sujetos

En los sujetos diabéticos el seguimiento ha variado desde un mínimo de 1,4 meses hasta un máximo de 136,8 meses. La media se encontraba en 99,7 meses (DE: 37,4 meses) y la mediana en 114,7 meses.

5.2.4.3.-Características de los sujetos de la muestra

*5.2.4.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad fue de 64,1 años (DE: 15,8 años; rango: 19,9 años-97,8 años; mediana: 67,3 años). No se encontró asociación entre la edad y la HO (tabla 47).

El 56,0 % de la población diabética eran mujeres. La HO no se asociaba con el sexo (tabla 47).

Tabla 47. Características de los sujetos diabéticos. Media (DE) o porcentaje.

<b>Variables</b>	<b>Total (n=91)</b>	<b>No HO (n=79)</b>	<b>HO (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	64,1 (15,8)	63,5 (15,9)	67,8 (15,3)	0,384
<b>Sexo femenino</b>	56,0	55,7	58,3	0,864
<b>Tabaco</b>	18,7	20,3	8,3	0,324
<b>Alcohol</b>	9,9	8,9	16,7	0,399
<b>Obesidad</b>	48,4	48,1	50,0	0,992
<b>IMC</b>	29,6 (5,2)	29,4 (5,1)	30,6 (6,1)	0,483
<b>Hipercolesterolemia</b>	31,9	31,6	33,3	0,907
<b>Sedentarismo</b>	41,8	41,8	41,7	0,994
<b>HTA</b>	59,3	54,4	91,7	0,014
<b>PAS basal</b>	137,4 (24,0)	134,7 (23,4)	155,3 (21,3)	0,005
<b>PAD basal</b>	77,5 (11,6)	76,3 (10,8)	85,4 (14,0)	0,010
<b>Tratamiento farmacológico</b>	41,8	38,0	66,7	0,060
<b>FC basal</b>	73,8 (11,4)	74,0 (11,6)	72,8 (10,6)	0,730
<b>Cardiopatía</b>	15,4	11,4	41,7	0,007
<b>Arritmia</b>	9,9	8,9	16,7	0,399
<b>Ictus o AIT</b>	7,7	7,6	8,3	0,929
<b>Arteriopatía periférica</b>	5,5	6,3	0,0	---
<b>Cefalea</b>	28,6	30,4	16,7	0,327

AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

## Resultados

---

### 5.2.4.3.2.-Hábitos tóxicos

El 18,7 % de los sujetos diabéticos fumaba. El 9,9 % consumía alcohol de manera excesiva. La HO no se asociaba con ninguna de estas características (tabla 47).

### 5.2.4.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 29,6 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 5,2), la PAS basal de 137,4 mmHg (DE: 24,0), la PAD basal de 77,5 mmHg (DE: 11,6) y la frecuencia cardiaca de 73,8 lpm (DE: 11,4). Más de la mitad de los sujetos diagnosticados de diabetes presentaba hipertensión arterial y casi la mitad eran obesos. El 41,8 % de los individuos eran sedentarios. La hipercolesterolemia se diagnosticó en el 31,9 % de la población. Seguían tratamiento antihipertensivo menos de la mitad de los pacientes. Se encontró asociación entre presentar hipertensión arterial y padecer HO ( $p=0,014$ ), además, los sujetos diabéticos con HO tenían un valor basal de la PAS y de la PAD superior ( $p=0,005$  y  $p=0,010$  respectivamente). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 47).

La hipertensión arterial se diagnosticó en 54 de los sujetos diabéticos. Dentro de los hipertensos el 83,3 % presentaba malos controles, el 63,0 % seguía tratamiento farmacológico, el 20,4 % fue diagnosticado de HSA y el 3,7 % de hipertensión arterial resistente. No se encontró asociación entre la HO y estas características ( $p=0,096$ ;  $p=0,452$ ;  $p=0,524$  y  $p=0,289$  respectivamente).

### 5.2.4.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca

La presencia cardiopatía estaba presente en el 15,4 % de la población. La HO se asociaba con este antecedente ( $p=0,007$ ) (tabla 47).



Uno de cada diez sujetos fue diagnosticado de arritmia. No se observaron diferencias significativas entre la HO y la presencia de arritmia (tabla 47).

*5.2.4.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

No se encontró asociación entre la HO y el antecedente de un evento cerebrovascular. El 7,7 % de la población fue diagnosticada del mismo (tabla 47).

*5.2.4.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

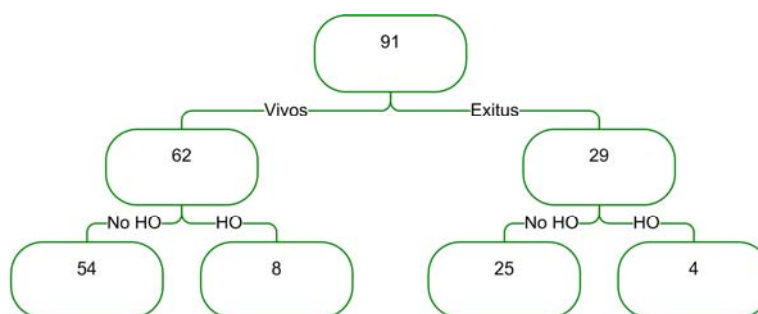
El 5,5 % de los sujetos diabéticos presentaba arteriopatía periférica. Ningún sujeto con este antecedente padecía de HO (tabla 47).

*5.2.4.3.7.-Cefalea*

El 28,6 % de la población refería cefalea. La HO no se asociaba con la misma (tabla 47).

5.2.4.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 31,9 % de los individuos diabéticos. La HO estaba presente en el 13,8 % de la población fallecida (figura 62).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 62. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos diabéticos con y sin HO.

## Resultados

El porcentaje de sujetos diagnosticados de HTO era de más del doble respecto a los que presentaban HO. Solo fallecían 4 sujetos con HO durante el seguimiento. La tasa de mortalidad en ambos grupos era similar (tabla 48).

Tabla 48. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos diabéticos.

	Total en % (n=91)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	13,2	4	33,3
HTO	35,2	21	34,4

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

No se encontraron diferencias al comparar a los sujetos con HO que fallecían o que permanecían vivos al finalizar el seguimiento. Lo mismo se observó para la HTO (tabla 49).

Tabla 49. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos diabéticos fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=62)	Fallecidos en % (n=29)	p
HO	12,9	13,8	0,907
HTO	33,9	37,9	0,705

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

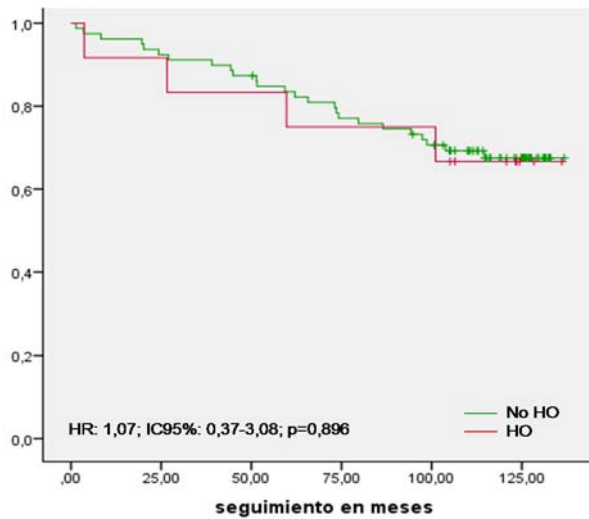
### 5.2.4.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

Ni la HO, ni la HTO, se asociaban con la mortalidad en los sujetos diabéticos en el análisis no ajustado (figura 63, figura 64, tabla 50).

Tabla 50. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos diabéticos.

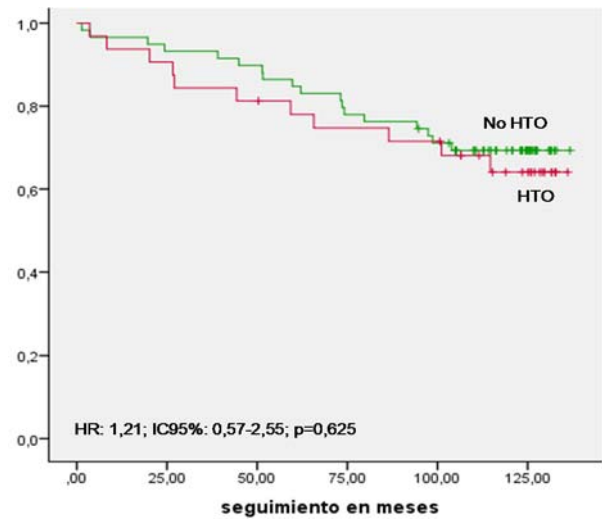
	HR	IC 95 %	P
HO	1,07	0,37-3,08	0,896
HTO	1,21	0,57-2,55	0,625

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 63. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos diabéticos con HO.



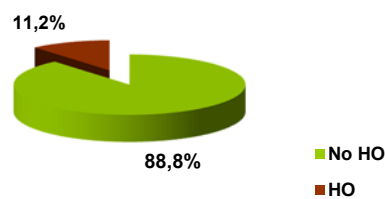
HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 64. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos diabéticos con HTO.

### 5.2.5.-Población obesa

#### 5.2.5.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 259 sujetos con obesidad. La HO estaba presente en el 11,2 % de esta población (figura 65).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 65. Distribución de la HO en los sujetos obesos.

## Resultados

### 5.2.5.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde los 1,4 meses hasta los 137,7 meses. La media ha sido de 108,3 meses (DE: 27,5 meses) y la mediana de 116,3 meses.

### 5.2.5.3.-Características de los sujetos de la muestra

#### 5.2.5.3.1.-Edad y sexo

La media de edad de los sujetos con obesidad fue de 57,4 años (DE: 16,2 años; rango: 19,6 años-97,8 años; mediana: 58,0 años). La edad se asociaba con la HO ( $p=0,001$ ) (tabla 51).

Más de la mitad de la población obesa eran mujeres. La HO no se asociaba con el sexo (tabla 51).

Tabla 51. Características de los sujetos obesos. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=259)	No HO (n=230)	HO (n=29)	p
Edad	57,4 (16,2)	56,2 (16,3)	66,8 (12,5)	0,001
Sexo femenino	53,7	52,6	62,1	0,336
Tabaco	21,2	23,5	3,4	0,013
Alcohol*	14,0	13,1	20,7	0,266
Diabetes	17,0	16,5	20,7	0,573
IMC	33,4 (3,0)	33,4 (3,0)	34,0 (3,2)	0,249
Hipercolesterolemia	29,0	28,7	31,0	0,794
Sedentarismo*	40,7	40,2	44,8	0,631
HTA	51,4	48,3	75,9	0,005
PAS basal	134,4 (21,4)	132,7 (20,4)	148,6 (23,8)	<0,001
PAD basal	80,5 (11,5)	79,5 (11,5)	88,4 (15,7)	<0,001
Tratamiento farmacológico	31,7	30,0	44,8	0,106
FC basal*	72,9 (11,3)	73,2 (11,6)	70,8 (8,7)	0,270
Cardiopatía	11,6	9,6	27,6	0,004
Arritmia	6,2	6,5	3,4	0,517
Ictus o AIT	3,9	3,5	6,9	0,368
Arteriopatía periférica	3,9	3,9	3,4	0,903
Cefalea	34,7	34,8	34,5	0,975

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.5.3.2.-*Hábitos tóxicos*

Fumaba el 21,2 % de los sujetos obesos. Consumía alcohol de manera excesiva el 14,0 % de esta población. La ausencia de la HO se asociaba con el tabaquismo en estos sujetos ( $p=0,013$ ). No se encontró asociación con el hábito enólico (tabla 51).

#### 5.2.5.3.3.-*Factores de riesgo cardiovascular*

El IMC medio fue de 33,4 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 3,0), la PAS basal de 134,4 mmHg (DE: 21,4), la PAD basal de 80,5 mmHg (DE: 11,5) y la frecuencia cardíaca de 72,9 lpm (DE: 11,3). Uno de cada dos sujetos obesos tenía hipertensión arterial. El sedentarismo se diagnosticó en el 40,7 % de la población, el tratamiento farmacológico en el 31,7 %, la hipercolesterolemia en el 29,0 % y la diabetes en el 17,0 %. Los sujetos hipertensos presentaban con mayor frecuencia HO ( $p=0,005$ ). El valor basal de la PAS y de la PAD también se asociaba con esta característica ( $p<0,001$  en ambos). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 51).

133 sujetos obesos presentaban hipertensión arterial. Dentro de estos el 78,2 % tenía malos controles, el 56,4 % seguía un tratamiento farmacológico, el 17,3 % padecía de HSA y el 4,5 % de hipertensión arterial resistente. La HO no se asociaba con ninguna de estas características ( $p=0,114$ ;  $p=0,904$ ;  $p=0,628$ ;  $p=0,933$  respectivamente).

#### 5.2.5.3.4.-*Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 11,6 % de la población obesa padecía de cardiopatía. La HO se asociaba con la presencia de la misma ( $p=0,004$ ) (tabla 51).

El diagnóstico de arritmia lo presentaban el 6,2 % de estos sujetos. No se observaron diferencias significativas entre la HO y este antecedente (tabla 51).

## Resultados

### 5.2.5.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular

La HO no se asociaba con el antecedente de un evento cerebrovascular. Este estaba presente en el 3,9 % de la población (tabla 51).

### 5.2.5.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica

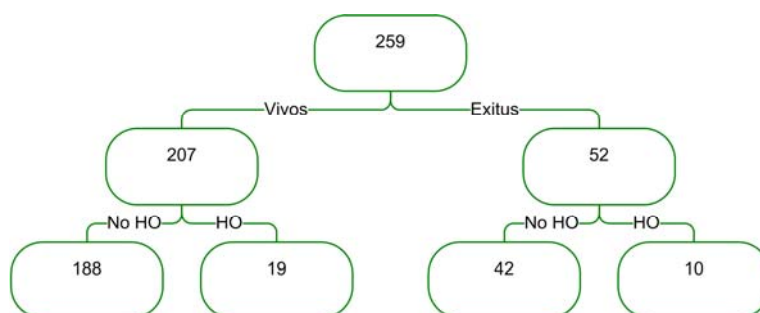
El 3,9 % de los sujetos obesos presentaba arteriopatía periférica. No se observó asociación con la HO (tabla 51).

### 5.2.5.3.7.-Cefalea

La cefalea estaba presente en el 34,7 % de la población. No se encontró asociación con la HO (tabla 51).

### 5.2.5.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 20,1 % de los individuos con obesidad. La HO estaba presente en el 19,2 % de la población fallecida (figura 66).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 66. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos obesos con y sin HO.

Había más sujetos con HTO que con HO. La tasa de mortalidad al finalizar el seguimiento fue para la HO del 34,5 % y para la HTO del 25,0 % (tabla 52).

Tabla 52. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos obesos.

	Total en % (n=259)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	11,2	10	34,5
HTO	35,5	23	25,0

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO fallecían más que los que permanecían vivos al finalizar el seguimiento. No se observaban diferencias en los individuos con HTO (tabla 53).

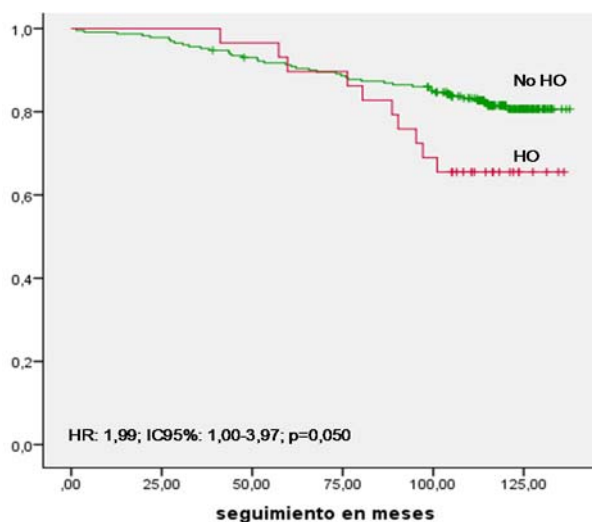
Tabla 53. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos obesos fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=207)	Fallecidos en % (n=52)	p
HO	9,2	19,2	0,040
HTO	33,3	44,2	0,142

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

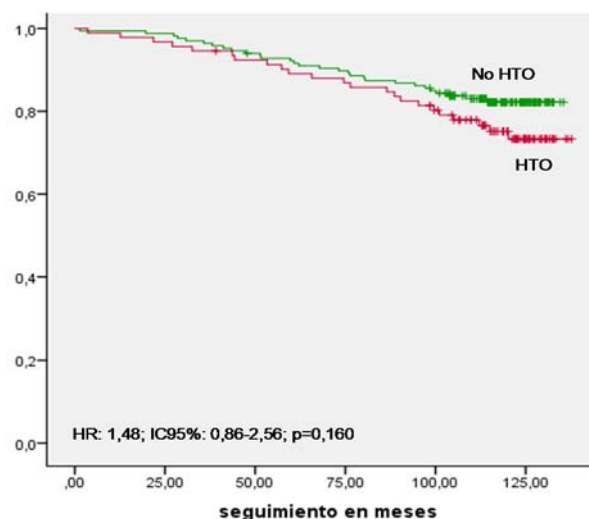
5.2.5.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En los modelos no ajustados los sujetos obesos con HO tenían más tendencia a fallecer. No se encontró asociación con la HTO (figura 67, figura 68, tabla 54).



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 67. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos obesos con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 68. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos obesos con HTO.

## Resultados

Tabla 54. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos obesos.

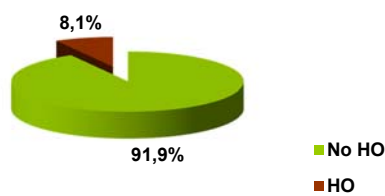
	HR	IC 95 %	P
HO	1,99	1,00-3,97	0,050
HTO	1,48	0,86-2,56	0,160

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

### 5.2.6.-Población con hipercolesterolemia

#### 5.2.6.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 271 sujetos hipercolesterolémicos. La HO estaba presente en el 8,1 % de esta población (figura 69).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 69. Distribución de la HO en los sujetos hipercolesterolémicos.

#### 5.2.6.2.-Seguimiento de los sujetos

La media de seguimiento ha sido de 111,7 meses con un mínimo de 13,5 meses y un máximo de 137,7 meses (DE: 24,7 meses; mediana de 118,2 meses).

#### 5.2.6.3.-Características de los sujetos de la muestra

##### 5.2.6.3.1.-Edad y sexo

La media de edad fue de 56,4 años (DE: 16,5 años; rango: 19,0 años -91,7 años; mediana: 57,3 años). La edad se asociaba con la HO ( $p=0,011$ ) (tabla 55).



La HO no se asociaba con el sexo. El 52,8 % de la población con hipercolesterolemia eran mujeres (tabla 55).

Tabla 55. Características de los sujetos hipercolesterolémicos. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=271)	No HO (n=249)	HO (n=22)	p
<b>Edad</b>	56,4 (16,5)	55,7 (16,6)	64,9 (11,9)	0,011
<b>Sexo femenino</b>	52,8	52,2	59,1	0,535
<b>Tabaco</b>	25,1	25,7	18,2	0,435
<b>Alcohol</b>	12,5	12,9	9,1	0,610
<b>Diabetes</b>	10,7	10,0	18,2	0,236
<b>Obesidad*</b>	27,8	26,6	40,9	0,148
<b>IMC*</b>	28,0 (4,5)	27,8 (4,4)	30,1 (4,6)	0,020
<b>Sedentarismo</b>	33,9	34,9	22,7	0,246
<b>HTA</b>	42,4	39,8	72,7	0,003
<b>PAS basal</b>	130,4 (21,8)	128,3 (20,8)	153,7 (20,2)	<0,001
<b>PAD basal</b>	77,3 (11,2)	76,2 (10,5)	90,6 (10,8)	<0,001
<b>Tratamiento farmacológico</b>	28,4	27,3	40,9	0,175
<b>FC basal</b>	72,2 (10,2)	72,3 (10,2)	71,4 (10,1)	0,691
<b>Cardiopatía</b>	16,2	15,3	27,3	0,143
<b>Arritmia</b>	4,4	4,0	9,1	0,267
<b>Ictus o AIT</b>	4,4	4,4	4,5	0,978
<b>Arteriopatía periférica</b>	6,6	7,2	0,0	---
<b>Cefalea*</b>	38,1	38,7	31,8	0,524

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.6.3.2.-Hábitos tóxicos

Uno de cada cuatro sujetos con hipercolesterolemia fumaba. El 12,5 % de esta población consumía alcohol de manera excesiva. La HO no se asociaba con ninguno de estos hábitos (tabla 55).

#### 5.2.6.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 28,0 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,5), la PAS basal de 130,4 mmHg (DE: 21,8), la PAD basal de 77,3 mmHg (DE: 11,2) y la frecuencia cardíaca de 72,2 lpm (DE: 10,2). El 42,4 % de la población con hipercolesterolemia era hipertensa, el 33,9 % era sedentaria, estaban en tratamiento farmacológico el 28,4 % de los individuos, fueron diagnosticados de obesidad el 27,8 % y de diabetes el 10,7 %. La HO se asociaba con un mayor IMC (p=0,020), con un valor basal más elevado tanto de la PAS como de la

## **Resultados**

---

PAD ( $p < 0,001$  en ambas) y con el diagnóstico de hipertensión arterial ( $p = 0,003$ ). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 55).

La hipertensión arterial estaba presente en 115 de los sujetos con hipercolesterolemia. Dentro de este grupo el 74,8 % de los sujetos tenían malos controles de la PA, el 61,7 % estaba en tratamiento farmacológico, el 13,9 % presentaba HSA y el 4,3 % se diagnosticó de hipertensión arterial resistente. No se encontró asociación entre la HO y estas características ( $p = 0,060$ ;  $p = 0,626$ ;  $p = 0,574$ ;  $p = 0,688$  respectivamente).

### *5.2.6.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El antecedente de enfermedad cardiaca no se asociaba con la HO. El diagnóstico de arritmia estaba presente en el 4,4 % de los individuos con hipercolesterolemia y la presencia de cardiopatía en el 16,2 % (tabla 55).

### *5.2.6.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

El 4,4 % de la población había padecido un ictus o un AIT. La HO no se asociaba con este antecedente (tabla 55).

### *5.2.6.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

Ninguno de los sujetos que presentaba arteriopatía periférica fue diagnosticado de HO. El 6,6 % de la población padecía de enfermedad vascular periférica (tabla 55).

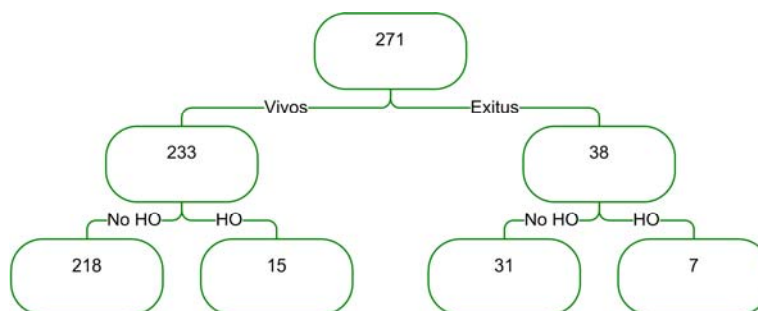
### *5.2.6.3.7.-Cefalea*

La cefalea estaba presente en el 38,1 % de los sujetos con hipercolesterolemia. No se encontró asociación con la HO (tabla 55).

5.2.6.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 14,0 % de los individuos de esta población.

La HO estaba presente en el 18,4 % de los sujetos fallecidos (figura 70).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 70. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos hipercolesterolémicos con y sin HO.

La HTO se diagnosticó en el 27,3 % de los sujetos con hipercolesterolemia mientras que la HO se hizo en el 8,1 %. Las tasas de mortalidad al finalizar el seguimiento fueron del 17,5 % y del 31,8 % respectivamente (tabla 56).

Tabla 56. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos hipercolesterolémicos.

	Total en % (n=271)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	8,1	7	31,8
HTO	27,3	13	17,5

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO fallecían más de manera significativa (p=0,012). No se encontraron diferencias significativas en los individuos con HTO (tabla 57).

Tabla 57. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos hipercolesterolémicos fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=233)	Fallecidos en % (n=38)	p
HO	6,4	18,4	0,012
HTO	26,2	34,2	0,303

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

## Resultados

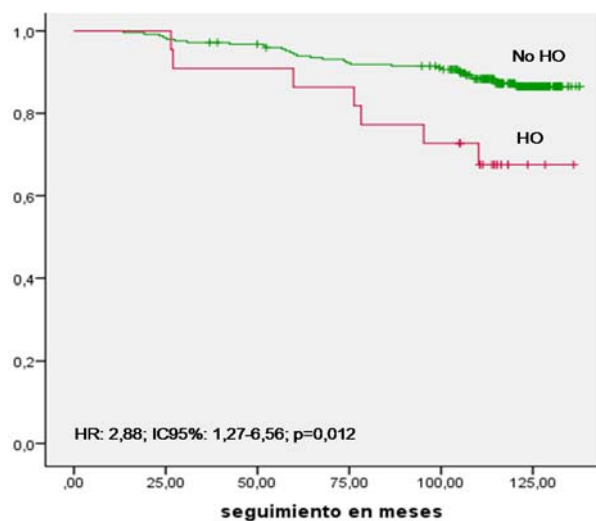
### 5.2.6.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

La HO aumentaba el riesgo de morir en los sujetos con hipercolesterolemia (HR: 2,88; IC 95 %: 1,27-6,56;  $p=0,012$ ) en los modelos no ajustados. No se encontró asociación entre la mortalidad y la HTO (figura 71, figura 72, tabla 58).

Tabla 58. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos hipercolesterolémicos.

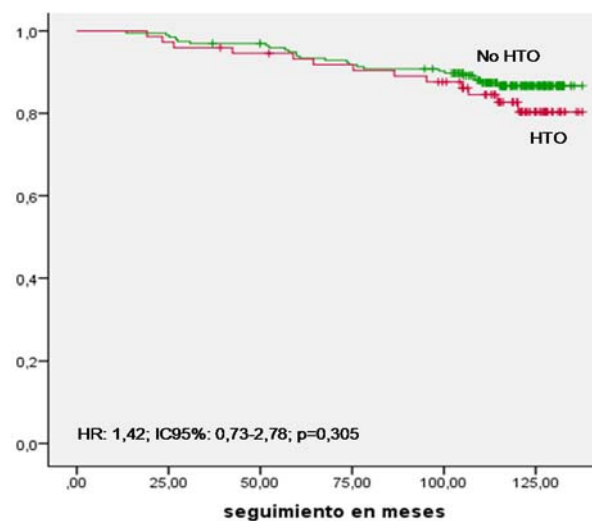
	HR	IC 95 %	P
HO	2,88	1,27-6,56	0,012
HTO	1,42	0,73-2,78	0,305

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 71. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipercolesterolémicos con HO.



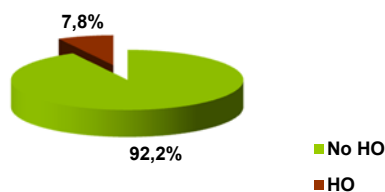
HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 72. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipercolesterolémicos con HTO.

## 5.2.7.-Población sedentaria

### 5.2.7.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 398 sujetos. La HO estaba presente en el 7,8 % de esta población (figura 73).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 73. Distribución de la HO en los sujetos sedentarios.

#### 5.2.7.2.-Seguimiento de los sujetos

En los sujetos sedentarios el seguimiento ha variado desde un mínimo de 3,6 meses hasta un máximo de 137,8 meses. La media se encontraba en 108,9 meses (DE: 27,2 meses) y la mediana en 116,5 meses.

#### 5.2.7.3.-Características de los sujetos de la muestra

##### *5.2.7.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad de esta población fue de 50,6 años con una DE de 19,6 años (rango: 19,0 años-97,8 años; mediana: 47,3 años). Los individuos sedentarios con HO tenían una edad media superior ( $p < 0,001$ ) (tabla 59).

Las mujeres representaban el 56,5 % de la población sedentaria. No se encontró asociación entre la HO y el sexo (tabla 59).

##### *5.2.7.3.2.-Hábitos tóxicos*

Fumaba el 42,0 % de la población, consumía alcohol de manera excesiva el 10,1 % de estos sujetos. No se encontraron diferencias significativas entre la HO y estos hábitos tóxicos (tabla 59).

## Resultados

Tabla 59. Características de los sujetos sedentarios. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=398)	No HO (n=367)	HO (n=31)	p
Edad	50,6 (19,6)	49,5 (19,3)	64,6 (17,1)	<0,001
Sexo femenino	56,5	56,1	61,3	0,578
Tabaco	42,0	43,1	29,0	0,129
Alcohol*	10,1	9,6	16,1	0,244
Diabetes	9,5	9,0	16,1	0,194
Obesidad*	26,4	25,1	41,9	0,124
IMC*	27,5 (4,9)	27,3 (4,9)	29,4 (5,2)	0,026
Hipercolesterolemia	23,1	23,7	16,1	0,337
HTA	31,2	28,3	64,5	<0,001
PAS basal	126,4 (23,5)	124,7 (22,5)	146,6 (26,1)	<0,001
PAD basal	75,3 (11,6)	74,2 (10,7)	87,5 (14,6)	<0,001
Tratamiento farmacológico	17,8	15,8	41,9	<0,001
FC basal	73,8 (10,8)	73,6 (10,8)	76,2 (9,8)	0,200
Cardiopatía	11,3	10,6	19,4	0,141
Arritmia	5,8	5,7	6,5	0,867
Ictus o AIT	3,8	3,0	12,9	0,005
Arteriopatía periférica	5,3	4,9	9,7	0,254
Cefalea*	42,6	43,7	29,0	0,112

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

### 5.2.7.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 27,5 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,9), la PAS basal de 126,4 mmHg (DE: 23,5), la PAD basal de 75,3 mmHg (DE: 11,6) y la frecuencia cardíaca de 73,8 lpm (DE: 10,8). La presencia de hipertensión arterial se diagnosticó en el 31,2 % de los sujetos sedentarios, la obesidad en el 26,4 %, la hipercolesterolemia en el 23,1 %, seguían un tratamiento farmacológico antihipertensivo el 17,8 % de la población mientras que la diabetes se diagnosticó en el 9,5 % de los individuos. Aquellos sujetos que tenían hipertensión arterial, o que tomaban un tratamiento farmacológico antihipertensivo, presentaban con mayor frecuencia HO (p<0,001 en ambos grupos). Los valores de la PAS basal, de la PAD basal (p<0,001 en ambos) y del IMC (p=0,026) eran superiores en los sujetos con HO. No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 59).

