



Universidad de Navarra
Facultad de Medicina

Estilos de vida y riesgo de
hipertensión arterial
en el estudio
Seguimiento Universidad de
Navarra
(SUN)

Juan José Beunza Nuin

Pamplona, 2007

A mi muy querida madre, a quien todo le debo...

AGRADECIMIENTOS

A Miguel Ángel Martínez, por su sabiduría, capacidad docente y sobre todo, su persistencia.

A Álvaro Alonso, por haberme introducido de la mano en el mundo "Matrix" de SPSS.

A Salvador Cervera por el primer empujón que me dio hacia el doctorado.

A Barrie Margetts, por haberme enseñado los fundamentos de la Epidemiología Nutricional y por haberme recibido tan calurosamente entre sus amigos y familia durante mi estancia en Southampton.

A Shah Ebrahim, por sus brillantes ideas en la planificación del estudio sobre sedentarismo.

A Alan Dangour, por ser tan majo y hacer mi estancia en Londres tan increíblemente amigable.

A Esteban Santiago, por sus ideas y ánimos.

A Virginia Sobrini por ser tan resolutiva y profesional.

A Jesús Prieto, Jorge Quiroga y al resto del Dpto. de Medicina Interna (especialmente compañeros residentes) por haber hecho posible mis distintas rotaciones por el extranjero.

A mis tíos Carlos, Josefina, Gregoria y María, por haber entendido mis constantes ausencias durante estos cinco años de especialidad y doctorado.

¡Gracias a todos!

INDICE

Agradecimientos	3
Indice	4
Abreviaturas	6
INTRODUCCIÓN	7
1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL: SITUACIÓN ACTUAL	8
2. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA DE LA HIPERTENSIÓN: EL PAPEL DEL SEDENTARISMO	9
3. CHOCOLATE E HIPERTENSIÓN ARTERIAL	11
3.1. Posibles mecanismos	16
3.1.1. Flavonoides	16
3.1.2. Ácido esteárico	17
3.1.3. Teobromina	17
3.1.4. Magnesio	18
3.1.5. Leucotrienos y prostaciclina	18
4. PLANTEAMIENTO	18
OBJETIVOS	20
Generales	21
Específicos	21
MÉTODOS	22
1. ASPECTOS GENERALES	23
1.1. Estudio SUN	23
1.2. Definición de caso de HTA	24
1.3. Definición de la exposición y covariables	25
1.3.1. Sedentarismo	25
1.3.2. Factores dietéticos	26
1.3.3. Otras covariables	26
1.3.4. Criterios de exclusión	27
2. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO DE HIPERTENSIÓN	28
2.1. Definición del diagnóstico auto-referido de HTA y verdaderos hipertensos	30
2.2. Análisis estadístico	30

3. INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN	31
3.1. Análisis estadístico	32
4. SEDENTARISMO E HIPERTENSIÓN	32
4.1. Análisis estadístico	33
5. CHOCOLATE	34
RESULTADOS	35
1. VALIDACIÓN	36
2. INCIDENCIA DE HTA	40
3. SEDENTARISMO	43
4. CHOCOLATE	49
DISCUSIÓN	50
1. VALIDACIÓN	51
2. INCIDENCIA DE HTA	54
3. SEDENTARISMO	55
4. CONSUMO DE CHOCOLATE E HIPERTENSIÓN ARTERIAL	60
5. LIMITACIONES	61
6. FORTALEZAS	64
7. RECOMENDACIONES DE SALUD PÚBLICA	64
CONCLUSIONES	66
REFERENCIAS	68
PUBLICACIONES	80
CUESTIONARIOS	82

ABREVIATURAS

ACUNSA: Asistencia Clínica Universitaria de Navarra S.A.

AGS: ácidos grasos saturados

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DE: desviación estándar

DRECE: Dieta y Riesgo Cardiovascular en España

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

HPFUS: *Health Professionals Follow-up Study*

HR: *hazard ratio*

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

L-NAME: G-nitro-L-arginine methyl ester

MAPA: monitorización ambulatoria de la TA

METs: índice de equivalente metabólico

NDIT: Natural History of Nicotin Dependence in Teens

NHS: *Nurses' Health Study*

PREDIMED: Ensayo de Prevención Cardiovascular con Dieta Mediterránea

SCORE: The Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

SU.VI.MAX: The Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants

TA: tensión arterial

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TV: televisión

Introducción

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL: SITUACIÓN ACTUAL

Existe una relación continua entre los niveles de tensión arterial (TA), tanto sistólica como diastólica, y el riesgo cardiovascular. Es por ello que cualquier definición de hipertensión arterial (HTA) será arbitraria.¹ Además, los estudios y estimaciones de riesgo cardiovascular según niveles de TA, variarán según la población que se haya escogido. Por ello el estudio SCORE por ejemplo, calculó por separado los riesgos del norte de Europa (mayor riesgo) frente al sur de Europa (menor riesgo).² Y cualquier programa de predicción de riesgo cardiovascular debe ser adaptado a la población objetivo. En cualquier caso, a efectos prácticos utilizamos los puntos de corte de 140 mmHg para la TA sistólica y 90 mmHg para la TA diastólica.

La HTA afecta aproximadamente a mil millones de individuos en todo el mundo.³ Y el envejecimiento poblacional hace esperar un aumento de dicha cifra en los próximos años. Se ha estimado que la prevalencia de HTA entre adultos españoles es de un 35%, llegando a un 68% entre mayores de 60 años, afectando a un total de unos 10 millones de sujetos adultos.^{4, 5} Sin embargo, en relación a la incidencia de hipertensión, solo nos consta la existencia de un estudio con cifras de incidencia acumulada y tasa de incidencia en una población española seguida prospectivamente, el DRECE II.⁶ Los autores no comunicaron cifras de incidencia específica para diferentes estratos de edad y sexo.

Pudiera parecer que la población general tiene conocimientos suficientes sobre la HTA como problema de salud. Sin embargo, el control de las cifras de tensión arterial (TA) es con frecuencia inadecuado. En términos generales, 8 de cada 10 pacientes hipertensos adultos que reciben tratamiento farmacológico, no están bien controlados^{5, 7-}⁹ y por tanto es evidente que hay una discordancia entre el potencial beneficio del control de la TA y la realidad. Hay varios factores que pueden explicar esta disociación, como la falta de adhesión al tratamiento higiénico-dietético⁵ o farmacológico¹⁰ por parte del

paciente, y la falta de énfasis demostrada por muchos facultativos para conseguir niveles óptimos de TA. Estos hallazgos sobre el control de la TA (únicamente un 8% del total de individuos con HTA tienen su TA en niveles considerados normales) son similares a los descritos en otros países europeos y bastante inferiores a los obtenidos en Estados Unidos y Canadá.^{11, 12} Las consecuencias del mal control de una condición a priori controlable, suponen una contribución importante a que la enfermedad cardiovascular sea responsable de un tercio de las muertes en su globalidad.¹³

Por todo ello y por los costes asociados al tratamiento, es sumamente importante poner énfasis en la prevención primaria.¹⁴

2. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA DE LA HIPERTENSION: EL PAPEL DEL SEDENTARISMO.

Conocemos un buen número de factores de riesgo de HTA, algunos no modificables y otros susceptibles de intervención. En el primer grupo están incluidos la edad, el sexo y la carga genética. En el segundo, la obesidad/sobrepeso, la falta de ejercicio físico y el tipo de dieta.

La TA tiende a elevarse según aumenta la edad.¹¹ Y es éste probablemente el factor de riesgo más directamente relacionado con el desarrollo de HTA. Además, este efecto se mantiene tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, así como en los varones el riesgo aumenta progresivamente con la edad, en el caso de las mujeres este aumento del riesgo es más suave hasta el momento de la menopausia, cuando el riesgo se eleva más rápidamente, igualándose al de los hombres.¹⁵ Por último, muchos estudios confirman que la base genética es importante en el desarrollo de HTA esencial.¹⁶

Entre los factores modificables, es muy importante la obesidad/sobrepeso. Existe una relación directa entre el grado de obesidad y el síndrome metabólico y sus complicaciones en general ¹⁷ y el desarrollo de hipertensión en particular.¹⁸ Y una reducción del IMC supone una medida eficaz para controlar la TA elevada.¹⁹

Bajos niveles de actividad física se asocian a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA)^{20, 21}. Es por ello que en las guías de prevención primaria y de tratamiento de la hipertensión, se incluye el ejercicio físico.^{3, 14} Además, estudios recientes han sugerido una posible asociación entre sedentarismo (medido generalmente como horas de televisión [TV]) y diabetes mellitus, obesidad y el síndrome metabólico ^{22, 23} e incluso con niveles tensionales.²⁴ Esta última, pudiera ser diferente ante situaciones estresantes frente a no estresantes.²⁵ No disponemos sin embargo de ningún estudio prospectivo que analice el sedentarismo en globalidad y en sus componentes, y el riesgo de HTA, en una población adulta. Aclarar este punto podría abrir nuevos campos de intervención, enfocados a la actividad que se realiza en tiempo de ocio de tipo sedentario, independientemente de la actividad física que se practique.

Por último, hay un amplio abanico de factores dietéticos relacionados con la HTA, En general, las guías recomiendan una dieta baja en sodio y rica en potasio, calcio, magnesio y proteína, y baja en grasas, especialmente saturadas (p.e. American Heart Association). Un modelo de este tipo de dieta que ha demostrado ser eficaz, es la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), donde la dieta de combinación rica en frutas, verduras, cereales integrales y lácteos desnatados, con un bajo contenido en grasa total y AGS, se asoció con menores niveles tensionales que la dieta rica sólo rica en frutas y verduras, y que la dieta estándar.²⁶

El estudio SUN fue creado para estudiar la relación entre estilos de vida, fundamentalmente dietéticos, y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes

mellitus y obesidad. En el campo de la hipertensión, ha aportado evidencia en la asociación de la hipertensión con algunos factores nutritivos. En análisis prospectivos, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de aceite de oliva y la reducción del desarrollo de hipertensión arterial en hombres, pero no en mujeres.²⁷ Por otra parte, el consumo de proteína vegetal y de fibra procedente de cereales, también se relacionó con un descenso del riesgo de desarrollar hipertensión,²⁸ así como el consumo de leche desnatada (frente al consumo de leche entera),²⁹ y de la fruta y verdura (pendiente de publicación).

Quedan sin embargo muchos aspectos sin clarificar sobre la dieta y la hipertensión. Uno de ellos, y que está atrayendo mucha atención, es el efecto del chocolate sobre la hipertensión. Han aparecido recientemente ensayos clínicos apuntando a un descenso de los niveles tensionales en asociación al consumo de cacao.³⁰ Sin embargo, la información parece todavía contradictoria. Sería interesante realizar una revisión sistemática bibliográfica más a fondo, y comprobar si dicho efecto es extensible al consumo de productos comerciales derivados del chocolate, en la población normal.

3. CHOCOLATE E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El cacao procede de la semilla del árbol del cacao (*Theobroma cacao*), cultivado por los Maya, Toltec y Aztecas desde hace más de 3000 años.³¹ El chocolate procede de fermentar y tostar los granos de cacao para formar una pasta llamada licor de chocolate, que puede ser endurecido en moldes para formar chocolate amargo, comprimido para reducir la cantidad de grasa de cacao y luego pulverizado para producir polvo de cacao, o mezclado con azúcar y más manteca de cacao para obtener chocolate dulce (habitualmente el comestible). De cualquier modo, la manteca de cacao es una de las

grasas más estables conocidas, conteniendo antioxidantes que prolongan su tiempo de caducidad y permiten un tiempo de almacenamiento de entre 2 y 5 años.

Hasta el momento, tenemos conocimiento de 5 ensayos clínicos y de dos estudios transversales, que traten la posible asociación entre consumo de chocolate y TA (Tabla 1). Taubert et al. realizaron un ensayo cruzado aleatorizado en 13 adultos sanos (6 hombres y 7 mujeres, de entre 55 y 64 años, con un IMC de entre 21,9 y 26,2 kg/m², recientemente diagnosticados de HTA sistólica aislada estadio 1 (media [DE] TAS, 153,2 [3,9] mmHg; media [DE] TAD 83,8 [3,5] mmHg).³² Tras 7 días sin consumir cacao, los voluntarios fueron asignados aleatoriamente para recibir durante 14 días, o bien 100 g de chocolate negro rico en polifenoles (480 kcal) o 90 g de chocolate blanco sin polifenoles (480 kcal) pero con cantidades similares de manteca de cacao, macronutrientes, fibra, electrolitos y vitaminas. Luego vino una fase de lavado de 7 días, sin consumo de chocolate y donde se solicitó a los participantes que sustituyeran las raciones de chocolate por otro alimento de parecida cantidad calórica y de composición de macronutrientes. Al final de los 14 días de consumo de chocolate negro, la media (DE) TAS había bajado 5,1 (2,4) mmHg ($p < 0,001$; test t de Student de dos colas) y la media (DE) TAD 1,8 (2,0) mmHg ($p = 0,002$; test t de Student de dos colas) comparado con el grupo consumiendo chocolate blanco. Tras la retirada del consumo de chocolate rico en polifenoles, la TA volvió a los valores de antes de la intervención en un plazo de 2 días. El consumo energético y de macronutrientes se mantuvo estable durante todo el estudio.

Fisher et al. realizaron en 2003 un ensayo de grupos paralelos no aleatorizados, de 5 días de duración en 27 sujetos sanos. El grupo de intervención, consumió diariamente 920 ml de chocolate negro específicamente elaborado para tener alto contenido de flavonoides, y otro tipo de chocolate líquido pobre en flavonoides.³³ Aunque encontró una vasodilatación periférica estadísticamente significativa ($p = 0,009$) completamente

revertida tras la administración de un inhibidor específico de la sintetasa de óxido nítrico (G-nitro-L-arginine methyl ester o L-NAME), no observó cambios significativos de los niveles tensionales.