Presentaban hipertensión arterial 124 sujetos sedentarios. Dentro de este grupo el 84,7 % de los individuos tenían malos controles tensionales, el 51,6 % estaba en

tratamiento farmacológico, el 20,2 % padecían de HSA y el 3,2 % de hipertensión arterial resistente. El diagnóstico de la HO se asociaba con los malos controles tensionales ( $p=0,038$ ). No se observaron diferencias con el tratamiento farmacológico ( $p=0,191$ ), ni con la HSA ( $p=0,530$ ) ni con la hipertensión arterial resistente ( $p=0,624$ ).

### *5.2.7.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

Ni la cardiopatía ni la arritmia se asociaban con la HO. Estaban presentes en el 11,3 % y en el 5,8 % de esta población, respectivamente (tabla 59).

### *5.2.7.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

El 3,8 % de los individuos sedentarios presentaban enfermedad cerebrovascular. La HO se asociaba con este antecedente ( $p=0,005$ ) (tabla 59).

### *5.2.7.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

El 5,3 % de los sujetos sedentarios presentaba arteriopatía periférica. No se encontró asociación entre la HO y este antecedente (tabla 59).

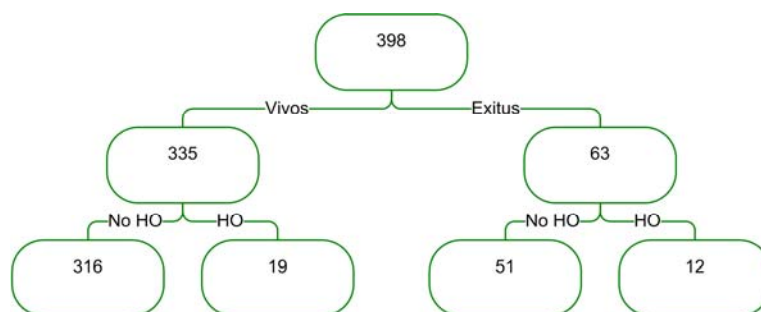
### *5.2.7.3.7.-Cefalea*

La cefalea estaba presente en el 42,6 % de los sujetos sedentarios. No se encontró asociación con la HO (tabla 59).

### 5.2.7.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 15,8 % de los individuos de esta población. La HO estaba presente en el 19,0 % de los sujetos fallecidos (figura 74).

## Resultados



HO: hipotensión ortostática.

Figura 74. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos sedentarios con y sin HO.

La HTO era más prevalente que la HO. Las tasas de mortalidad eran del 22,8 % y del 38,7 % respectivamente (tabla 60).

Tabla 60. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos sedentarios.

	Total en % (n=398)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	7,8	12	38,7
<b>HTO</b>	31,9	29	22,8

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO y con HTO fallecían más que los que presentaban esas características y permanecían vivos al finalizar el seguimiento (tabla 61).

Tabla 61. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos sedentarios fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=335)	Fallecidos en % (n=63)	p
<b>HO</b>	5,7	19,0	<0,001
<b>HTO</b>	29,3	46,0	0,009

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

### 5.2.7.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

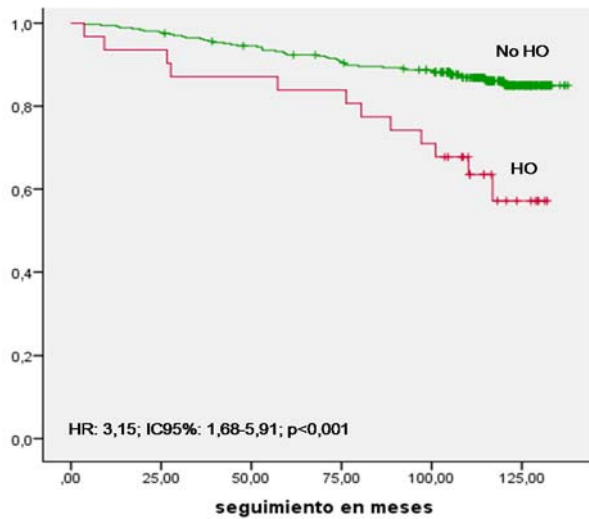
En los modelos no ajustados tanto la HO como la HTO aumentaban el riesgo de morir (figura 75, figura 76, tabla 62).

Tabla 62. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos sedentarios.

	HR	IC 95 %	P
<b>HO</b>	3,15	1,68-5,91	<0,001
<b>HTO</b>	1,88	1,15-3,09	0,013

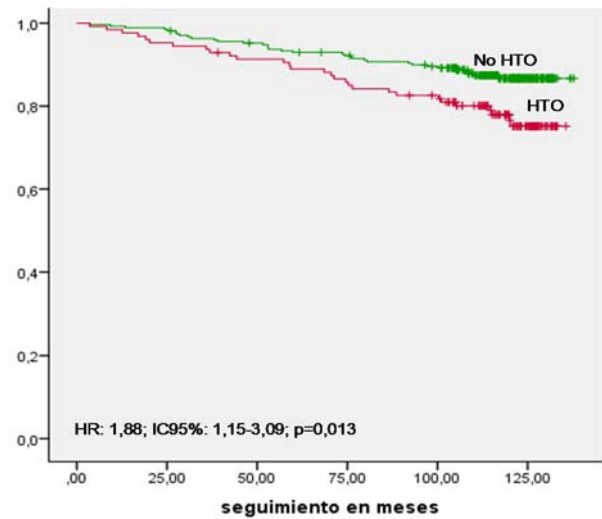
HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.





HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 75. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos sedentarios con HO.



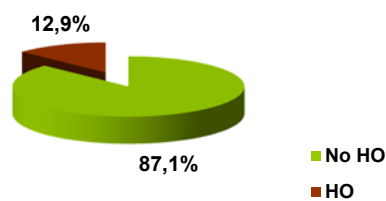
HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 76. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos sedentarios con HTO.

### 5.2.8.-Población con hipertensión arterial

#### 5.2.8.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 334 sujetos. La HO estaba presente en el 12,9 % de esta población (figura 77).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 77. Distribución de la HO en los sujetos hipertensos.

## Resultados

### 5.2.8.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 1,4 meses hasta un máximo de 136,8 meses. La media fue de 103,2 meses (DE: 32,2 meses) y la mediana 116,1 meses.

### 5.2.8.3.-Características de los sujetos de la muestra

#### 5.2.8.3.1.-Edad y sexo

La edad de los individuos hipertensos ha variado desde los 20,0 años hasta los 93,2 años (mediana: 67,0 años), con una media de 65,2 años (DE:14,8 años). No se encontró asociación entre la edad y la HO (tabla 63).

El 53,6 % de la población hipertensa estaba formada por mujeres. La HO no se asociaba con este antecedente (tabla 63).

Tabla 63. Características de los sujetos hipertensos. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=334)	No HO (n=291)	HO (n=43)	p
Edad	65,2 (14,8)	64,7 (15,0)	68,8 (13,0)	0,091
Sexo femenino	53,6	52,9	58,1	0,522
Tabaco	18,0	18,2	16,3	0,758
Alcohol*	15,0	14,8	16,3	0,804
Diabetes	16,2	14,8	25,6	0,072
Obesidad*	39,9	38,3	51,2	0,224
IMC*	29,4 (4,6)	29,2 (4,6)	30,2 (4,9)	0,177
Hipercolesterolemia	34,4	34,0	37,2	0,681
Sedentarismo	37,1	35,7	46,5	0,172
PAS basal	147,1 (20,0)	145,8 (19,8)	155,7 (18,9)	0,002
PAD basal	83,9 (11,5)	82,9 (10,9)	91,0 (13,4)	<0,001
Tratamiento farmacológico	54,5	54,3	55,8	0,852
HTA no controlados	76,0	73,5	93,0	0,005
HTA resistente	2,7	2,7	2,3	0,873
HSA	20,7	20,6	20,9	0,962
FC basal*	72,8 (11,7)	72,7 (11,8)	73,7 (11,3)	0,604
Cardiopatía	18,0	17,2	23,3	0,333
Arritmia	8,1	7,9	9,3	0,753
Ictus o AIT	6,0	5,8	7,0	0,770
Arteriopatía periférica	4,8	4,8	4,7	0,963
Cefalea*	29,4	28,6	34,9	0,400

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HSA: hipertensión arterial sistólica aislada. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### *5.2.8.3.2.-Hábitos tóxicos*

Fumaba el 18,0 % de la población. Consumía alcohol de manera excesiva el 15,0 %. La HO no se relacionaba con ninguno de estos hábitos (tabla 63).

#### *5.2.8.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular*

El IMC medio fue de 29,4 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,6), la PAS basal de 147,1 mmHg (DE: 20,0), la PAD basal de 83,9 mmHg (DE: 11,5) y la frecuencia cardiaca de 72,8 lpm (DE: 11,7). Dentro de los sujetos hipertensos solo la mitad estaba en tratamiento farmacológico antihipertensivo y solo el 24 % presentaba buenos controles de la PA. La HSA se diagnosticó en el 20,7 % de estos individuos y la hipertensión arterial resistente en el 2,7 %. La obesidad estaba presente en el 39,9 % de la población, el sedentarismo en el 37,1 %, la hipercolesterolemia en el 34,4 % y la diabetes en el 16,2 %. Se encontró asociación entre la HO y el valor de la PAS ( $p=0,002$ ) y de la PAD basal ( $<0,001$ ), también con los malos controles tensionales ( $p=0,005$ ). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 63).

#### *5.2.8.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 18,0 % de los sujetos hipertensos presentaba cardiopatía y el 8,1 % arritmia. La HO no se asociaba con estas características (tabla 63).

#### *5.2.8.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

La enfermedad cerebrovascular no se asociaba con la HO. Esta se diagnosticó en el 6,0 % de los sujetos (tabla 63).

## Resultados

### 5.2.8.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica

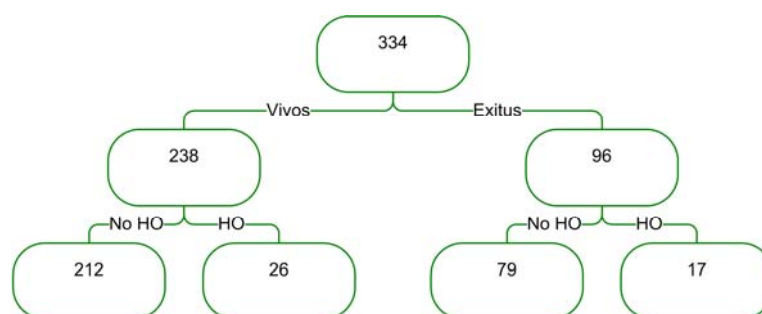
El 4,8 % de la población presentaba arteriopatía periférica. La HO no se asociaba con esta característica (tabla 63).

### 5.2.8.3.7.-Cefalea

La cefalea no se asociaba con la HO. Estaba presente en el 29,4 % de la población hipertensa (tabla 63).

### 5.2.8.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 28,7 % de los individuos de esta población. La HO estaba presente en el 17,7 % de los sujetos fallecidos (figura 78).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 78. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos hipertensos con y sin HO.

La HTO se diagnosticó en el 32,3 % de los sujetos mientras que la HO en el 12,9 %. Las tasas de mortalidad eran del 32,4 % y del 39,5 % respectivamente (tabla 64).

Tabla 64. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos hipertensos.

	Total en % (n=334)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	12,9	17	39,5
HTO	32,3	35	32,4

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos que fallecían y los que permanecían vivos durante el seguimiento para el diagnóstico de la HO y para el de la HTO (tabla 65).

Tabla 65. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos hipertensos fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=238)	Fallecidos en % (n=96)	p
<b>HO</b>	10,9	17,7	0,094
<b>HTO</b>	30,7	36,5	0,306

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

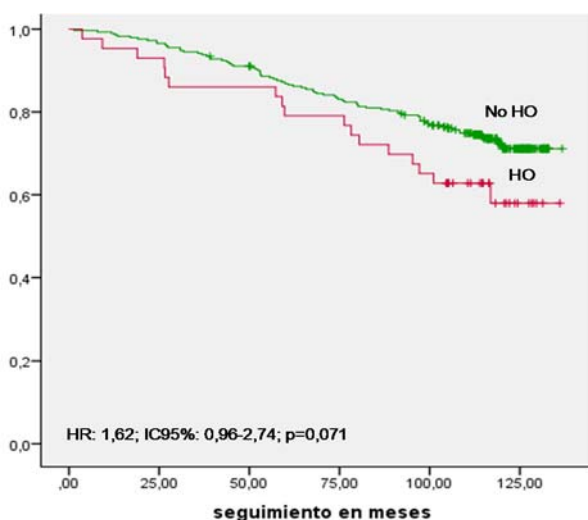
*5.2.8.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo*

En los modelos no ajustados no se encontró asociación con el riesgo de morir ni con la HO ni con la HTO en estos sujetos (figura 79, figura 80, tabla 66).

Tabla 66. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos hipertensos.

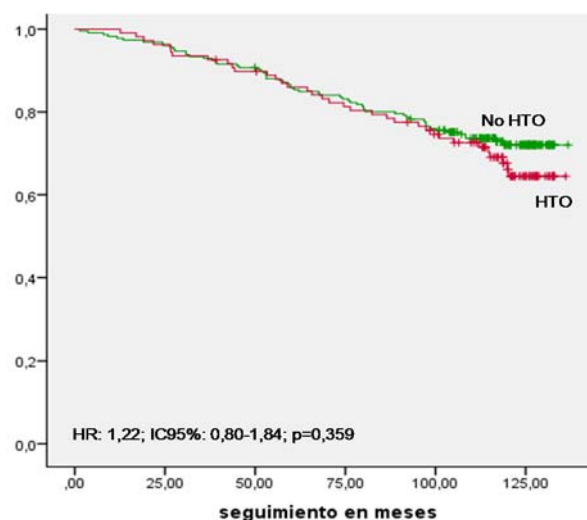
	HR	IC 95 %	P
<b>HO</b>	1,62	0,96-2,74	0,071
<b>HTO</b>	1,22	0,80-1,84	0,359

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 79. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipertensos con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 80. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipertensos con HTO.

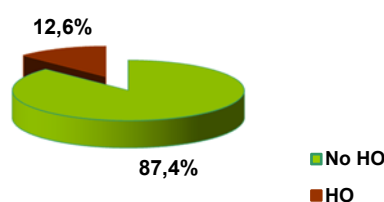
## Resultados

---

### 5.2.9.-Población en tratamiento farmacológico antihipertensivo

#### 5.2.9.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 198 sujetos. La HO estaba presente en el 12,6 % de esta población (figura 81).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 81. Distribución de la HO en los sujetos en tratamiento.

#### 5.2.9.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 3,7 meses hasta un máximo de 136,8 meses. La media se encontraba en 98,6 meses (DE: 34,4 meses) y la mediana en 112,7 meses.

#### 5.2.9.3.-Características de los sujetos de la muestra

##### *5.2.9.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad de los sujetos en tratamiento farmacológico antihipertensivo fue de 69,2 años con una DE: 12,3 años (rango: 35,0 años-94,8 años; mediana: 71,3 años). La HO no se asociaba con la edad (tabla 67).

No se encontró asociación entre el sexo y la HO. De los sujetos en tratamiento el 62,1 % eran mujeres (tabla 67).

Tabla 67. Características de los sujetos en tratamiento. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=198)	No HO (n=173)	HO (n=25)	p
Edad	69,2 (12,3)	68,8 (12,2)	71,8 (13,1)	0,260
Sexo femenino	62,1	62,4	60,0	0,815
Tabaco	8,6	8,1	12,0	0,514
Alcohol*	8,6	8,7	8,0	0,905
Diabetes	19,2	17,3	32,0	0,082
Obesidad	41,4	39,9	52,0	0,351
IMC	29,7 (4,4)	29,5 (4,3)	30,9 (5,7)	0,159
Hipercolesterolemia	38,9	39,3	36,0	0,715
Sedentarismo	35,9	33,5	52,0	0,072
HTA	91,9	91,3	96,0	0,423
PAS basal	140,9 (23,6)	138,9 (22,9)	154,5 (24,9)	0,002
PAD basal	79,8 (11,3)	78,9 (10,7)	86,5 (13,6)	0,001
FC basal*	72,0 (12,2)	71,9 (12,1)	72,2 (12,9)	0,915
Cardiopatía	30,3	28,3	44,0	0,111
Arritmia	12,1	11,6	16,0	0,525
Ictus o AIT	7,1	6,9	8,0	0,846
Arteriopatía periférica	5,6	5,8	4,0	0,716
Cefalea	26,8	25,4	36,0	0,265

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.9.3.2.-Hábitos tóxicos

Fumaba, y consumía alcohol de manera excesiva, el 8,6 % de los sujetos en tratamiento. No se encontró asociación entre la HO y estos hábitos tóxicos (tabla 67).

#### 5.2.9.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 29,7 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,4), la PAS basal de 140,9 mmHg (DE: 23,6), la PAD basal de 79,8 mmHg (DE: 11,3) y la frecuencia cardíaca de 72,0 lpm (DE: 12,2). De los sujetos en tratamiento antihipertensivo el 91,9 % lo hacía por estar diagnosticado de hipertensión arterial. La obesidad estaba presente en el 41,4 % de la población, la hipercolesterolemia en el 38,9 %, el sedentarismo en el 35,9 % y la diabetes en el 19,2 %. La HO se asociaba con un valor más elevado de la PAS y de la

## **Resultados**

---

PAD basal ( $p=0,002$ ;  $p=0,001$  respectivamente). No se encontró asociación con el resto de las variables (tabla 67).

182 sujetos presentaban hipertensión arterial. De estos el 56,0 % tenían malos controles y el 4,9 % hipertensión arterial resistente. Los sujetos con malos controles presentaban HO con mayor frecuencia ( $p=0,001$ ). No se encontró asociación con la hipertensión arterial resistente ( $p=0,850$ ).

### *5.2.9.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

La HO no se asociaba con el antecedente de enfermedad cardiaca. La cardiopatía se diagnosticó en el 30,3 % de los individuos y la arritmia en el 12,1 % (tabla 67).

### *5.2.9.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

El 7,1 % de los individuos tenía antecedente de enfermedad cerebrovascular. La HO no se asociaba con el mismo (tabla 67).

### *5.2.9.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

No se encontró asociación entre la HO y este antecedente. Lo presentaban el 5,6 % de la población (tabla 67).

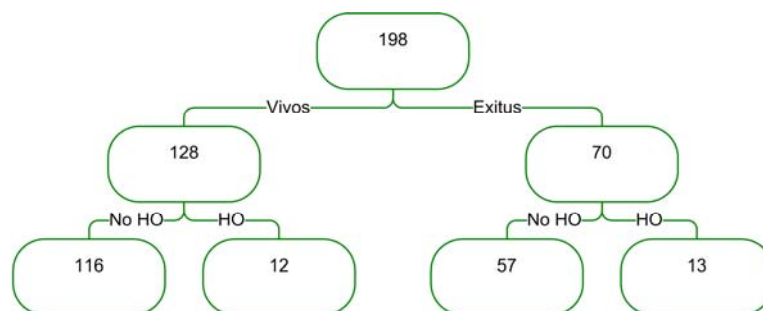
### *5.2.9.3.7.-Cefalea*

La cefalea no se asociaba con la HO. Estaba presente en el 26,8 % de la población en tratamiento (tabla 67).



5.2.9.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 35,4 % de los individuos. La HO estaba presente en el 18,6 % de los sujetos fallecidos (figura 82).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 82. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos en tratamiento con y sin HO.

La tasa de mortalidad en los sujetos en tratamiento era elevada tanto para los individuos con HO como para los que presentaban HTO. La HTO era más prevalente que la HO en esta población (tabla 68).

Tabla 68. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos en tratamiento.

	Total en % (n=198)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	12,6	13	52,0
<b>HTO</b>	30,8	25	41,0

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

No había diferencias significativas durante el seguimiento entre los sujetos que fallecían y no fallecían y presentaban HO o HTO (tabla 69).

Tabla 69. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos en tratamiento fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=128)	Fallecidos en % (n=70)	p
<b>HO</b>	9,4	18,6	0,063
<b>HTO</b>	28,1	35,7	0,269

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

## Resultados

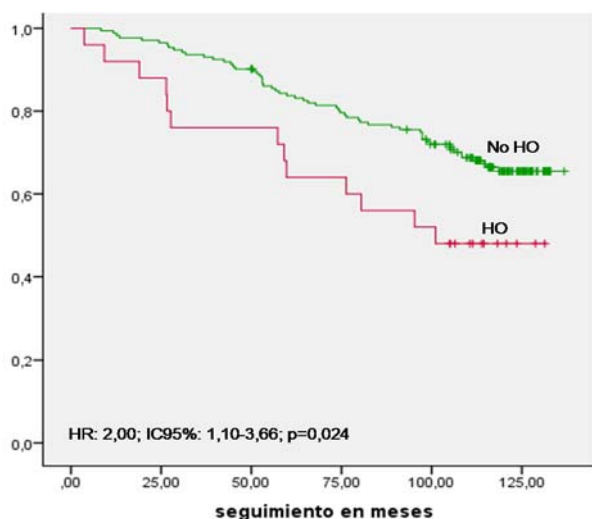
### 5.2.9.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En los modelos no ajustados la HO aumentaba el riesgo de mortalidad (HR: 2,00; IC 95 %: 1,10-3,66;  $p=0,024$ ). No se encontró asociación con la HTO (figura 83, figura 84, tabla 70).

Tabla 70. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos en tratamiento.

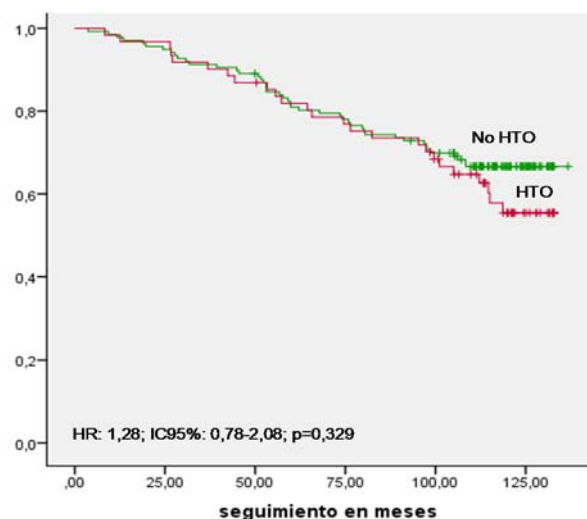
	HR	IC 95 %	P
HO	2,00	1,10-3,66	0,024
HTO	1,28	0,78-2,08	0,329

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 83. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos en tratamiento con HO.



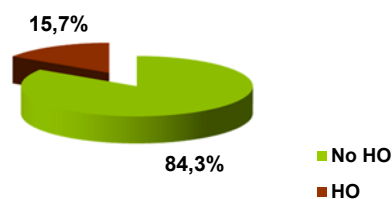
HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 84. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos en tratamiento con HTO.

### 5.2.10.-Población hipertensa mal controlada

#### 5.2.10.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 254 sujetos. La HO estaba presente en el 15,7 % de esta población (figura 85).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 85. Distribución de la HO en los sujetos hipertensos mal controlados.

#### 5.2.10.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 1,4 meses hasta un máximo de 136,1 meses. La media se encontraba en 101,9 meses (DE: 33,6 meses) y la mediana en 114,8 meses.

#### 5.2.10.3.-Características de los sujetos de la muestra

##### *5.2.10.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad de los sujetos con mal control tensional fue de 65,2 años con una DE: 15,3 años (rango: 20,0 años-91,7 años; mediana: 67,7 años). La HO no se asociaba con la edad ( $p=0,067$ ) (tabla 71).

El 53,1 % de los sujetos con malos controles tensionales eran mujeres. La HO no se asociaba con el sexo (tabla 71).

##### *5.2.10.3.2.-Hábitos tóxicos*

Fumaba el 21,7 % de la población, consumía alcohol de manera excesiva el 16,2 %. La HO no se asociaba con estos antecedentes (tabla 71).

## Resultados

Tabla 71. Características de los sujetos hipertensos mal controlados. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=254)	No HO (n=214)	HO (n=40)	p
Edad	65,2 (15,3)	64,4 (15,7)	69,3 (12,9)	0,067
Sexo femenino	53,1	52,3	57,5	0,548
Tabaco	21,7	22,4	17,5	0,487
Alcohol*	16,2	16,0	17,5	0,809
Diabetes	17,7	15,9	27,5	0,077
Obesidad*	41,1	39,4	50,0	0,398
IMC*	29,3 (4,6)	29,2 (4,5)	30,1 (5,0)	0,233
Hipercolesterolemia	33,9	33,2	37,5	0,596
Sedentarismo	41,3	39,7	50,0	0,226
PAS basal	154,8 (15,0)	154,2 (14,6)	158,2 (16,9)	0,119
PAD basal	86,9 (10,6)	85,9 (9,8)	92,0 (13,2)	0,001
Tratamiento farmacológico	40,2	37,9	52,5	0,083
HTA resistente	3,5	3,7	2,5	0,697
HSA	27,2	28,0	22,5	0,470
FC basal	73,6 (11,9)	73,7 (12,0)	73,5 (11,3)	0,940
Cardiopatía	14,6	13,1	22,5	0,121
Arritmia	9,1	8,9	10,0	0,821
Ictus o AIT	6,3	6,1	7,5	0,733
Arteriopatía periférica	6,3	6,5	5,0	0,713
Cefalea*	29,6	29,1	32,5	0,666

\*En un caso no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HSA: hipertensión arterial sistólica aislada. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

### 5.2.10.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 29,3 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,6), la PAS basal de 154,8 mmHg (DE: 15,0), la PAD basal de 86,9 mmHg (DE: 10,6) y la frecuencia cardíaca de 73,6 lpm (DE: 11,9). Solo el 40,2 % los hipertensos con malos controles seguía un tratamiento farmacológico. Presentaba HSA el 27,2 % de los individuos mientras que la hipertensión arterial resistente se diagnosticó en el 3,5 % de la población. El 41,3 % de los sujetos eran sedentarios, el 41,1 % presentaba obesidad, la hipercolesterolemia se diagnosticó en el 33,9 % de los individuos mientras que la diabetes en el 17,7 %. La HO se asociaba con el valor de la PAD basal. No se observaron otras asociaciones (tabla 71).

### 5.2.10.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardíaca

La HO no se asociaba con el antecedente de enfermedad cardíaca. La cardiopatía se diagnosticó en el 14,6 % de los individuos y la arritmia en el 9,1 %. (tabla 71).

*5.2.10.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

El 6,3 % de los sujetos había padecido un ictus o un AIT. La HO no se asociaba con el antecedente de enfermedad cerebrovascular (tabla 71).

*5.2.10.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

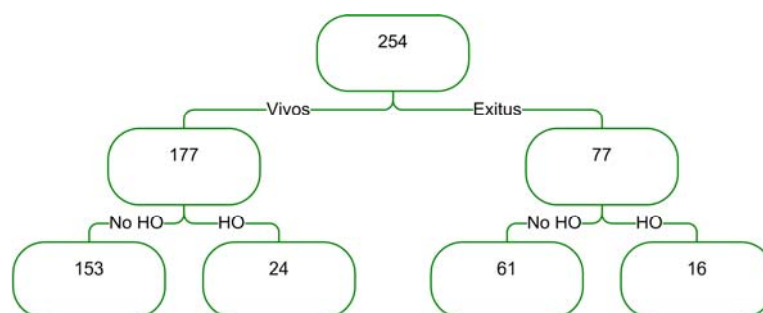
El 6,3 % de la población tenía enfermedad vascular periférica. No se encontró asociación con la HO (tabla 71).

*5.2.10.3.7.-Cefalea*

La cefalea no se asociaba con la HO. Estaba presente en el 29,6% de la población en tratamiento (tabla 71).

5.2.10.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 30,3 % de los individuos con malos controles. La HO estaba presente en el 20,8 % de los sujetos fallecidos (figura 86).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 86. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos hipertensos mal controlados con y sin HO.

La HTO era un fenómeno más frecuente que la HO. La tasa de mortalidad de los sujetos con HO fue del 40,0 % y la de los sujetos con HTO fue del 33,3 % (tabla 72).

## Resultados

Tabla 72. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos hipertensos mal controlados.

	Total en % (n=254)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
HO	15,7	16	40,0
HTO	34,3	29	33,3

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

No existían diferencias significativas entre los sujetos con HO, y con HTO, que permanecían vivos y los que fallecían al final del seguimiento (tabla 73).

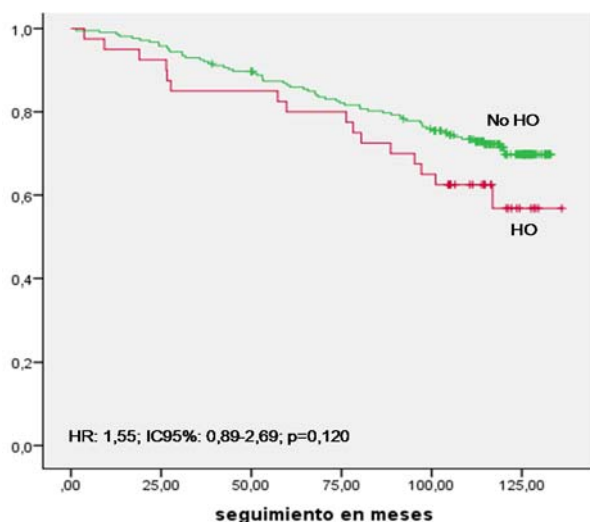
Tabla 73. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos hipertensos mal controlados fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=177)	Fallecidos en % (n=77)	p
HO	13,6	20,8	0,147
HTO	32,8	37,7	0,450

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

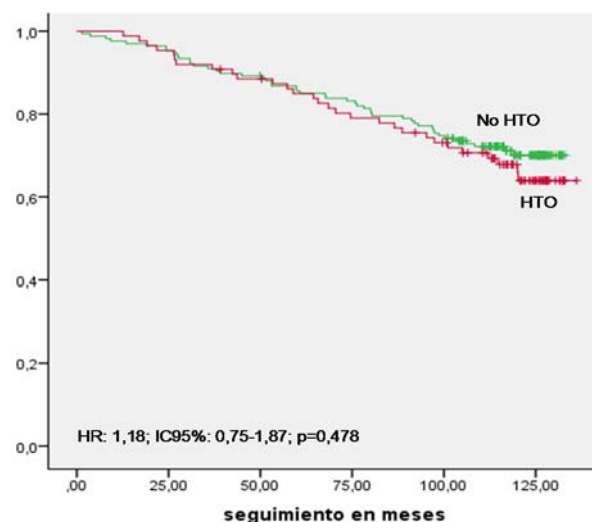
### 5.2.10.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En los modelos no ajustados ni la HO ni la HTO se asociaban con la mortalidad en los sujetos hipertensos con malos controles (figura 87, figura 88, tabla 74).



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 87. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipertensos mal controlados con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 88. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos hipertensos mal controlados con HTO.

Tabla 74. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos hipertensos mal controlados.

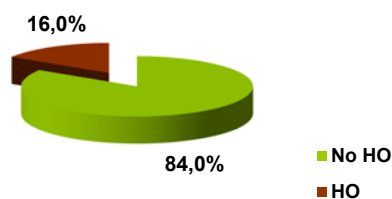
	HR	IC 95 %	P
HO	1,55	0,89-2,69	0,120
HTO	1,18	0,75-1,87	0,478

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

### 5.2.11.-Población con cardiopatía

#### 5.2.11.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 94 sujetos. La HO estaba presente en el 16,0 % de esta población (figura 89).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 89. Distribución de la HO en los sujetos con cardiopatía.

#### 5.2.11.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 3,7 meses hasta un máximo de 132,9 meses. La media se encontraba en 96,4 meses (DE: 35,6 meses) y la mediana en 112,7 meses.

## Resultados

### 5.2.11.3.-Características de los sujetos de la muestra

#### 5.2.11.3.1.-Edad y sexo

La media de edad de los sujetos con cardiopatía fue de 67,3 años con una DE: 15,7 años (rango: 26,5 años-94,8 años; mediana: 69,7 años). No se encontró asociación entre la edad y la HO (tabla 75).

El sexo no se asociaba con la HO. El 51,1 % de los sujetos con cardiopatía eran mujeres (tabla 75).

Tabla 75. Características de los sujetos con cardiopatía. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=94)	No HO (n=79)	HO (n=15)	p
Edad	67,3 (15,7)	67,1 (15,9)	67,9 (15,2)	0,864
Sexo femenino	51,1	50,6	53,3	0,848
Tabaco	12,8	13,9	6,7	0,440
Alcohol	8,5	8,9	6,7	0,780
Diabetes	14,9	11,4	33,3	0,029
Obesidad	31,9	27,8	53,3	0,071
IMC	28,9 (4,8)	28,5 (4,4)	31,1 (6,1)	0,049
Hipercolesterolemia	46,8	48,1	40,0	0,564
Sedentarismo	47,9	49,4	40,0	0,506
HTA	63,8	63,3	66,7	0,803
PAS basal	137,1 (23,7)	135,1 (23,3)	147,7 (23,2)	0,057
PAD basal	75,5 (12,3)	74,4 (11,4)	81,0 (15,3)	0,058
Tratamiento farmacológico	63,8	62,0	73,3	0,403
FC basal	70,0 (10,9)	70,0 (10,7)	69,7 (12,3)	0,922
Arritmia	18,1	19,0	13,3	0,602
Ictus o AIT	7,4	5,1	20,0	0,043
Arteriopatía periférica	6,4	7,6	0,0	---
Cefalea	37,2	39,2	26,7	0,356

AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardíaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

#### 5.2.11.3.2.-Hábitos tóxicos

El 12,8 % de estos sujetos fumaba. Consumía alcohol de manera excesiva el 8,5 % de la población. La HO no se asociaba con ninguna de estas características (tabla 75).



#### *5.2.11.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular*

El IMC medio fue de 28,9 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,8), la PAS basal de 137,1 mmHg (DE: 23,7), la PAD basal de 75,5 mmHg (DE: 12,3) y la frecuencia cardiaca de 70,0 lpm (DE: 10,9). El 63,8 % de la población era hipertensa. Seguían tratamiento farmacológico antihipertensivo el 63,8 % de los individuos. El 47,9 % de la población era sedentaria, el 46,8 % hipercolesterolémica, el 31,9 % se diagnosticó de obesidad y el 14,9 % de diabetes. La HO se asociaba con la diabetes ( $p=0,029$ ) y con un mayor valor del IMC ( $p=0,049$ ). No existían diferencias con el resto de las variables (tabla 75).

60 sujetos con cardiopatía presentaban hipertensión arterial. De estos el 86,7 % estaba en tratamiento farmacológico antihipertensivo, el 61,7 % tenía malos controles tensionales, el 10,0 % presentaba HSA y el 8,3 % fue diagnosticado de hipertensión arterial resistente. Los sujetos con malos controles presentaban HO con mayor frecuencia ( $p=0,044$ ). No se observó asociación con el tratamiento farmacológico ( $p=0,174$ ), con la HSA ( $p=0,248$ ) ni con la hipertensión arterial resistente ( $p=0,835$ ).

#### *5.2.11.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 18,1 % de los sujetos con cardiopatía presentaban arritmia. Esta característica no se asociaba con la HO (tabla 75).

#### *5.2.11.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

La HO era más habitual en los sujetos con enfermedad cerebrovascular ( $p=0,043$ ). El 7,4 % de la población se diagnosticó de la misma (tabla 75).

## Resultados

### 5.2.11.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica

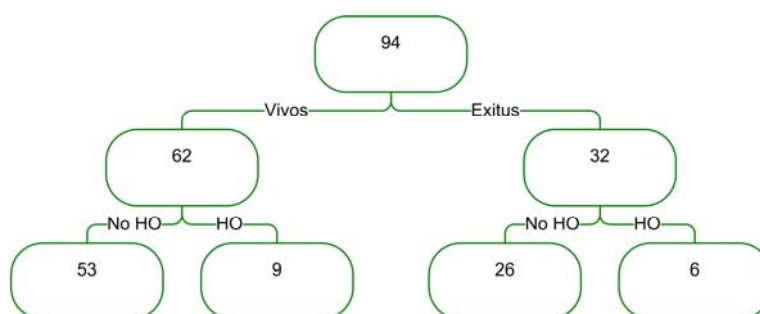
El 6,4 % de los individuos presentaba enfermedad vascular periférica. Ninguno de estos sujetos presentaba HO (tabla 75).

### 5.2.11.3.7.-Cefalea

La cefalea se diagnosticó en el 37,2% de esta población. No se encontró asociación entre esta y la HO (tabla 75).

### 5.2.11.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 34,0 % de los individuos. La HO estaba presente en el 18,8 % de los sujetos fallecidos (figura 90).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 90. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos con cardiopatía con y sin HO.

En esta población la HTO era más prevalente que la HO. La tasa de mortalidad de los sujetos con HO fue del 40,0 %, la de los sujetos con HTO del 30,3 % (tabla 76).

Tabla 76. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos con cardiopatía.

	Total en % (n=94)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	16,0	6	40,0
<b>HTO</b>	35,1	10	30,3

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Tanto la HO como la HTO se distribuían de una manera similar en los sujetos que permanecían vivos y en los que fallecían al finalizar el seguimiento por lo que no se encontraron diferencias significativas (tabla 77).

Tabla 77. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos con cardiopatía fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=62)	Fallecidos en % (n=32)	p
HO	14,5	18,8	0,595
HTO	37,1	31,2	0,574

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

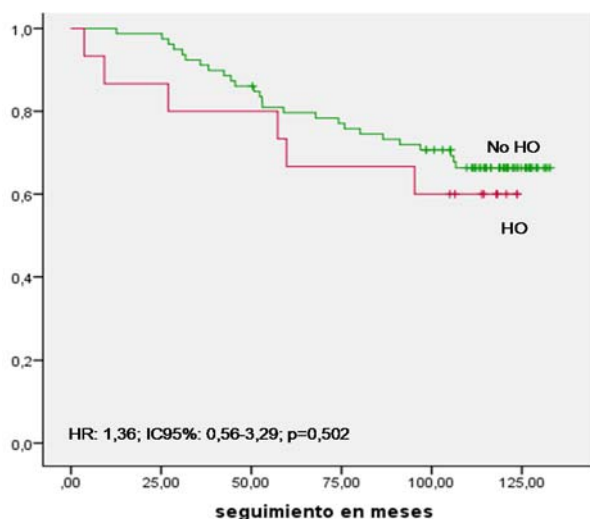
5.2.11.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En los modelos no ajustados ni la HO ni la HTO se asociaban con la mortalidad en este grupo poblacional (figura 91, figura 92, tabla 78).

Tabla 78. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos con cardiopatía.

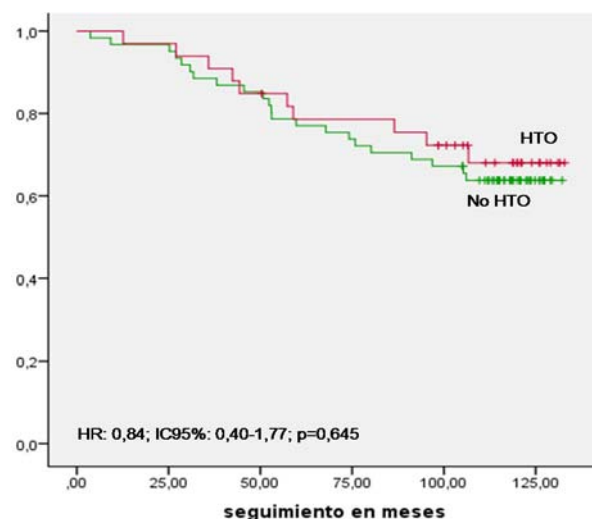
	HR	IC 95 %	P
HO	1,36	0,56-3,29	0,502
HTO	0,84	0,40-1,77	0,645

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 91. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos con cardiopatía con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 92. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos con cardiopatía con HTO.

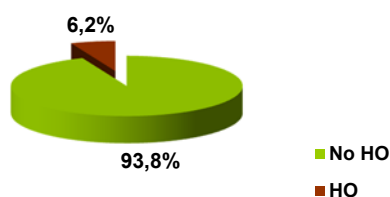
## Resultados

---

### 5.2.12.-Población con cefalea

#### 5.2.12.1.-Índice de respuesta de los sujetos

Han entrado a formar parte del presente estudio un total de 448 sujetos. La HO estaba presente en el 6,2 % de esta población (figura 93).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 93. Distribución de la HO en los sujetos con cefalea.

#### 5.2.12.2.-Seguimiento de los sujetos

El seguimiento ha variado desde un mínimo de 3,7 meses hasta un máximo de 137,7 meses. La media se encontraba en 115,1 meses (DE: 20,5 meses) y la mediana en 120,0 meses.

#### 5.2.12.3.-Características de los sujetos de la muestra

##### *5.2.12.3.1.-Edad y sexo*

La media de edad fue de 44,5 años con una DE: 17,4 años (rango: 18,8 años-92,5 años; mediana: 41,6 años). La HO se asociaba con una mayor edad en los sujetos con cefalea ( $p < 0,001$ ) (tabla 79).

Del total de los individuos de esta población el 63,2 % eran mujeres. El sexo no se asociaba con la HO (tabla 79).

Tabla 79. Características de los sujetos con cefalea. Media (DE) o porcentaje.

Variables	Total (n=448)	No HO (n=420)	HO (n=28)	p
<b>Edad</b>	44,5 (17,4)	43,5 (16,7)	58,9 (20,8)	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	63,2	62,6	71,4	0,349
<b>Tabaco</b>	38,4	39,8	17,9	0,021
<b>Alcohol</b>	8,9	8,8	10,7	0,732
<b>Diabetes</b>	5,8	5,7	7,1	0,754
<b>Obesidad</b>	20,1	19,0	35,7	0,073
<b>IMC</b>	26,4 (4,7)	26,3 (4,7)	28,8 (4,9)	0,006
<b>Hipercolesterolemia</b>	23,0	22,9	25,0	0,794
<b>Sedentarismo*</b>	37,8	38,2	32,1	0,523
<b>HTA</b>	21,9	19,8	53,6	<0,001
<b>PAS basal</b>	120,5 (19,3)	119,2 (18,2)	139,2 (25,0)	<0,001
<b>PAD basal</b>	73,3 (10,1)	72,7 (9,8)	82,4 (11,5)	<0,001
<b>Tratamiento farmacológico</b>	11,8	10,5	32,1	0,001
<b>FC basal**</b>	72,3 (10,7)	72,2 (10,7)	73,2 (11,5)	0,641
<b>Cardiopatía</b>	7,8	7,4	14,3	0,187
<b>Arritmia</b>	2,7	2,1	10,7	0,007
<b>Ictus o AIT</b>	1,3	0,7	10,7	<0,001
<b>Arteriopatía periférica</b>	2,2	2,1	3,6	0,620

\*En un caso no pudo registrarse la variable. \*\*En dos casos no pudo registrarse la variable. AIT: accidente isquémico transitorio. DE: desviación estándar (los resultados están entre paréntesis). Fc: frecuencia cardiaca. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

### 5.2.12.3.2.-Hábitos tóxicos

Más de un tercio de los individuos fumaba. Consumía alcohol de manera excesiva el 8,9 % de la población. Los sujetos fumadores presentaban con menos frecuencia HO (p=0,021). No se encontró asociación con el hábito enólico (tabla 79).

### 5.2.12.3.3.-Factores de riesgo cardiovascular

El IMC medio fue de 26,4 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,7), la PAS basal de 120,5 mmHg (DE: 19,3), la PAD basal de 73,3 mmHg (DE: 10,1) y la frecuencia cardiaca de 72,3 lpm (DE: 10,7). El 37,8 % de los sujetos eran sedentarios, el 23,0 % hipercolesterolémicos, el 21,9 % hipertensos, el 20,1 % obesos, el 11,8 % seguía un tratamiento farmacológico antihipertensivo y el 5,8 % fue diagnosticado de diabetes. La HO era más habitual en los sujetos hipertensos (p<0,001) y en los que seguían un tratamiento farmacológico

## **Resultados**

---

antihipertensivo ( $p=0,001$ ). También se encontró asociación con un valor mayor del IMC ( $p=0,006$ ), de la PAS basal ( $p<0,001$ ) y de la PAD basal ( $p<0,001$ ). No se observaron diferencias significativas con el resto de las variables (tabla 79).

Del total de la población incluida en este estudio 98 sujetos presentaban hipertensión arterial. Dentro de estos el 76,5 % tenía malos controles, el 51,0 % estaba en tratamiento farmacológico, el 24,5 % fue diagnosticado de HSA y el 2,0 % de hipertensión arterial resistente. No se encontró asociación entre la HO y estas características ( $p=0,314$ ;  $p=0,450$ ;  $p=0,660$  y  $p=0,544$  respectivamente).

### *5.2.12.3.4.-Antecedentes de enfermedad cardiaca*

El 7,8 % de los sujetos presentaba cardiopatía. La HO no se asociaba con este antecedente (tabla 79).

Los sujetos con cefalea que presentaban arritmia tenían con mayor frecuencia HO ( $p=0,007$ ). La arritmia se diagnosticó en el 2,7 % de la población (tabla 79).

### *5.2.12.3.5.-Antecedentes de enfermedad cerebrovascular*

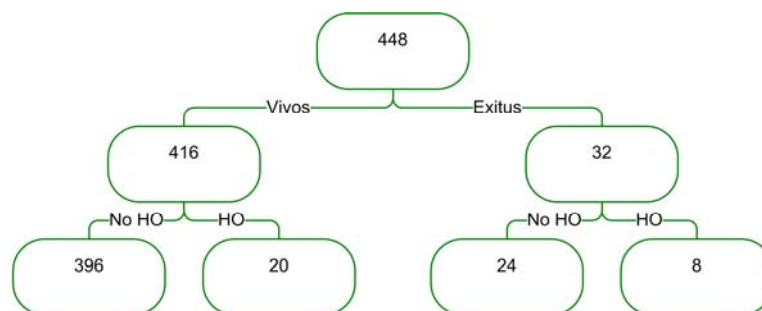
La HO era más habitual en los sujetos con enfermedad cerebrovascular ( $p<0,001$ ). Este antecedente lo presentaba el 1,3 % de la población (tabla 79).

### *5.2.12.3.6.-Antecedentes de enfermedad vascular periférica*

El 2,2 % de los individuos con cefalea tenía enfermedad vascular periférica. No se observó asociación con la HO (tabla 79).

5.2.12.4.-Mortalidad

Fallecían durante el seguimiento el 7,1 % de los individuos. La HO estaba presente en el 25,0 % de los sujetos fallecidos (figura 94).



HO: hipotensión ortostática.

Figura 94. Mortalidad durante el seguimiento en los sujetos con cefalea con y sin HO.

La HTO era más frecuente en estos sujetos que la HO. Las tasas de mortalidad eran respetivamente del 7,3 % y del 28,6 % (tabla 80).

Tabla 80. Tasa de mortalidad al finalizar el estudio de la HO y de la HTO en los sujetos con cefalea.

	Total en % (n=448)	Fallecidos	Tasa mortalidad en %
<b>HO</b>	6,3	8	28,6
<b>HTO</b>	27,5	9	7,3

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

Los sujetos con HO fallecían más de manera significativa que los que también la presentaban y permanecían vivos al finalizar el seguimiento (p<0,001). No se observaron diferencias en cuanto a la HTO (tabla 81).

Tabla 81. Tabla comparativa de la HO y de la HTO entre los sujetos con cefalea fallecidos y no fallecidos.

	Vivos en % (n=416)	Fallecidos en % (n=32)	p
<b>HO</b>	4,8	25,0	<0,001
<b>HTO</b>	27,4	28,1	0,930

HO: hipotensión ortostática. HTO: hipertensión ortostática.

## Resultados

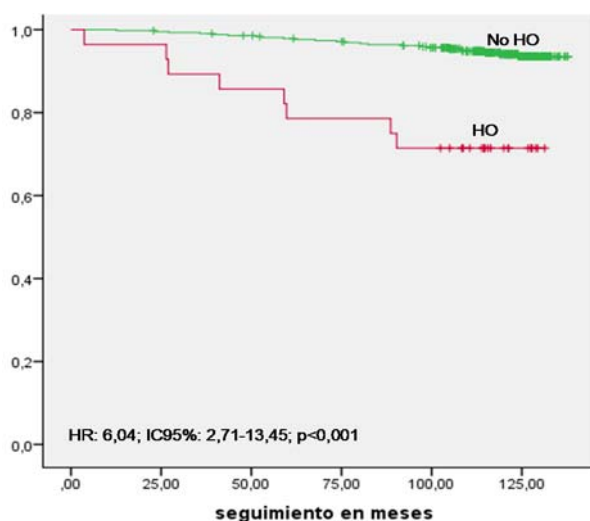
### 5.2.12.4.1.-Relación entre la mortalidad y la variación de la presión arterial con el ortostatismo

En modelos no ajustados los sujetos con cefalea que presentaban HO tenían más riesgo de morir (HR: 6,04; IC 95 %: 2,71-13,45;  $p < 0,001$ ). La HTO no se asociaba con la mortalidad (figura 95, figura 96, tabla 82).

Tabla 82. Relación de la mortalidad con la HO y con la HTO en los sujetos con cefalea.

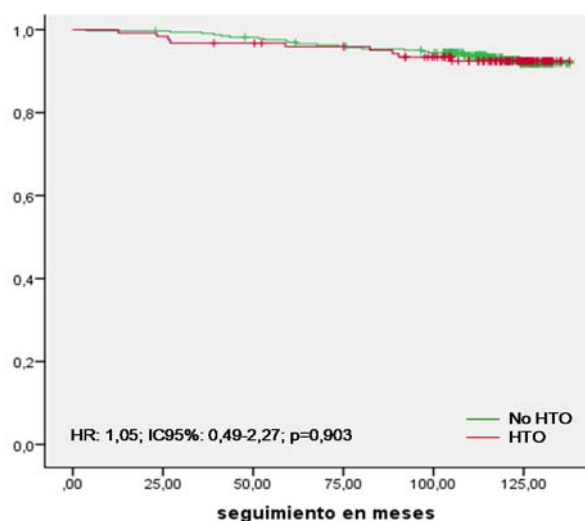
	HR	IC 95 %	P
HO	6,04	2,71-13,45	<0,001
HTO	1,05	0,49-2,27	0,903

HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.



HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 95. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos con cefalea con HO.



HR: hazard ratio. HTO: hipertensión ortostática. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 96. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en los sujetos con cefalea con HTO.





## **6.-DISCUSIÓN**



## Discusión

---

Las alteraciones de la regulación de la PA tras el cambio ortostático, tanto la HO como la HTO, son un fenómeno de creciente interés en las investigaciones científicas. Se ha afirmado que estas podrían ser un nuevo factor de riesgo cardiovascular<sup>61,190,191</sup>.

En el presente estudio la HO se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en el análisis no ajustado (HR: 2,50; IC 95 %: 1,57-4,00) de forma significativa ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al realizar el análisis multivariante la HR ajustada pasaba a ser inferior (HR: 1,23; IC 95 %: 0,72-2,10) y perdía la significación estadística ( $p = 0,448$ ). Las variables tabaco, arteriopatía periférica, arritmia y edad se han seleccionado como significativas y predictoras de manera independiente de la supervivencia en los 10 años de seguimiento de esta población. El IMC estaba cerca de la significación estadística ( $p = 0,071$ ). Este hecho indicaba que la mayor parte del efecto que se observaba en el análisis crudo se debía al efecto confusor de estas variables independientes. No se ha podido afirmar que la HO sea un factor de riesgo independiente de la mortalidad global.

En el análisis multivariante la caída de la frecuencia cardiaca nada más ponerse en pie se asociaba con la mortalidad por todas las causas. Su descenso en 20 lpm o más multiplicaba casi por 7 el riesgo de morir (HR: 6,63; IC 95 %: 1,51-29,17;  $p = 0,012$ ). También se ha encontrado asociación, en el análisis ajustado, con la HTOS a los 3 minutos con una HR de 2,31 (IC 95 %: 1,14-4,68;  $p = 0,020$ ). Su definición considerando un criterio más estricto parecía multiplicar el riesgo de morir casi por 8 pero dado el bajo número de sujetos fallecidos con esta característica el resultado estaba rozando la significación estadística (HR: 7,78; IC 95 %: 0,96-63,07;  $p = 0,055$ ).

Se ha llevado a cabo un análisis, sin ajustar, en aquellos subgrupos que se han considerado de interés clínico relevante para ver si la HO, o la HTO, se asociaban con el

riesgo de morir. Se ha visto que la HO se asociaba con la mortalidad por todas las causas en los sujetos de menos edad (HR: 3,35; IC 95 %: 1,15-9,80; p=0,027), en los varones (HR: 2,44; IC 95 %: 1,15-5,14; p=0,020) y en las mujeres (HR: 2,53; IC 95 %: 1,39-4,59; p=0,002), en los individuos fumadores (HR: 3,79; IC 95 %: 1,27-11,27; p=0,017), en los hipercolesterolémicos (HR: 2,88; IC 95 %: 1,27-6,56; p=0,012), en los sedentarios (HR: 3,15; IC 95 %: 1,68-5,91; p<0,001), en los sujetos en tratamiento farmacológico antihipertensivo (HR: 2,00; IC 95 %: 1,10-3,66; p=0,024) y en los individuos con cefalea (HR: 6,04; IC 95 %: 2,71-13,45; p<0,001). Los sujetos obesos con HO tenían una mayor tendencia a fallecer (HR: 1,99; IC 95 %: 1,00-3,97; p=0,050). La HTO se asociaba con la mortalidad en los sujetos sedentarios (HR: 1,88; IC 95 %: 1,15-3,09; p=0,013). Estos resultados hay que tomarlos con precaución ya que en los subgrupos considerados no se ha podido realizar el análisis multivariante.

### 6.1.-Importancia de la hipotensión ortostática

La diversidad de las poblaciones incluidas en los estudios realizados hace que los resultados de las diferentes investigaciones sean discordantes en cuanto a la asociación entre la HO y la mortalidad. Se dispone de estudios en población hospitalizada<sup>57</sup>, en sujetos institucionalizados<sup>76</sup> y en individuos de la comunidad<sup>50,61</sup>. Algunos incluyen a población joven<sup>50,56</sup> mientras otros incluyen a sujetos de más edad<sup>1,61,75</sup>. También varía la técnica de medición de la PA en cuanto al tiempo de reposo antes de la toma<sup>1,185</sup>, al brazo de la medición<sup>52,185</sup> o a la postura del cuerpo para valorar la PA basal<sup>1,50,56</sup>.

Se ha visto que los sujetos con HO no tienen más riesgo cardiovascular<sup>98</sup> y por eso pueden no tener más riesgo de mortalidad. Una limitación de este estudio es que no

## Discusión

---

se ha investigado sobre las causas de la mortalidad o la incidencia de eventos vasculares. Hacen falta futuras investigaciones que valoren estas asociaciones.

Veronese et al, con una prevalencia de la HO algo superior a la encontrada en la actual investigación, han valorado la asociación entre la HO y la mortalidad en población de la comunidad. En su estudio la PA basal se tomó en decúbito supino, en el actual en sedestación, ambos tras 5 minutos de reposo. Las investigaciones difieren en la media de seguimiento, en la edad poblacional y en el porcentaje de fallecidos pero la conclusión es la misma: la HO no es un factor de riesgo independiente de la mortalidad por todas las causas<sup>61</sup> (tabla 83).

A esta conclusión también llegan otros autores. Rockwood et al,<sup>75</sup> no encuentran asociación entre la HO y la mortalidad general. La principal limitación de su investigación es que no se ha realizado una medición de la PA de manera protocolarizada. Su población y la nuestra son similares en cuanto a tamaño muestral y a porcentaje de varones, además ambas están basadas en población de la comunidad, en cambio son muy diferentes en cuanto a edad media poblacional y a prevalencia de la HO. El ajuste multivariante se realiza por variables distintas. El presente estudio se ajustaba por el hábito tabáquico, por la presencia de arteriopatía periférica, por el diagnóstico de arritmia, por la edad y por el IMC mientras que en el suyo solo se ajustaba por la edad y por el diagnóstico de fragilidad (tabla 83). A pesar de estas diferencias las conclusiones son las mismas. Puede ser que aunque en el estudio de Rockwood et al, no se valora la PA de manera estandarizada<sup>75</sup> se hayan realizado de manera similar las mediciones de la PA por los diferentes observadores o puede que a pesar de que la edad media de nuestra población es inferior a la suya los sujetos incluidos tengan más patología silente y la población sea equiparable a una más anciana.

Tabla 83. Características de los estudios que valoran la HO y la mortalidad global.