Unos años más tarde y siguiendo un protocolo cruzado parecido al de Taubert, Fraga et al. realizaron un estudio en 28 varones sanos (18-20 años), jugadores de fútbol. Compararon el efecto sobre la TA del consumo diario de 105 g de chocolate con leche (168 mg de flavonoides) frente al consumo de chocolate de manteca de cacao (< 5 mg de flavonoides) durante 14 días.³⁹ No hubo periodo de lavado entre ambas intervenciones. El consumo de chocolate con leche rico en flavonoides estuvo significativamente asociado con una reducción de la TAD (- 5 mmHg; p=0,01) y de la TA media (-5 mmHg; p=0,008), pero no significativa de la TAS (-6 mmHg; p=0,06).

También con un protocolo parecido, Grassi et al. asignaron 15 voluntarios sanos a consumir durante 15 días o bien 100 g de chocolate negro que contenía aproximadamente 500 mg de polifenoles o bien 90 g de chocolate blanco, que aparentemente no contenía polifenoles.³⁵ De modo sucesivo, los participantes pasaron un periodo de lavado de 7 días y fueron cruzados al otro grupo de intervención. La TA fue medida diariamente, y aunque dentro del rango de la normalidad, la TAS fue menor tras la fase de ingesta de chocolate negro que tras la ingesta de chocolate blanco (107,5 +/- 8,6 comparado con 113,9 +/- 8,4 mmHg; p< 0,05). El estudio tenía la limitación del reducido número de participantes y de que los valores de TA antes y tras la intervención, no se mostraron en la publicación.

Los mismos autores realizaron un estudio de igual protocolo con 20 sujetos diagnosticados de HTA grado I (TAS \geq 140 y <160 mmHg; TAD \geq 90 y <100 mmHg) con resultados análogos, solo que además de medir la TA, realizaron medición ambulatoria de la TA (MAPA). La TA ambulatoria sistólica en 24 h. se redujo tras la ingesta de chocolate

negro por 11,9 +/- 7,7 mmHg ($p=0,0001$) y la diastólica por 8,5 +/- 5,0 mmHg ($p=0,0001$). No hubo cambios de TA tras la ingesta de chocolate blanco.³⁰

El estudio SU.VI.MAX fue un ensayo de 8 años de duración que evaluó el efecto de la suplementación antioxidante y la incidencia de enfermedades crónicas. Un análisis transversal fue realizado en 2291 sujetos (1286 mujeres y 1005 hombres).³⁶ Entre las mujeres, el consumo de productos ricos en flavonoides, incluyendo el chocolate, estuvo inversamente relacionado con la TAS (tercer frente al primer tercil de consumo de flavonoides $p=0,005$), pero no se observó ninguna asociación en varones ($p=0,96$). Sin embargo, al evaluar el consumo de flavonoides, la proporción de chocolate era pequeña comparado con otras fuentes de flavonoides como té y vino rojo, consumido en mayores cantidades.

Un análisis transversal de 470 hombres del Zutphen Elderly Study encontró en el tercer tercil de consumo de chocolate una TAS media de 3,7 mmHg más baja que en el 1er tercil (IC 95%: -7,1 a -0,3; p de tendencia=0,03) y una TAD media 2,1 mmHg más baja (IC 95%: -4,0 a -0,2; p de tendencia=0,03).³⁷

Finalmente, un meta-análisis reciente de 5 de los estudios de intervención con cacao ya mencionados, estimó una reducción de los niveles de TA sistólica y diastólica de -4,7 mm Hg (IC 95%: -7,6 a -1,8mmHg; $p=0,002$) y de -2,8mmHg (IC 95%: -4,8 a -0,8 mmHg; $p=0,006$) respectivamente. No encontró sin embargo efecto del consumo de té sobre la TA.³⁸

TABLA 1: Resumen de estudios sobre consumo de chocolate y cambios en tensión arterial o riesgo de hipertensión

AUTOR (Año de publicación)	TIPO DE ESTUDIO (Tiempo de seguimiento)	POBLACIÓN (edad)	INTERVENCIÓN	MEDICIÓN DEL DESENLACE	RESULTADOS
TAUBERT (2003) ³²	Ensayo cruzado aleatorio (14 día/fase)	13 adultos con HTA sistólica estadio I (55-64 años)	Consumo diario de 100 g de chocolate negro (500 mg de polifenoles, 480 kca) vs 90 g de chocolate blanco (sin polifenoles, 480 kcal)	TA diaria	Reducción de TAS de 5,1 (2,4) mmHg (p<0,001) Reducción de TAD de 1,8 (2,0) mmHg (p=0,002)
FISHER (2003) ³³	Ensayo de grupos paralelos (4 días)	27 sujetos sanos (18-72 años)	Consumo diario de 920 ml de cacao rico en flavonoles (821 mg de flavonoles/día)	TA cada 15 minutos	Sin cambios significativos
FRAGA (2005) ³⁹	Ensayo cruzado (14 días/fase)	28 jóvenes jugadores de fútbol (18-20 años)	Consumo diario de 105 g de chocolate con leche (168 mg de flavonoles) vs manteca de cacao (< 5 mg de flavonoles)	TA antes y después de la intervención	Reducción de 5 mmHg en la TAD y de 5 mmHg en la TA media
GRASSI (2005) ³⁵	Ensayo cruzado (15 días/fase)	15 sujetos sanos	Consumo diario de 100 g de chocolate negro (aprox. 500 mg de polifenoles) vs 90 g de chocolate blanco (presumiblemente sin polifenoles)	TA diaria	TAS al final del estudio fue 107,5 +/- 8,6 mmHg comparada con 113,9 +/- 8,4 mmHg al comienzo; p < 0,05
GRASSI (2005) ³⁰	Ensayo cruzado (15 días/fase)	20 sujetos con HTA esencial grado I (TAS ≥140 y <160 mmHg; TAD ≥90 y <100 mmHg)	Consumo diario de 100 g de chocolate negro (aprox. 500 mg de polifenoles) vs 90 g de chocolate blanco (presumiblemente sin polifenoles)	TA y MAPA al comienzo y final de cada fase	TA ambulatoria se redujo tras chocolate negro (TAS 24 h. -11,9 +/- 7,7 mmHg, p=0,0001 y TAD 24 h. -8,5 +/- 5,0 mmHg, p=0,0001) Sin cambios con el chocolate blanco
MENNEN (2004) ³⁶	Análisis transversal del estudio SU.VI.MAX	2291 sujetos sanos (1286 mujeres y 1005 hombres)	Terciles de consumo de flavonoles (formando parte del te, vino tinto, chocolate, cebolla, manzanas y cítricos)	TA medida en los primero dos años del estudio	Descenso de la TAS en mujeres del 3er tercil de consumo de flavonoides comparado con el 1er tercil (p= 0,005). No asociación significativa en hombres (p=0,96).
BUIJSSE (2006) ³⁷	Análisis transversal de la cohorte Zutphen Elderly Study	470 hombres adultos	Terciles de consumo de chocolate	TA	TAS media en el 3er tercil 3,7 mmHg más baja que en el 1er tercil (IC 95%: -7,1 a -0,3; p de tendencia=0,03) TAD media 2,1 mmHg más baja (IC 95%: -4,0 a -0,2; p de tendencia=0,03)

3.1. POSIBLES MECANISMOS

3.1.1. Flavonoides

Los flavonoides pertenecen a una clase de sustancias antioxidantes denominados polifenoles, que se encuentran fundamentalmente en plantas (vino, frutas, verduras, té y cacao). Incluyen distintas subclases como flavones, flavonoles, flavonones, catequinas, antocianidinas y isoflavonas. El flavonol es la clase predominante de flavonoide encontrado en el cacao y el chocolate. El chocolate negro no solo tiene mayor cantidad de flavonoides que el chocolate con leche, sino que además se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal ya que la leche puede inhibir su absorción.⁴⁰

Estudios experimentales en animales sugieren que los polifenoles reducen la TA.⁴¹ El consumo de chocolate o cacao rico en flavonoides produce vasodilatación arterial^{42, 43} y periférica,³³ mientras que este efecto es nulo o más reducido, cuando se consume chocolate o cacao pobre en flavonoides.

Fisher et al. demostraron un aumento en la vasodilatación mediada por flujo, medida mediante tonometría en dedo de la mano, entre 4 y 6 días tras suplementación con cacao.³³ Este efecto era más marcado entre sujetos mayores de 50 años.

Una alimentación rica en flavonoides podría reducir la TA aumentando la síntesis y/o la biodisponibilidad de óxido nítrico en la arteria.^{44, 45} El hecho de que la vasodilatación provocada por el cacao en el estudio de Fisher fuera marcadamente reducida tras la administración de N-nitro-L-arginina-metil-ester, sugiere que el cacao produce la vasodilatación a través de un mecanismo que se relaciona con el óxido nítrico.

En la misma línea, Heiss et al. describieron que la ingesta de chocolate aumenta los niveles de nitritos y nitratos, marcadores indirectos de la producción de óxido nítrico.⁴²

Sin embargo, no está claro el mecanismo a través del cual los flavonoides pueden modificar el metabolismo del óxido nítrico. Se ha propuesto un mecanismo dependiente de la insulina,⁴⁶ de la oxidación⁴⁷ o mediante inhibición del enzima convertidor de la angiotensina.⁴⁸ Una revisión más extensa del tema ha sido publicada por Ding et al.⁴⁹

3.1.2. Ácido esteárico

Algunos autores proponen el ácido esteárico como causante del efecto hipotensor del chocolate. Supone un tercio de los lípidos contenidos en la manteca de cacao y tiene un efecto colesterolémico neutro en humanos.⁵⁰

Storm et al. realizaron un ensayo cruzado aleatorizado en 15 diabéticos, con 3 semanas de intervención (dieta rica en ácido esteárico, en ácido palmítico o en carbohidratos) separadas por 2 semanas de lavado.⁵¹ No hubo cambios en los niveles de TA entre los grupos. Resultados similares fueron hallados por Zock et al. en 55 sujetos sanos, con dietas ricas en ácido linoleico, ácido esteárico y ácidos trans monoinsaturados.⁵² Cabe notar contra esta hipótesis, que el chocolate no es la fuente principal de ácido esteárico en la dieta (sólo un 5%), sino la carne roja.

3.1.3. Teobromina

La teobromina (3,7-dimetilxantina) es un metabolito de la cafeína. De todos los alimentos que contienen teobromina, el cacao tiene la mayor concentración con diferencia sobre los demás. El chocolate negro contiene entre 237 y 519 mg de teobromina por cada 50 g.⁵³

La teobromina ha sido empleada en el pasado como diurético y antihipertensivo, y ha sido propuesto como el componente responsable del efecto del chocolate sobre la

TA.⁵⁴ Sin embargo, ningún estudio ha evaluado directamente la relación entre teobromina y TA.

3.1.4. Magnesio

La información disponible sobre el magnesio y la TA, es contradictoria. El Honolulu Heart Study encontró una correlación inversa entre el consumo de Mg y la TA,⁵⁵ que no se confirmó en algunos ensayos clínicos.^{56, 57} Los resultados de algunos estudios de intervención como el estudio DASH, sugieren un efecto hipotensor de algunos alimentos ricos en Mg, aunque es difícil demostrar que el efecto se debe al Mg y no a otros nutrientes.²⁶ Estudios en animales, aunque todavía con resultados contradictorios, están desarrollando nuevas hipótesis de mecanismos que expliquen esta posible relación.⁵⁸

3.1.5. Leucotrienos y prostaciclina

Schramm et al. realizaron un estudio de intervención en el que compararon una dieta rica en procianidina frente a otra pobre en este nutriente.⁵⁹ Observaron una reducción de los niveles de leucotrienos (29%) y de prostaciclina (32%), que podrían ser el eslabón final del efecto del chocolate negro sobre la TA.

4. PLANTEAMIENTO

Es mucho lo que se sabe pero todavía quedan bastantes aspectos sin clarificar. Es por ello importante la realización de nuevos estudios que evalúen entre otras cosas, la incidencia de HTA por estratos de edad en nuestra población y el riesgo de HTA en estilos de vida como sedentarismo y consumo de chocolate.

La identificación de nuevos factores de riesgo de hipertensión exige el análisis de grandes grupos de individuos. A veces, la única manera práctica de obtenerlos, es a través de información autorreferida, por ejemplo mediante cuestionarios. El estudio SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) es una cohorte de este tipo. Existen muchos factores que pueden afectar a la validez de una información obtenida a partir de cuestionarios, tanto por el cuestionario mismo como por los participantes en el estudio o por el manejo de los datos. Por todo ello, es muy importante que antes de embarcarse en un proyecto de análisis de los datos obtenidos mediante cuestionario, se compruebe su validez y utilidad. Se dispone de datos acerca de la validez de diversos métodos usados en el estudio SUN como son los relativos al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos desarrollado y validado por el Prof. Martín-Moreno,⁶⁰ el peso e índice de masa corporal (IMC) auto-referidos,⁶¹ y la actividad física valorada mediante cuestionario auto-cumplimentado.⁶² Carecemos sin embargo de un estudio de validez del diagnóstico auto-referido de hipertensión y es por tanto imprescindible comprobar su utilidad.

Objetivos

GENERALES

Estudiar la incidencia de HTA y la asociación de determinados estilos de vida con el riesgo de HTA en el estudio SUN.

ESPECÍFICOS

1. Validar el diagnóstico auto-referido de HTA.
2. Estimar la incidencia de HTA por estratos de edad y sexo.
3. Valorar la asociación entre sedentarismo y la incidencia de HTA, de manera global y según diferentes tipos de comportamientos sedentarios.
4. Valorar la asociación entre consumo de chocolate y la incidencia de HTA.