Autor	Toma de PA	Definición	N	Población	Prevalencia HO	Edad media	Seguimiento medio	Fallecen	Asociación
<b>Chou et al, 2015<sup>232</sup></b>	ND	-Código CIE 9-CM 458.00 (HO)	13486	-Comunidad -Taiwan -47,0 % varones	9,1 %	54,8 años ≥ 18 años	4,5 años	5,4 %	-HR: 1,47; IC 95 %: 1,18-1,83. No ajustado -HR: 1,35; IC 95 %: 1,05-1,73. Ajustado por edad, sexo, aspirina, warfarina, IECA o ARA II, β bloqueante y estatina
<b>Veronese et al, 2015<sup>61</sup></b>	-Esfigmomanómetro de mercurio -PA inicial decúbito supino media de tres tomas tras 5 min de reposo -PA al min y 3 min de bipedestación -Medición estandarizada	-Consenso -Cualquiera de las mediciones en pie	2786	-Comunidad e institucionalizados - Italia -41,0 % varones	9,3 %	76,0 años -Rango: 65-103 años	4,4 años	23,0 %	-HR: 1,56; IC 95 %: 1,22-1,99. No ajustado -HR: 1,13; IC 95 %: 0,88-1,45. Ajustado por edad, sexo, IMC, diabetes, enfermedad cardiovascular, EPOC, cáncer, estado cognitivo, colesterol total, tabaco, número de fármacos, rendimiento físico, fragilidad, PAS basal y PAD basal
<b>Lagro et al, 2012<sup>185</sup></b>	-Monitorización continua de PA. Finapres -PA inicial decúbito supino media de 60 segundos tras 10 min de reposo -PA en bipedestación, con el brazo sujetado a nivel del corazón, media 10 latidos antes y después de 1, 2 y 3 min -Medición estandarizada	-Consenso -Cualquiera de las mediciones en pie	309	-Pacientes en consulta de geriatría con caídas, mareos o síncope -Los Países Bajos -36,6 % varones	54,0 %	78,7 años	23,0 meses	19,0 %	-HR: 1,97; IC 95 %: 1,11-3,47. No ajustado -HR: 1,39; IC 95 %: 0,75-2,58. Ajustado por edad, sexo, IMC, comorbilidades (escala de puntuación acumulativa en enfermedad geriátrica), tratamiento farmacológico, PAS basal y PAD basal
<b>Rockwood et al, 2012<sup>75</sup></b>	-Esfigmomanómetro de mercurio -PA inicial decúbito supino -Medición no estandarizada	-Consenso	1347	-Comunidad e institucionalizada - Canadá -47,8 % varones	17,7 %	83,3 años -Rango: 70-95 años	5,0 años	ND	-HR: 1,21; IC 95 %: 1,19-1,23. No ajustado -Ajustado por edad y fragilidad: no asociado (p=0,123; no dan HR ni IC 95 %)
<b>Badía Farré et al, 2011<sup>1</sup></b>	-Aparato automático -PA inicial en sedestación media de dos tomas tras 5 min de reposo -PA en bipedestación durante los 3 primeros min, con brazo a nivel del corazón -Medición estandarizada	-Consenso	323	-Comunidad e institucionalizada -España -37,5 % varones	9,6 %	85,5 años -Rango: 80-105 años	2,9 años	41,8 %	-HR: 2,19; IC 95 %: 1,30-3,68. No ajustado -HR: 3,78; IC 95 %: 1,88-7,60. Ajustado por edad, sexo, antecedente de cardiopatía, índice de Barthel y PAS basal
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	-Esfigmomanómetro de mercurio -PA inicial decúbito supino tras 10 min de reposo -PA tras 1 min de bipedestación con el brazo colgando -Medición estandarizada	-Consenso -PAS en pie < 90 mmHg	33346	-Comunidad -Suiza -67,3 % varones	6,2 %	45,7 años -Rango: 26-61 años	22,7 años	20,7 %	-HR: 1,66; IC 95 %: 1,53-1,81. No ajustado -HR: 1,19; IC 95 %: 1,09-1,30. Ajustado por edad, sexo, IMC, hipertensión arterial, diabetes, colesterol total, tabaco y antecedentes de cáncer

## Discusión

Tabla 83. Continuación.

Autor	Toma de PA	Definición	N	Población	Prevalencia HO	Edad media	Seguimiento medio	Fallecen	Asociación
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	-Aparato automático -PA inicial decúbiteo supino media de dos tomas tras 5 min de reposo -PA en bipedestación al min, 2 min y 3 min -Medición estandarizada	-Consenso -Cualquiera de las mediciones en pie	5064	-Comunidad -Los Países Bajos -38,4 % varones	17,8 %	68,1 años ≥ 55 años	7,8 años	36,2 %	-HR: 1,22; IC 95 %: 1,09-1,36. Ajustado por edad y sexo -HR: 1,16; IC 95 %: 1,04-1,29. Ajustado por edad, sexo, tabaco, tratamiento antihipertensivo, IMC, PAS basal, PAD basal, diabetes, colesterol total y colesterol HDL
<b>Rose et al, 2006<sup>56</sup></b>	-Aparato automático -PA inicial decúbiteo supino tras 20 min de reposo -PA en bipedestación -Se hizo media de la medición tomada cada 30 segundos durante 2 min desestimando la primera toma. Se hizo así para las dos posiciones en la medición de la PA -Medición estandarizada	-Consenso	13152	-Comunidad -EEUU -45,0 % varones	5,1 %	54,0 años -Rango: 45-64 años	13,0 años	13,0 %	-HR: 3,19; IC 95 %: 2,76-3,67. No ajustado -HR: 1,71; IC 95 %: 1,44-2,04. Ajustado por raza, sexo, edad, educación, PAS basal, tabaco, alcohol, colesterol HDL y LDL, actividad física, IMC, índice tobillo brazo, íntima media carotídea, glucosa, frecuencia cardíaca en reposo, mareo con el ortostatismo, medicación, diabetes, enfermedad coronaria, ictus, cáncer o mala percepción de salud
<b>Weiss et al, 2006<sup>57</sup></b>	-Aparato automático. Monitor -PA inicial decúbiteo supino media de dos tomas tras 5 min de reposo -PA en bipedestación media de toma a los 2 y 3 min -Tres tomas en un día 30 min tras comidas -Medición estandarizada	-Consenso -Tenían que presentar HO dos veces al día	471	-Hospitalizados -Israel -48,2 % varones	34,2 %	81,5 años ≥ 60 años	3,5 años	52,9 %	-HR: 0,96; IC 95 %: 0,72-1,28. Ajustado por edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, IMC, enfermedad isquémica cardíaca, insuficiencia cardíaca, tabaco, parkinsonismo y tratamiento farmacológico
<b>Fisher et al, 2005<sup>76</sup></b>	-Aparato automático de MAPA -PA inicial decúbiteo supino media de dos tomas tomadas tras el descanso nocturno -PA en bipedestación al min y a los 3 min -Medición estandarizada	-Consenso -Cualquier PA en pie -Descenso en la PAM ≥ 10 mmHg	179	-Institucionalizados -Australia -20,0 % varones	23,0 %	83,2 años -Rango: 65-96 años	4,7 años	54,0 %	-HR: 1,08; IC 95 %: 0,91-1,27. No ajustado -Ajustado por edad, sexo, fibrilación auricular, enfermedad de Parkinson y fármacos diuréticos (no asociado, no dan HR ni IC 95 %)
<b>Velilla et al, 2016</b>	-Aparato automático -PA inicial en sedestación media de dos tomas tras 5 min de reposo -PA en bipedestación al min y 3 min, con brazo a nivel del corazón -Medición estandarizada	-Consenso -Cualquiera de las mediciones en pie	1176	-Comunidad e institucionalizada -España -46,2 % varones	7,4 %	48,5 años -Rango: 19-98 años	9,4 años	11,5 %	-HR: 2,50; IC 95 %: 1,57-4,00. No ajustado -HR: 1,23; IC 95 %: 0,72-2,10. Ajustado por tabaco, arteriopatía, arritmia, edad e IMC

ARA II: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II. CIE: clasificación internacional de enfermedades. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. HO: hipotensión ortostática. HR: hazard ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. IMC: índice de masa corporal. LDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. Min: minuto. ND: no disponible. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media. PAS: presión arterial sistólica.



En otras investigaciones se ha estudiado a sujetos hospitalizados<sup>57</sup>, institucionalizados<sup>76</sup> o a individuos que acudían a la consulta de geriatría por caídas, mareos o síncope<sup>185</sup>. Sus conclusiones han resultado ser las mismas que en nuestro estudio puesto que la HO no aumentaba el riesgo de morir en los modelos ajustados. Este hecho es llamativo ya que las poblaciones de estas tres investigaciones y la nuestra son muy diferentes, de hecho las variables independientes de mortalidad varían de unas investigaciones a otras, pero la conclusión es la misma (tabla 83).

En población Española ya se había investigado si podía existir asociación entre la HO y la mortalidad global. Badia et al, seleccionaron a sujetos mayores de 80 años, la mayoría mujeres, que vivían tanto en la comunidad como en instituciones. Se realizó un seguimiento de 2,9 años de media en el que casi la mitad de los sujetos fallecían. Se encontró que la HO era un factor predictor de la mortalidad de manera independiente con una HR de 3,78 (IC al 95 %: 1,88-7,60)<sup>1</sup>. Puede que en población Española seleccionada de la comunidad la HO solo se asocie con la mortalidad global en los sujetos de más edad, no en una población joven formada por un amplio rango de edades como es la nuestra en la que la media de edad fue de 48,5 años (tabla 83).

Dentro de las investigaciones que valoran la asociación entre la HO y la mortalidad en los sujetos mayores hay algunas que están basadas en sujetos hospitalizados o institucionalizados<sup>57,76</sup> mientras que otras se basan en población de la comunidad<sup>1,61,75</sup>. Se ha encontrado solo asociación en población de la comunidad de más edad, con una media de edad de 85,4 años. Puede ser que la HO únicamente aumente la mortalidad en los sujetos ancianos de más edad seleccionados de la comunidad<sup>1</sup> (tabla 83). Existe un estudio en población general realizado en tres cohortes de edad 75, 80 y 85 años donde también se investiga sobre esta asociación pero no se

## Discusión

---

encuentra relación<sup>192</sup>. Puede ser porque se estudian unas edades en concreto y los resultados no son generalizables a todos los sujetos de más edad sino a los de esos rangos de edad.

Algún autor se ha limitado a investigar el riesgo de la HO sobre la mortalidad en una población más joven. Fedorowski et al,<sup>50</sup> seleccionaron a sujetos de entre 26 y 61 años con una media de edad algo inferior a la nuestra (45,7 años vs 48,5 años). La PA se valoró con un esfigmomanómetro de mercurio, en nuestra investigación se hizo con un aparato automático. Se piensa que este hecho no es relevante ya que los estudios que están realizados con esfigmomanómetros semiautomáticos, auscultatorios y oscilométricos si están validados y calibrados son equiparables a los aparatos de mercurio<sup>32</sup>. En su investigación se encontró asociación entre la HO y la mortalidad. Este hecho puede deberse al rango de edades valoradas o a que en su estudio, además de definir la HO como nosotros con la definición adoptada por consenso<sup>16</sup>, se incluye en la definición a aquellos sujetos que presentan un valor de la PAS en pie < 90 mmHg. También puede influir el periodo de seguimiento o el tamaño poblacional. El estudio de Fedorowski et al, es el de mayor seguimiento que se ha realizado (media de 22,7 años) con el mayor número de pacientes incluidos (33346 individuos)<sup>50</sup> (tabla 83).

Se ha estudiado la asociación entre la HO y la mortalidad excluyendo a los sujetos que presentaban factores de riesgo basales o lesiones de órgano diana<sup>52,56</sup>. Se ha afirmado que existía asociación. Este análisis no se ha podido realizar en la presente investigación puesto que los eventos han sido muy pocos y el tamaño muestral se reducía bastante.

Rose et al,<sup>56</sup> valoraron a un grupo de individuos de mediana edad con una distribución por géneros, una prevalencia de la enfermedad cerebrovascular y una tasa

de la mortalidad muy similar a la nuestra encontrando asociación entre la HO y la mortalidad. Las diferencias en los resultados de ambas investigaciones pueden deberse al rango de la edad poblacional incluida, al control de la PA (mejor en su investigación) o a la prevalencia de la hipertensión arterial (variable definida igual que en nuestra investigación pero en su caso con una prevalencia mayor). También pueden influir las variables que se incluyen en el análisis multivariante. En su investigación se ha valorado la lesión subclínica de órgano diana, como es el índice íntima media carotídea y el índice tobillo brazo, y se ha incluido en el análisis ajustado (tabla 83).

En un reciente estudio realizado en población Asiática de más de 18 años (media 54,8 años) se ha visto que la HO se asociaba con el riesgo de morir por cualquier causa. En esta investigación no se valora de manera activa la presencia de la HO sino que se valora el diagnóstico con el código correspondiente de la clasificación internacional de enfermedades-9<sup>232</sup>. Esto supone una limitación ya que no se conoce el control de la PA en la población incluida ni tampoco se ha realizado la medición de la PA de manera estandarizada (tabla 83).

Weiss et al, definen la HO cuando esta está presente en dos o más ocasiones y no encuentran asociación con la mortalidad<sup>57</sup>. Otros autores, en población de mediana edad formada solo por varones, también la definen así y encuentran asociación con un riesgo mayor que cuando se define la HO en una única ocasión<sup>80</sup>. Se necesitan investigaciones que valoren estas asociaciones. En nuestro estudio la HO se ha valorado una sola vez.

Fedorowski et al, observaron que la HO no se asociaba con la incidencia de ictus, fatales o no fatales<sup>50</sup>. Otros autores no han encontrado relación entre la HO y la mortalidad por cáncer<sup>56</sup>. Puede que nuestra población haya fallecido más por estos

## Discusión

---

motivos aunque una de las principales limitaciones es que no se ha registrado la causa de fallecimiento.

Se han realizado meta-análisis y se afirma que el cribado de la HO en los sujetos asintomáticos no está justificado<sup>203</sup> aunque los resultados son contradictorios<sup>189-191</sup>.

Hay que tener en cuenta que las poblaciones incluidas en las diferentes investigaciones que valoran la asociación entre la HO y la mortalidad son muy heterogéneas. Se ha afirmado que el riesgo puede ser diferente en función de la edad<sup>189</sup>. Se han identificado las posibles causas de heterogeneidad de los distintos estudios y estas pueden ser la edad, el sexo, la hipertensión arterial (o la PAS basal), la diabetes, el colesterol total (o el colesterol LDL), el IMC, y el tabaquismo. Se afirma que estas variables tienen que estar incluidas en los análisis ajustados para analizar la asociación entre la HO y la mortalidad puesto que la HO puede conducir a una mayor mortalidad en parte explicada por estos factores de riesgo. Otras características como el tamaño de la muestra, el estado general, la edad media, la media del IMC, la proporción de pacientes con HO con diabetes, con ictus o con enfermedad coronaria, la prevalencia de la HO, el seguimiento o la calidad del estudio parece que no influyen<sup>191</sup>. En nuestro estudio, en el modelo final, la HR de la HO se ajustaba por las variables tabaco, arteriopatía, arritmia, edad e IMC porque estas eran las variables independientes predictoras de la mortalidad. Dada la heterogeneidad de las diferentes poblaciones en los distintos estudios es difícil que las variables independientes predictoras de la mortalidad sean las definidas por Xin et al,<sup>191</sup> por lo que se piensa que los resultados son igualmente válidos.

En un meta-análisis donde se incluyeron investigaciones con un diseño prospectivo se ha observado que en los estudios en los que la prevalencia de la HO era

inferior al 10 % existía asociación entre la HO y la mortalidad por todas las causas con un riesgo superior al 1,5<sup>190</sup>. El diseño de nuestro estudio es ambispectivo pero llama la atención que con una prevalencia del 7,4 % no se ha encontrado asociación.

### *6.1.1.-Influencia de la medición de la presión arterial en la asociación entre la hipotensión ortostática y la mortalidad*

La HO se valora en los distintos estudios con la definición adoptada por consenso<sup>16</sup> pero la técnica de la medición de la PA es muy diferente de unas investigaciones a otras (tabla 83). Las guías recomiendan tomar la PA al minuto y a los tres minutos tras la bipedestación pero no indican cómo se tiene que valorar esta medición<sup>16,32</sup>.

Se ha visto, independientemente de si la población estudiada es o no es hipertensa, que los valores de la PA tomados en bipedestación son mayores con el brazo colgando respecto a cuando se sujeta a nivel del corazón<sup>233</sup>. También se ha observado que la posición del sujeto influye. Se registran unos valores de la PA más bajos cuando esta se toma en sedestación en comparación a cuando se toma en decúbito<sup>70,234</sup>. En esta última postura se registran unos valores superiores si el brazo está apoyado en la cama respecto a si está a nivel del corazón<sup>235</sup>. Incluso en una misma postura puede influir la posición de las piernas<sup>236</sup>. También influye si la PA en sedestación se toma con el brazo a nivel del corazón o con este apoyado en la mesa o en la silla donde se está realizando la exploración<sup>73</sup>. En las últimas guías de hipertensión arterial se ha recomendado que para la correcta medición de la PA el puño tiene que estar a nivel del corazón sea cual sea la posición del paciente<sup>32</sup>. En consecuencia a todas estas observaciones el valor de la PA obtenido en las diferentes investigaciones puede estar influido por la postura del paciente y por la posición del brazo. La divergencia en las mediciones de la PA puede

## Discusión

---

afectar a la prevalencia de la HO y a la asociación de la misma con la mortalidad. En la mayoría de los estudios no se especifica en qué postura del brazo se ha tomado la PA tanto en la posición basal como durante el ortostatismo<sup>52,56,57</sup> y sería necesario protocolizar estas mediciones.

Fedorowski et al, valoraron la PA en bipedestación con el brazo colgando, con una posición basal en decúbito supino<sup>50</sup>. Nosotros, por el contrario, la hemos valorado con el brazo a la altura del corazón en ambas posturas, partiendo de una posición inicial en sedestación. En nuestro estudio se puede haber registrado una PA, tanto basal como en bipedestación, más baja respecto a la investigación de Fedorowski et al,<sup>50</sup> en la que puede que se hayan registrado unos valores más altos en ambas PA<sup>73,233</sup>. A pesar de esto se cree que ante el cambio postural los descensos de la PA son equiparables y comparables ya que la prevalencia de la HO registrada en ambos estudios ha sido similar. Se cree que las divergencias en las conclusiones en cuanto a la asociación entre la HO y la mortalidad se deben a las diferencias en el tamaño poblacional y al periodo de seguimiento (tabla 83), como se ha afirmado con anterioridad.

La mayoría de los estudios valora la PA basal con la media de varias mediciones<sup>1,52,56,61,185</sup>, así se realiza en nuestra investigación y así se recomienda en las guías<sup>32</sup>. Solo una investigación la valora en una ocasión<sup>50</sup>. En cuanto a la medición de la PA en bipedestación los estudios difieren en su valoración. Algún estudio realiza la media de varias tomas<sup>56,185</sup> mientras que en otros solo se valora en una ocasión<sup>1,50,61</sup>, como en nuestra investigación (tabla 83). Es necesario, para poder comparar los diferentes estudios, homogeneizar la medición de la PA para valorar la HO. Puede que esto interfiera en la prevalencia de la HO y en la asociación con la mortalidad ya que los resultados de las diferentes investigaciones son heterogéneos.

En los estudios donde se ha valorado la PA en el brazo no dominante no se ha encontrado asociación entre la HO y la mortalidad<sup>76,185</sup>. Se sabe que los valores de la PA en este brazo son menores respecto a si se toma la PA en el dominante<sup>237</sup> pero se piensa que este hecho no influye en la variación de la PA con el ortostatismo.

Lagro et al,<sup>185</sup> valoraron la PA tanto en bipedestación como en decúbito con el brazo a la altura del corazón, como también se ha hecho en nuestro estudio y como se ha recomendado<sup>32</sup>. A pesar de las diferencias en la población incluida, su investigación está realizada en sujetos de edad avanzada mientras que en la nuestra se incluyen a los sujetos de la comunidad de un amplio rango de edades, a la medición de la PA basal, Lagro et al, la valoran en decúbito y nosotros en sedestación y al brazo donde se realiza la medición, en nuestro caso el dominante en el suyo el no dominante<sup>185</sup>, las conclusiones son las mismas (tabla 83). Puede que independientemente de la medición de la PA en el brazo dominante o no dominante, así como de la postura basal, haya que medir la PA en todas las posturas con el brazo a la altura del corazón.

En los estudios en los que se ha utilizado un aparato automático para realizar la medición de la PA, así como en el nuestro, este se ha calibrado con un esfigmomanómetro de mercurio. Se ha considerado que ambos métodos son igualmente válidos<sup>32</sup>, a pesar de que algún autor ha afirmado que los aparatos oscilométricos infravaloran el cambio de la PA con el ortostatismo respecto al esfigmomanómetro de mercurio<sup>238</sup>.

En los sujetos hipertensos si la PA basal se toma tras 10 minutos de reposo, en vez de tras 5 minutos como recomiendan las guías<sup>32</sup>, los valores de la PA tanto sistólica como diastólica son más bajos de manera significativa. Estos autores también observan que el porcentaje de los sujetos mal controlados desciende y que los valores de la PA en

## Discusión

---

la consulta son similares a los observados en el domicilio<sup>239</sup>. En los diferentes estudios donde se analiza la asociación entre la HO y la mortalidad el tiempo de reposo antes de tomar la PA basal varía desde los 5 minutos<sup>1,52,57,61</sup> hasta los 20 minutos<sup>56</sup> pasando por los 10 minutos<sup>50,185</sup>. Incluso un estudio lo valora después de estar tumbado el paciente durante toda la noche<sup>76</sup> (tabla 83). Se cree que el tiempo de reposo previo a la medición de la PA basal antes de realizar el cambio ortostático puede influir en la prevalencia de la HO, independientemente de si la población estudiada es hipertensa o no.

En aquellos estudios donde se ve asociación entre la HO y la mortalidad la prevalencia de la HO es mayor cuanto menos tiempo de reposo se realice antes del cambio postural<sup>1,50,52,56</sup>. Este hecho no se observa en las investigaciones donde la HO no es predictora de manera independiente de la mortalidad<sup>57,61,185</sup>, como también ocurre en nuestro estudio (tabla 83). En nuestra investigación, aunque el tiempo de reposo fue de 5 minutos, la PA basal media es la más baja registrada así como la prevalencia de la hipertensión arterial (tabla 84). Es necesario consensuar el tiempo de reposo antes de la medición de la PA y realizar investigaciones en este sentido. Puede que el control de la PA, la prevalencia de la hipertensión arterial y el porcentaje de sujetos en tratamiento antihipertensivo influyan en la asociación entre la HO y la mortalidad.

Es curioso que en las investigaciones donde se reposa menos antes de tomar la PA basal en decúbito la prevalencia de la hipertensión arterial es mayor<sup>1,52,61</sup> respecto a los que están en reposo durante 10 minutos<sup>50</sup> y la prevalencia de la hipertensión arterial en estos estudios a su vez es mayor que cuando el tiempo de reposo es de 20 minutos<sup>56</sup>, aunque la definición de la variable hipertensión arterial se ha valorado en sedestación y no en de decúbito<sup>52,56</sup> (tabla 84).



Se recomienda realizar una MAPA a los sujetos con HO<sup>38</sup> para conocer si el descenso de la PA con el ortostatismo puede influir en el valor de la PA a lo largo del día. Se ha afirmado que la HO se asocia con un patrón anormal de la misma<sup>40</sup> y se cree que puede influir en la mortalidad.

### *6.1.2.-Influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la asociación entre la hipotensión ortostática y la mortalidad*

En aquellos estudios donde las comorbilidades son más prevalentes la HO no se asocia con la mortalidad<sup>57,76,61,185</sup>, en cambio sí existe asociación cuando estas son menos frecuentes<sup>1,50,52,56</sup>. Nuestro estudio, en cuanto a la presencia de comorbilidades, es similar a aquellas investigaciones donde se ha visto asociación pero en nuestro caso no se ha encontrado. Puede que nuestros sujetos tengan más patología silente y la población sea equiparable con la de los estudios donde existen más comorbilidades (tabla 84).

El IMC parece no influir en la asociación entre la HO y la mortalidad ya que los resultados encontrados son muy dispares. En algún estudio el IMC no se asocia con la HO<sup>50,56,57,61</sup>, dentro de estos los resultados son contradictorios en cuanto a la asociación de la HO con la mortalidad<sup>50,56,57,61</sup>. En otros el IMC se asocia con la ausencia de la HO no encontrando relación con la mortalidad<sup>185</sup> mientras que en otros sí se encuentra y se observa asociación<sup>52</sup>.

Nuestra investigación ha documentado relación entre el IMC y la HO y, a diferencia de otras<sup>52</sup>, no se ha visto asociación de la HO con la mortalidad. Puede que a pesar de que la media del IMC era similar en los estudios haya influido el hecho de que en otras investigaciones se han excluido a los sujetos con enfermedad coronaria, ictus o

## Discusión

insuficiencia cardiaca de base y en la nuestra no<sup>52</sup> (tabla 84). Hacen falta más estudios para saber si el IMC influye en la asociación de la HO con la mortalidad.

Tabla 84. Factores de riesgo cardiovascular basales en los diferentes estudios en donde se analiza la asociación entre la HO y la mortalidad.

	HTA	PA basal media (mmHg)		Diabetes	IMC medio (Kg/m <sup>2</sup> )	Comorbilidades
		PAS	PAD			
<b>Veronese et al, 2015<sup>61</sup></b>	74,4 %	153,4 (21,5)	82,9 (11,2)	16,1 %	27,6 (4,6)	-Enfermedad cardiovascular: 22,6 % -Insuficiencia cardiaca: 6,5 % -Enfermedad coronaria: 7,5 % -Ictus: 4,0 % -Arteriopatía periférica: 19,8 % -Fibrilación auricular: 4,1 %
<b>Lagro et al, 2012<sup>185</sup></b>	46,9 %	ND	ND	18,8 %	ND	Incluye: infarto, angina, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta, ictus o AIT. 40,8 %
<b>Badia Farré et al, 2011<sup>1</sup></b>	75,5 %	146,9 (22,3)	75,6 (10,1)	17,4 %	ND	-Cardiopatía isquémica: 13,9 % -Ictus: 17,3 % -Arteriopatía periférica: 11,1 %
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	40,3 %	ND	ND	4,8 %	ND	Incluye: infarto de miocardio o ictus. 0,5 %
<b>Verwoert et al, 2008<sup>52</sup></b>	57,6 %	139,0 (22,0)	74,0 (11,0)	8,9 %	26,2 (3,6)	Excluye de base a los sujetos con enfermedad coronaria, ictus o insuficiencia cardiaca.
<b>Rose et al, 2006<sup>56</sup></b>	35,0 %	ND	ND	12,0 %	ND	-Enfermedad coronaria: 5,0 % -Ictus: 2,0 %
<b>Weiss et al, 2006<sup>57</sup></b>	62,6 %	ND	ND	29,3 %	ND	-Enfermedad isquémica cardiaca: 56,7 % -Ictus: 31,8 % -Insuficiencia cardiaca: 31,2 %
<b>Fisher et al, 2005<sup>76</sup></b>	46,9 %	ND	ND	6,7%	ND	-Enfermedad coronaria: 36,9 % -Ictus: 22,3 % -Insuficiencia cardiaca: 38,0 % -Fibrilación auricular: 26,8 %
<b>Velilla et al, 2016</b>	28,4 %	123,8 (21,1)	74,4 (11,0)	7,7 %	26,7 (4,6)	-Cardiopatía: 8,0 % -Arritmia: 3,7 % -Ictus o AIT: 2,6 % -Arteriopatía periférica: 3,1 %

AIT: accidente isquémico transitorio. HO: hipotensión ortostática. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. ND: no disponible. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

En los estudios en los que la prevalencia de la diabetes era mayor no se ha asociado la HO con la mortalidad<sup>57,61,185</sup>, independientemente de si la HO se asociaba con la diabetes<sup>61</sup> o no<sup>57,185</sup>. En los estudios donde la prevalencia era más baja<sup>50,52,56</sup> la

HO se asociaba con el diagnóstico de la diabetes y la HO predecía de manera independiente la mortalidad. Estas afirmaciones son contradictorias<sup>1,76</sup>. En nuestra investigación la prevalencia de la diabetes era baja y su diagnóstico se asociaba con la HO pero no se ha asociado la mortalidad con la HO (tabla 84). Puede que la prevalencia real de la diabetes fuera mayor ya que no se han comprobado los niveles de glucemia.

El presente estudio es el primero realizado en población general donde se ha valorado la PA basal en sedestación para definir el cambio ortostático. Este hecho confirma la necesidad de indicar a nuestros pacientes que antes de adoptar la postura de bipedestación deben mantenerse un tiempo sentados, puesto que la HO no se asocia con la mortalidad cuando partimos de una PA basal en sedestación.

Es necesario, para poder comparar los diferentes estudios, una técnica homogénea a la hora de realizar la medición de la PA tanto en bipedestación como en sedestación. Se debe indicar la postura del brazo en ambas tomas, cómo se debe valorar la PA y se tiene que estandarizar el tiempo de reposo antes de la toma. Se debe indicar si se realiza la medición de la PA de una manera más precoz o de una más tardía, hay estudios que la valoran tras 15 segundos del cambio postural<sup>202</sup> y al valorarla de una manera temprana se puede encontrar una caída mayor de la PA<sup>43</sup>. Se debería adecuar el tiempo del ortostatismo a la edad del paciente<sup>44</sup>. También es necesario conocer si hay que tomar la PA en cada postura una vez o si hay que realizar la media de varias tomas. Estas características varían de unos estudios a otros.

### 6.2.-Importancia de la hipotensión ortostática con un criterio más estricto

En nuestra investigación no se ha encontrado asociación en los modelos ajustados entre la HO definida con un criterio más estricto y la mortalidad. El riesgo que

## Discusión

---

se observaba en el análisis crudo, al igual que ocurría con la definición de la HO con el punto de corte clásico, desaparecía tras el ajuste por las variables independientes de la muestra poblacional que eran el tabaco, la arteriopatía, la arritmia, la edad y el IMC. La prevalencia de la HO con un criterio más estricto fue del 2,2 %. Fallecía un bajo número de sujetos con esta característica durante el seguimiento.

Al igual que ocurría con la HO, los sujetos con HO definida con el criterio más estricto se morían más que aquellos que permanecían vivos al finalizar el seguimiento y también estaban diagnosticados de la misma.

Se ha afirmado que cuando el descenso es mayor en la PAS y en la PAD tras el cambio postural existe asociación con la mortalidad global con un riesgo mayor<sup>50</sup>. No se ha estudiado hasta ahora la asociación con la definición de la HO donde se engloban ambas PA. En nuestro estudio se ha investigado y no se ha visto asociación. Puede ser que la HO refleje un problema en la regulación del sistema nervioso autónomo pero que su pronóstico no dependa de la magnitud de la caída de la PA con el ortostatismo. También puede ser que se deba valorar la caída de la PAS y de la PAD de manera separada ya que ambas pueden aportar un riesgo diferente a la mortalidad global.