Métodos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. ESTUDIO SUN

El estudio Seguimiento Universidad de Navarra es una cohorte dinámica de graduados universitarios.⁶³ Fue diseñada para estudiar la asociación entre factores dietéticos, y la incidencia de enfermedades y condiciones crónicas, especialmente enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes y HTA. Para su diseño, se contó con la colaboración de la Harvard School of Public Health, con amplia experiencia en la realización de grandes estudios de cohortes, como el Nurses' Health Study⁶⁴ o el Health Professionals Follow-up Study,⁶⁵ que sirvieron como modelo.

Inicialmente se invitó a participar a los antiguos alumnos de la Universidad de Navarra, aunque posteriormente se extendió a otros colectivos profesionales como el Colegio de Enfermería de Navarra, graduados miembros de la aseguradora ACUNSA, alumnos y padres de alumnos de la Universidad de Navarra con título universitario y miembros de Colegios de Farmacia y Arquitectura de diversas regiones españolas.

La invitación a participar en el estudio se realizó enviando una carta explicando los objetivos del estudio, y un sobre a franquear en destino. El cuestionario basal recoge diversa información sociodemográfica, clínica y de estilos de vida. Los primeros participantes se incorporaron en diciembre de 1999. Dado el carácter dinámico de la cohorte, el reclutamiento continúa abierto. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Clínica Universitaria. Se consideró la respuesta al cuestionario basal como consentimiento informado.

El seguimiento de los participantes se realiza mediante cuestionarios bianuales. En los años que no se envía cuestionario de seguimiento, a todos los participantes de la cohorte SUN se les manda una carta recordatorio con noticias sobre el estudio y recordándoles la necesidad de actualizar sus datos en el caso de que hayan cambiado de

domicilio. Si el participante no responde al cuestionario de seguimiento a 2 años, se le vuelve a enviar el cuestionario hasta un total de 6 veces, la última vez mediante correo certificado. Asimismo, se están utilizando otros medios para contactar con los participantes perdidos, mediante búsquedas en Internet (Páginas Blancas) o contacto a través de La Agrupación de Graduados de la Universidad de Navarra (*Alumni Navarrenses*). Con ello se ha conseguido un índice de retención en torno al 90%. A fecha de abril de 2007, el proyecto SUN incorporaba en total 18.004 participantes, con fechas variables de incorporación a la cohorte desde Diciembre 1999 a la actualidad. Hay más de 4000 participantes que han respondido al cuestionario de seguimiento a 6 años por llevar ya 6 o más años en la cohorte. Otros muchos no han tenido oportunidad de ser seguidos durante 6 años por haberse incorporado a la cohorte en el periodo 2002-2007. En total, se dispone de más de 18.000 cuestionarios basales, más de 13.000 de seguimiento a 2 años, más de 9.000 de seguimiento a 4 años y más de 4.000 de seguimiento a 6 años.

1.2. DEFINICIÓN DE CASO DE HTA

Se define como caso prevalente de HTA aquel que en cuestionario basal refería haber recibido un diagnóstico médico auto-referido de HTA, uso de medicación antihipertensiva o niveles tensionales auto-referidos mayores o iguales a 140 mmHg para la TAS ó 90 mmHg para la TAD.

Se definió caso incidente de HTA aquel que no siendo prevalente en el cuestionario basal, había respondido en algún cuestionario de seguimiento haber recibido un diagnóstico médico de HTA. En caso afirmativo, se preguntaba por la fecha de diagnóstico de HTA (mes y año).

En relación al punto de corte, cabe mencionar que aunque en la actualidad es generalmente aceptado el concepto de pre-hipertensión por el que se asume que existe

mayor riesgo por encima de 130/85 mmHg (guía de la Sociedad Española de Hipertensión),⁶⁶ nuestro cuestionario fue diseñado e implementado en fechas previas. Nos ceñimos por tanto a los puntos de corte de la definición de hipertensión, aunque en el cuestionario de seguimiento a 6 años ya se recoge la tensión arterial como variable cuantitativa lo que permitirá ajustar el punto de corte a posibles cambios futuros en las diversas categorizaciones que vayan definiéndose en las conferencias de consenso.

Tabla 2. Definición y clasificación de los niveles de TA (mmHg)⁶⁶

CATEGORÍA	TAS	TAD
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal Alta	130-139	85-89
Grado 1 HTA (leve)	140-159	90-99
Grado 2 HTA (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 HTA (severa)	≥180	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	<90

1.3. DEFINICIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y COVARIABLES

1.3.1. Sedentarismo

En el cuestionario basal, se preguntaba a los participantes sobre el tiempo medio diario que dedicaban a ver la televisión (TV), usar el ordenador, conducir, dormir, siesta y a tomar el sol, diferenciando para todas estas actividades entre días entre semana y días

de fin de semana. La información sobre la exposición al sol, además diferenciaba entre verano y invierno. La respuesta incluía 13 categorías (entre 0 y 9 o más horas al día). Calculamos el Sedentarismo Total como la media de horas diarias empleadas en las actividades sedentarias antes mencionadas. Sedentarismo Interactivo fue definido como la media de horas al día empleadas en la suma de uso del ordenador y conducir. Sedentarismo No-Interactivo fue calculado como la media de horas al día empleadas en el uso de TV y dormir (incluyendo siesta). Finalmente, calculamos por separado las horas empleadas en dormir (incluyendo siesta) y el resto de actividades sedentarias. Los cálculos mencionados tuvieron en cuenta el distinto tiempo sedentario empleado en días entre semana, fin de semana, verano e invierno.

1.3.2. Factores dietéticos

La dieta se valoró mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos con 136 posibles respuestas, previamente validado en España por el Prof. Martín-Moreno⁶⁰ y utilizado en estudios anteriores realizados en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra.⁶⁷ Se ajustó el consumo de los alimentos por energía total según el método de los residuales propuesto por Willett.⁶⁸

1.3.3. Otras covariables

El cuestionario basal solicitaba información sobre un amplio número de factores sociodemográficos (sexo, edad, título universitario, estado civil y empleo), medidas antropométricas (peso, talla), hábitos relacionados con la salud (tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas y actividad física) y variables clínicas (uso de medicación, antecedentes personales y familiares de hipertensión, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, cáncer

y otras enfermedades). Calculamos el índice de masa corporal (IMC) como el peso auto-referido (en kilogramos) dividido entre la talla (en metros) al cuadrado. Se ha realizado previamente un estudio de validación del peso auto-referido en relación al peso medido en una submuestra del SUN, encontrando un error relativo de -1.45% y un coeficiente de correlación de Pearson de 0,991 (IC 95%: 0,986 a 0,994).⁶¹

La cantidad de actividad física en el tiempo libre se cuantificó basándose en los índices de equivalentes metabólicos (METs), asignando un producto del gasto metabólico en reposo a cada una de las 17 actividades incluidas en el cuestionario basal⁶⁹. El tiempo empleado en cada una de las actividades era multiplicado entonces por el índice de METs específico a cada actividad. Calculamos entonces la suma de todos los METs-hora por semana. Se ha realizado previamente un estudio de validación de la información autorreferida de actividad física autorreferida en relación a los valores de un acelerómetro, en una submuestra del SUN. Se encontró una correlación de Spearman entre el cociente del estilo de vida sedentario y la actividad física autorreferida, respecto al medido con un acelerómetro, de 0,578 (IC 95%: 0,754 a 0,325) con un índice Kappa de 0,25 ($p = 0,002$) para quintiles cruzados y de 0,41 para la estimación dicotómica del estilo de vida sedentario. Sólo un 2,5% de los participantes fueron mal clasificados más allá de 2 quintiles de los valores del acelerómetro.⁶²

1.3.4. Criterios de exclusión

Se excluyó a los participantes que referían HTA, enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes al inicio del seguimiento, así como a los que presentaban ingesta calórica extrema (consumo de energía total mayor de 4.200 kcal/d o menor de 800 kcal/d para hombres, o mayor de 3.800 kcal/d o menor de 500 kcal/d en mujeres) o falta de datos de covariables necesarias para el análisis.

2. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO DE HIPERTENSIÓN

En septiembre 2003, había 2,929 participantes en el estudio SUN viviendo en Pamplona y alrededores (código postal comenzando por 310). Entre ellos, 151 afirmaban ser hipertensos (5,2%). Guiados por resultados de otros estudios publicados, asumimos que un 80% de ellos serían verdaderos casos de HTA.⁷⁰⁻⁷² Para poder obtener un 8% de precisión en la estimación y esperando un 10% de no-respondedores, elegimos aleatoriamente una muestra de 107 individuos residentes en Pamplona, que habían respondido ser diagnosticados de hipertensión en el cuestionario basal o en el cuestionario de seguimiento a los 2 años, y que no habían participado en ninguno de los estudios de validación previamente realizados. Igualmente, asumiendo que un 90% de los que habían respondido no estar diagnosticados de HTA, eran verdaderos normotensos, un 8% de precisión en la estimación y un 10% de no-respondedores, elegimos aleatoriamente una muestra de 61 individuos, con los mismos criterios de inclusión/exclusión que los participantes que habían contestado estar diagnosticados de HTA.

A los individuos seleccionados se les envió una carta con los objetivos del estudio de validación, un impreso de consentimiento informado y un impreso con datos de contacto (e-mail, número de teléfono y horas a las que se le podía llamar), junto con un sobre con franqueo pagado. Cada tres meses, enviamos un recordatorio a los no respondedores. Finalmente, intentamos contactar a los no respondedores mediante teléfono o e-mail. Ciento cincuenta y dos (90,5% de respuesta) aceptaron participar en el estudio de validación, 97 (90,7%) entre los hipertensos y 55 (90,2%) entre los no hipertensos.

Después de que los participantes dieran su consentimiento informado, se organizó una cita con el voluntario en su casa, lugar de trabajo o en la Unidad de Chequeos de la

Clínica Universitaria, para la medición de la TA. Se realizó una entrevista estructurada, incluyendo dos mediciones de TA separadas por un cuestionario sobre medicación antihipertensiva y factores de estilo de vida relacionados con la HTA. Dos médicos llevaron a cabo el trabajo de campo entre septiembre 2003 y noviembre 2004. En el momento de la medición de la TA, ambos médicos desconocían el estatus, hipertensivo o no, de los participantes.

Durante los primeros minutos de la entrevista y con ambos, participante y médico, sentados, el investigador explicaba al participante los objetivos del estudio, el tipo de entrevista, la medición de la TA y la confidencialidad de la información. La primera medición de la TA era realizada entonces, usando un esfigomanómetro digital automático Omrom M4-I. Este aparato ha sido previamente validado.⁷³ Después de unos 5 minutos empleados en completar el resto del cuestionario y sin retirar el manguito de presión, se tomaba la segunda medición de TA. A los pacientes hipertensos tomando tratamiento antihipertensivo no se les pedía suspender el tratamiento antihipertensivo, ya que el uso del mismo se consideraba como confirmación de ser verdaderos hipertensos.

Un total de 127 participantes (83,6%) completaron el protocolo de validación. Los 25 restantes (7 autclasificados como normotensos y 18 como hipertensos) fueron perdidos, bien porque habían cambiado su datos de contacto y no pudieron ser localizados, rechazaron participar, no ofrecieron una cita con el investigador o porque habían cambiado el lugar de residencia y no podían realizar la comentada cita. La participación final entre hipertensos y normotensos fue del 78,3% y 73,8% respectivamente.

2.1. Definición del diagnóstico auto-referido de HTA y verdaderos hipertensos

Consideramos que un participante tenía un diagnóstico auto-referido de HTA cuando había contestado haber sido diagnosticado por un médico como hipertenso, bien en el cuestionario basal o en el cuestionario de seguimiento. En caso contrario, se le consideraba como no hipertenso. Consideramos como verdadero hipertenso a un participante cuando la media de las dos mediciones de TA era ≥ 140 mmHg para la TA sistólica y/o ≥ 90 mmHg para la TA diastólica,³ o cuando estaba usando medicación antihipertensiva o cuando presentaba un informe médico donde constaba haber sido diagnosticado de HTA.

2.2. Análisis estadístico

Calculamos la proporción de casos confirmados (valor predictivo positivo) de HTA como el número de participantes que habían respondido tener un diagnóstico de HTA y habían tenido HTA según nuestro *gold standard*, divididos entre todos aquellos que habían respondido ser hipertensos. Del mismo modo, calculamos la proporción de casos confirmados de no-hipertensos (valor predictivo negativo) como el número de participantes que habían respondido no tener un diagnóstico de HTA y no eran hipertensos según nuestro *gold standard*, divididos por el número total de individuos que habían respondido ser no hipertensos.

Estudiamos la relación entre el diagnóstico auto-referido de HTA y el diagnóstico directamente comprobado, usando el coeficiente de correlación intraclass con modelo de efectos aleatorios⁷⁴ y la curva de acuerdo de supervivencia propuesto por Luiz et al.⁷⁵ En la gráfica de acuerdo de supervivencia, la diferencia absoluta X_i entre la medición de TA era plasmada en el eje x, enfrentada a la proporción de pares de observaciones con una

diferencia absoluta igual o menor que X_i usando el método de Kaplan-Meier.⁷⁵ También empleamos la modificación propuesta por Llorca y Delgado para detectar sesgos en cualquiera de los métodos de medida empleados.⁷⁶ Según esta modificación, separamos aquellas observaciones con un diagnóstico auto-referido mayor que la TA medida, y aquellos con una TA medida mayor que la autorreferida. Comparamos entonces la diferencia absoluta entre los dos grupos usando la prueba de log-rank.