Fedorowski et al,<sup>179</sup> estudiaron la HO con un criterio más estricto definida como el descenso con el ortostatismo de la PAS  $\geq 25$  mmHg y/o de la PAD  $\geq 15$  mmHg durante los tres primeros minutos de bipedestación. Encontraron una prevalencia algo inferior a la hallada en nuestra población (1,7 % vs 2,2 %). En su investigación no se ha estudiado el riesgo de mortalidad global sino el de presentar insuficiencia cardiaca de nueva aparición. Se ha visto que los sujetos con la definición más estricta tenían más riesgo de presentar insuficiencia cardiaca respecto a cuando se utilizaba la definición clásica. A pesar de que se sabe que los sujetos con insuficiencia cardiaca tienen más

riesgo de morir por cualquier causa<sup>240</sup> los estudios no son comparables dado que el objetivo de nuestro estudio es buscar asociación entre la HO y la mortalidad y el de Fedorowski et al,<sup>179</sup> busca asociación entre la HO y la insuficiencia cardiaca.

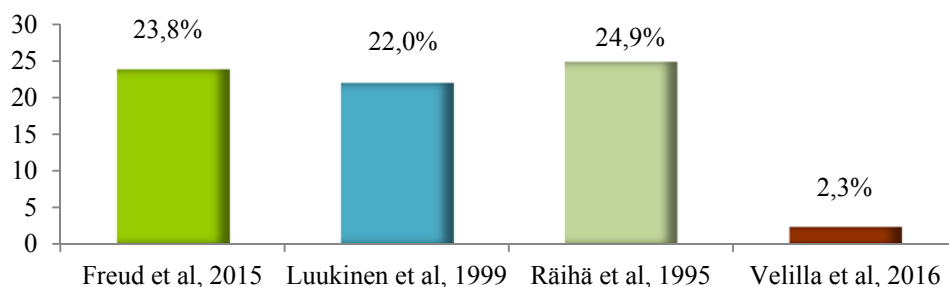
Son necesarias investigaciones que valoren cómo influye la HO definida con un punto de corte superior sobre la mortalidad, la incidencia de insuficiencia cardiaca y la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.

### 6.3.-Importancia de la hipotensión ortostática sistólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto

En el presente estudio el 2,3 % de los sujetos presentaba HOS al minuto. La tasa de mortalidad al finalizar el seguimiento fue del 22,2 %. No se ha encontrado asociación entre la HOS al minuto y la mortalidad en los análisis ajustados.

La prevalencia encontrada de la HOS al minuto en otros estudios ha sido superior<sup>65,187,188</sup> (figura 97). Puede ser debido a que la edad media de nuestros sujetos es de casi 30 años menos. Se sabe que la prevalencia de la HO es mayor con más edad<sup>81</sup> y la de la HOS también puede serlo. También puede influir que en otras investigaciones se valora la PA basal en decúbito<sup>65,187,188</sup> (tabla 85), en la nuestra se realiza en sedestación y el cambio de la PA con el ortostatismo puede ser inferior<sup>70</sup>, o que la prevalencia de la HOS al minuto aumenta cuando empeora el control de la PA basal<sup>83</sup> y el control de la PA en otros estudios es peor respecto al nuestro<sup>188</sup>.

A pesar de las divergencias en cuanto a la prevalencia de la HOS al primer minuto del ortostatismo todas las investigaciones llegan a la misma conclusión ya que no se encuentra asociación entre la HO y la mortalidad (bien sea mortalidad global, mortalidad vascular o no vascular)<sup>187,188</sup>.



Datos tomados de: Freud et al,<sup>65</sup> Luukinen et al,<sup>188</sup> Rähä et al<sup>187</sup>. HOS: hipotensión ortostática sistólica.

Figura 97. Prevalencia de la HOS al minuto en los diferentes estudios.

Se cree que el hecho de no encontrar asociación también es independiente del tamaño muestral, del seguimiento poblacional, del porcentaje de fallecidos durante el seguimiento o de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (tabla 85).

Nuestro estudio tiene un mejor control de la PA basal, así como un IMC menor y una prevalencia de la diabetes inferior, respecto al estudio de Luukinen et al<sup>188</sup>. Ambas investigaciones difieren en el tiempo de seguimiento, ya que el seguimiento de nuestros individuos es de casi el doble, así como en el tamaño muestral, superior en nuestro estudio (tabla 85). Nosotros hemos investigado sobre la mortalidad global, ellos han diferenciado entre la mortalidad de origen vascular y no vascular, pero los resultados han sido los mismos. En otro estudio de la misma época, y con un seguimiento similar al nuestro (tabla 85), tampoco se encontró asociación entre la HOS al minuto ni con la mortalidad de origen vascular ni con la de causa no vascular<sup>187</sup>.

En una reciente investigación se ha valorado a los sujetos mayores, con una edad media de 78,4 años, que acudían a la consulta con clínica de mareos, caídas o síncope. Se valoró cómo influía sobre la mortalidad global el descenso de la PAS en diferentes segundos durante el primer minuto de bipedestación, no al minuto como punto de corte. Estos autores llegaron a la conclusión de que variaba en función del tiempo considerado y que los sujetos que no recuperaban el valor de la PAS durante los primeros 60

segundos de bipedestación tenían un peor pronóstico respecto a los sujetos que sí lo recuperaban<sup>202</sup>. Se piensa que en población de la comunidad este diagnóstico no se asocia con la mortalidad<sup>187,188</sup>, como también se observa en nuestro estudio, en cambio en los sujetos con mareos, síncope o caídas sí que puede existir asociación. Se necesitan futuros estudios que valoren estas asociaciones.

Tabla 85. Estudios donde se valora la HOS y la HOD al minuto y a los tres minutos.

	PA	Definición		N	Población	Edad media	Seguimiento	Fallecen
		HOS	HOD					
<b>Freud et al, 2015<sup>65</sup></b>	-Aparato automático -Inicial decúbito tras 10 minutos de reposo	≥ 20 mmHg	≥ 10 mmHg	571	-Comunidad -Israel -35,9 % varón	83,7 años	4,2 años	37,1 %
<b>Luukinen et al, 1999<sup>188</sup></b>	-Esfigmomanómetro de mercurio -Inicial decúbito tras 5 minutos de reposo	≥ 20 mmHg	≥ 10 mmHg	792	-Comunidad -Finlandia -38,0 % varón	76,0 años	4,0 años	21,3 %
<b>Räihä et al, 1995<sup>187</sup></b>	-Esfigmomanómetro de mercurio -Inicial decúbito tras 5 minutos de reposo	≥ 20 mmHg	≥ 10 mmHg	347	-Comunidad -Turquía -53,0 % varón	≥ 65 años	10,0 años	53,0 %
<b>Velilla et al, 2016</b>	-Aparato automático -Inicial en sedestación tras 5 minutos de reposo	≥ 20 mmHg	≥ 10 mmHg	1176	-Comunidad -España -46,2 % varón	48,5 años	9,4 años	11,4 %

HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. PA: presión arterial.

A consecuencia de la caída de la PAS en el primer minuto tras el ortostatismo se puede producir hipoperfusión sanguínea en los órganos diana. Esta hipoperfusión en este breve periodo de tiempo puede no dar lugar a lesión de órgano diana y por eso no se encuentra asociación entre la mortalidad global y la HOS al minuto de la bipedestación. Hay que tener en cuenta que la mortalidad global incluye tanto la de causa vascular, por lesiones a nivel del cerebro o del corazón y la de origen no vascular, ya que puede incrementar la frecuencia de los mareos las caídas o los síncope.

## Discusión

---

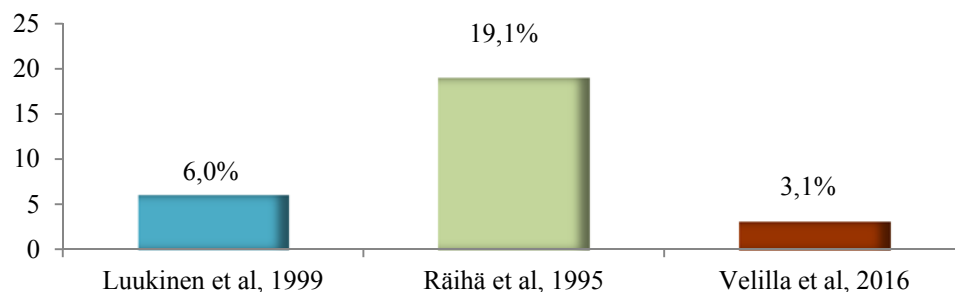
No fallecía ningún sujeto con el criterio más estricto por lo que no se ha realizado el análisis para esta variable.

Las alteraciones de la PAS al minuto, independientemente de si son con un punto de corte o con otro, se cree que no influyen en el pronóstico de la población general formada por sujetos de la comunidad de un amplio rango de edades.

### 6.4.-Importancia de la hipotensión ortostática diastólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto

La prevalencia de la HOD al minuto era superior a la de la HOS al minuto, con una idéntica tasa de mortalidad. Los sujetos con HOD al minuto fallecían más al finalizar el seguimiento respecto a los que permanecían vivos y también presentaban este diagnóstico. El riesgo sobre la mortalidad observado en el análisis en crudo desaparecía tras el ajuste por las variables independientes predictoras de la mortalidad.

El porcentaje de los sujetos con esta característica en otros estudios ha sido superior<sup>187,188</sup> (figura 98). Se piensa, como ya ocurría con la HOS al minuto, que puede ser por la edad media poblacional así como por la medición de la PA<sup>70,81</sup>.



Datos tomados de: Luukinen et al,<sup>188</sup> Rähkä et al,<sup>187</sup>. HOD: hipotensión ortostática diastólica.

Figura 98. Prevalencia de la HOD al minuto en los diferentes estudios.



No se sabe si la prevalencia de la HOD al minuto puede interferir en la asociación de la misma con la mortalidad.

La HOD al minuto no se asocia con la mortalidad de origen no vascular<sup>187,188</sup>. En cuanto a la de origen vascular existen controversias puesto que hay investigaciones que observan asociación<sup>188</sup> mientras en otras no se encuentra<sup>187</sup>. En un estudio más reciente la HOD, valorada en diferentes segundos durante el primer minuto del ortostatismo, se asocia con la mortalidad global aunque puede deberse a que se seleccionaron a pacientes ancianos que acudían a la consulta con un determinado tipo de clínica<sup>202</sup>. Nuestra investigación está formada por sujetos de más de 18 años de edad, de la comunidad, y no se ha encontrado asociación con la mortalidad por todas las causas. Puede ser que la HOD al minuto del ortostatismo solo se asocie con la mortalidad global en los sujetos de edad avanzada con una clínica determinada o que solo lo haga con la mortalidad de etiología vascular en población general. Puede que nuestros sujetos tengan más mortalidad de origen no vascular y por eso no se encuentre asociación. Una de las limitaciones es que no se han registrado las causas de la mortalidad.

Hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio que ha valorado la HOD al minuto con un punto de corte más estricto y no se ha encontrado asociación con la mortalidad. Este hecho puede ser debido a que solo un 0,7 % de los sujetos presentaban este diagnóstico o a los pocos eventos de mortalidad que ocurrían durante el seguimiento. También puede deberse a que no se identificaron las causas de la mortalidad.

Son necesarias más investigaciones, donde se incluyan a poblaciones formadas por un amplio rango de edades, que valoren la HOD al minuto tanto con el criterio clásico como con el criterio más estricto.

## Discusión

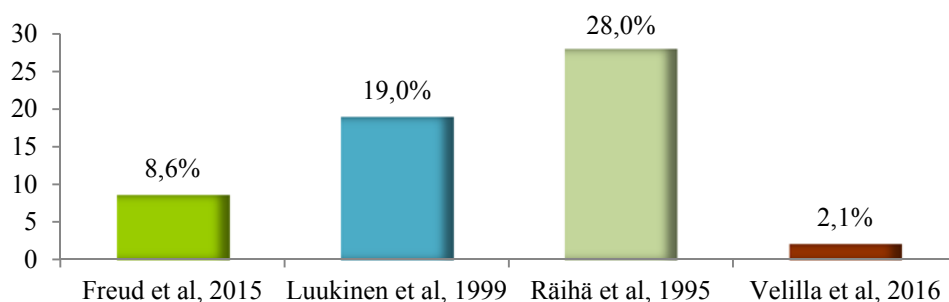
---

Se debe investigar en futuros estudios sobre la etiología de los fallecimientos para conocer, como se sospecha, si la HOD al minuto solo se asocia con la mortalidad vascular y no lo hace ni con la de origen no vascular ni con la mortalidad por todas las causas.

### 6.5.-Importancia de la hipotensión ortostática sistólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto

La prevalencia de la HOS a los tres minutos del cambio postural fue del 2,1 % con una tasa de mortalidad del 24,0 %. Los sujetos con esta característica se morían más que los que permanecían vivos al finalizar el seguimiento y también la presentaban. No se ha encontrado asociación con la mortalidad global en el análisis ajustado por las variables independientes predictoras de la mortalidad.

La prevalencia de la HOS a los tres minutos encontrada en otros estudios ha sido superior<sup>65,187,188</sup> (figura 99). Este hecho puede deberse a la edad media poblacional así como a la medición de la PA<sup>70,81</sup>. También puede influir el control de la PAS basal puesto que la prevalencia de la HOS a los tres minutos aumenta cuando este empeora<sup>83</sup>. La PAS basal de nuestros sujetos era inferior a la observada en otras investigaciones<sup>187,188</sup> y este hecho puede justificar que nuestra prevalencia sea menor.



Datos tomados de: Freud et al,<sup>65</sup> Luukinen et al,<sup>188</sup> Rähkä et al<sup>187</sup>. HOS: hipotensión ortostática sistólica.

Figura 99. Prevalencia de la HOS a los tres minutos en los diferentes estudios.

Son pocos los estudios que valoran la asociación entre la HOS a los tres minutos y la mortalidad. Rāihā et al, la han valorado con un seguimiento similar al nuestro. Difería entre ambas investigaciones la edad poblacional, sus sujetos eran mayores respecto a los nuestros, y la tasa de mortalidad, muy superior en su investigación<sup>187</sup> (tabla 85). A pesar de estas diferencias los resultados son los mismos puesto que la HOS a los tres minutos no se asocia con la mortalidad por ninguna causa.

En una población con un seguimiento inferior sí se encontró asociación, pero solo para la mortalidad de origen vascular no para la no vascular<sup>188</sup>. Puede ser porque en su caso el control de la PA basal era peor, la prevalencia de la diabetes superior y sus individuos tenían un IMC superior a los nuestros. Estos factores de riesgo contribuyen a la mortalidad vascular.

Puede que nuestros individuos hayan fallecido más por causas no vasculares y por eso no se encuentre asociación con la mortalidad<sup>188</sup>. Se deben investigar las causas de fallecimiento en futuros estudios para poder sacar conclusiones.

Se ha observado que la HOS, definida cuando se diagnostica al minuto y/o a los tres minutos, no se asocia con la mortalidad por todas las causas<sup>65</sup>. A pesar de las diferencias en la definición, en la edad poblacional y en el seguimiento (tabla 85) las conclusiones son las mismas que en nuestra investigación.

Hacen falta más estudios en esta línea para poder afirmar si la HOS a los tres minutos es, o por el contrario no es, un factor de riesgo cardiovascular asociado a la mortalidad y a la incidencia de eventos vasculares. Estos eventos no se han investigado en este estudio y se ha afirmado que la HOS se puede asociar con la incidencia de ictus no lacunares y con los cardioembólicos<sup>114</sup>.

## Discusión

---

La prevalencia de la HOS al minuto y a los tres minutos ha sido similar. En otras investigaciones difería en función del tiempo de bipedestación<sup>65,187,188</sup>. Se puede afirmar que independientemente del tiempo en el que se valore la caída de la PA con el ortostatismo en nuestra investigación la HOS no aumenta el riesgo de mortalidad.

Durante los 9,4 años de media de seguimiento no fallecía ningún sujeto con el diagnóstico de HOS con el criterio más estricto por lo que no se ha podido realizar un análisis multivariante.

Se ha afirmado que el riesgo de mortalidad con la definición más estricta es superior al de la definición con el criterio clásico<sup>50</sup>.

En alguna investigación se ha encontrado asociación de la mortalidad con la HOS valorada con la definición más estricta. Se ha definido la HOS durante los tres primeros minutos del ortostatismo, midiendo la PA después del primer minuto de bipedestación. En nuestro caso se ha valorado a los tres minutos exactamente. La prevalencia y el periodo de seguimiento difieren entre las investigaciones<sup>50</sup> (tabla 86). Puede que si se amplía el periodo de seguimiento en nuestro estudio se encuentre asociación.

En población de más edad que acudía a la consulta por caídas, síncope o mareos también se ha valorado la HOS con un criterio más estricto, con un punto de corte superior al nuestro. No se ha valorado a los tres minutos del cambio postural sino que se ha hecho durante los tres primeros minutos del ortostatismo. Puede que por eso la prevalencia difiera tanto de su estudio respecto al nuestro o puede que sea por la población incluida. En este caso, con una prevalencia mayor y un periodo de seguimiento inferior (tabla 86), no se encontró asociación<sup>185</sup>.

Son necesarias investigaciones que valoren la HOS definida con un criterio más estricto para ver si una mayor caída de la PAS a los tres minutos del ortostatismo se asocia de manera independiente con la mortalidad por todas las causas con un riesgo mayor que cuando se define de la manera clásica.

Tabla 86. Tabla comparativa de los diferentes estudios donde valoran la HOS y la HOD con un criterio más estricto.

	Seguimiento	PA en bipedestación	Definición HOS	Definición HOD	Prevalencia HOS	Prevalencia HOD
<b>Lagro et al, 2012<sup>185</sup></b>	1,9 años	Durante los tres primeros minutos	≥ 35 mmHg	≥ 20 mmHg	22,3 %	12,0 %
<b>Fedorowski et al, 2010<sup>50</sup></b>	22,7 años	Durante los tres primeros minutos	≥ 30 mmHg	≥ 15 mmHg	0,7 %	0,4 %
<b>Velilla et al, 2016</b>	9,4 años	Al minuto y a los tres minutos	≥ 30 mmHg	≥ 15 mmHg	HOS 1 min: 0,4 % HOS 3 min: 0,4 %	HOD 1 min: 0,7 % HOD 3 min: 1,2 %

HOD: hipotensión ortostática diastólica. HOS: hipotensión ortostática sistólica. PA: presión arterial.

#### 6.6.-Importancia de la hipotensión ortostática diastólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto

La prevalencia de la HOD a los tres minutos ha sido del 2,9 %, con una tasa de mortalidad del 35,3 %. Estos sujetos fallecían más que los que también presentaban este diagnóstico y permanecían vivos al finalizar el seguimiento. La asociación observada en el análisis crudo desaparecía tras el ajuste por las variables independientes predictoras de la mortalidad que han sido el tabaco, la arteriopatía, la arritmia y la edad. El IMC estaba cerca de la significación estadística.

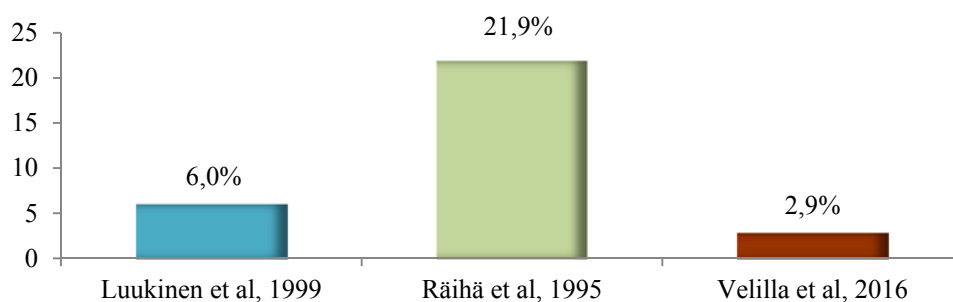
En nuestra población la prevalencia de la HOD al minuto y a los tres minutos ha sido similar. Se piensa que en su diagnóstico no influye el tiempo de bipedestación, como también han afirmado otros autores<sup>188</sup>.

## Discusión

---

La prevalencia en otros estudios ha sido superior (figura 100). Las investigaciones difieren en el periodo de seguimiento y en la media de edad poblacional (tabla 85) pero los resultados son los mismos ya que no se ha encontrado asociación con la mortalidad, ni con la vascular ni con la no vascular<sup>187,188</sup>.

Puede ser que en población de la comunidad, independientemente de la media de edad, del seguimiento y del tamaño muestral, la HOD a los tres minutos no se asocie con la mortalidad por ninguna causa.



Datos tomados de: Luukinen et al,<sup>188</sup> Rähkä et al<sup>187</sup>. HOD: hipotensión ortostática diastólica.

Figura 100. Prevalencia de la HOD a los tres minutos en los diferentes estudios.

La HOD y la HOS pueden tener un mecanismo fisiopatológico diferente<sup>188</sup>. En nuestro estudio ninguna de estas alteraciones se ha asociado con la mortalidad. Este hecho puede atribuirse a las pocas muertes registradas o a que no se han diferenciado las causas de la mortalidad. Hacen falta más estudios para ver si efectivamente el mecanismo fisiopatológico de la alteración de la PA, bien sea la sistólica o la diastólica, es diferente o puede depender de otros factores que no se han tenido en cuenta.

Los sujetos con HOD a los tres minutos con el punto de corte más estricto fallecían más que los sujetos que permanecían vivos al finalizar el seguimiento y también presentaban esta característica. La HOD a los tres minutos definida con un punto de corte superior no era un factor de riesgo independiente de la mortalidad global en nuestra población.

Lagro et al, en una población con antecedentes de mareos, síncope o caídas, valoraron la existencia de la HOD durante los tres primeros minutos con el ortostatismo con una definición más restrictiva. Encontraron asociación con la mortalidad por todas las causas. Lo relacionaron con la asociación que existe entre la caída del flujo diastólico y la perfusión miocárdica<sup>185</sup>, como ya hicieron otros autores cuando se valoró al minuto y se encontró asociación<sup>188</sup>. También se ha visto relación entre la HOD definida con un criterio más estricto y la mortalidad en población joven de la comunidad<sup>50</sup>. Los estudios difieren en cuanto a la población incluida, a la definición adoptada, a la prevalencia de la HOD y al seguimiento (tabla 86) pero han llegado a la misma conclusión.

En nuestra investigación solo fallecían 4 sujetos con esta característica. Puede que la HOD a los tres minutos sea un factor predictor de la mortalidad pero hacen falta más estudios, con un mayor número de eventos que en el nuestro, que valoren la asociación.

### 6.7.-Importancia de la hipertensión ortostática

La HTO era muy prevalente en esta población, un 30,3 % de los sujetos la padecían. Era un fenómeno más frecuente que la HO como ya se ha observado en otros estudios<sup>61,161</sup>. La tasa de mortalidad fue del 14,0 % al finalizar el seguimiento, inferior a la encontrada para la HO. La HTO no era un factor de riesgo independiente de la mortalidad global en esta población.

No existe una definición adoptada por consenso a la hora de valorar la HTO. Esta se ha considerado como el aumento con el ortostatismo de la PAS en 20 mmHg o más sin un punto de corte para la PAD<sup>154,165</sup>. En nuestro estudio se han incluido ambas

## Discusión

---

PA puesto que las dos varían ante el cambio postural<sup>3,43</sup>, además, la definición de la HO las incluye<sup>16</sup>.

Se piensa que la hipertensión arterial y la HTO pueden tener mecanismos fisiopatológicos comunes, y un pronóstico similar, puesto que en ambas patologías está involucrada la noradrenalina, un neurotransmisor del sistema nervioso simpático<sup>87,149,241</sup>. La hipertensión arterial y la HTO pueden ser comparables.

La hipertensión arterial, considerando en una única definición tanto la hipertensión arterial sistólica como la hipertensión arterial diastólica, se asocia con la mortalidad por todas las causas en una población de la comunidad similar a la nuestra en edad. La edad media era de 50,8 años (rango 18 años-95 años) mientras la nuestra era de 48,5 años (rango 19 años-98 años)<sup>242</sup>. A pesar de que se piensa que la HTO y la hipertensión arterial pueden tener implicaciones pronósticas similares, dado el mecanismo fisiopatológico común, en nuestra investigación no se ha encontrado relación entre la HTO y la mortalidad. Puede ser debido a la baja reproducibilidad que puede existir para la HTO, como se ha descrito para la HO<sup>79</sup>, o a que la PA en bipedestación solo se ha valorado en una ocasión y se ha recomendado hacer la media de dos o más mediciones<sup>154</sup>. También puede deberse a factores que no se han tenido en cuenta a la hora de hacer el análisis multivariante.

Se debería haber realizado una MAPA en estos sujetos para conocer el grado de control de la PA durante el resto del día. Esta sí se realizó en el estudio de Li et al, ellos diagnosticaron la hipertensión arterial en función de la media de la PA durante 24 horas<sup>242</sup>. Puede ser que la elevación de la PA con el ortostatismo no se asocie con la mortalidad en nuestro estudio porque los valores de la PA máximos alcanzados tras el cambio postural están cercanos a la normalidad. Se sabe que mayores valores de la PA



basal se asocian con un mayor riesgo de mortalidad<sup>243</sup> y los sujetos de la actual investigación presentaban un buen control de la PA basal.

Los sujetos con HTO no tienen más riesgo de presentar un ictus<sup>114</sup>. Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que no se han valorado los eventos cardiovasculares ni las causas de mortalidad, sino que se ha estudiado la mortalidad global. Puede que nuestros sujetos hayan fallecido más por este motivo y por eso no se encuentre relación con la mortalidad.

La asociación de la hipertensión arterial con la mortalidad por todas las causas puede variar en función de la definición considerada. Se ha visto que existe asociación cuando se considera la hipertensión arterial sistólica, o la hipertensión arterial, pero no cuando se considera la hipertensión arterial diastólica<sup>242</sup>. Se piensa que, como la hipertensión arterial y la HTO pueden ser comparables, el pronóstico de la HTO, de la HTOS y de la HTOD puede ser diferente.

En los sujetos jóvenes, con una media de edad menor que la nuestra, la hipertensión arterial no se asocia con la mortalidad como tampoco lo hace la hipertensión arterial sistólica<sup>244</sup>. Sí se observa asociación con la elevación de la PA diastólica<sup>244,245</sup>. En los individuos de más edad (media de edad 70 años) la hipertensión arterial sí se asocia con la mortalidad<sup>244</sup> y se puede asociar también tanto con la elevación de la PA sistólica<sup>245</sup> como con la hipertensión arterial diastólica<sup>244</sup>. Se cree que el riesgo también puede ser diferente para la HTO, para la HTOS y para la HTOD en función de los rangos de edad considerados.

Es necesario valorar en una sola definición la HTO, incluyendo tanto la HTOS como la HTOD, así como analizar la HTOS y la HTOD de manera separada puesto que pueden aportar un riesgo diferente a la mortalidad, dado que la hipertensión arterial

## **Discusión**

---

sistólica y la diastólica así lo hacen<sup>242</sup>. Se debe investigar en futuros estudios su asociación con la mortalidad por todas las causas, con la mortalidad de origen vascular y con los eventos cardiovasculares.

### 6.8.-Importancia de la hipertensión ortostática con un criterio más estricto

Los sujetos con HTO definida con un criterio más estricto fallecían más que los individuos diagnosticados de la misma que permanecían vivos al finalizar el seguimiento. El 9,4 % de la población presentaba este diagnóstico. La tasa de mortalidad de estos sujetos era superior a la observada en los sujetos con que tenían HTO con el punto de corte clásico. No se ha encontrado asociación entre la HTO definida con un criterio más estricto y la mortalidad en los modelos ajustados.

Hasta nuestro conocimiento no se ha valorado esta asociación en ninguna otra investigación. Al igual que se hipotetizó con la HO definida con un criterio más estricto se ha pensado que un aumento mayor en los valores de la PA con el cambio postural se asociaba con la mortalidad de manera independiente, con más riesgo que con un punto de corte menor, pero no se ha encontrado asociación. Puede que la asociación no dependa tanto del valor de la elevación de la PA con el ortostatismo y que influyan otros parámetros que no se han tenido en cuenta o puede simplemente que no exista asociación.

Hubiese sido necesaria la realización de una MAPA para conocer cómo estaba controlada la PA durante el resto del día. Además, es necesario conocer si la HTO definida con un criterio más estricto es un fenómeno reproducible o no. En la presente investigación solo se ha valorado en una ocasión.

Son necesarios futuros estudios que valoren esta asociación. También se debe investigar sobre el riesgo de la HTO con un criterio más estricto sobre la mortalidad, vascular o no vascular, o sobre la incidencia de lesiones de órgano diana.

### 6.9.-Importancia de la hipertensión ortostática sistólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto

El 4,0 % de los sujetos del estudio fueron diagnosticados de HTOS al minuto. Si se definía con un criterio más estricto la prevalencia era inferior, de un 0,8 %. Los sujetos con HTOS al minuto fallecían más, de manera significativa, respecto a aquellos sujetos que también presentaban esta característica y permanecían vivos al finalizar el seguimiento. No se encontraron diferencias en la HTOS al minuto con un criterio más estricto.

La HTOS al minuto, definida con un punto de corte o con otro, no se asociaba con la mortalidad. La asociación observada en el análisis crudo desaparecía tras el ajuste por las variables independientes predictoras de la mortalidad. Estas han sido en los dos casos el tabaco, la arteriopatía, la arritmia y la edad. El IMC estaba cerca de la significación estadística.

Se ha visto que en una misma población la prevalencia de la HTOS al minuto es superior respecto a la de la HOS al minuto<sup>83</sup>, como ocurría en nuestra investigación. No se dispone de ningún otro estudio que valore la asociación entre la HTOS durante el primer minuto del ortostatismo y la mortalidad.

La respuesta ante el cambio postural puede diferir a lo largo del tiempo de bipedestación<sup>2</sup> por lo que se ha considerado de interés investigar sobre una respuesta más temprana, al minuto, y una más tardía, a los tres minutos. También se sabe que el

## **Discusión**

---

mecanismo fisiopatológico de la HOS y de la HOD es diferente en función del tiempo de bipedestación<sup>188</sup> y este puede diferir también para la HTOS y para la HTOD.