Para calcular la sensibilidad y especificidad del diagnóstico auto-referido de HTA, estimamos la distribución esperada de verdaderos y falsos positivos y negativos en la muestra poblacional, según los porcentajes obtenidos de casos confirmados. Calculamos entonces el coeficiente kappa y la verdadera prevalencia de HTA en esa población. El intervalo de confianza (IC) de la prevalencia de HTA fue calculado según el método propuesto por Cochran para muestras estratificadas.⁷⁷

3. INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN

El 31 de diciembre de 2005, 9.695 participantes habían contestado el cuestionario de seguimiento a 2 años y 5.150 el cuestionario de seguimiento a 4 años. El intervalo de edad era de 20 a 90 años, pero debido al reducido número de personas mayores de 65 años, en este análisis únicamente hemos incluido a los que tenían entre 25 y 65 años en el cuestionario basal.

Al final, se incluyó a 5.648 personas en el estudio. La edad media era de 33 años para las mujeres y 38 para los varones.

3.1. Análisis estadístico

Realizamos un cálculo de personas-tiempo de seguimiento para cada participante que comenzó en la fecha de recepción del cuestionario basal y finalizó en la fecha de recepción del último cuestionario de seguimiento o la fecha de diagnóstico de HTA. Las tasas de incidencia de HTA específicas por edad y sexo se calcularon dividiendo el número de nuevos casos de HTA por la suma de personas-tiempo de seguimiento en cada estrato definido por edad y sexo. Estas cifras se resumieron mediante el cálculo de la probabilidad acumulada de tener un diagnóstico de HTA a la edad de 65 años.⁷⁸

4. SEDENTARISMO E HIPERTENSIÓN

En noviembre de 2006, el estudio SUN incluía 16.769 participantes que habían respondido al cuestionario basal. Para nuestro análisis incluimos 11.837 individuos que habían respondido el cuestionario basal antes del 11 de noviembre de 2003 y que por tanto habían tenido la oportunidad de completar al menos el primer cuestionario de seguimiento. De estos, excluimos 1.823 casos prevalentes de HTA y 1.056 casos prevalentes de enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer. Además, excluimos 1.261 participantes con niveles de ingesta calóricos extremos (ver criterios de exclusión en metodología general). Finalmente excluimos 1.237 sujetos con falta de información en cualquiera de las covariables usadas en el análisis. Tras aplicar los criterios de exclusión mencionados, 7.784 participantes fueron considerados en el seguimiento. De estos, 6.742 (86,6%) respondieron, al menos, a uno de los cuestionarios de seguimientos entre 2002 y 2006.

4.1. Análisis estadístico

Realizamos un análisis multivariable mediante regresión de Cox, incluyendo 6.742 participantes del estudio SUN, 2.576 hombres y 4.166 mujeres, para evaluar la asociación entre sedentarismo categorizado en cuartiles e hipertensión incidente. Calculamos los hazard ratios (HR) de HTA y sus intervalos de confianza (IC) al 95% comparando cada categoría de sedentarismo con el grupo más bajo.

Evaluamos por separado la asociación de Sedentarismo Total, Interactivo, No-Interactivo, dormir (nocturno más siesta), total excluyendo dormir y finalmente horas de uso de TV, con el riesgo de desarrollar HTA.

Realizamos los análisis iniciales ajustando por edad y sexo, y para ajustar por posibles factores de confusión, realizamos nuevos análisis ajustando además por IMC, actividad física en el tiempo libre, historia familiar de hipertensión y consumo de alcohol, sodio, aceite de oliva, fruta y verdura (4 categorías de raciones/día) y lácteos desnatados. Al modelo conteniendo todas estas variables nos referiremos como el modelo multivariable de Cox. Calculamos también la tendencia lineal de los HR de categorías sucesivas introduciendo en el modelo las medianas de cada categoría de sedentarismo y considerando esa variable como continua.

Repetimos los análisis estratificando por sexo, edad, IMC y actividad física en el tiempo libre, medida como METs-horas/semana, para evaluar la posible modificación del efecto por estas variables. Introdujimos términos de producto en el modelo de regresión multivariable de Cox para evaluar la modificación del efecto (interacción) para cada una de estas variables.

Finalmente, para evaluar el efecto conjunto de la actividad física y el Sedentarismo Total sobre el riesgo de HTA, creamos una nueva variable combinando información de las dos variables, usando la mediana de cada variable como punto de corte. Obtuvimos

por tanto cuatro categorías combinando alta o baja actividad física con alto o bajo Sedentarismo Total. Los sujetos con alta actividad física y bajo sedentarismo fueron considerados como categoría de referencia.

Todos los valores p fueron a dos colas, y todos los enunciados sobre significación estadística hacen referencia al punto de corte convencional de 0,05.

5. CHOCOLATE

Incluimos en el análisis 5.880 participantes (edad media 35,8 años, 61,3% mujeres) de un total de 6.680 que habían contestado el primer cuestionario de seguimiento (88% de retención). Con un total de 13.526 personas-año de seguimiento, identificamos 180 casos incidentes de hipertensión.

La metodología estadística fue similar a la utilizada para analizar el efecto del sedentarismo.

Resultados

1. VALIDACIÓN

De los 107 voluntarios elegidos para el estudio de validación, 70 eran hombres y 57 mujeres. La edad media fue 53 años entre aquellos con diagnóstico auto-referido de HTA y 37 entre los que negaron dicho diagnóstico (rango 22-83 y 23-72 respectivamente). Un total de 60 (47,3%) tenían un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 25 kg/m². En la tabla 3 se muestran las características principales de los participantes en el estudio.

Tabla 3. Características de los participantes en el estudio de validación, según diagnóstico auto-referido de hipertensión.

	Diagnóstico auto-referido de HTA (n=79)	No Diagnóstico auto- referido de HTA (n=48)
Mujeres (%)	36,8	54,2
Edad		
≤40 a (%)	16,5	68,8
41-55 a (%)	30,4	22,9
>55 a (%)	53,2	8,2
Índice de Masa Corporal		
<25 kg/m ² (%)	40,5	72,9
≥25 kg/m ² (%)	59,5	27,1
Historia familiar de HTA (% positivo)	45,6	27,1

Confirmamos como verdaderos 65 (82,3%) de los 79 casos de HTA auto-referida (IC 95%: 72,8-92,8). De los 48 sujetos que informaron no tener un diagnóstico de HTA, 41 (85,4%) (IC 95%: 72,4-89,1) eran normotensos de acuerdo con nuestro *gold standard* (tabla 2). En este último grupo, la proporción de normotensos confirmados subió a 97,9% (IC 95% 88,7-100) cuando cambiamos el punto de corte para el diagnóstico de HTA a 160/95 mmHg en vez de 140/90 mmHg.

Ningún sujeto sin diagnóstico auto-referido de HTA tomaba medicación antihipertensiva en el momento de la entrevista mientras que solo un 46% de aquellos que ofrecieron un diagnóstico de HTA (36 de 79) estaban tomando medicación antihipertensiva. De los 43 restantes (sin medicación), 14 (33%) tenían los niveles tensionales por debajo de 140/90 mmHg.

La proporción de casos confirmados fue mayor entre los grupos donde se esperaba mayor prevalencia de HTA (hombres, de más edad, con mayor IMC y con historia familiar de HTA), mientras que la proporción de casos normotensos confirmados siguió un patrón inverso (tabla 4).

Teniendo en cuenta las características de nuestra población en estudio y asumiendo nuestra estimación de proporción de hipertensos confirmados, esperamos encontrar 124 verdaderos hipertensos (verdaderos positivos) entre los 151 individuos con diagnóstico auto-referido de HTA y 27 verdaderos normotensos (falsos positivos). Análogamente, el número de verdaderos normotensos en la población originaria sería de 2373 (de 2778 normotensos auto-referidos), con 405 hipertensos (falsos negativos). Según esto, los valores de sensibilidad, especificidad y coeficiente kappa serían de 0,23, 0,99 y 0,31 respectivamente.

Tabla 4. Estado hipertenso y validez del diagnóstico auto-referido según variables relevantes

	N (%)	% Confirmados HTA (IC 95%)§	Valor p*	% Confirmados no-HTA (IC 95%)†	Valor p*
Total	127 (100)	82,3 (72,8-92,8)		85,4 (72,4-89,1)	
Hombres	70 (55,1)	85,4 (72,8-92,8)	0,53	77,3 (56,6-89,9)	0,22
Mujeres	57 (44,9)	78,6 (60,5-89,8)		92,3 (75,9-97,9)	
Edad			0,27		0,73
≤40	46 (36,2)	69,2 (42,4-87,3)		87,9 (72,7-95,2)	
41-55	35 (27,6)	79,2 (59,5-90,8)		81,8 (52,3-94,9)	
>55	46 (36,2)	88,1 (75,0-94,8)		75,0 (30,1-95,4)	
IMC (kg/m ²)			0,84		0,37
<25	67 (52,7)	81,3 (64,7-91,1)		88,6 (74,0-95,5)	
≥25	60 (47,3)	83,0 (70,9-91,1)		76,9 (49,7-91,8)	
Historia familiar de HTA			0,01		0,004
No	78 (61,4%)	72,1 (57,3-83,3)		94,3 (81,4-98,4)	
Si	49 (38,6%)	94,4 (81,9-98,5)		61,5 (35,5-82,3)	
Graduado biomédico			0,72		0,32
No	101 (61,4%)	81,0 (69,6-88,8)		81,6 (66,6-90,8)	
Si	26 (38,6%)	87,5 (64,0-96,5)		100,0 (72,2-100,0)	

§ Verdaderos positivos (según ambos métodos) / positivos (según diagnóstico auto-referido)

† Verdaderos negativos (según ambos métodos) / negativos (según diagnóstico auto-referido)

* Chi cuadrado de Pearson

A pesar de la categorización empleada para recoger la información autorreferida sobre la TA, calculamos el coeficiente de correlación intraclassa y su IC al 95% para evaluar el acuerdo absoluto entre la TA autorreferida y directamente medida, como una variable

continua (Tabla 5). En general, la correlación entre la información autorreferida y directamente calculada, era baja, similar para la tensión sistólica y diastólica y mayor para hombres que para mujeres.

Tabla 5. Coeficiente de correlación intraclase (IC del 95%) entre TA autorreferida* y TA directamente medida§.

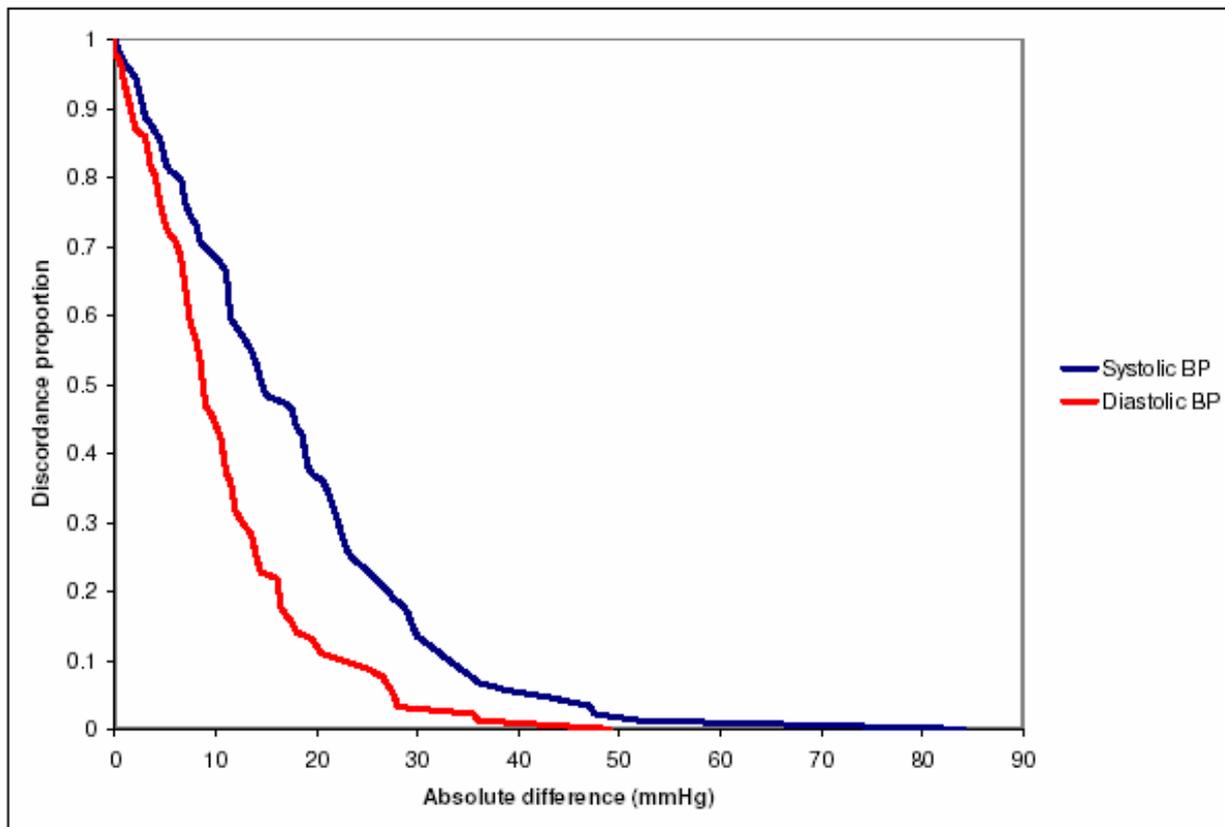
	TAS	TAD
Total	0,35 (0,09-0,55)	0,35 (0,16-0,51)
Hombres	0,36 (0,01-0,62)	0,45 (0,20-0,64)
Mujeres	0,30 (0,01-0,54)	0,24 (-0,07-0,51)
≤55 años	0,29 (0,02-0,52)	0,23 (-0,04-0,47)
>55 años	0,27 (-0,03-0,53)	0,41 (0,12-0,63)

* Se ofrecieron en el cuestionario 7 categorías de TAS (desde <100 a >150 mmHg) y 7 categorías de TAD (<60 a >130 mmHg). Asignamos a cada categoría el valor medio (95 a 155 mmHg para TAS y 55 a 135 mmHg para TAD) para calcular los coeficientes de correlación.

§ La media de 2 mediciones separadas 5 minutos.

Finalmente, usamos una curva de supervivencia para mostrar gráficamente el acuerdo entre la TA autorreferida y directamente medida (Figura 1). Siguiendo el modelo modificado por Llorca y Delgado para detectar sesgos, observamos que la TA sistólica medida tendía a ser más alta que la referida (prueba de log-rank, $p = 0,0005$). Sin embargo, este sesgo no se apreciaba en la TA diastólica (prueba de log-rank $p = 1,00$).

Figura 1. Curva de supervivencia, según modelo propuesto por Luiz.



2. INCIDENCIA DE HTA

De los 11.555 individuos que respondieron inicialmente el cuestionario excluimos a 3.538 participantes por presentar uno o más criterios de exclusión, con lo que quedaron 8.017 participantes para el análisis. De ellos, 6.776 respondieron el cuestionario de seguimiento a los 2 años y 3.659, el de seguimiento a los 4 años. La mediana de seguimiento fue de 30 meses. Esto representa un seguimiento de 20.031 personas-año, de las cuales 18.250 correspondían a participantes de 25-65 años. En la tabla 6 se muestran las características al inicio del seguimiento de los participantes que contestaron el cuestionario de seguimiento, según el sexo.

TABLA 6. Descripción de la cohorte (separadamente para varones y mujeres)*

	Mujeres	Varones
Número de participantes	4,164	2,631
Edad (años)	33,3 ± 9,4	38,2 ± 11,2
Índice de masa corporal	21,8 ± 2,8	25,0 ± 2,9
Actividad física (MET h/semana)	22,0 ± 23,4	30,3 ± 29,4
Ingesta de alcohol (g/día)	3,8 ± 5,8	9,7 ± 11,7
Ingesta de sodio (g/día)	3,5 ± 2,1	4,2 ± 2,6
Consumo de lácteos desnatados (g/día)	238,4 ± 253,7	149,7 ± 216,5
Consumo de verduras (g/día)	539,2 ± 313,3	454,6 ± 324,1
Consumo de fruta (g/día)	341,7 ± 291,9	284,3 ± 269,1

MET: equivalentes metabólicos.

* Los valores expresan la media ± desviación estándar.

Las mujeres de esta población eran más jóvenes, más delgadas, menos activas y referían seguir una dieta en general más saludable que los varones.

Se identificaron 91 nuevos casos de HTA entre las mujeres y 157 entre los varones. La tasa de incidencia cruda de HTA fue 8,2 (IC 95%: 6,7-10,1) por 1.000 personas-año de seguimiento en mujeres y 21,8 (IC 95%: 18,6-25,4) en varones.

Las tasas de incidencia específica por edad y sexo, con sus IC del 95%, se muestran en la tabla 7.

TABLA 7. Incidencia de hipertensión arterial en la cohorte SUN (1999-2004)

Grupos de edad (años)	Mujeres				Varones			
	Casos de HTA	Personas-año	Incidencia*	IC 95%	Casos de HTA	Personas-año	Incidencia*	IC 95%
25-34	28	6.044,8	4,6	3,1-6,6	24	2.769,9	8,7	5,7-12,7
35-44	29	3.182,8	9,1	6,2-12,9	54	2.393,7	22,6	17,9-28,1
45-54	17	1.439,2	11,8	7,1-18,5	49	1.490,0	32,9	24,6-43,1
55-64	17	390,5	43,5	26,3-68,1	30	539,4	55,6	38,3-78,3
Total	91	11.057,3	8,2	6,7-10,1	157	7.193,0	21,8	18,6-25,4

* casos por 1.000 personas-año

Las tasas de incidencia de HTA se incrementaban significativamente con la edad y eran mayores en los varones que en las mujeres en todos los grupos de edad ($p < 0,05$).

Bajo las asunciones habituales, incluida la ausencia de riesgos competitivos, la probabilidad acumulada de recibir un diagnóstico de HTA a la edad de 65 años en esta cohorte era del 50% en mujeres y del 70% en varones.

3. SEDENTARISMO

Durante el tiempo de seguimiento (mediana = 40,1 meses), observamos 291 casos incidentes de HTA. La distribución de posibles variables de confusión, se muestran distribuidas en cuartiles de Sedentarismo Total (Tabla 8). Ser varón, joven, sin participar en actividad física durante el tiempo libre, tener un diagnóstico de hipercolesterolemia y consumir menos frutas y verduras y más sodio y alcohol, se asociaba con mayores niveles de sedentarismo.

Encontramos una asociación directa entre cuartiles de Sedentarismo Total y el riesgo de desarrollar HTA (Tabla 9). El HR del análisis multivariable para el cuarto cuartil de sedentarismo (más alto) comparado con el primer cuartil (más bajo) fue de 1,48 (IC 95%: 1,01-2,18; p de tendencia 0,03). Dado que tomar el sol no siempre implica un comportamiento sedentario –por ejemplo, algunos participantes consideran tomar el sol como tiempo dedicado en verano a actividades a cielo abierto, como senderismo o deportes acuáticos- repetimos los análisis excluyendo esta variable. Los resultados fueron similares (no mostrados).

El Sedentarismo Interactivo (uso del ordenador más conducir) estaba también directamente asociado al riesgo de HTA (HR 1,49; IC 95%: 0,98-2,25; p de tendencia 0,08) comparando el cuarto con el primer cuartil (Tabla 9). No encontramos ninguna asociación significativa entre Sedentarismo No-Interactivo (ver TV y dormir), dormir (incluyendo siesta), ver TV y el riesgo de desarrollar HTA (Tabla 9).

Dado que el patrón de sueño y de horas de TV pudiera afectar a la práctica de actividades sedentarias Interactivas, incluimos ambos simultáneamente en el análisis, con resultados similares (no mostrados). También encontramos resultados similares tras retirar el IMC del modelo, ya que la obesidad podría ser un mecanismo intermedio en la asociación entre horas de sueño y la HTA (resultados no mostrados).

TABLA 8. Distribución de posibles variables de confusión según cuartiles de Sedentarismo

Total. *

	Cuartiles de Sedentarismo Total				p de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Participantes (n)	1685	1686	1686	1685	
Sexo (mujer) (%)	67,7	63,3	57,5	58,7	<0,01
Edad (años) [media]	39,1(11,3)	36,4(11,1)	35,2(10,5)	33,3(8,9)	<0,01
IMC (kg/m ²) [media]	23,0(3,1)	22,9(3,2)	23,0(3,1)	23,1(3,4)	0,16
Actividad física (METS-h/semana)					
[media]	23,8(20,8)	23,5(20,6)	23,3(19,3)	22,4(20)	0,04
Consumo de alcohol (g/d) [media]	5,2(8,1)	6(9,3)	6,6(9,2)	6,7(9,3)	<0,01
Historia familiar de HTA (%)	35	37	36	33	0,20
Consumo de sodio (g/d) [media]	3,2(2,1)	3,4(2,5)	3,5(2,1)	3,4(2,1)	<0,01
Diagnóstico auto-referido de					
hipercolesterolemia (%)	13	12	13	10	0,01
Fumadores actuales o pasados (%)	49,5	51,5	49,3	52,9	0,14
Consumo de frutas y verduras					
(tomas/día)	5,4	5,2	5,0	4,8	<0,01
Consumo de aceite de oliva (g/día)	19,7	20,6	20	20,1	0,80
Consumo de lácteos desnatados					
(g/day)	183	190	180	174	0,11

* Valores expresados como media (desviación estándar), si no se indica de otra manera

No existía modificación del efecto por edad, sexo, IMC ni actividad física en el tiempo libre. En la Figura 2 se muestra el riesgo de HTA según la variable conjunta de Sedentarismo Total y actividad física. La asociación entre sedentarismo y el riesgo de HTA era similar entre aquellos de alta y baja actividad física ($p=0,75$ para el término de interacción).

El análisis con quintiles en lugar de cuartiles de sedentarismo dio resultados similares. Lo mismo cuando excluimos individuos con respuesta parcial, incompleta, en el cuestionario de sedentarismo.

TABLA 9. HR (IC 95%) de diagnóstico auto-referido de HTA según cuartiles de Sedentarismo

	Cuartiles de Sedentarismo Total				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Sedentarismo Total (h/d) [rango]	<14,2	14,2-17,2	17,2-21	>21	
Casos incidentes	65	75	82	69	
N	1686	1686	1685	1685	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,30 (0,93-1,82)	1,49 (1,07-2,08)	1,54 (1,08-2,19)	0,01
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	1,15 (0,79-1,67)	1,28 (0,89-1,85)	1,48 (1,01-2,18)	0,03
	Cuartiles de Sedentarismo Interactivo				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Sedentarismo Interactivo # (h/d) [rango]	<0,7	0,7-2,1	2,1-4,6	>4,6	
Casos incidentes	52	75	91	73	
N	1656	1712	1691	1683	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,24 (0,87-1,77)	1,57 (1,11-2,23)	1,60 (1,10-2,32)	0,01
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	1,27 (0,85-0,88)	1,32 (0,88-1,96)	1,49 (0,98-2,25)	0,08
	Cuartiles de Sedentarismo No-Interactivo				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Sedentarismo No-Interactivo Ç (h/d) [rango]	<7,9	7,9-8,9	8,9-10	>10	
Casos incidentes	76	81	76	58	
N	1627	1750	1714	1651	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,21 (0,88-1,66)	1,20 (0,87-1,66)	1,04 (0,73-1,46)	0,78
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	1,15 (0,81-1,63)	1,13 (0,79-1,62)	0,93 (0,63-1,38)	0,78

TABLA 9 (Cont). HR (IC 95%) de diagnóstico auto-referido de HTA según cuartiles de Sedentarismo Total

	Cuartiles de Dormir (incluyendo siesta)				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Dormir (h/d) [rango]	<6,8	6,8-7,3	7,3-8	>8	
Casos incidentes	85	66	83	57	
N	1727	1627	2031	1357	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,04 (0,75-1,45)	1,05 (0,77-1,43)	0,95 (0,67-1,33)	0,93
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	1,08 (0,75-1,55)	1,19 (0,84-1,67)	0,95 (0,65-1,40)	0,82
	Cuartiles de Sedentarismo Total excluyendo dormir y siesta				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Sedentarismo total excluyendo dormir y siesta (h/d) [rango]	<6,6	6,6-9,6	9,6-13,4	>13,4	
Casos incidentes	65	69	85	72	
N	1685	1686	1686	1685	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,10 (0,78-1,55)	1,48 (1,07-2,06)	1,49 (1,05-2,11)	<0,01
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	0,89 (0,61-1,30)	1,23 (0,85-1,77)	1,35 (0,93-1,96)	0,04
	Cuartiles de uso de TV				P de tendencia
	C1 (mínimo)	C2	C3	C4 (máximo)	
Uso de TV (h/d) [rango]	<0,61	0,61-1,1	1,1-2,2	>2,2	
Casos incidentes	62	82	78	69	
N	1670	1701	1646	1725	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1	1,35 (0,97-1,87)	1,31 (0,94-1,83)	1,26 (0,90-1,79)	0,35
HR modelo multivariable (IC 95%)*	1	1,24 (0,86-1,80)	1,26 (0,87-1,83)	1,18 (0,80-1,73)	0,56

* Ajustado por sexo, edad, IMC, actividad física, historia familiar de HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y consumo de sodio, alcohol, lácteos desnatados, fruta, verdura y aceite de oliva.

Sedentarismo Interactivo = uso del ordenador y conducir

Ç Sedentarismo No-Interactivo = uso de TV y dormir

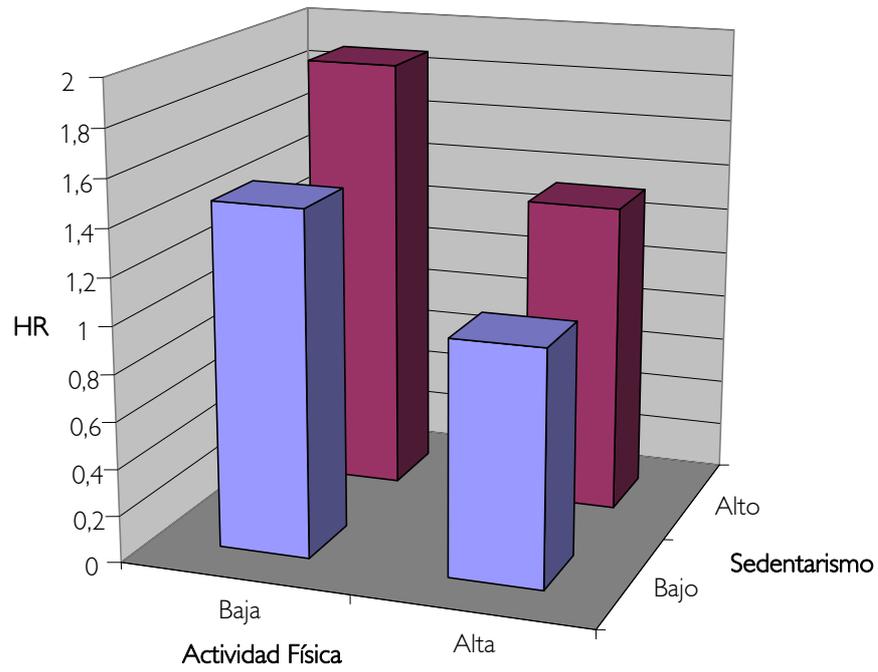


Figura 2. HR del modelo multivariable (IC 95%) de HTA según categorías de sedentarismo (bajo vs alto) y de actividad física (baja vs alta) usando la mediana como punto de corte (categoría de referencia alta actividad física y bajo sedentarismo).