Puede ser que la elevación de la PA al minuto del ortostatismo no dé tiempo a provocar patología, como pueden ser lesiones de órgano diana, y por eso no se encuentra asociación con la mortalidad. Este hecho es independiente del punto de corte utilizado para la definición. Se necesitan futuros estudios que valoren esta asociación.

### 6.10.-Importancia de la hipertensión ortostática diastólica al minuto y al minuto con un criterio más estricto

El 17,0 % de la población presentaba HTOD al minuto del ortostatismo mientras que la prevalencia de la misma con un criterio más estricto era bastante inferior, de un 4,9 %. La tasa de mortalidad de los sujetos con estas características era similar. No se encontró asociación en los modelos ajustados entre la mortalidad y los individuos que presentaban HTOD al minuto independientemente del punto de corte utilizado.

Hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio que ha valorado esta asociación. Puede ser la HTOD al minuto de la bipedestación no se asocie con la mortalidad puesto que no da lugar a provocar patología en ese breve periodo de tiempo.

Se piensa que el mecanismo fisiopatológico tanto de la HTOD como el de la hipertensión arterial diastólica pueden ser comunes ya que en ambos está implicada la noradrenalina<sup>149,241,246</sup>. El hecho de que no se encuentre asociación entre la HTOD y la mortalidad puede justificarse porque el riesgo de muerte disminuye cuanto mayor es la elevación de la PAD<sup>247</sup>, y en estos sujetos se eleva la PAD durante el ortostatismo, o porque la hipertensión arterial diastólica no se asocia con la mortalidad<sup>242</sup>. También pueden influir otras variables que no se han tenido en cuenta. Se cree que no encontrar

asociación es independiente de si la población es hipertensa o si está formada por sujetos de la comunidad, como ocurre en nuestro estudio. También es independiente de la definición considerada.

Son necesarias futuras investigaciones que valoren la asociación entre la elevación de la PAD con el ortostatismo y la mortalidad con los dos criterios. También se debe valorar la incidencia de eventos vasculares en estos sujetos así como las causas de la mortalidad.

### 6.11.-Importancia de la hipertensión ortostática sistólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto

La mayoría de los artículos publicados definen la HTO con la elevación de la PAS tras el cambio postural, no incluyen el valor de la PAD. En la presente investigación esta HTO se ha considerado como HTOS ya que solo se valora la elevación de la PAS con el ortostatismo.

Kario et al, afirmaron que hacían falta estudios para investigar si la HTOS es uno de los factores de riesgo que se puede asociar con la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>154</sup>. Se ha pensado que también se puede asociar con la mortalidad por cualquier causa. Se ha visto que la HTOS a los tres minutos definida con el punto de corte clásico era un factor de riesgo independiente de la mortalidad en los modelos ajustados. La HR era de 2,31 (IC 95 %: 1,14-4,68; p=0,020). El 3,1 % de los sujetos presentaban esta alteración con el ortostatismo. La tasa de mortalidad ha sido del 37,8%. Los sujetos con este diagnóstico fallecían más que los que también lo presentaban y estaban vivos al finalizar el seguimiento.

## Discusión

---

Veronese et al, afirmaron que la elevación de la PAS con el cambio postural se asociaba con la mortalidad por cualquier causa, con un riesgo de 1,23 (IC 95 %: 1,02-1,39; p=0,03) en los modelos ajustados<sup>61</sup>. En nuestra investigación este era superior (HR: 2,31; IC 95 %:1,14-4,68; p=0,002). Puede que se deba a que en nuestro estudio la edad media poblacional es más joven, el seguimiento es superior o a las diferentes variables por las que se ajustan los modelos multivariantes. También puede influir la prevalencia de la HTO, superior en su estudio (19,5% vs 3,1%).

La HTOS se ha asociado con la presencia de lesiones cerebrales silentes, tanto en los sujetos hipertensos como en los no hipertensos, independientemente del punto de corte utilizado para su diagnóstico<sup>87,122,161</sup>. También se ha encontrado asociación con la elevación del BNP y con un mayor índice albumina/creatinina urinario<sup>166</sup>. Se puede pensar que nuestros sujetos presentan lesiones silentes en estos órganos diana, como son el cerebro, el riñón y el corazón, pero estas todavía no han dado clínica al ser una población joven. Las lesiones silentes de órgano diana se pueden manifestar como un aumento en el riesgo de mortalidad independientemente de si el sujeto es hipertenso o no. Probablemente este sea uno de los motivos por los que se pueda explicar la asociación encontrada.

Los niveles de la noradrenalina son mayores cuanto mayor es el valor de la PA basal del sujeto de estudio<sup>248</sup>. Estos niveles se han asociado tanto con los valores de la PAS como con los de la PAD<sup>241</sup>. La noradrenalina predice el aumento de la PA<sup>246</sup> y este neurotransmisor está involucrado en la fisiopatología de la HTOS<sup>154</sup>. Se piensa que por este motivo la elevación de la noradrenalina durante el ortostatismo en los sujetos con HTOS puede aumentar la incidencia de hipertensión arterial. De hecho se ha afirmado

que la elevación de la PAS con el ortostatismo se asocia con la incidencia de la misma<sup>162</sup>.

Thomas et al, en una población formada por individuos entre 18 y 30 años encontraron que tras un seguimiento de 8 años la elevación de la PAS con el ortostatismo se asociaba con el desarrollo de la hipertensión arterial (HR: 2,54; IC 95%: 1,71-3,77)<sup>162</sup>. Puede ser que en los sujetos jóvenes la HTOS a los tres minutos sea un marcador de daño subclínico que se asocie a patología que todavía no ha dado lugar a manifestación clínica, como puede ser la hipertensión arterial, y así estos sujetos tienen más riesgo de mortalidad.

Los niveles de esta catecolamina también se han asociado con el aumento de peso en 5 años de seguimiento<sup>246</sup>. Se cree que la noradrenalina puede elevar la PA y el peso en los sujetos diagnosticados de HTOS. Una de las limitaciones que se ha tenido es que no se ha realizado un seguimiento activo de estos sujetos, pero se ha hipotetizado con que puede estar aumentada la mortalidad en estos individuos a causa de que los sujetos con HTOS a los tres minutos han desarrollado obesidad e hipertensión arterial, dos factores de riesgo cardiovascular muy conocidos, y así la HTOS a los tres minutos se asocia con el riesgo de mortalidad.

El aumento de la noradrenalina que ocurre en los sujetos con HTOS<sup>154</sup> también puede producir lipolisis, liberándose ácidos grasos libres a la sangre<sup>249</sup>. Estos ácidos grasos, combinados con el aumento de células inflamatorias en el tejido graso, la liberación de citoquinas y la reducción de adipocinas pueden explicar un aumento del riesgo cardiovascular<sup>250</sup> y un aumento de la mortalidad en estos individuos.

## Discusión

---

Se ha descrito también que los ácidos grasos libres en sangre juegan un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis<sup>251</sup> y esta se ha asociado con la rigidez arterial<sup>252</sup>. Los sujetos con rigidez arterial tienen más riesgo de morir por todas las causas<sup>253</sup>. Esta puede ser otra explicación por la que los sujetos con HTOS, donde se eleva la noradrenalina tras el ortostatismo<sup>154</sup>, tienen aumentado el riesgo de morir.

En nuestro estudio solo se ha tomado una vez la PA ante el cambio postural. La mayoría de los estudios la valoran en una ocasión<sup>87,114</sup>. Se ha visto, al igual que ocurría con la HO, que la HTOS es un fenómeno poco reproducible<sup>87</sup>. Se ha valorado en población hipertensa<sup>87</sup> y en la actual investigación se incluyen tanto sujetos hipertensos como no hipertensos pero se piensa que este hecho no interfiere en la reproducibilidad. Se debe valorar si esta patología es reproducible o no y si el riesgo de mortalidad es mayor, o no lo es, en los sujetos que presentan en varias ocasiones este diagnóstico.

En los sujetos hipertensos la HTOS, en cuya fisiopatología juega un papel importante el sistema nervioso simpático<sup>87</sup>, se asocia con un patrón dipper extremo<sup>40</sup>. También se ha afirmado que en los sujetos jóvenes, sin hipertensión arterial de base, el patrón dipper extremo en la MAPA se asocia con un aumento de la actividad simpática<sup>254</sup>, implicada en la fisiopatología de la HTOS<sup>155,165</sup>, y con la disfunción endotelial<sup>254</sup>. En nuestro estudio se ha incluido tanto a sujetos hipertensos como no hipertensos pero no se ha realizado una MAPA para conocer el patrón de la PA. Puede que en los sujetos con HTOS, independientemente de si están diagnosticados o no de hipertensión arterial, sea más prevalente el patrón dipper extremo<sup>40</sup> y como este se asocia con un aumento de la actividad simpática<sup>254</sup> tengan un peor pronóstico.

En nuestra investigación se ha encontrado asociación con un tiempo de bipedestación prolongado, a los tres minutos del ortostatismo, no al minuto. El valor de



la PAS es mayor cuanto más tiempo permanece el sujeto en la postura erguida<sup>61</sup> por eso se cree que es necesario valorar la relación entre la HTOS y la mortalidad en diferentes ocasiones a lo largo del ortostatismo.

Se piensa que la asociación de la HTOS con la mortalidad no depende tanto del aumento del valor de la PA con el cambio postural, sino que depende más del tiempo de bipedestación ya que se encuentra asociación cuando este es mayor.

La elevación de la PAS en 20 mmHg o más durante el cambio ortostático se asocia con la mortalidad, de manera independiente, cuando el sujeto está en bipedestación un mínimo de 3 minutos por lo que este fenómeno debe valorarse en ese tiempo. El cambio postural se puede realizar de manera activa o con el test de la mesa basculante ya que ambos métodos son igual de válidos<sup>154</sup>.

Se puede afirmar que la HTOS es un problema infravalorado con consecuencias clínicas importantes.

Durante el seguimiento solo fallecían tres sujetos diagnosticados de HTOS a los tres minutos con un punto de corte más estricto. Por este motivo en el análisis ajustado el IC al 95 % es tan amplio y el resultado está rozando la significación estadística. Hacen falta más investigaciones para poder afirmar una conclusión. Probablemente si el número de eventos hubiera sido mayor sí hubiésemos encontrado asociación.

### 6.12.-Importancia de la hipertensión ortostática diastólica a los tres minutos y a los tres minutos con un criterio más estricto

Casi un 20 % de los sujetos presentaban HTOD a los tres minutos mientras que solo un 5,6 % presentaba el diagnóstico con un punto de corte superior. La tasa de

## Discusión

---

mortalidad al finalizar el seguimiento fue superior para estos últimos sujetos. La HTOD valorada a los tres minutos no se asociaba con la mortalidad en el análisis ajustado independientemente de si se utilizaba un punto de corte más restrictivo o no.

No se dispone de ningún estudio donde se haya valorado la asociación del aumento de la PAD con el ortostatismo y la mortalidad por todas las causas. Existe una investigación, realizada en población joven, donde se ha analizado la asociación con la incidencia de ictus (lacunares, no lacunares o hemorrágicos) pero no se ha demostrado<sup>114</sup>.

Los sujetos que presentan elevación de la PAD con el cambio postural tienen aumentados los niveles de la noradrenalina en sangre<sup>149</sup>, así como una mayor actividad en el sistema nervioso simpático<sup>152</sup>. Los niveles de la noradrenalina se han asociado directamente con el valor de la PAD basal<sup>241</sup> por lo que se puede pensar que los sujetos con elevación de la PAD durante el ortostatismo, donde se eleva la noradrenalina, y los sujetos con elevación de la PAD basal, donde también está elevada la noradrenalina, tienen un pronóstico similar.

Se ha observado, en una población de la comunidad con una edad media similar a la de nuestro estudio, que la hipertensión arterial diastólica no se asocia con la mortalidad por todas las causas<sup>242,255</sup>. Puede ser que la elevación de la PAD con el ortostatismo, que se piensa que puede tener un pronóstico similar al de la hipertensión diastólica asilada, no se asocie con la mortalidad.

Kario et al, afirmaron que el riesgo de la HTOD estaba por establecerse<sup>154</sup>.

En nuestra investigación, al contrario de lo que se observa con la HTOS, la HTOD a los tres minutos no se asocia con el riesgo de mortalidad independientemente

del punto del corte utilizado. El sistema nervioso simpático está implicado en la fisiopatología de ambas alteraciones pero se llega a conclusiones diferentes. Puede ser que además del sistema nervioso simpático influyan otras variables que se desconocen y hagan que el riesgo de mortalidad de la HTOS y de la HTOD sea diferente.

### 6.13.-Importancia de la disregulación ortostática

El 36,0 % de los sujetos presentaba alteración de la regulación de la PA con el ortostatismo. Los individuos diagnosticados de esta característica fallecían más que los que también estaban diagnosticados de ella y permanecían vivos al finalizar el seguimiento. La tasa de mortalidad fue del 15,1 %.

Se ha pensado que el fallo en los mecanismos compensatorios de la regulación de la PA con el ortostatismo se podía asociar con la mortalidad, incluyendo tanto a la HO como a la HTO en una única definición, pero no se ha encontrado asociación.

Kario et al, encontraron que en los sujetos hipertensos con HO y con HTO la variabilidad de la PA era mayor respecto a los sujetos que presentaban una respuesta normotensiva con el ortostatismo<sup>87</sup>. Se puede pensar que estas variaciones afectan a órganos diana, como son el cerebro o el corazón, y así estar aumentada la mortalidad en estos individuos<sup>256</sup>. Sin embargo no se ha encontrado asociación con la mortalidad en nuestro estudio. Puede ser que solo exista variabilidad de la PA en los sujetos diagnosticados de hipertensión arterial y por lo tanto solo exista más mortalidad en estos individuos. Nuestra investigación está formada por sujetos de la comunidad. También puede influir algún mecanismo fisiopatológico que desconocemos o algún componente genético<sup>29</sup>.

## **Discusión**

---

Es necesario confirmar la variabilidad de la PA en estos sujetos con la realización de una MAPA, así como diagnosticar la disregulación ortostática en varias ocasiones. Puede que nuestros sujetos solo la presenten en una ocasión, no tengan variabilidad de la PA con el ortostatismo y por eso no se encuentre asociación con la mortalidad.

Matsubayashi et al, observaron que los sujetos con disregulación ortostática tenían una peor función neuroconductual así como también un mayor número de lesiones cerebrales silentes. Estos autores no investigaron sobre su pronóstico<sup>161</sup>. En nuestra investigación no se ha encontrado asociación de esta patología con la mortalidad. Puede ser que a pesar de que tengan estos sujetos más lesiones cerebrales silentes no tengan aumentado el riesgo de mortalidad porque influyen otras variables que se desconocen.

No se ha estudiado la incidencia de mortalidad en los individuos con disregulación de la PA ante el cambio ortostático en otras investigaciones. Se debe valorar para conocer si la disregulación ortostática se asocia con la mortalidad.

Puede que sea necesario valorar la HO y la HTO en definiciones separadas ya que su fisiopatología es diferente. En la primera existe un descenso en la actividad del sistema nervioso autónomo, por fallo en los barorreceptores<sup>257</sup>, mientras que la segunda hay un aumento de su actividad<sup>154</sup>. Al ser el mecanismo fisiopatológico diferente el pronóstico también puede ser diferente.

### 6.14.-Importancia de la disregulación ortostática con criterio más estricto

La disregulación ortostática definida con un criterio más estricto era un fenómeno menos frecuente que al considerar esta alteración con la definición clásica. La

tasa de mortalidad era superior. Los sujetos con este diagnóstico fallecían más respecto a los sujetos que también lo presentaban y permanecían vivos al final del seguimiento. No se ha encontrado asociación con la mortalidad en los análisis ajustados.

En este estudio la mayoría de los sujetos que presentaban disregulación ortostática lo hacían porque tenían HTO. La prevalencia de esta estaba multiplicada por cuatro respecto a la de la HO, independientemente del punto del corte utilizado, y eso puede influir en los resultados. Se necesita una población más homogénea, en cuanto a la prevalencia de la HO y de la HTO, para futuros análisis aunque se piensa que ambas patologías deben considerarse de manera separada ya que su mecanismo fisiopatológico es diferente y el pronóstico puede ser distinto.

Hasta nuestro conocimiento no se ha valorado en ninguna otra investigación esta asociación. Se deben realizar más investigaciones que analicen la disregulación ortostática tanto con el criterio clásico como con el más estricto.

### 6.15.-Importancia de la caída de la frecuencia cardiaca

La caída de la frecuencia cardiaca en 20 lpm o más al adoptar la bipedestación era una alteración poco frecuente. Durante el seguimiento solo fallecían dos sujetos con este diagnóstico. La tasa de mortalidad fue del 25,0 %. En el análisis no ajustado no se encontraba asociación con la mortalidad, sin embargo, al realizar el análisis multivariante sí se observó que la caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo era un factor predictor independiente de la mortalidad con una HR de 6,63 (IC 95 %: 1,51-29,17; p=0,012).

Los resultados de este análisis deben ser confirmados en futuras investigaciones y hay que tomarlos con precaución. A pesar de que los errores estándar no eran muy

## **Discusión**

---

grandes al realizar el modelo multivariante el tamaño muestral era pequeño y ocurrían pocos eventos durante el seguimiento.

En condiciones normales, ante el cambio postural, se pone en marcha el sistema nervioso autónomo elevando la frecuencia cardiaca para poder mantener la PA con el ortostatismo<sup>43</sup>. Se piensa que cuando la frecuencia cardiaca cae tras la bipedestación puede indicar un daño en este sistema, por un descenso en su actividad. Se ha afirmado que el descenso en la actividad del sistema nervioso simpático aumenta el riesgo de fallecer<sup>258</sup>. Este hecho puede justificar la asociación entre la caída de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo y la mortalidad.

Se cree que la caída de la frecuencia cardiaca se asocia con la mortalidad cuando desciende en 20 lpm o más tras el cambio postural puesto que descensos menores no se han relacionado con el riesgo de morir<sup>217</sup>.

Se tiene que tomar la frecuencia cardiaca a los pacientes tanto en sedestación, o en decúbito, como en bipedestación ya que es una técnica sencilla y puede ser un nuevo factor de riesgo cardiovascular.

Son necesarias investigaciones que analicen esta alteración así como estudios que valoren su reproducibilidad. Se tiene que definir también el punto de corte para su diagnóstico.

### **6.16.-Importancia del aumento de la frecuencia cardiaca**

El aumento de la frecuencia cardiaca basal se asocia con un peor perfil cardiovascular<sup>259</sup>. Estos sujetos con una frecuencia cardiaca basal elevada pueden tener un peor pronóstico<sup>260,261</sup>. Se puede pensar que la elevación de la frecuencia cardiaca con

el ortostatismo, como lo hace un valor mayor de la frecuencia cardiaca basal, se asocia con la mortalidad.

Se ha valorado la elevación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo en 20 lpm o más. Se ha realizado la medición tras el cambio postural. Esta alteración no se asociaba con la mortalidad ni en el análisis crudo ni en el ajustado por las variables independientes predictoras de la mortalidad. La tasa de mortalidad fue del 13,3 %.

A esta conclusión ya habían llegado otras investigaciones. Se ha estudiado el aumento de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo en sujetos institucionalizados<sup>217</sup>. La prevalencia encontrada ha sido mayor que en nuestra investigación (11,4% vs 3,9%), hecho que puede deberse a que su población es más anciana. En su estudio la frecuencia cardiaca basal se tomaba en decúbito, en el nuestro en sedestación. En su investigación se valora el aumento de la frecuencia cardiaca basal tras el cambio ortostático con tres puntos de corte (mayor o igual de 20 lpm, de 19 a 10 lpm y de 9 a 0 lpm) tomando de referencia el aumento en 20 lpm o más, en nuestra investigación solo se analiza el aumento en 20 lpm o más. El análisis multivariante se ha ajustado en ambas investigaciones por variables diferentes. A pesar de estas divergencias los resultados han sido los mismos ya que la elevación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo no se asociaba con la mortalidad por todas las causas.

En condiciones normales en los primeros 12 segundos tras el ortostatismo activo se produce un incremento en la frecuencia cardiaca para lograr mantener el gasto cardiaco que se estabiliza tras 30 segundos en pie<sup>43</sup>. Fisher et al, valoraron la frecuencia cardiaca tras un minuto del cambio postural<sup>217</sup>, en nuestra investigación se ha valorado al adoptar la bipedestación. En ninguno de los dos estudios se ha visto asociación.

## **Discusión**

---

Se puede afirmar que la elevación de la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo no se asocia con la mortalidad por todas las causas, independientemente del punto de corte (puesto que este es diferente en las dos investigaciones), del tiempo de ortostatismo o de la población incluida. Se piensa que puede ser porque los sujetos con elevación de la frecuencia cardíaca tienen una buena actividad simpática<sup>216</sup>. Al estar la actividad simpática conservada no se encuentra asociación con la mortalidad por todas las causas. Puede ser necesario valorar este aumento durante un mayor tiempo de bipedestación ya que ninguna de las investigaciones lo valora más allá del minuto tras el cambio postural.

Son necesarios estudios que corroboren que el aumento de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo no se asocia con la mortalidad. Se tiene que estandarizar la técnica y el tiempo de medición. También se debe investigar sobre la reproducibilidad de este fenómeno.

### 6.17.-Importancia de la variación de la frecuencia cardíaca

El 4,6 % de los sujetos presentaba variación de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo. Ni en el análisis crudo ni en el ajustado se encontró asociación con la mortalidad. La tasa de mortalidad al finalizar el seguimiento fue del 15,1 %.

El hecho de no encontrar asociación con la mortalidad puede ser porque en nuestro estudio la prevalencia de la variación de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo está elevada a expensas del aumento de la misma con el cambio postural, de los 8 sujetos que la presentaban 6 tenían elevación de la frecuencia cardíaca, y no se ha encontrado asociación entre esta y la mortalidad.



En la presente investigación se ha valorado la variación de la frecuencia cardiaca como variable categórica, no como variable continua. Puede que se tenga que investigar como variable continua o que haya que estudiar su variabilidad tras el cambio postural, aunque parece que esta tampoco se asocia con la mortalidad<sup>262</sup>.

Recientemente se ha afirmado que es el valor de la frecuencia cardiaca en bipedestación el que más predice el riesgo de mortalidad por todas las causas<sup>263</sup>.

Se necesitan más investigaciones, con un mayor número de sujetos, en las que se valore la asociación de la variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo con la mortalidad. Hasta nuestro conocimiento ningún estudio la ha valorado.

Es necesario averiguar cuál es el valor de la frecuencia cardiaca que mejor predice la mortalidad, si es el basal o es tras el cambio ortostático. Es necesario estudiar si este fenómeno es reproducible o no así como saber si es mejor tomar varias mediciones de la frecuencia cardiaca tanto en decúbito como en bipedestación. En nuestro estudio ambas se basan en una única medición. En futuras investigaciones también se debe valorar el tiempo que tiene que estar el sujeto en bipedestación antes de realizar la medición de la frecuencia cardiaca.

### 6.18.-Importancia de subgrupos

Aunque no se han encontrado interacciones significativas se ha analizado la asociación de la HO, y de la HTO, con la mortalidad en aquellos subgrupos que se han considerado de interés clínico relevante. El análisis ha tenido un carácter exploratorio. Los resultados deberán ser evaluados por estudios posteriores para poder sacar conclusiones definitivas.

## Discusión

---

Una de las principales limitaciones del presente estudio es que se han registrado pocos eventos de mortalidad. Al crear los subgrupos el tamaño muestral se reducía bastante y los eventos de mortalidad también por lo que no se han podido hacer modelos multivariantes de regresión de Cox ya que no se cumplían las condiciones para realizarlos.

### *6.18.1.-Población de edad entre 26 y 61 años*

Fedorowski et al, estudiaron a una población comprendida entre estos rangos de edad. La media de edad en el presente estudio, en ese rango de años, ha sido inferior respecto al suyo así como la prevalencia de la HO. En su caso se encontró que la HO se asociaba con la mortalidad por todas las causas incluso se llegó a afirmar que el riesgo era mayor al estudiar edades más tempranas<sup>50</sup>.

En la presente investigación los eventos de mortalidad registrados eran muy pocos ya que solo fallecían 4 sujetos con HO. La tasa de mortalidad fue del 9,8 %. Se ha visto que los sujetos diagnosticados de HO fallecían más que los sujetos con HO que permanecían vivos al final del seguimiento. Incluso estos sujetos en el análisis crudo tenían el riesgo de fallecer multiplicado por tres pero hace falta conocer por qué variables está influenciado. Al ser mínimos los eventos de mortalidad no se ha podido realizar el análisis multivariante.

Uno de cada cuatro sujetos presentaba HTO. No se dispone de estudios previos que valoren esta alteración en los sujetos jóvenes. La tasa de mortalidad era muy inferior respecto a la de la HO. En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se observaba que el número de sujetos que fallecía con HTO era similar al que fallecía sin HTO. Se necesitan futuras investigaciones que valoren esta asociación.

Se ha estudiado la asociación de la HO, y de la HTOS, con la mortalidad en sujetos de más edad<sup>61</sup>. En nuestro estudio no se ha hecho ya que los individuos ancianos que entraron a formar parte de esta investigación fueron muy pocos y los eventos de mortalidad también eran mínimos en este grupo poblacional.

### *6.18.2.-Población según el sexo*

Se ha documentado que la respuesta al ortostatismo es menor en las mujeres<sup>91-93</sup>, por eso pueden tener aumentada la prevalencia de la HO. En nuestro estudio la HO no se ha asociado con el sexo. Tampoco se observaron diferencias significativas a la hora de comparar la mortalidad de la HO, o de la HTO, entre los sujetos de ambos sexos.

Se ha afirmado que las complicaciones relacionadas con la HO pueden ser diferentes en los varones y en las mujeres<sup>264</sup>. Este hecho puede influir en el riesgo de mortalidad.

#### *6.18.2.1.-Varones*

La tasa de mortalidad fue del 22,2 % para la HO y de la mitad para la HTO. Los varones con HO fallecían más al finalizar el seguimiento.

En el análisis crudo la HO se asociaba con la mortalidad, no se ha podido realizar un análisis multivariante.

El riesgo de morir en los varones con HO ya se ha documentado en alguna investigación<sup>52,80,182</sup> aunque no siempre se ha encontrado asociación<sup>61</sup>.

Se ha observado en una población similar a la nuestra en cuanto a la prevalencia de la HO y al porcentaje de fallecidos y diferente en cuanto al seguimiento, al tamaño muestral y a la edad media poblacional, que existía asociación entre la mortalidad y la

## Discusión

---

HO en los varones<sup>182</sup>. Puede que si nuestra muestra hubiese sido mayor sí se hubiese encontrado asociación al poder realizar el análisis multivariante. Se ha visto que en los estudios donde el tamaño muestral es mayor sí existe asociación<sup>52,80,182</sup>. Se necesitan investigaciones que valoren esta relación.

La HTO era más frecuente que la HO en esta población. La HTO, definida como el aumento en 20 mmHg o más de la PAS tras el ortostatismo, se ha valorado en un grupo de varones y no se ha encontrado asociación con la mortalidad<sup>61</sup>. En nuestro estudio se incluyó también en la definición el valor de la PAD y en los modelos no ajustados no se encontró asociación. Son necesarios futuros estudios donde se realice el análisis multivariante para poder sacar conclusiones.

### 6.18.2.2.-Mujeres

En las mujeres la prevalencia de la HTO era superior a la de la HO, con una tasa de mortalidad inferior. La HO y la HTO eran más frecuentes en los sujetos que fallecían al finalizar el seguimiento.

La HO no se asocia con la mortalidad en la población femenina<sup>52,61</sup>. En nuestro estudio existía asociación en los modelos no ajustados pero no se pudo hacer el análisis multivariante.

La HO en la presente investigación se asociaba tanto en los varones como en las mujeres con la edad, con la hipertensión arterial, con un mayor valor de la PAS basal y de la PAD basal y con la cardiopatía. En las mujeres además lo hacía con la obesidad, el IMC, la hipertensión mal controlada y con el antecedente de enfermedad cerebrovascular y en los varones con el tratamiento farmacológico. La HO se asocia con factores de riesgo diferentes según el sexo. Se piensa que por este motivo el riesgo de

mortalidad en los sujetos con HO puede diferir según el sexo al realizar el modelo ajustado<sup>52,61</sup>.

Veronese et al, valoraron la HTOS en las mujeres y no encontraron asociación con la mortalidad<sup>61</sup>. En su definición no se valoró el aumento en la PAD tras el cambio postural. En nuestro caso en el análisis no ajustado las mujeres con HTO tenían una mayor tendencia a fallecer. Se necesitan futuras investigaciones que valoren esta asociación.

### *6.18.3.-Población fumadora*

Los sujetos fumadores tienen dañado el sistema barorreflejo<sup>265</sup> por lo que se ha considerado de interés valorar la HO y la HTO en estos individuos.

En esta población la HTO era más frecuente que la HO, con una tasa de mortalidad superior para esta última. Los sujetos que tenían HO fallecían más que los que permanecían vivos al finalizar el seguimiento. Este hecho no se observaba para la HTO.

Desde nuestro conocimiento no existe otro estudio que valore la asociación de la HO, o de la HTO, con la mortalidad por todas las causas en los sujetos fumadores. Solo fallecían 4 sujetos con HO y 6 sujetos con HTO.

La HO aumentaba el riesgo de morir en los modelos no ajustados, la HTO no lo hacía. Se necesitan futuros estudios en sujetos fumadores para conocer si la HO, o la HTO, aumentan el riesgo de morir y conocer cuáles son las variables que interfieren en la asociación.