4. CHOCOLATE

Para el análisis del consumo de chocolate incluimos 5880 participantes, con un total de 13,526 personas-año de seguimiento. Identificamos 180 nuevos casos incidentes de HTA. Según se muestra en la Tabla 10, el consumo de chocolate no estaba asociado con el riesgo de desarrollo de HTA. Los resultados no cambiaron al ajustar por factores de riesgo para la HTA.

Tabla 10. Hazard Ratio (HR) (IC 95%) de hipertensión por quintiles ascendentes de consumo de chocolate

Variable	Quintiles de consumo de chocolate					<i>P de tendencia</i>
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Consumo medio ajustado por energía (g/día)	0	2	4	6	18	
Casos incidentes de HTA	38	23	36	48	35	
Personas-año	2693,3	2719,9	2698,5	2700,3	2714,1	
HR ajustados por edad y sexo (IC 95%)	1 (ref.)	0,6 (0,4-1,0)	1,0 (0,6-1,5)	1,4 (0,9-2,2)	1,1 (0,7-1,7)	0,25
HR multivariable* (IC 95%)	1 (ref.)	0,6 (0,4-1,1)	0,9 (0,5-1,5)	1,4 (0,9-2,4)	1,1 (0,7-1,8)	0,25

*Modelo ajustado por edad (como variable continua), sexo, IMC (lineal y cuadrático), actividad física (4 categorías), consumo de alcohol (5 categorías), sodio (5 categorías), energía total (variable continua) y lácteos desnatados (quintiles), tabaquismo (nunca, exfumador y fumador actual) y hipercolesterolemia (si, no).

Discusión

El diagnóstico auto-referido de HTA entre los participantes del estudio SUN muestra una validez suficiente para ser empleado como medida de desenlace o resultado. Esto no queda tan claro para los niveles auto-referidos de TA en el cuestionario basal que presentan más limitaciones para ser utilizados como variable cuantitativa. Se estimó que la incidencia acumulada de HTA para individuos de 65 años era del 50% en mujeres y del 70% en varones, lo que pone de manifiesto la gran importancia de la HTA como problema prioritario de salud pública. Por otra parte, el sedentarismo interactivo, se asoció a mayor riesgo de HTA incidente, independientemente de la actividad física. En cambio, no hemos encontrado un efecto del consumo de chocolate sobre la HTA, ya que aunque parece existir un efecto protector de los flavonoles del cacao frente al desarrollo de HTA, dicho efecto no quedó reflejado en los hábitos reales de consumo de productos derivados del chocolate en la población que hemos estudiado.

1. VALIDACIÓN

Los resultados mostraron un aceptable grado de confirmación entre el diagnóstico auto-referido de HTA y el directamente medido, aunque la concordancia global no fue muy alta. Más específicamente y teniendo en cuenta las fracciones de muestreo, la sensibilidad y en índice kappa fueron también bajos, pero por otra parte, la especificidad fue excelente. Teniendo en cuenta que éste es un estudio de cohortes, la baja sensibilidad unida a alta especificidad no supone un problema especialmente grande, ya que con el tiempo de seguimiento los nuevos casos de HTA terminarán por salir a la luz.

Además, no hay que olvidar que todos los falsos negativos menos uno, desaparecerían al elevar el punto de corte para la HTA desde 140/90 mmHg a 160/95

mmHg y que ningún sujeto normotenso auto-referido tomaba medicación antihipertensiva.

Diversos estudios con distinta metodología han evaluado la validez del diagnóstico auto-referido de HTA. Por ejemplo, en la cohorte EPIC de Murcia, el coeficiente kappa entre el diagnóstico auto-referido y el diagnóstico a partir de informes médicos, fue de 0,58.⁷² Hay que tener en cuenta que ellos no midieron la TA directamente, como nosotros. En el South Carolina Cardiovascular Disease Prevention Project, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo fueron respectivamente 79, 91, 76 y 93 por ciento para mujeres de raza caucasiana y 62, 91, 75 y 85 por ciento para hombres de raza caucasiana, sin diferencias entre individuos con y sin sobrepeso.⁷⁹ En una muestra de sujetos finlandeses, el diagnóstico auto-referido de HTA fue confirmado revisando informes médicos, obteniendo resultados similares.⁷¹ En el National Health and Nutricional Examination Survey III, la sensibilidad para el diagnóstico auto-referido de HTA fue de 71% y la especificidad del 90%.⁸⁰ Otros estudios han encontrado resultados similares.⁸¹⁻⁸⁴ Finalmente, en el Nurses' Health Study y en el Health Professional Follow-up Study, con un diseño similar al SUN, la concordancia entre verdaderos hipertensos y el diagnóstico auto-referido de HTA, es comparable a los que encontramos en el SUN.^{70, 85}

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera, que el número de sujetos incluido en el estudio de validación era relativamente pequeño, lo que se tradujo en tener amplios intervalos de confianza en la estimación de los parámetros de validez, especialmente en el análisis por subgrupos. En segundo lugar, nuestro *gold standard* (dos mediciones aisladas de TA separadas unos 5 minutos) tiene un valor limitado. De hecho, para confirmar el diagnóstico de HTA se prefiere en la actualidad utilizar múltiples mediciones de TA separadas en el tiempo.^{3, 86}

Tercero, el diseño de nuestro estudio no permitía un cálculo directo de intervalos de confianza para la sensibilidad, especificidad y el índice kappa. Sin embargo, el alto nivel educativo de los participantes asegura su acceso al sistema sanitario y por tanto, al diagnóstico médico como base del auto-referido. Por último, el médico que realizó las mediciones de TA no tenía conocimiento de la respuesta que había dado el paciente en el cuestionario, haciendo ambas evaluaciones del diagnóstico completamente independientes, condición requerida para los estudios de validación.

Por último, un *gold standard* tan exigente como el nuestro en cuanto a la especificidad, va a provocar un buen número de falsos negativos en el diagnóstico auto-referido. Muchos de ellos podrían ser explicados por la denominada “hipertensión de bata blanca” que provocaría diagnósticos de hipertensión, según el *gold standard*, en sujetos que en realidad no son hipertensos. Lo opuesto también es posible, esto es, la existencia de falsos positivos en el diagnóstico auto-referido ya que la medición aislada de la TA de un paciente hipertenso, no siempre presenta un valor diagnóstico de hipertensión.

El acuerdo entre los valores observados y auto-referidos de TA sistólica y diastólica, expresado por el coeficiente de correlación intraclases y por la curva de supervivencia, no era alto. Sin embargo, los niveles de TA tienen una alta variabilidad intra-individual; y de hecho, es difícil hacer un seguimiento de la TA en una población (definiendo por “seguimiento”, la estabilidad de una variable determinada a lo largo del tiempo o la predictabilidad de valores posteriores a partir de medidas anteriores).⁸⁷ De hecho, las mediciones de TA sistólica tendían a ser mayores que las autorreferidas en nuestra población, probablemente por un aumento real en los niveles de TA en el tiempo y también por un posible efecto de bata blanca.⁸⁸

Finalmente, reconocemos que un grado de mala clasificación existirá habitualmente en un diagnóstico auto-referido. Pero por otra parte, el estudio de grandes

poblaciones sería muy difícil si sólo pudiéramos emplear mediciones convencionales, dada la gran cantidad de recursos necesarios para un diagnóstico ajustado de la TA. Hay que tener presente el equilibrio entre precisión y tamaño muestral.

2. INCIDENCIA DE HTA

En este estudio se proporcionan por vez primera tasas de incidencia de HTA por edad y sexo en una población española. Cabe destacar la elevada incidencia acumulada de tener un diagnóstico de HTA antes de los 65 años, especialmente entre los varones. Esta probabilidad acumulada es similar a las estimaciones de prevalencia de HTA en la población > 65 años en Europa.¹¹

En España, sólo el estudio DRECE II proporcionaba tasas de incidencia de HTA, pero los autores no comunicaban tasas específicas por edad y sexo.⁶ Otros estudios de cohortes en otras poblaciones han proporcionado tasas de incidencia por edad y sexo de HTA comparables a las nuestras.^{64, 85, 89}

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el diagnóstico de HTA se basa en información autorreferida. Hemos mostrado, sin embargo, en el apartado anterior la validez suficiente de este diagnóstico auto-referido. No obstante, es probable que la incidencia de HTA observada en esta población infravalore la verdadera incidencia, debido a la proporción relativamente alta de casos de HTA que permanecen sin diagnosticar en la población general (falsos negativos para el diagnóstico auto-referido). El elevado nivel educativo de los miembros de esta cohorte probablemente redujo el impacto de esta infravaloración. Otra posible limitación es que nuestros resultados no se pueden generalizar a la población española, debido a que nunca se ha pretendido elegir una muestra representativa en el estudio SUN. En efecto, los

participantes del estudio SUN son graduados universitarios y además de tener todos un nivel educativo alto, es posible que sigan un estilo de vida más saludable, lo cual supone que la incidencia de HTA que estamos observando sea menor que la de la población general española. Nuestro objetivo, sin embargo, no era proporcionar datos precisos sobre la incidencia de HTA en España, sino añadir información adicional a nuestro conocimiento de la epidemiología de la HTA más allá de la derivada de datos los de prevalencia.

3. SEDENTARISMO

En nuestro análisis sobre sedentarismo y riesgo de HTA hemos observado que un comportamiento sedentario con actividades sedentarias interactivas, parece ser un factor de riesgo para desarrollar HTA, independientemente de la actividad física en el tiempo libre y de otros factores. Por otra parte, las horas de TV y de dormir, no se asociaban significativamente con la HTA incidente.

Estudios epidemiológicos previos han evaluado la asociación entre sedentarismo y niveles de TA, con resultados inconsistentes. El estudio Natural History of Nicotin Dependence in Teens (NDIT) de la Universidad de McGill, hizo un seguimiento de 1.267 adolescentes canadienses durante 5 años.⁹⁰ Los resultados mostraron una asociación entre sedentarismo, medido como la suma de horas de uso de TV, juegos de ordenador y uso de Internet, y niveles más elevados de TAS (OR 1,17; IC 95%: 1,04 a 1,33). El análisis transversal de 15515 participantes de entre 45 y 74 años de edad del estudio EPIC-Norfolk encontró también una asociación significativa, con una diferencia de TAD en hombres y en mujeres de 3,6 y 2,7 mmHg entre 1 y 4º cuartiles de horas de TV

($p < 0,001$) y de TAS de 2,2 y 1,5 mmHg ($p < 0,001$). Cabe notar que no excluyeron individuos en tratamiento antihipertensivo.²⁴

Por otra parte, disponemos de resultados transversales del estudio CARDIA, donde el uso de la TV no se asociaba con la prevalencia de HTA entre 4.280 jóvenes de entre 23 y 35 años.⁹¹ Y otro análisis transversal de una cohorte de 6.241 adultos australianos mayores de 35 años, donde la prevalencia de HTA no se asociaba con ver más o menos de 14 horas de TV por semana, con una OR de 1,13 (IC 95%: 0,77 a 1,64) en hombres y de 1,16 (IC 95%: 0,89 a 1,73) en mujeres.⁹²

Varios mecanismos podrían explicar esta asociación. En primer lugar, el sedentarismo ha sido relacionado con el síndrome metabólico en general,^{23, 92} y no sólo con el riesgo de HTA, sugiriendo un posible mecanismo común, como por ejemplo ganancia de peso como consecuencia del sedentarismo. Diversos ensayos aleatorizados de intervención muestran que una reducción en el uso de la TV, videos y juegos de pantalla, puede ser un modo eficaz de controlar el aumento de peso y del perímetro de cintura que se puede producir en niños.⁹³ En nuestro estudio, sin embargo, la asociación permaneció incluso tras ajustar por el IMC en el momento de partida del seguimiento, lo que puede sugerir un mecanismo independiente. En segundo lugar, aquellos individuos que dedican más horas a comportamientos sedentarios, pueden reducir el tiempo empleado en actividad física, aumentando así el riesgo de desarrollar HTA.^{20, 21} Sin embargo, la asociación encontrada no cambió tras ajustar por actividad física.

Hemos observado una asociación entre Sedentarismo Interactivo (uso del ordenador más conducir) y mayor riesgo de HTA, pero no hubo asociación con el Sedentarismo No-Interactivo. Actividades como el uso de ordenador y conducir, además de ser sedentarias podrían producir estrés mental, y éste podría facilitar elevaciones de la TA, como algunos estudios han sugerido.⁹⁴⁻⁹⁷ La evidencia epidemiológica disponible

previamente a nuestro estudio, sin embargo, no apoya esta hipótesis. Resultados del estudio Whitehall II mostraron que las reacciones hipertensoras al estrés psicológico fueron un factor independiente, mínimamente predictor de los niveles de TA durante el seguimiento, sin llegar a tener un valor clínico real.^{98,99}

Los cambios en la sensibilidad del reflejo barocepor podrían explicar la asociación descrita. Las actividades que requieren una elaboración cognitiva (ejercicio mental aritmético, memoria y ejercicios de contar) se asocian con una reducción en la sensibilidad del sistema barocepor y por tanto con un aumento de los niveles de TA.¹⁰⁰⁻¹⁰²

También, cambios en el patrón respiratorio podrían modificar la sensibilidad del reflejo barocepor. La “respiración abdominal”, producida fundamentalmente por la acción del diafragma, ha sido propuesta como causante de una reducción de los niveles de TA.^{103,104} El estrés mental podría producir contracción de la musculatura abdominal y por tanto, respiración torácica, con movimientos respiratorios superficiales y con una mayor frecuencia respiratoria. A largo plazo, este estado podría alterar el balance simpático/parasimpático y finalmente elevar los niveles de TA. El mecanismo intermedio podría estar relacionado con la secreción de adrenalina por la glándula adrenal o incluso secreción de renina, también relacionada con el sistema regulador de la TA.¹⁰⁵

Aunque un estudio prospectivo previo encontró una asociación entre la exposición a la TV (mayor número de horas) y una mayor incidencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2,²² no encontramos una asociación similar en nuestro estudio respecto a la HTA incidente. El posible error en las mediciones de nuestro cuestionario, el uso de un cuestionario distinto o la heterogeneidad de las poblaciones en estudio, podrían explicar la inconsistencia. Sin embargo, ninguno de los estudios antes

mencionados que analizaron sedentarismo como horas de uso de TV y HTA como evento, encontraron una asociación significativa.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Primero, el evento es auto-referido. Sin embargo, hay evidencia abundante que indica que la información autorreferida sobre el diagnóstico de HTA es válida para estudios epidemiológicos,⁷² particularmente entre poblaciones altamente educadas.⁷⁰ Finalmente, considerar el diagnóstico médico de HTA como el evento, en vez de usar una medición aislada de la TA, reduce la posibilidad de encontrar falsos positivos. De hecho, en el estudio de validación ya mencionado, observamos unos valores predictivos positivos y negativos aceptables, superiores al 80%. A pesar de todo lo dicho, es muy probable que exista algún grado de sesgo de información por mala clasificación no diferencial.

Pero podría existir también un problema más importante si se diese una mala clasificación diferencial. En efecto, podría ocurrir que aquellos que practican más frecuentemente actividades sedentarias recibiesen una atención médica más cuidada, y entonces sería más fácil para ellos ser diagnosticados como hipertensos, en comparación con aquellos sujetos menos sedentarios. Este posible sesgo es preocupante pues daría lugar a una asociación como la encontrada, pero que sería ficticia. No obstante, no conocemos evidencias que demuestren que las personas con mayor sedentarismo (a igualdad de otros factores por los que hemos ajustado el análisis, como edad, sexo, etc.) tengan una atención médica más esmerada que quienes no son tan sedentarios.

En segundo lugar, la presencia de confusión residual o de factores de confusión no medidos podría explicar la asociación observada. Aquellos que emplean menos horas en actividades sedentarias pueden tener un estilo de vida más saludable en otros aspectos. Por ejemplo, Tsintsifa et al. encontraron que aquellos sujetos que dedican más horas al día a ver la TV, tienden a ingerir mayores cantidades de sodio y grasas que aquellos que

no ven la TV, o que viéndola, dedican tiempo al ejercicio físico.¹⁰⁶ Además, no solo la realización de ejercicio físico se asocia a una dieta más saludable, sino que la actitud del individuo hacia el ejercicio (no tener ninguna intención de hacerlo, planificar empezar en 6 meses y estar planificando empezar en los próximos 30 días) se relaciona con una dieta más saludable, indicando que el ejercicio físico es un comportamiento saludable que se asocia con muchos otros comportamientos también saludables.¹⁰⁷ Sin embargo, aunque no podemos descartar la existencia de factores de confusión no medidos en nuestro análisis, hemos ajustado por los factores de riesgo de hipertensión arterial conocidos más importantes, incluyendo actividad física, consumo de alcohol y otras variables de estilo de vida como tabaquismo, que podría servir como marcador de un estilo de vida más o menos saludable. Es difícil pensar en un factor desconocido que pueda ser el causante del aumento de riesgo observado entre aquellos que son más sedentarios. Aunque hemos validado la mayor parte de la información que se recoge en los cuestionarios,⁶⁰⁻⁶² la ingesta de sodio no es fácilmente medible mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos, y podría explicar parcialmente la asociación observada. Ciertamente, el ajuste por una variable imperfectamente medida podría causar cierta confusión residual. Aceptamos esta posibilidad, no obstante, la consideramos remota pues esta explicación alternativa requeriría que se hubiesen producido simultáneamente varios hechos: a) un consumo de sodio exageradamente más elevado entre quienes eran sedentarios en nuestra muestra; b) que además no se hubiese podido capturar la diferencia en el consumo de sodio entre sedentarios y no sedentarios mediante el cuestionario de frecuencia de consumo que hemos utilizado; c) y, en tercer lugar, que el consumo de sodio más elevado hubiese resultado una causa suficiente para desencadenar más casos de HTA entre los expuestos. Dentro de las limitaciones de la epidemiología observacional y teniendo en cuenta la plausibilidad biológica de la asociación sedentarismo-HTA, la

consistencia de nuestros hallazgos con estudios previos y la analogía con otras relaciones repetidamente comprobadas entre actividad física y componentes del síndrome metabólico, pensamos que la interpretación causal es la probable.

4. CONSUMO DE CHOCOLATE E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La falta de asociación entre el consumo de chocolate y el riesgo de HTA encontrada en nuestro estudio se podría explicar por varios motivos alternativos a la inexistencia de relación. Primero, por un error aleatorio en la medición del consumo de chocolate, resultando en una falta de capacidad para detectar una asociación realmente presente. En segundo lugar, por una mala clasificación del desenlace o por existencia de factores de confusión no medidos. Sin embargo, tanto el cuestionario dietético como el de hipertensión, han sido validados previamente y se consideraron en el análisis las principales variables candidatas a ser factores de confusión. Respecto al error aleatorio, nuestra muestra fue de suficiente tamaño como para considerarlo poco importante.

Por otra parte, deben considerarse razones basadas en la plausibilidad biológica. Los flavonoles encontrados en la semilla del cacao son lábiles. El manejo durante la cosecha y durante los métodos de procesamiento habitualmente empleados, con frecuencia reduce o elimina estos compuestos.¹⁰⁸ Nos parece más probable la explicación de que en la vida real la población general consume chocolates con escasa cantidad de cacao y menor todavía de flavonoles, mientras que los estudios de intervención antes descritos usan productos derivados del cacao con alto contenido de cacao y flavonoles. Además, aquellos individuos que consumen más chocolate, habitualmente no lo hacen aisladamente sino junto con el consumo entre comidas de otros productos de alto

contenido energético (“picoteo”), que pueden provocar obesidad, y a final, anular el efecto beneficioso del chocolate negro sobre la TA. De hecho, en nuestro estudio el consumo de chocolate estaba asociado al “picoteo” (variable dicotómica) con una $p < 0,001$ de la tendencia lineal entre la ingesta de chocolate y la existencia de ingesta entre comidas.

5. LIMITACIONES

El estudio SUN presenta varias limitaciones. Por un lado, el limitado número de eventos (en este caso HTA) puede reducir la potencia estadística disponible. Esta limitación derivada del tamaño muestral, puede explicar la ausencia de asociaciones (p.e. en el caso del chocolate) pero no afectaría a las asociaciones encontradas (p.e. sedentarismo). No obstante, la cohorte SUN es, después del estudio EPIC,⁷² la de mayor tamaño existente en nuestro país.

Pudiera existir también un error de medición. No hay que olvidar que la dieta y el sedentarismo son exposiciones difíciles de medir dada su gran variabilidad en cortos periodos de tiempo. Sin embargo, esa limitación no invalida totalmente su estimación. Una muestra de ello es que la mayoría de los estudios epidemiológicos de riesgo cardiovascular, utilizan cuestionarios parecidos al nuestro.¹⁰⁹

En la realización de las mediciones pudiéramos haber cometido también un sesgo de mala clasificación en la exposición. Sin embargo, dado el carácter prospectivo del estudio, cabría pensar que dicho sesgo sería no diferencial, y que por tanto atenuaría las asociaciones encontradas. Sería sin embargo una posible causa de falta de resultados significativos.

Como en todo aspecto del estilo de vida, algunos comportamientos se pueden asociar a un patrón de vida más saludable y con mejores cuidados médicos, lo que facilitaría un diagnóstico de HTA respecto a aquellos sujetos hipertensos que practican otro estilo de vida con menos cuidado por su salud y por tanto sin llegar a recibir un diagnóstico de una HTA que realmente padecerían sin ser conscientes de ello. Esto representaría un sesgo de información diferencial. Sin embargo, de existir éste, haría que los sujetos con estilo de vida más saludable (p.e. con menos sedentarismo) tuvieran mayor número de diagnósticos de HTA y, por lo tanto, este sesgo iría en la dirección contraria a nuestros resultados.

La mala clasificación del desenlace hipertensivo, podría ser también otro sesgo a tener en cuenta. Sin embargo, de nuevo éste sería un sesgo no diferencial y por tanto atenuaría las estimaciones, restando, en todo caso, potencia estadística al estudio.

Aunque en la cohorte SUN disponemos de una amplia información sobre los principales factores de riesgo para el desarrollo de HTA (IMC, actividad física, consumo de sodio, alcohol, etc...), cabe pensar en la existencia de confusión no controlada en el diseño o en el análisis. Por este motivo, se ha tomado la precaución de ajustar el análisis además por variables no directamente relacionadas con la TA pero que pueden indicar un estilo de vida más o menos saludable, como por ejemplo el tabaquismo, para así controlar posibles factores de confusión no medidos. Asumiendo, a pesar de todo, que este error pueda existir, es difícil atribuir la magnitud de las asociaciones observadas a la confusión residual derivada del mismo. Además, al haber restringido el análisis a graduados universitarios, se reduce mucho la confusión por nivel educativo y por características asociadas a esta variable.

Como en todo estudio prospectivo, en el SUN se producen pérdidas en el seguimiento que pueden provocar un sesgo de información. Al haber conseguido en

nuestro estudio una retención del 90% y al no existir grandes diferencias entre los individuos retenidos y los perdidos en el seguimiento, pensamos que la repercusión práctica de este sesgo es reducida. Analizando las características de los perdidos al seguimiento, encontramos que tienden a ser más jóvenes y fumadores.⁴⁹ Esto concuerda con lo encontrado en otras cohortes españolas y extranjeras.^{110, 111} En éstas, además un alto nivel educativo se asociaba a una mayor permanencia. El hecho de que nuestros participantes sean graduados universitarios muy probablemente sea el factor fundamental que nos ha permitido obtener una retención tan alta.

Cabría pensar con razón que el estudio SUN no es representativo de la población general española. Así es sin ninguna duda. Sin embargo, no por esto debería concluirse que los resultados obtenidos en el SUN no son extrapolables o generalizables a toda la población. Si nuestro objetivo fuese realizar un estudio meramente descriptivo, esto sería verdad. Sin embargo, para estudiar el efecto de un patrón de vida sobre la HTA es preferible usar un grupo poblacional homogéneo, reducir al máximo la confusión.¹¹²⁻¹¹⁴ Y no hay razón para pensar que el efecto del chocolate o del sedentarismo se aplique sólo a individuos con alto nivel educativo, sino más bien todo lo contrario, que la evidencia que se obtenga de este estudio pueda aplicarse a otros grupos poblacionales. Ésta ha sido la aproximación que se ha seguido para la mayor parte de los hallazgos más importantes de la epidemiología y que han tenido más repercusión en salud pública, como han sido los estudios de los médicos británicos,¹¹⁵ la cohorte de Framingham,¹¹⁶ el estudio de las enfermeras¹¹⁷ o la cohorte de Adventistas de California.¹¹⁸ Ninguna de ellas es representativa de la población en el sentido estadístico del término. Lo decisivo es la capacidad de extrapolación o generalización basada en conocimientos científicos que puedan hacer que una determinada relación entre exposición y efecto se modifique o no por características de la muestra estudiada. No hay motivos para pensar que en el caso

del estudio SUN no se puedan aplicar los principios que han regido la generalización científica de otras cohortes no representativas.

6. FORTALEZAS

El diseño prospectivo permite evaluar la exposición antes que el desenlace, lo que aporta más fuerza a la posible relación casual de las asociaciones estudiadas. Se ha demostrado que aquellos individuos diagnosticados de hipertensión tienden a cambiar su estilo de vida, tanto en lo relativo a la dieta como al ejercicio físico y sedentarismo.¹¹⁹

El alto nivel educativo de los participantes aumenta su validez interna, disminuyendo la confusión asociada al estatus socioeconómico, además de aumentar la calidad de la información autorreferida, tanto en la exposición, como en las covariables y en el desenlace.

Una retención del 90% también supone también una notable fortaleza del estudio SUN.

7. RECOMENDACIONES DE SALUD PÚBLICA

Parece existir una reducción del riesgo de HTA en los estudios experimentales empleando cacao. Dicho efecto no se extiende al consumo de chocolate en nuestra cohorte. Hay que ser cautos a la hora de lanzar un mensaje a la población sobre los posibles efectos positivos del chocolate, hasta que no se compruebe dicho efecto en otros estudios observacionales de gran tamaño y a largo plazo, en una población que vive libremente y elige su propia dieta.

Aunque parece existir una relación entre el sedentarismo interactivo y la incidencia de hipertensión, es necesario realizar ulteriores estudios para confirmar estos

hallazgos y para clarificar sus mecanismos. De confirmarse, podría abrir un nuevo frente en la lucha contra los factores de riesgo de la hipertensión. No obstante, dados los efectos adversos del sedentarismo y los beneficios globales sobre la salud de un estilo de vida físicamente activo, nuestros hallazgos suponen un motivo más para la promoción de la actividad física y para combatir el sedentarismo.