### 6.18.4.-Población diabética

En nuestra investigación la tasa de mortalidad de la HO y de la HTO eran similares y elevadas. La prevalencia de la HTO era superior a la de la HO, como también se ha observado en otras investigaciones<sup>266</sup>. Ninguna de las dos alteraciones aumentaba el riesgo de morir en los modelos no ajustados.

La neuropatía periférica es más frecuente en los sujetos con diabetes<sup>197,267</sup>. Estos individuos diabéticos con daño autonómico tienen más riesgo de morir<sup>199,268</sup>. Se sabe que el riesgo es mayor si los sujetos diabéticos con daño autonómico presentan hipotensión postural<sup>269</sup>. Ninguno de los estudios que investigan la asociación entre la HO y la mortalidad en los individuos diabéticos ajusta el modelo por neuropatía periférica, por lo que se necesitan estudios que incluyan esta variable en el análisis multivariante ya que los resultados pueden estar influidos por la misma.

No se ha encontrado asociación entre la HO y la mortalidad por todas las causas en otras investigaciones<sup>52,61</sup>. Puede ser porque no se diferenciaron las causas de la mortalidad ya que sí se ha visto relación con la mortalidad de origen vascular<sup>61,200</sup> y con la incidencia de insuficiencia cardíaca<sup>52</sup>.

Se debe investigar en futuros estudios las causas de la mortalidad a la hora de encontrar asociación entre la HO y el riesgo de morir en los individuos diabéticos, así como ajustar los modelos por la presencia de neuropatía. También se debe conocer si los pacientes están en tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales puesto que la respuesta al cambio postural puede variar en función del mismo<sup>109</sup>.

Se ha definido la HTO en este grupo poblacional como el aumento de la PAD de  $< 90$  mmHg a  $\geq 90$  mmHg y/o de la PAS de  $< 140$  mmHg a  $\geq 140$  mmHg tras un

minuto de bipedestación. Estos autores encontraron, como ya ocurría con la HO, que los sujetos con HTO tienen una peor función autonómica por la presencia de neuropatía<sup>163</sup>. En nuestro estudio se ha definido la HTO de manera diferente pero se piensa que este hecho no influye para afirmar que los sujetos diabéticos con HTO tienen una peor función autonómica.

No se ha encontrado asociación de la HTO, valorada solo como el aumento de la PAS, ni con la mortalidad por todas las causas ni con la de origen cardiovascular en los modelos ajustados en una población diabética de más edad<sup>61</sup>. Se necesitan estudios que analicen estas asociaciones.

### *6.18.5.-Población obesa*

En los modelos no ajustados los sujetos obesos con HO tenían una mayor tendencia a fallecer. Estos individuos se morían más que los que también tenían HO y permanecían vivos al final del seguimiento.

En nuestro estudio se ha observado que la frecuencia cardiaca basal en los sujetos obesos era superior a la encontrada en la población general. Los sujetos obesos al tener una frecuencia cardiaca basal más elevada<sup>101</sup> tienen una mayor actividad simpática basal<sup>270</sup> y pueden presentar una disminución de la tolerancia ortostática<sup>101</sup> debido a que los mecanismos compensatorios de la elevación de la PA con el ortostatismo, al estar activados en reposo, no tienen la suficiente capacidad de elevarse durante el cambio postural.

El daño en la actividad simpática se asocia con determinados parámetros cardiovasculares en los individuos con obesidad<sup>270</sup> y este hecho puede justificar que la HO, donde existe una alteración en la respuesta simpática, aumente la mortalidad en los

## **Discusión**

---

individuos obesos. En la presente investigación no se ha realizado un análisis ajustado por lo que se necesitan futuros estudios que confirmen esta hipótesis.

La HTO no se asociaba con la mortalidad en el análisis crudo. Esta era más prevalente que la HO, con una tasa de mortalidad inferior. Puede que estos sujetos obesos con HTO tengan una mejor actividad simpática, al elevarse la PA con el ortostatismo, y por eso no exista asociación con la mortalidad. Se necesitan estudios que investiguen sobre esta asociación.

### *6.18.6.-Población con hipercolesterolemia*

La HTO era más frecuente que la HO en esta población. La tasa de mortalidad era superior para los individuos que presentaban esta última alteración. Los sujetos con HO se morían más que los que también presentaban esta característica y permanecían vivos al final del seguimiento. Se ha encontrado que la HO multiplicaba casi por tres el riesgo de morir en los modelos no ajustados, con la HTO no se observó asociación.

Las sujetos con hipercolesterolemia tienen aumentada la actividad simpática<sup>271</sup> y este hecho puede condicionar la presencia de la HO ya que los mecanismos compensatorios ante el cambio postural pueden estar dañados. El tratamiento hipolipemiente puede mejorar esta actividad<sup>112</sup> y disminuir su prevalencia.

En una reciente revisión se ha afirmado que tanto la hipercolesterolemia como la obesidad y la hipertensión se asocian con la aterosclerosis<sup>272</sup>. En los sujetos hipercolesterolémicos del presente estudio se ha encontrado asociación entre la HO y un IMC mayor, un peor control de la PA basal y con la hipertensión arterial, factores de riesgo asociados con la aterosclerosis. Se puede pensar que como la HO en esta población con hipercolesterolemia se asocia con factores de riesgo que se relacionan



con la aterosclerosis la HO se puede asociar con la misma. Puede ser, por la presencia de este daño arterial, que estos sujetos con HO tengan un aumento de la mortalidad. Se necesitan estudios que confirmen o desmientan esta hipótesis.

No se sabe cómo puede influir en estos individuos la HTO sobre la mortalidad. Se necesitan estudios para conocer el riesgo de la HO, y de la HTO, sobre la mortalidad en estos sujetos ya que ninguna otra investigación la ha estudiado.

### *6.18.7.-Población sedentaria*

La HO estaba presente en el 7,8 % de los sujetos esta población mientras que la HTO lo estaba en el 31,9 %. Las tasas de mortalidad fueron del 38,7 % y del 22,8 % respectivamente. Los individuos tanto con HO como con HTO fallecían más al finalizar el seguimiento respecto a aquellos que presentaban esas alteraciones y permanecían vivos.

Tanto la HO como la HTO en los sujetos sedentarios aumentaban el riesgo de morir en los modelos no ajustados.

Los sujetos con menos actividad física tienen una prevalencia mayor de estenosis carotídea<sup>273</sup> y esta se asocia con la incidencia de los ictus o de los AITs<sup>274</sup>, por hipoperfusión sanguínea cerebral. La población sedentaria de esta investigación puede tener antecedentes de estenosis carotídea que condiciona un daño en los barorreceptores que controlan la PA con el ortostatismo aumentando la HO, y por la disminución del calibre de la carótida, llevar a un peor flujo cerebral que aumenta la mortalidad tanto por causas vasculares (como son los ictus o los AITs) como por causas no vasculares (por mareos que condicionan caídas y traumatismos). No se ha podido realizar el análisis

## Discusión

---

multivariante para confirmar esta hipótesis por lo que se necesitan estudios que investiguen sobre el riesgo de mortalidad en los sujetos sedentarios con HO.

Se piensa que la HTO no aumenta la mortalidad ya que esta alteración incrementa la perfusión sanguínea cerebral durante el ortostatismo. Son necesarias investigaciones que analicen esta asociación.

### *6.18.8.-Población con hipertensión arterial*

El 12,9 % de los sujetos hipertensos presentaba HO. La prevalencia de la HO era superior a la encontrada en la población general y similar a la de otras investigaciones realizadas también en población hipertensa<sup>195</sup>. La tasa de mortalidad era elevada. No se encontró asociación entre la HO y el riesgo de morir, en los modelos no ajustados, en esta población.

En otras investigaciones se ha podido realizar el análisis multivariante y los resultados son contradictorios. En alguna se observa asociación entre la HO y la mortalidad en los sujetos hipertensos<sup>52</sup> mientras en otras no<sup>61,195</sup>. Se ha valorado incluso en sujetos hipertensos y no hipertensos relacionados genéticamente no encontrando asociación<sup>131</sup>.

Se piensa que las divergencias entre los diferentes estudios a la hora de observar asociación entre la HO y la mortalidad se deben al tamaño poblacional, al periodo de seguimiento o las variables por las que se ajustan los modelos multivariantes. También puede ser que en los sujetos hipertensos donde todavía no existe daño en el sistema nervioso autónomo la variación de la PA con el ortostatismo sea menor y en los que sí lo tienen dañado la variación sea mayor, encontrando así asociación.

Se ha afirmado que en los sujetos con hipertensión arterial supina una reducción de la PAS de 30 mmHg o más tras el ortostatismo puede ser un criterio más apropiado para definir la HO, porque la caída en la magnitud de la PA tras el cambio postural es dependiente de la PA de base<sup>21</sup>. Ningún estudio ha valorado este punto de corte por lo que se necesitan investigaciones donde se valore.

La HTO era más frecuente que la HO en esta población. No se ha encontrado asociación con la mortalidad.

La HTO también ha sido valorada en la población hipertensa, con una definición donde no se incluía la variación de la PAD, y se ha visto que no se asocia con la mortalidad<sup>61</sup>. Son necesarias futuras investigaciones que analicen esta relación.

### *6.18.9.-Población en tratamiento farmacológico antihipertensivo*

La prevalencia de la HTO era superior a la de la HO. Las tasas de mortalidad de ambas fueron muy elevadas. En el análisis crudo la HO se asociaba con la mortalidad, no se observó asociación con la HTO.

En la presente investigación solo se ha incluido a los fármacos antihipertensivos aunque otros fármacos, como son los antidepresivos o los antipsicóticos<sup>133</sup>, también influyen sobre la PA.

Se ha visto que en los sujetos en tratamiento farmacológico (en el que se incluían también hipolipemiantes, antiparkinsonianos y benzodiazepinas entre otros) independientemente del número de fármacos la HO no se asociaba con la mortalidad. No ocurría así con la HTO, valorada como el aumento de la PAS, que multiplicaba el riesgo de morir por 1,38 en los sujetos en tratamiento con tres o menos fármacos<sup>61</sup>.

## Discusión

---

Se necesitan futuros estudios que valoren estas asociaciones así como que incluyan otros tratamientos farmacológicos, además de la medicación antihipertensiva, que afectan a la PA.

### *6.18.10.-Población hipertensa mal controlada*

La prevalencia de la HO fue del 15,7 %, la de la HTO del 34,3 %. Las tasas de mortalidad al finalizar el seguimiento fueron elevadas para ambas. En esta población no se encontró asociación en el análisis crudo entre la mortalidad y la HO o la HTO.

Los sujetos con HO tienen un valor basal de la PAS y de la PAD superior de manera significativa<sup>50,52,61</sup>, por lo que no es sorprendente que la prevalencia de la HO en este grupo de individuos hipertensos mal controlados sea mayor que la que se observa en el grupo de los sujetos hipertensos.

Se sabe que la hipertensión arterial mal controlada aumenta el riesgo de morir por cualquier causa<sup>244</sup> aunque no se conoce cuál es el riesgo de mortalidad en estos sujetos mal controlados con HO, o con HTO, puesto que no se ha investigado en ningún estudio.

Se necesitan futuras investigaciones que valoren si en este grupo de sujetos la HO y la HTO aumentan el riesgo de morir.

### *6.18.11.-Población con cardiopatía*

La prevalencia de la HO en esta población fue la mayor encontrada, del 16,0 %, la de la HTO era del 35,1 %. Las tasas de mortalidad fueron del 40,0 % y del 30,3 % respectivamente. En el análisis crudo no se observaba asociación con la mortalidad ni para la HO ni para la HTO.

En diferentes estudios se valora la incidencia de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardiaca en los sujetos que presentan HO con resultados contradictorios<sup>50,98,106,180,205,275</sup>. Hasta nuestro conocimiento no se ha valorado la asociación entre la HO, o la HTO, y la mortalidad en estos sujetos.

La presente investigación ha englobado en un solo grupo tanto a los individuos que presentaban insuficiencia cardiaca como a los que habían padecido de cardiopatía isquémica. En ambas poblaciones existe daño en el sistema nervioso autónomo<sup>276,277</sup>, incluso en los sujetos con cardiopatía isquémica esta alteración aumenta el riesgo de morir<sup>277,278</sup>. Puede que en estas poblaciones este daño se manifieste como HO y se encuentre asociación con la mortalidad. Se tiene que investigar sobre el papel pronóstico de la HO en estos sujetos.

La elevación de la PAS<sup>171</sup> y de la PAD<sup>172</sup> con el ortostatismo pueden predecir la incidencia de eventos coronarios, pero tampoco se ha estudiado si en los sujetos que están diagnosticados de estas patologías, y presentan HTO, existe más riesgo de mortalidad.

Se necesitan futuras investigaciones en las que se diferencien a los sujetos con insuficiencia cardiaca y a los individuos con cardiopatía isquémica para ver cómo influye la HO, y la HTO, sobre la mortalidad.

### *6.18.12.-Población con cefalea*

La prevalencia de la HO en esta población fue del 6,3 %, la de la HTO del 27,5%. La tasa de mortalidad fue mayor para la HO. Los sujetos que presentaban HO fallecían más al final del seguimiento que los que también la padecían y permanecían

## **Discusión**

---

vivos. La HO se asociaba con la mortalidad en los modelos no ajustados, la HTO no lo hacía.

Uno de los síntomas con los que se puede manifestar la HO es la cefalea<sup>16</sup>, pero la prevalencia de la HO en los sujetos con cefalea de esta investigación era baja. Puede que al definir la cefalea hubiese que haber preguntado por clínica con el ortostatismo y que la cefalea que presentan estos individuos no se deba a la disregulación ortostática.

No se sabe cómo puede influir sobre la mortalidad la HO en estos sujetos ya que no se ha realizado el análisis multivariante. Se necesitan futuras investigaciones, con una definición más precisa de la cefalea como síntoma de la HO, que valoren la asociación entre la HO y la mortalidad. También es necesario investigar sobre la presencia de la HTO en estos sujetos, así como su riesgo sobre la mortalidad.

### 6.19.-Limitaciones de la investigación

La presente investigación analiza la mortalidad global. Al ser un estudio ambispectivo durante el seguimiento se ha perdido información de las posibles causas de la mortalidad de los sujetos y por eso se ha valorado la mortalidad global. Hubiese sido interesante conocer si la mortalidad vascular, o la de origen no vascular como puede ser la causada por cáncer, caídas, traumatismos..., se asocian con las diferentes variables investigadas. Tampoco se ha estudiado si estas alteraciones de la PA y de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo aumentan el riesgo de padecer eventos vasculares.

Una importante limitación es el bajo número de eventos, mortalidad, que han ocurrido durante el periodo de seguimiento de esta población. Por este motivo no se ha podido realizar el análisis multivariante en los subgrupos, ya que además de los eventos

se reducía bastante el tamaño muestral en cada uno de ellos. A pesar de que el seguimiento ha sido de casi 10 años de media puede que sea necesario aumentarlo ya que al ser una población joven puede que se necesite un mayor seguimiento, como se ha realizado en otros estudios<sup>50,56</sup>, para que la mortalidad sea mayor.

Al no realizar un seguimiento activo se puede haber registrado una menor mortalidad ya que se han perdido los datos de los sujetos que se trasladaron a vivir fuera de la Comunidad Autónoma de Cantabria. Durante el periodo de estudio puede que los sujetos incluidos hayan presentado intervenciones a lo largo del seguimiento que no se han tenido en cuenta a la hora de realizar los modelos ajustados.

También puede que en el ajuste no se haya incluido algún factor de riesgo que está influyendo en no encontrar asociación entre la HO, o el resto de las variables principales estudiadas, y la mortalidad. No se conoce si esta población presenta daño subclínico como puede ser la presencia de placas carotídeas, un índice tobillo brazo disminuido o el diagnóstico de lesiones cerebrales silentes. Puede que esta población, a pesar de ser joven, tenga más patología silente que todavía no ha dado lugar a lesión de órgano diana o a evento cardiovascular. Quizás haya que ajustar los modelos por estas variables.

Es necesario valorar también la HO temprana y la HO tardía. La HO temprana se define como la caída durante los 15 primeros segundos del ortostatismo de la PAS > 40 mmHg y/o de la PAD > 20 mmHg<sup>21</sup>. Para su correcta valoración hace falta una monitorización continua del latido cardiaco para valorar los cambios en la PA, aunque recientemente se describe un método para valorarla con el manguito clásico<sup>42</sup>. Es mejor valorar esta alteración con el cambio postural activo ya que con el test de la mesa basculante se puede perder información<sup>43</sup>. La HO tardía se diagnostica cuando la HO

## Discusión

---

dura más allá de los primeros tres minutos del ortostatismo<sup>21</sup>. En nuestra investigación no se valoran y se puede perder información.

No se ha definido la HO en función del valor de la PA basal. Se recomienda en los sujetos con hipertensión arterial basal definir la HO como la caída en 30 mmHg o más de la PAS durante el cambio postural, no valorando la PAD<sup>21</sup>.

Los modelos solo se han ajustado por el tratamiento farmacológico antihipertensivo. No se tienen en cuenta otros fármacos que pueden influir en la prevalencia de la HO<sup>133,279</sup> o en la prevalencia del resto de las variables principales analizadas en el estudio.

En nuestra investigación se ha realizado en una única ocasión el diagnóstico de la HO y del resto de las alteraciones de la PA, o de la frecuencia cardiaca, con el ortostatismo. En una población joven, de edad media similar a la nuestra formada solo por varones, se afirma que el riesgo de morir es superior en aquellos sujetos que presentan el diagnóstico de la HO en dos ocasiones<sup>80</sup>.

No se ha tenido en cuenta si la HO sintomática se asocia con la mortalidad<sup>192</sup>.

Hubiese sido interesante realizar una MAPA para saber cómo está controlada la PA el resto del día.

No se ha investigado si la HO se asocia con las caídas. Se sabe que la HO se puede asociar con las mismas<sup>96</sup> y esto puede incrementar la mortalidad y la morbilidad de los pacientes. Este hecho no se ha tenido en cuenta a la hora de ajustar los modelos.

Los modelos se han ajustado por el valor basal de la frecuencia cardiaca pero no se han ajustado por la variación de la misma durante el ortostatismo. Se piensa que



puede ser necesario ya que esta también influye en la regulación fisiológica del cambio ortostático<sup>43</sup>.

No se dispone de un método consensuado a la hora de valorar la PA para diagnosticar la HO, la HTO o las alteraciones tanto de la PAS como de la PAD durante el ortostatismo. Es necesario establecer el tiempo de reposo previo a la toma de la PA basal, el brazo de medición de la PA, la postura basal del sujeto y cómo se ha de valorar la PA en bipedestación (si la media de varias tomas, si solo en una ocasión). Además a la hora de comparar los estudios las poblaciones son muy heterogéneas. Todo esto supone una limitación puesto que al ser tan diferentes, y no tener consensuado el método de medición de la PA, es difícil comparar los resultados. Al igual que las poblaciones también difiere el tiempo de seguimiento, las variables independientes de cada estudio o la prevalencia de las variables principales estudiadas.

### 6.20.-Fortalezas de la investigación

Hasta donde se sabe este es el primer estudio que abarca un rango de edad tan amplio. El resto se limitan a un determinado grupo de edad<sup>50,56,61</sup>.

Esta investigación está basada en población general, incluyendo tanto varones como mujeres de todas las edades, por lo que los resultados son generalizables. Otras, sin embargo, se limitan a investigar solo a varones, y aunque sí se demuestra el objetivo principal de este estudio, los resultados no son generalizables<sup>80,182</sup>.

En nuestro estudio se ha utilizado un aparato automático para valorar la PA. Este se ha calibrado con un esfigmomanómetro de mercurio. La PA se ha tomado con aparatos validados y en todos los casos por profesionales entrenados específicamente para ello mediante un protocolo de actuación. Además todas las mediciones,

## Discusión

---

independientemente de la postura del sujeto, se han realizado con el brazo a la altura del corazón como se ha recomendado<sup>32</sup>. En estas mediciones se ha tenido en cuenta la hora del día, la actividad física previa, los fármacos ingeridos, el tabaco y la ingesta de agua o de alimentos previos a la prueba. En todos los sujetos se ha realizado la medición bajo las mismas condiciones. Estas variables influyen en la prevalencia de la HO<sup>16,21</sup> y también pueden influir en la prevalencia del resto de las alteraciones de la PA y de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo que se han analizado en la presente investigación.

Las guías no indican cómo se debe valorar la primera PA antes de realizar el cambio ortostático<sup>16,32</sup>. En el presente estudio la PA basal está tomada en sedestación y no se ha encontrado asociación entre la HO y la mortalidad. Este hecho refuerza la teoría de que es necesario indicar a nuestros pacientes que se deben sentar antes de adoptar la postura de bipedestación. Además el cambio ortostático desde una posición sentada a una posición en pie refleja mejor la actividad diaria y requiere de menos ayuda, a pesar de que en esta posición basal ya existe de base un volumen sanguíneo venoso en las piernas y que la prevalencia de la HO con este método diagnóstico puede ser menor<sup>141</sup>.

En nuestro estudio se ha valorado la variación de la PA y de la frecuencia cardíaca tras el cambio postural con la bipedestación de manera activa y no con el test de la mesa basculante, en este se puede perder información<sup>43</sup>. Las guías proponen realizar el cambio de manera activa<sup>32</sup> ya que el test de la mesa basculante es difícil utilizarlo en la práctica médica diaria al ser más laboriosa su utilización.

Al valorar en una única definición los cambios en la PAD y en la PAS se puede perder información. Se afirma en otras investigaciones que la PAS y la PAD pueden

tener efectos diferentes en la mortalidad, así como también puede influir sobre la mortalidad el tiempo en el que se toma la PA tras el cambio postural<sup>188</sup>. En nuestra investigación se han valorado ambas por separado y en diferentes tiempos por lo que no se ha perdido información sobre el pronóstico de cada una de ellas.

Desde nuestro conocimiento este es el primer estudio donde se valora el aumento de la frecuencia cardiaca, o el descenso, inmediatamente después del cambio postural. Es importante remarcar la novedad que supone el haber demostrado que los sujetos con disminución de la frecuencia cardiaca en 20 lpm o más con el ortostatismo tienen aumentado el riesgo de morir.

## **7.-CONCLUSIONES**



## Conclusiones

---

En el presente estudio ambispectivo poblacional, realizado en la Comunidad Autónoma de Cantabria, se concluye que:

1.-La HO no se asoció con la mortalidad por todas las causas en la población adulta.

2.-Ni la HOS, ni tampoco la HOD, al minuto ni a los tres minutos de la bipedestación aumentaron el riesgo de morir, de manera independiente, por cualquier causa.

3.-La HTO no fue un factor de riesgo independiente de la mortalidad global en esta población.

4.-La HTOS al minuto no se asoció con la mortalidad global. Tampoco lo hizo la HTOD al minuto o a los tres minutos del ortostatismo. Sin embargo, la HTOS a los tres minutos fue un factor de riesgo independiente de la mortalidad global.

5.-Los resultados de nuestro estudio indican que sería útil medir la HTOS a los tres minutos dentro de la exploración física rutinaria en las consultas.

6.-La caída de la frecuencia cardiaca con el cambio postural fue un factor de riesgo de la mortalidad por todas las causas. El aumento de la frecuencia cardiaca tras el ortostatismo no fue un factor de riesgo independiente de la mortalidad.

Estos resultados sugieren que sería útil medir la caída de la frecuencia cardiaca con la bipedestación dentro de la exploración física rutinaria en las consultas.

Se necesitan futuros estudios que valoren la asociación entre la mortalidad y la HO, y también con la HTO, en diferentes subgrupos poblacionales ya que en esta investigación no se pudieron realizar los modelos multivariantes.



## **8.-BIBLIOGRAFÍA**





## Bibliografía

---

1. Badia Farré T, Formiga Perez F, Almeda Ortega J, Ferrer Feliu A, Rojas-Farreras S. Relationship between blood pressure and mortality at 4 years of follow up in a cohort of individuals aged over 80 years. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:97-103.
2. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:375-86.
3. Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1998;84:914-21.
4. Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev neurol*. 2002;35:553-62.
5. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:147-53.
6. Duarte M. Fisiología y fisiopatología del control nervioso de la presión arterial: el barorreflejo. *Boletín del Consejo Argentino de H.T.A.* 2004. [Consultado el 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://163.178.103.176/AIBC/Documentos/hta10-2.pdf>
7. Mattace-Raso FU, Van der Cammen TJ, Knetsch AM, Van der Meiracker AH, Schalekamp MA, Hofman A, et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006;24:339-44.
8. Takahashi M, Miyai N, Nagano S, Utsumi M, Oka M, Yamamoto M, et al. Orthostatic Blood Pressure Changes and Subclinical Markers of Atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2015;28:1134-40.
9. Mattace-Raso FU, Van der Meiracker AH, Jan Bos, Van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007;25:1421-6.
10. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012;59:98-104.
11. Piorry P. Recherches sur l'influence de la pesanteur sur le cours du sang; diagnostic de la syncope et de l'apoplexie; cause et traitement de la syncope. *Arch Gen de Med*. 1826;12:527-44.
12. Hill L. The influence of the force of gravity on the circulation of the blood. *J Physiol*. 1895;18:15-53.
13. Crampton CW. The blood ptosis test and its use in experimental work in hygiene. *Proc Soc Exp Biol & Med*. 1915;12:119-22.
14. Sewall H. The clinical significance of postural changes in blood pressures and the secondary waves of arterial blood pressure. *Am J Med Sc*. 1919;158:786-816.

15. Schneider EC, Truesdell D. A statistical study of the pulse rate and the arterial blood pressures in recumbency, standing, and after standard exercise. *Am J Physiol.* 1922;61:429-74.
16. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996;46:1470.
17. Vara-González LA, Domínguez Rollán RM, Fernández Ruíz MF, Josa Fernández B, Ruíz Izquierdo F, Zabaki Amezqueta A, et al. Prevalencia de hipotensión ortostática en ancianos hipertensos tratados en atención primaria. *Aten primaria.* 2001;28:151-7.
18. Allcock LM, Kenny RA, Mosimann UP, Tordoff S, Wesnes KA, Hildreth AJ, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:778-83.
19. Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology.* 1995;45:S6-11.
20. Freidenberg DL, Shaffer LE, Macalester S, Fannin EA. Orthostatic hypotension in patients with dementia: clinical features and response to treatment. *Cogn Behav Neurol.* 2013;26:105-20.
21. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21:69-72.
22. Cooke J, Carew S, O'Connor M, Costelloe A, Sheehy T, Lyons D. Sitting and standing blood pressure measurements are not accurate for the diagnosis of orthostatic hypotension. *QJM.* 2009;102:335-9.
23. Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol.* 1996;16:157-70.
24. Vara-González L, Muñoz-Cacho P. Hipotensión ortostática en la guía sobre la hipertensión arterial en España 2005: una propuesta de estandarización de su método de diagnóstico. *Med Clin (Barc).* 2006;126:39.
25. DeStefano AL, Baldwin CT, Burzstyn M, Gavras I, Handy DE, Joost O, et al. Autosomal dominant orthostatic hypotensive disorder maps to chromosome 18q. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1425-30.
26. Pankow J, Rose K, Oberman A, Hunt S, Atwood L, Djoussé L, et al. Possible locus on Chromosome 18q influencing postural systolic blood pressure changes. *Hypertension.* 2000;36:471-6.
27. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu C, Verwoert G, Boerwinkle E, et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants:

## Bibliografia

---

- Genetics of postural haemodynamics (GPH) consortium. *Eur Heart J*. 2012;33:2331-41.
28. Hong KW, Kim SS, Kim Y. Genome-wide association study of orthostatic hypotension and supine-standing blood pressure changes in two Korean populations. *Genomics Inform*. 2013;11:129-34.
29. Gao Y, Lin Y, Sun K, Wang Y, Chen J, Wang H, et al. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of  $\beta$ -adrenergic receptor genes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:207-13.
30. Luo F, Wang Y, Wang X, Sun K, Zhou X, Hui R. A functional variant of NEDD4L is associated with hypertension, antihypertensive response, and orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2009;54:796-801.
31. Melander O. Genetic factors in hypertension: what is known and what does it mean? *Blood Press*. 2001;10:254-70.
32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
33. Pavan MV, Saura GE, Korkes HA, Nascimento KM, Madeira Neto ND, Dávila R, et al. Similarity between blood pressure values assessed by auscultatory method with mercury sphygmomanometer and automated oscillometric digital device. *J Bras Nefrol*. 2012;34:43-9.
34. Aronow WS, Fleg JL, Carl Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2037-114.
35. Puisieux F, Boumbar Y, Bulckaen H, Bonnin E, Houssin F, Dewailly P. Intraindividual variability in orthostatic blood pressure changes among older adults: the influence of meals. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1332-6.
36. Weiss A, Grossman E, Beloosesky Y, Grinblat J. Orthostatic hypotension in acute geriatric ward: is it a consistent finding? *Arch Intern Med*. 2002;162:2369-74.
37. Weiss A, Chagnac A, Beloosesky Y, Weinstein T, Grinblat J, Grossman E. Orthostatic hypotension in the elderly: are the diagnostic criteria adequate? *J Hum Hypertens*. 2004;18:301-5.
38. Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:952-5.

39. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz P, Peleg E, Koren-Morag-N, Sharabi Y, et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens*. 2012;25:159-64.
40. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77-82.
41. Mancia G, Grassi G. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk: defining the epidemiological and prognostic relevance. *Eur Heart J*. 2010;31:12-4.
42. McJunkin B, Rose B, Amin O, Shah N, Sharma S, Modi S, et al. Detecting initial orthostatic hypotension: a novel approach. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:365-9.
43. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:157-65.
44. Gurevich T, Machmid H, Klepikov D, Ezra A, Giladi N, Peretz C. Head-up tilt testing for detecting orthostatic hypotension: how long do we need to wait? *Neuroepidemiology*. 2014;43:239-43.
45. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology*. 2006;67:28-32.
46. Campos AC, de Almeida NA, Ramos AL, Vasconcelos DF, Freitas MP, de V Toledo MA. Orthostatic hypotension at different times after standing erect in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:589-90.
47. Frewen J, Savva GM, Boyle G, Finucane C, Kenny RA. Cognitive performance in orthostatic hypotension: findings from a nationally representative sample. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:117-22.
48. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian M, Hanon O, Benetos A. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2012;30:53-60.
49. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:173-8.
50. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31:85-91.
51. Hartog LC, Cizmar-Sweelssen M, Knipscheer A, Groenier KH, Kleefstra N, Bilo HJ, et al. The association between orthostatic hypotension, falling and successful rehabilitation in a nursing home population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61:190-6.
52. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: The Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1816-20.

## Bibliografía

---

53. Vara-González L, Muñoz-Cacho P, Sanz de Castro S. Postural changes in blood pressure in the general population of Cantabria (northern Spain). *Blood Press Monit.* 2008;13:263-7.
54. Fan XH, Wang Y, Sun K, Zhang W, Wang H, Wu H, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010;23:829-37.
55. Rutan G, Hermanson B, Bild D, Kittner S, LaBaw F, Tell G. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension.* 1992;19:508-19.
56. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2006;114:630-6.
57. Weiss A, Beloosesky Y, Kornowski R, Yalov A, Grinblat J, Grossman E. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006;21:602-6.
58. Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning GK. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol.* 2013;260:2212-9.
59. Pérez A, Vinyoles E, Pujol E, de la Figuera M, Baena JM. Hipotensión ortostática en el anciano. Revisión a partir de un estudio de prevalencia. [Consultado el 15 de noviembre 2013]. Disponible en: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol29/iss3/4>
60. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1470-1.
61. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Corti MC, Baggio G, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. *Am J Hypertens.* 2015;28:1248-56.
62. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:584-9.
63. Ten Harkel AD, Van Lies Hout JJ, Weiling W. Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiol.* 1990;68:147-53.
64. Cohen E, Grossman E, Sapoznikov B, Sulkes J, Kagan I, Garty M. Assessment of orthostatic hypotension in the emergency room. *Blood Press.* 2006;15:263-7.
65. Freud T, Punchik B, Yan P. Orthostatic Hypotension and Mortality in Elderly Frail Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e977.

66. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens*. 2009;23:33-9.
67. Fagard R, De cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56:56-61.
68. Cooke J, Carew S, Quinn C, O'Connor M, Curtin J, O'Connor C, et al. The prevalence and pathological correlates of orthostatic hypotension and its subtypes when measured using beat-to-beat technology in a sample of older adults living in the community. *Age Ageing*. 2013;42:709-14.
69. Mader SL, Hornick T, Winger J. Effect of initial recumbent or sitting positions on postural blood pressure measurement. *Gerontologist*. 1987;27:206A.
70. Eşer I, Khorshid L, Güneş UY, Demir Y. The effect of different body positions on blood pressure. *J Clin Nurs*. 2007;16:137-40.
71. Guss DA, Abdelnur D, Hemingway TJ. The impact of arm position on the measurement of orthostatic blood pressure. *J Emerg Med*. 2008;34:377-82.
72. Mariotti G, Alli C, Avanzini F, Camciani C, DiTullio M, Manzini M, et al. Arm position as a source of error in blood pressure measurement. *Clin Cardiol*. 1987;10:591-3.
73. Adiyaman A, Verhoeff R, Lenders JW, Deinum J, Thien T. The position of the arm during blood pressure measurement in sitting position. *Blood Press Monit*. 2006;11:309-13.
74. Shen D, Xie Z, Pan C, Zhong Y, Lin Z, Li Z. Prevalence of symptomatic orthostatic hypotension and orthostatic blood pressure changes. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2014;42:314-20.
75. Rockwood MR, Howlett SE, Rockwood K. Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:e255-60.
76. Fisher AA, Davis MW, Srikusalanukul W, Budge MM. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1313-20.
77. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130:1780-9.
78. Lampela P, Lavikainen P, Huupponen R, Leskinen E, Hartikainen S. Comprehensive geriatric assessment decreases prevalence of orthostatic hypotension in older persons. *Scand J Public Health*. 2013;41:351-8.
79. Vara-González L, Arauzo Alonso S, González Fernández RM, Marín-Gil Vecilla M, Virseda Marín N, Muñoz Cacho P. Reproducibility of postural changes of blood

## Bibliografia

---

- pressure in hypertensive elderly patients in primary care. *Blood Press Monit.* 2006;11:17-20.
80. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J hypertens.* 2010;28:551-9.
  81. Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH, Chang CJ. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens Res.* 2008;31:897-904.
  82. Rose KM, Holme I, Light KC, Sharrett AR, Tyroler HA, Heiss G. Association between the blood pressure response to a change in posture and the 6-year incidence of hypertension: prospective findings from the ARIC study. *J Hum Hypertens.* 2002;16:771-7.
  83. Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:1057-64.
  84. 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;25:305-13.
  85. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:383-9.
  86. Vaddadi G, Lambert E, Corcoran SJ, Esler MD. Postural syncope: mechanisms and management. *Med J Aust.* 2007;187:299-304.
  87. Kario K, Eguchi K, Hoshida S, Hoshida Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:133-41.
  88. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens.* 1997;15:969-78.
  89. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA, O'Connor DT. Autonomic function in hypertension. Are there racial differences? *Circulation.* 1990;81:1305-11.
  90. Sorond FA, Khavari R, Serrador JM, Lipsitz LA. Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1484-7.
  91. Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressures regulation. *AM J Physiol.* 1998;275:1909-20.



92. Fu Q, Arbab-Zadeh A, Perhonen MA, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:449-57.
93. Grenon SM, Xiao X, Hurwitz S, Sheynberg N, Kim C, Seely EW, et al. Why is orthostatic tolerance lower in women than in men? Renal and cardiovascular responses to simulated microgravity and the role of midodrine. *J Investig Med*. 2006;54:180-90.
94. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31:2307-13.
95. O'Donnell E, Goodman JM, Mak S, Murai H, Morris BL, Floras JS, et al. Discordant orthostatic reflex renin-angiotensin and sympathoneural responses in premenopausal exercising-hypoestrogenic women. *Hypertension*. 2015;65:1089-95.
96. Jodaitis L, Vaillant F, Snacken M, Boland B, Spinewine A, Dalleur O, et al. Orthostatic hypotension and associated conditions in geriatric inpatients. *Acta Clin Belg*. 2015;70:251-8.
97. Elmståhl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skåne. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1993-2002.
98. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Boschetti G, Giordano N, Guidotti F, et al. Orthostatic hypotension does not increase cardiovascular risk in the elderly at a population level. *Am J Hypertens*. 2014;27:81-8.
99. Alvarez-Aguilar C, Mondragón-Jiménez LI, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Paniagua-Sierra R, Amato D. Hyperleptinemia as a risk factor in obesity-related hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:766-9.
100. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinjon J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285:17271-6.
101. Lee JF, Harrison ML, Christmas KM, Kim K, Hurr C, Brothers RM. Elevated resting heart rate and reduced orthostatic tolerance in obese humans. *Clin Auton Res*. 2014;24:39-46.
102. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*. 2001;103:513-9.
103. Maser RE, Lenhard MJ. An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3:204-11.
104. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33:1549-54.

## Bibliografia

---

105. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Chang CJ. Postural hypotension and postural dizziness in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Arch Intern Med.* 1999;159:1350-6.
106. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Airaksinen KE. Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. *J Intern Med.* 2004;255:486-93.
107. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, Bauduceau B, Verny C, Chamontin B, et al. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2014;63:176-82.
108. Eze CO, Onwuekwe IO, Agu CE, Kalu UA. The prevalence of orthostatic hypotension in type 2 diabetes mellitus patients in a diabetic clinic in Enugu South-East Nigeria. *Niger J Med.* 2013;22:175-80.
109. De Kanter M, Lilja B, Elmståhl S, Eriksoon KF, Sundkvist G. A prospective study of orthostatic blood pressure in diabetic patients. *Clin Auton Res.* 1998;8:189-93.
110. Aso Y, Wakabayashi S, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Takebayashi K, et al. Elevation of serum high molecular weight adiponectin in patients with Type 2 diabetes and orthostatic hypotension: association with arterial stiffness and hypercoagulability. *Diabet Med.* 2012;29:80-7.
111. Kizer JR. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine. *Metabolism.* 2014;63:1079-83.
112. Lewandowski J, Siński M, Puchalska L, Symonides B, Gaciong Z. Simvastatin but not ezetimibe reduces sympathetic activity despite similar reductions in cholesterol levels. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:715-23.
113. Parrinello G, Barbagallo CM, Pinto A, Amato P, Cecala MG, Noto D, et al. Carotid atherosclerosis in hypercholesterolemic patients: relationship with cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:96-103.
114. Yatsuya H, Folsom AR, Alonso A, Gottesman RF, Rose KM. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study. *Hypertension.* 2011;57:167-73.
115. Novak V, Hu K, Desrochers L, Novak P, Caplan L, Lipsitz L, et al. Cerebral flow velocities during daily activities depend on blood pressure in patients with chronic ischemic infarctions. *Stroke.* 2010;41:61-6.
116. Pandian JD, Wong AA, Lincoln DJ, Davis JP, Henderson RD, O' Sullivan JD, et al. Circadian blood pressure variation after acute stroke. *J Clin Neurosci.* 2006;13:558-62.
117. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Cullerton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004;291:844-50.

118. Franceschini N, Rose K, Astor B, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2010;56:1054-9.
119. Gottdiener JS, Yanez D, Rautaharju P, Gardin JM, Bild DE, Lima J, et al. Orthostatic Hypotension in the Elderly: Contributions of Impaired LV Filling and Altered Sympathovagal Balance. *Am J Geriatr Cardiol*. 2000;9:273-80.
120. Makowski K, Gielerak G, Kramarz E, Wierzchoń S, Kamiński G, Kowal J, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with impaired baroreflex at rest and during orthostatic stress in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens*. 2013;27:465-73.
121. Krishnan B, Patarroyo-Aponte M, Duprez D, Pritzker M, Missov E, Benditt DG. Orthostatic hypotension of unknown cause: Unanticipated association with elevated circulating N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). *Heart Rhythm*. 2015;12:1287-94.
122. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Hoshida Y, Ishikawa J, Morinari M, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004;27:235-41.
123. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:411-8.
124. Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Litvinov V, Alon I, Shteinshnaider M, Dotan, et al. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. *Gerontology*. 2009;55:138-44.
125. McHugh JE, Fan CW, Kenny RA, Lawlor BA. Orthostatic hypotension and subjective sleep quality in older people. *Aging Ment Health*. 2012;16:958-63.
126. Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson JM. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:722-3.
127. Soysal P, Yay A, Isik AT. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59:74-7.
128. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med*. 2014;276:285-95.
129. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications. *Drugs Aging*. 2005;22:55-68.
130. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens*. 2015;29:599-603.

## Bibliografia

---

131. Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2009;27:976-82.
132. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Soraghan C, Fan CW, Kenny RA. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension--orthostatic hypotension (SH-OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMC Geriatr*. 2013;13:73.
133. Jana AK, Praharaj SK, Roy N. Olanzapine-induced Orthostatic Hypotension. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13:113-4.
134. De Meersman RE, Zion AS, Lieberman JS, Downey JA. Acetylsalicylic acid and autonomic modulation. *Clin Auton Res*. 2000;10:197-201.
135. Maule S, Papotti G, Naso D, Magnino C, Testa E, Veglio F. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7:63-70.
136. Briasoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:141-8.
137. Mills PB, Fung CK, Travlos A, Krassioukov A. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:366-75.
138. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV, Kim YS, Wieling W. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H1768-72.
139. Gorelik O, Shteinshnaider M, Tzur I, Feldman L, Cohen N, Almozni-Sarafian D. Factors associated with prevention of postural hypotension by leg compression bandaging. *Blood Press*. 2014;23:248-54.
140. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1425-32.
141. Frith J. Diagnosing orthostatic hypotension: a narrative review of the evidence. *Br Med Bull*. 2015;115:123-34.
142. Figueroa JJ, Singer W, Sandroni P, Sletten DM, Gehrking TL, Gehrking JA, et al. Effects of patient-controlled abdominal compression on standing systolic blood pressure in adults with orthostatic hypotension. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:505-10.
143. Sun J, Sang H, Yang C, Dong H, Lei C, Lu Y, et al. Electroacupuncture improves orthostatic tolerance in healthy individuals via improving cardiac function and activating the sympathetic system. *Europace*. 2013;1:127-34.

144. Galizia G, Abete P, Testa G, Vecchio A, Corrà T, Nardone A. Counteracting effect of supine leg resistance exercise on systolic orthostatic hypotension in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1152-7.
145. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2014;64:1235-40.
146. Ong AC, Myint PK, Shepstone L, Potter JF. A systematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension. *Int J Clin Pract.* 2013;67:633-46.
147. Mills PJ, Dimsdale JE. Cardiovascular reactivity to psychosocial stressors: a review of the effects of beta-blockade. *Psychosomatics.* 1991;32:209-20.
148. Mathias CJ, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annu Rev Med.* 1999;50:317-36.
149. Streeten DH, Auchincloss JH Jr, Anderson GH Jr, Richardson RL, Thomas FD, Miller JW. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension.* 1985;7:196-203.
150. Goldstein DS, Sewell L, Holmes C, Pechnik S, Diedrich A, Robertson D. Temporary elimination of orthostatic hypotension by norepinephrine infusion. *Clin Auton Res.* 2012;22:303-6.
151. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens.* 1989;2:140S-146S.
152. Vriz O, Soon G, Lu H, Weder AB, Canali C, Palatini P. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension?: an insight from the HARVEST study. *Am J Hypertens.* 1997;10:546-51.
153. Benowitz NL, Zevin S, Carlsen S, Wright J, Schambelan M, Cheitlin M. Orthostatic hypertension due to vascular adrenergic hypersensitivity. *Hypertension.* 1996;28:42-6.
154. Kario K. Orthostatic hypertension—a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:726-38.
155. Moriguchi A, Nakagami H, Kotani N, Higaki J, Ogihara T. Contribution of cardiovascular hypersensitivity to orthostatic hypertension and the extreme dipper phenomenon. *Hypertens Res.* 2000;23:119-23.
156. Sapru RP, Sleight P, Anand IS, Sambhi MP, Lopez R, Chhuttani PN. Orthostatic hypertension. *Am J Med.* 1979;66:177-82.
157. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens.* 2011;24:1164-80.

## Bibliografia

---

158. Tsukamoto Y, Komuro Y, Akutsu F, Fujii K, Marumo F, Kusano S, et al. Orthostatic hypertension due to coexistence of renal fibromuscular dysplasia and nephroptosis. *Jpn Circ J.* 1988;52:1408-14.
159. Takada Y, Shimizu H, Kazatani Y, Azechi H, Hiwada K, Kokubu T. Orthostatic hypertension with nephroptosis and aortitis disease. *Arch Intern Med.* 1984;144:152-4.
160. Frohlich ED, Tarazi RC, Ulrych M, Dustan HP, Page IH. Tilt test for investigating a neural component in hypertension: its correlation with clinical characteristics. *Circulation.* 1967;36:387-93.
161. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke.* 1997;28:2169-73.
162. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:951-8.
163. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1783-6.
164. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Alfie J, Rada MA, Morales MS, et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26:872-8.
165. Fessel J, Robertson D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:424-31.
166. Hoshide S, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res.* 2008;31:1509-16.
167. Robertson D. Orthostatic hypertension: The last hemodynamic frontier. *Hypertension.* 2011;57:158-9.
168. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, Melander O. Directionality of blood pressure response to standing may determine development of heart failure: prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:496-503.
169. Kario K. Orthostatic hypertension: a measure of blood pressure variation for predicting cardiovascular risk. *Circ J.* 2009;73:1002-7.
170. Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Kario K. Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin. *Hypertens Res.* 2012;35:100-6.

171. Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, Rosamond WD, Sharrett AR, Tell GS, et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;33:1123-9.
172. Sparrow D, Tiffet CP, Rosner B, Weiss ST. Postural changes in diastolic blood pressure and the risk of myocardial infarction: The Normative aging study. *Circulation*. 1984;70:533-7.
173. Goldstein IB, Shapiro D. The cardiovascular response to postural change as a function of race. *Biol Psychol*. 1995;39:173-86.
174. Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens*. 2008;26:831-43.
175. Hossain M, Ooi WL, Lipsitz LA. Intra-individual postural blood pressure variability and stroke in elderly nursing home residents. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:488-94.
176. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, et al. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med*. 2010;49:817-22.
177. Tran LT, Park HJ, Kim HD. Is the carotid intima-media thickness really a good surrogate marker of atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:680-90.
178. Wellenius GA, Wilhelm-Benartzi CS, Wilker EH, Coull BA, Suh HH, Koutrakis P, et al. Ambient particulate matter and the response to orthostatic challenge in the elderly: the Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly (MOBILIZE) of Boston study. *Hypertension*. 2012;59:558-63.
179. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens*. 2010;23:1209-15.
180. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett D, Light KA, Rosamond WC, et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens*. 2000;13:571-8.
181. Agarwal SK, Alonso A, Whelton SP, Soliman EZ, Rose KM, Chamberlain AM, et al. Orthostatic change in blood pressure and incidence of atrial fibrillation: results from a bi-ethnic population based study. *PLoS One*. 2013;8:e79030.
182. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: The Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98:2290-5.
183. Meng Q, Wang S, Wang Y, Wan S, Liu K, Zhou X, et al. Arterial stiffness is a potential mechanism and promising indicator of orthostatic hypotension in the general population. *Vasa*. 2014;43:423-32.

## Bibliografia

---

184. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Kadota A, Matsui K, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res.* 2010;33:922-5.
185. Lagro J, Laurensen NC, Schalk BW, Schoon Y, Claassen JA, Olde Rikkert MG. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens.* 2012;30:1195-202.
186. Campbell AJ, Reinken J. Postural hypotension in old age: prevalence, associations and prognosis. *J Clin Exp Gerontol.* 1985;7:163-75.
187. Riih  I, Luutonen S, Piha J, Sepp nen A, Toikka T, Sourander L. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155:930-5.
188. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivel  SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med.* 1999;159:273-80.
189. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36:1609-17.
190. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, Frimat L, Gautier S, Weryha G, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2014;32:1562-71.
191. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2014;100:406-13.
192. Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, Erkinjuntti T. Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:809-14.
193. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:747-62.
194. Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S, Yoshihara F, Inenaga T, Yoshii M, et al. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:377-81.
195. Fedorowski A, Wahlastrand B, Hedner T, Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopil Prevention Project. *J Hypertens.* 2014;32:75-81.
196. Netea RT, Elving LD, Lutterman JA, Thien T. Body position and blood pressure measurement in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med.* 2002;251:393-9.
197. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.



198. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5:17-39.
199. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:820-4.
200. Luukinen H, Airaksinen KE. Orthostatic hypotension predicts vascular death in older diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:163-6.
201. Davis BR, Langford HG, Blafox MD, Crub JD, Polk BF, Shulman NB. The association of postural changes in systolic blood pressure and mortality in persons with hypertension: The Hypertension Detection and Follow up Program experience. *Circulation*. 1987;75:340-6.
202. Lagro J, Schoon Y, Heerts I, Meel-van den Abeelen AS, Schalk B, Wieling W, et al. Impaired systolic blood pressure recovery directly after standing predicts mortality in older falls clinic patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:471-8.
203. Hale WA, Chambliss ML. Should primary care patients be screened for orthostatic hypotension? *J Fam Pract*. 1999;48:547-52.
204. McMurray JJ, Adamopoulos S, Ander SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:938.e1-e59.
205. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, Rosamond WD, Chang PP, Shahar E, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2012;59:913-8.
206. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113:117-22.
207. Xin W, Lin Z, Li X. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8:e63169.
208. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68.
209. Jons C, Raatikainen P, Gang UJ, Huikuri HV, Joergensen RM, Johannesen A, et al. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:983-90.
210. Maddox TM, Ross C, Ho PM, Magid D, Rumsfeld JS. Impaired heart rate recovery is associated with new-onset atrial fibrillation: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;12:9:11.

## Bibliografía

---

- 211.Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, Smith JG, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med.* 2010;268:383-9.
- 212.O'Neal WT, Almahmoud MF, Soliman EZ. Resting Heart Rate and Incident Atrial Fibrillation in the Elderly. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38:591-7.
- 213.Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke.* 1997;28:1932-9.
- 214.Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med.* 2000;108:106-11.
- 215.Morales-Olivas FJ, Estañ L. La actividad de la renina plasmática. Papel de la inhibición directa de la renina. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11:3-7.
- 216.Convertino VA, Rickards CA, Ryan KL. Autonomic mechanisms associated with heart rate and vasoconstrictor reserves. *Clin Auton Res.* 2012;22:123-30.
- 217.Fisher AA, Davis MW, Srikusalanukul W, Budge MM. Does heart rate predict mortality in older, low-level care residents? *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15:208-16.
- 218.Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Tipos de estudios epidemiológicos. *Evid Pediatr.*2013;9:53.
- 219.Vara-González L, Muñoz Cacho P, Sanz de Castro S. Prevalencia, detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en Cantabria en 2002. *Rev Esp Salud Publica.* 2007;81:211-9.
- 220.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;21:1011-53.
- 221.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
- 222.Bailey A, Crook A, Machin D. Statistical methods for clinical trials. *Blood Reviews* 1994;8:105-12.
- 223.Katz MH. Multivariable analysis: a practical guide for clinicians and public health researchers. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press;1999.
- 224.Pardell H, Saltó E, Tresserras R, Juncá S, Fernández E, Vicente R, et al. La evolución del hábito tabáquico en Cataluña, 1982-1994. *Med Clin (Barc).* 1997;109:125-9.
- 225.Córdoba R, Ortega R, Cabezas C, Fores D, y el grupo de expertos del PPAPS. Recomendaciones sobre estilo de vida. *Aten Primaria.* 2001;28Supl2;27-41.
- 226.World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive

- Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio, 1997. Ginebra: WHO;1998.
227. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
228. Encuesta Nacional de Salud 1997. [Consultado el 4 de diciembre de 2013]. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Avance97\\_REV.pdf\\_def.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Avance97_REV.pdf_def.pdf)
229. Stata Corporation. Survival analysis and epidemiological tables: reference manual. Release 9. College Station, TX: Stata Corp LP, 2005:300-9.
230. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models. 2nd ed. New York: Springer;2005.
231. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. 2nd ed. New York: Springer;2005.
232. Chou RH, Liu CJ, Chao TF, Chen SJ, Tuan TC, Chen TJ, et al. Association between orthostatic hypotension, mortality, and cardiovascular disease in Asians. *Int J Cardiol*. 2015;195:40-4.
233. Familoni OB, Olunuga TO. Comparison of the effects of arm position and support on blood pressure in hypertensive and normotensive subjects. *Cardiovasc J S Afr*. 2005;16:85-8.
234. Tabara Y, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Abe M, Kondo I, Miki T, et al. Hypotension associated with prone body position: a possible overlooked postural hypotension. *Hypertens Res*. 2005;28:741-6.
235. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *J Hum Hypertens*. 2003;17:459-62.
236. Adiyaman A, Tosun N, Elving LD, Deinum J, Lenders JW, Thien T. The effect of crossing legs on blood pressure. *Blood Press Monit*. 2007;12:189-93.
237. Kallem RR, Meyers KE, Sawinski DL, Townsend RR. A comparison of two ambulatory blood pressure monitors worn at the same time. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:321-5.
238. Iqbal P, Fotherby MD, Potter JF. Differences in orthostatic blood pressure changes measured with an oscillometric blood pressure monitor and a mercury sphygmomanometer. *Blood Press*. 1996;5:222-6.
239. Nikolic SB, Abhayaratna WP, Leano R, Stowasser M, Sharman JE. Waiting a few extra minutes before measuring blood pressure has potentially important clinical

## Bibliografia

---

- and research ramifications. *J Hum Hypertens*. 2014;28:56-61.
240. Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, Ather S, Hashim T, Morgan C, et al. Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2014;114:909-13.
241. Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res*. 2000;23:303-10.
242. Li Y, Wei FF, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014;130:466-74.
243. Lida M, Ueda K, Okayama A, Kodama K, Sawai K, Shibata S, et al. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese -- Nippon data 80. *J Hum Hypertens*. 2003;17:851-7.
244. Lotfaliany M, Akbarpour S, Mozafary A, Boloukat RR, Azizi F, Hadaegh F. Hypertension phenotypes and incident cardiovascular disease and mortality events in a decade follow-up of a Middle East cohort. *J Hypertens*. 2015;33:1153-61.
245. Taylor BC, Wilt TJ, Welch HG. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of "normal". *J Gen Intern Med*. 2011;26:685-90.
246. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42:474-80.
247. Ungar A, Pepe G, Lambertucci L, Fedeli A, Monami M, Mannucci E, et al. Low diastolic ambulatory blood pressure is associated with greater all-cause mortality in older patients with hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:291-6.
248. Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. *Hypertension*. 2006;47:396-402.
249. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:471-82.
250. Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*. 2013;5:498-508.
251. Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis*. 2014;18:233-48.
252. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60.

253. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318-27.
254. Hamada T, Murata T, Narita K, Takahashi T, Wada Y, Kimura H, et al. The clinical significance of abnormal diurnal blood pressure variation in healthy late middle-aged and older adults. *Blood Press.* 2008;17:134-40.
255. Strandberg TE, Salomaa VV, Vanhanen HT, Pitkälä K, Miettinen TA. Isolated diastolic hypertension, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of mortality during a follow-up of up to 32 years. *J Hypertens.* 2002;20:399-404.
256. Gavish B, Bursztyn M. Blood pressure and heart period variability ratios derived from 24-h ambulatory measurements are predictors of all-cause mortality. *J Hypertens.* 2015;33:491-8.
257. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev.* 2008;16:4-20.
258. Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, et al. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:159-66.
259. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, de Pablo C, Asín E. High heart rate: more than a risk factor. Lessons from a clinical practice survey. *Int J Cardiol.* 2009;137:292-4.
260. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro J, D'Agostino R. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. Autonomic Imbalance Predicts CVD, DM, Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar 31 [Epub ahead of print].
261. Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart.* 2013;99:882-7.
262. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:48-56.
263. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Fan CW, Kenny RA. Higher orthostatic heart rate predicts mortality: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Aging Clin Exp Res.* 2015;27:239-42.
264. Cheng YC, Vyas A, Hymen E, Perlmutter LC. Gender differences in orthostatic hypotension. *Am J Med Sci.* 2011;342:221-5.
265. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994;90:248-53.

## Bibliografia

---

266. Mesquita P, Queiroz D, Lamartine de Lima Silva V, Texeira Vde C, Vilaça de Lima YR, Júnior ER, et al. Prevalence of Orthostatic Hypertension in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:463487.
267. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - ShangHai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One*. 2013;8:e61053.
268. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33:1578-84.
269. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:268-73.
270. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9:55-66.
271. Lambert E, Straznicki N, Sari CI, Eikelis N, Hering D, Head G, et al. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females. *Am J Hypertens*. 2013;26:250-6.
272. van Rooy MJ, Pretorius E. Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events. *Curr Med Chem*. 2014;21:2121-9.
273. Stein RA, Rockman CB, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Hiatt WR, et al. Association between physical activity and peripheral artery disease and carotid artery stenosis in a self-referred population of 3 million adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:206-12.
274. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43:2884-91.
275. Alagiakrishnan K, Patel K, Desai RV, Ahmed MB, Fonarow GC, Forman DE, et al. Orthostatic hypotension and incident heart failure in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:223-30.
276. Sánchez-Lázaro IJ, Cano-Pérez O, Ruiz-Llorca C, Almenar-Bonet L, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Autonomic nervous system dysfunction in advanced systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;152:83-7.
277. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol*. 1994;73:653-7.
278. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P, Michelassi C, Raciti M, Macerata A, et al.

Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2004;96:361-8.

279. Dumbravă EL, Cojocaru DC, Postolache P. Orthostatic intolerance--an expression of autonomic disfunction in Parkinson's disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118:75-80.







**Anexo**

---

CÓDIGO DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

**TARJETA SANITARIA**

Éxitus:

- Si                      -No                      -Fecha de éxitus: \_\_\_\_\_

**LLAMADA TELEFÓNICA**

FECHA DE LA PRIMERA LLAMADA: \_\_\_\_\_

Mañana	Tarde	Noche

	Si (fecha)	No
ÉXITUS		

FECHA DE LA SEGUNDA LLAMADA: \_\_\_\_\_

Mañana	Tarde	Noche

	Si (fecha)	No
ÉXITUS		

FECHA DE LA TERCERA LLAMADA: \_\_\_\_\_

Mañana	Tarde	Noche

	Si (fecha)	No
ÉXITUS		

**CIVITAS**

Fecha de revisión de la base de datos de CIVITAS: \_\_\_\_\_

- ¿Se ha dado de baja el sujeto objeto de estudio de la Tarjeta Sanitaria?

- Si                      -No                      Fecha de baja: \_\_\_\_\_

- Motivo de baja

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Caducidad de la tarjeta            | <input type="checkbox"/> Cambio de entidad o mutualidad |
| <input type="checkbox"/> Traslado a otra comunidad autónoma | <input type="checkbox"/> Duplicidad                     |
| <input type="checkbox"/> Cambio de domicilio                | <input type="checkbox"/> Baja por fusión                |
| <input type="checkbox"/> Pérdida de derecho                 | <input type="checkbox"/> Baja transeúnte                |

Éxitus: - Si                      -No                      Fecha de éxitus: \_\_\_\_\_