Conclusiones

1. El diagnóstico auto-referido de hipertensión arterial por los participantes del estudio SUN mostró una validez suficiente para ser empleado como variable de resultado en los análisis prospectivos de los determinantes de hipertensión en esta cohorte.
2. Sin embargo, nuestros resultados sugieren una validez inferior para el uso de los niveles tensionales auto-referidos en el cuestionario basal del proyecto SUN como variable de resultado referida a los niveles de tensión arterial habitual.
3. La incidencia de hipertensión arterial aumentó progresivamente con cada estrato de edad. Se estimó que la probabilidad acumulada de recibir un diagnóstico médico de hipertensión arterial a los 65 años fue del 50% en mujeres y del 70% en varones.
4. Los comportamientos sedentarios interactivos, y por tanto con una mayor carga de estrés, se asocian a una mayor incidencia de hipertensión arterial, independientemente de la actividad física y de otros factores de riesgo de hipertensión arterial.
5. No hemos encontrado asociación alguna entre la ingesta de chocolate y la incidencia de hipertensión arterial en la cohorte SUN.

Referencias

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
4. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
5. Banegas J. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp* 2002;202:12-5.
6. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I. Diet and cardiovascular risk in Spain (DRECE II). Description of the evolution of a cardiovascular profile. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-9.
7. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covas M, Aubo C, Elosua R. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707-15.
8. Sans S, Paluzie G, Balana L, Puig T, Balaguer-Vintro I. [Trends in prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension between 1986 and 1996: the MONICA-Catalonia study]. *Med Clin (Barc)* 2001;117:246-53.
9. Dalfo Baque A, Escriba Jordana JM, Benitez Camps M, Vila Coll MA, Senar Abellan E, Tovillas Moran FJ, Miracle Fandos M, Ventureira Rodriguez S. [Diagnosis and monitoring of hypertension in Catalonia. The DISEHTAC study]. *Aten Primaria* 2001;28:305-10.
10. Roca-Cusachs A MJ, Aranda P, Gil V, Guayta R, Abellán, J ea, . La observancia terapéutica en el paciente hipertenso. Madrid: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 1996.

11. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
12. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
13. The World Health Report 2002: Risks to Health 2002. WHO. 2003.
14. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.
15. Kaplan N. Primary hypertension: pathogenesis. Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002:56-135.
16. Yagil Y, Yagil C. The search for the genetic basis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:141-7.
17. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A, Garside DB, Dyer AR, Van Horn L, Liao Y, Fries JF, Greenland P. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006;295:190-8.
18. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987;16:235-51.
19. Winnicki M, Bonso E, Dorigatti F, Longo D, Zaetta V, Mattarei M, D'Este D, Laurini G, Pessina AC, Palatini P. Effect of body weight loss on blood pressure after 6 years of follow-up in stage 1 hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:1103-9.
20. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.
21. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.

22. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
23. Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res* 2005;13:936-44.
24. Jakes RW, Day NE, Khaw KT, Luben R, Oakes S, Welch A, Bingham S, Wareham NJ. Television viewing and low participation in vigorous recreation are independently associated with obesity and markers of cardiovascular disease risk: EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1089-96.
25. Landsbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, Warren K, Schwartz JE. Life-course exposure to job strain and ambulatory blood pressure in men. *Am J Epidemiol* 2003;157:998-1006.
26. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
27. Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids* 2004;39:1233-8.
28. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res* 2006;37:778-86.
29. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:972-9.
30. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, Desideri G, Blumberg JB, Ferri C. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005;46:398-405.
31. Chocolate. Encyclopaedia Britannica on line. 2006.
32. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003;290:1029-30.

33. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens* 2003;21:2281-6.
34. Fraga CG. Cocoa, diabetes, and hypertension: should we eat more chocolate? *Am J Clin Nutr* 2005;81:541-2.
35. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81:611-4.
36. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J Nutr* 2004;134:923-6.
37. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 2006;166:411-7.
38. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure. *Arch Intern Med* 2007;167:626-34.
39. Fraga CG, Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Carrasquedo F, Lotito SB, Lazarus S, Schmitz HH, Keen CL. Regular consumption of a flavanol-rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. *Clin Dev Immunol* 2005;12:11-7.
40. Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003;424:1013.
41. Diebolt M, Bucher B, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension* 2001;38:159-65.
42. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003;290:1030-1.
43. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, Paul SM, Blumberg J, Mietus-Snyder ML. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004;23:197-204.
44. Karim M, McCormick K, Kappagoda CT. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. *J Nutr* 2000;130(8S Suppl):2105S-2108S.

45. Freedman JE, Parker C, 3rd, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrafi MD, Folts JD. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001;103:2792-8.
46. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol* 2004;286:H1597-602.
47. Mackenzie GG, Carrasquedo F, Delfino JM, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI. Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF-kappaB activation at multiple steps in Jurkat T cells. *Faseb J* 2004;18:167-9.
48. Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Keen CL, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by flavan-3-ols and procyanidins. *FEBS letters* 2003;555:597-600.
49. Alonso A, Segui-Gomez M, de Irala J, Sanchez-Villegas A, Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA. Predictors of follow-up and assessment of selection bias from dropouts using inverse probability weighting in a cohort of university graduates. *Eur J Epidemiol* 2006;21:351-8.
50. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc* 2003;103:215-23.
51. Storm H, Thomsen C, Pedersen E, Rasmussen O, Christiansen C, Hermansen K. Comparison of a carbohydrate-rich diet and diets rich in stearic or palmitic acid in NIDDM patients. Effects on lipids, glycemic control, and diurnal blood pressure. *Diabetes Care* 1997;20:1807-13.
52. Zock PL, Blijlevens RA, de Vries JH, Katan MB. Effects of stearic acid and trans fatty acids versus linoleic acid on blood pressure in normotensive women and men. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:437-44.
53. Maff. Survey of caffeine and other methylxanthines in energy drinks and other caffeine-containing products (updated). *Food Surveillance Information Sheet* 144. 1998.
54. Kelly CJ. Effects of theobromine should be considered in future studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82:486-7; author reply 487-8.
55. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr* 1987;45:469-75.
56. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:235-8.

57. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, Mattfeldt-Beman MK, Kumanyika S, Evans M, Danielson E, Dalcin A, Batey DM, Belden LK, et al. Trials of Hypertension Prevention, phase II. Structure and content of the weight loss and dietary sodium reduction interventions. Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol* 1995;5:156-64.
58. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003;24:107-36.
59. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, Schmitz HH, German JB, Keen CL. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001;73:36-40.
60. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-9.
61. Bes-Rastrollo M. Validation of self-reported weight and body mass index in the participants of a cohort of university graduates. *Rev Esp Obes* 2006;3:183-9.
62. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 2005;8:920-7.
63. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vázquez Z, Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: The 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1417-22.
64. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996;27:1065-72.
65. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1571-9.
66. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hipertensión. *J Hypertens* 2003;21:1011-33

67. Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
68. Willett WC. Implications of total energy intake for epidemiologic studies of breast and large-bowel cancer. *Am J Clin Nutr* 1987;45(1 Suppl):354-60.
69. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
70. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol* 1986;123:894-900.
71. Haapanen N, Miilunpalo S, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women. *Am J Epidemiol* 1997;145:762-9.
72. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. EPIC Group of Spain. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:221-6.
73. Artigao M, Llavador J, Rubio M, Torres C, Lopez J, Sanchis C, Vidal A, Puras A. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the British Hypertension Society protocol: The Omrom M4 and MX2. *Am J Hypertens* 1998;16:S276.
74. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420-8.
75. Luiz RR, Leal Costa AJ, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* 2003;56:963-7.
76. Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Survival techniques were used to assess agreement of a quantitative variable. *J Clin Epidemiol* 2005;58:314-5.
77. Cochran WG. Stratified random sampling. *Sampling Techniques* 1977:89-114.

78. Rothman KJ, Greenland S. Measures of disease frequency. In: Rothman KK, Greenland S, eds. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1998:29-46.
79. Giles WH, Croft JB, Keenan NL, Lane MJ, Wheeler FC. The validity of self-reported hypertension and correlates of hypertension awareness among blacks and whites within the stroke belt. *Am J Prev Med* 1995;11:163-9.
80. Vargas CM, Burt VL, Gillum RF, Pamuk ER. Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991. *Prev Med* 1997;26:678-85.
81. Bergmann MM, Jacobs EJ, Hoffmann K, Boeing H. Agreement of self-reported medical history: comparison of an in-person interview with a self-administered questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2004;19:411-6.
82. Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE. Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health* 1989;79:1554-6.
83. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LTJ. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiol* 1994;139:813-8.
84. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med* 2000;18:215-8.
85. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Sacks FM, Stampfer MJ. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-84.
86. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
87. Wilsgaard T, Jacobsen BK, Schirmer H, Thune I, Lochen ML, Njolstad I, Arnesen E. Tracking of cardiovascular risk factors. The Tromso Study, 1979-1995. *Am J Epidemiol* 2001;154:418-26.
88. Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL. White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992;5:64-70.

89. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988;78:676-9.
90. Dasgupta K, O'Loughlin J, Chen S, Karp I, Paradis G, Tremblay J, Hamet P, Pilote L. Emergence of sex differences in prevalence of high systolic blood pressure: analysis of a longitudinal adolescent cohort. *Circulation* 2006;114:2663-70.
91. Sidney S, Sternfeld B, Haskell WL, Jacobs DR, Jr., Chesney MA, Hulley SB. Television viewing and cardiovascular risk factors in young adults: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 1996;6:154-9.
92. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Dwyer T, Jolley D, Shaw JE. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia* 2005;48:2254-61.
93. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1561-7.
94. Cobb S, Rose RM. Hypertension, peptic ulcer, and diabetes in air traffic controllers. *JAMA* 1973;224:489-92.
95. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, Cobb JL, D'Agostino RB. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? *JAMA* 1993;270:2439-43.
96. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, Karasek RA, Schlusser Y, Devereux RB, Ganau A, Alderman M, Warren K, Pickering TG. The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA* 1990;263:1929-35.
97. Schwartz GL, Turner ST, Sing CF. Association of genetic variation with interindividual variation in ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1996;14:251-8.
98. Carroll D, Smith GD, Sheffield D, Shipley MJ, Marmot MG. Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure: data from the Whitehall II Study. *Br Med J* 1995;310:771-6.
99. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;63:737-43.

100. Reyes del Paso GA, Gonzalez I, Hernandez JA. Baroreceptor sensitivity and effectiveness varies differentially as a function of cognitive-attentional demands. *Biol Psychol* 2004;67:385-95.
101. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987;10:538-43.
102. Steptoe A, Sawada Y. Assessment of baroreceptor reflex function during mental stress and relaxation. *Psychophysiology* 1989;26:140-7.
103. Meles E, Giannattasio C, Failla M, Gentile G, Capra A, Mancina G. Nonpharmacologic treatment of hypertension by respiratory exercise in the home setting. *Am J Hypertens* 2004;17:370-4.
104. Reyes Del Paso GA, Cea JI, Gonzalez-Pinto A, Cabo OM, Caso R, Brazal J, Martinez B, Hernandez JA, Gonzalez MI. Short-Term Effects of a Brief Respiratory Training on Baroreceptor Cardiac Reflex Function in Normotensive and Mild Hypertensive Subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006.
105. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:265-73.
106. Tsintsifa E, Faxantidis P, Tsiligkiroglou-Fachantidou A, Deligiannis A. Interactions among habitual physical activity, eating patterns, and diet composition. *Angiology* 2006;57:205-9.
107. Blakely F, Dunnagan T, Haynes G, Moore S, Pelican S. Moderate physical activity and its relationship to select measures of a healthy diet. *J Rural Health* 2004;20:160-5.
108. Hammerstone JF, Lazarus SA, Schmitz HH. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. *J Nutr* 2000;130(8S Suppl):2086S-2092S.
109. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 1998.
110. Matthews FE, Chatfield M, Freeman C, McCracken C, Brayne C. Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. *BMC Public Health* 2004;4:12.
111. Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Schiffer L, Dyer AR, Daviglus ML. Response rates to a questionnaire 26 years after baseline examination with minimal interim participant contact and baseline differences between respondents and nonrespondents. *Am J Epidemiol* 2004;159:94-101.

-
112. De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología aplicada. 1ª ed. Madrid: Ariel. 2004.
 113. Rothman KJ. Biases in study design. In: Rothman KJ, ed. *Epidemiology: An Introduction*. New York: Oxford University Press 2002:94-112.
 114. Rothman KG. Accuracy considerations in study design. In: Rothman KJ, Greenland S. eds. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1988:135-45.
 115. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 2004;328:1519.
 116. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-81.
 117. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:1174-80.
 118. Beeson WL, Mills PK, Phillips RL, Andress M, Fraser GE. Chronic disease among Seventh-day Adventists, a low-risk group. Rationale, methodology, and description of the population. *Cancer* 1989;64:570-81.
 119. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Is there a different dietetic pattern depending on self-knowledge of high blood pressure?. *Eur J Epidemiol* 2000;16:963-71.

Publicaciones

Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain.

Álvaro Alonso, **Juan José Beunza**, Miguel Delgado-Rodríguez, Miguel Ángel Martínez-González.

BMC Public Health 2005;5:94.

Incidence of Hypertension in a Cohort of Spanish University Graduates: The SUN Study.

Juan José Beunza, Miguel Ángel Martínez-González, Manuel Serrano-Martínez, Álvaro Alonso.

Revista Española de Cardiología 2006;59:1331-1334.

Sedentary behaviours and the risk of incident hypertension: the SUN cohort.

Juan José Beunza, Miguel Ángel Martínez-González, Shah Ebrahim, Maira Bes-Rastrollo, Jorge Núñez, José Alfredo Martínez, Álvaro Alonso.

Aceptado en el American Journal of Hypertension en junio 2007.

Chocolate consumption and incidence of hypertension.

Álvaro Alonso, Carmen de la Fuente, **Juan José Beunza**, Almudena Sánchez-Villegas, Miguel Ángel Martínez-González.

Hypertension, 2005;46:p.e21-2.

Does chocolate consumption reduce blood pressure levels? A review of the published evidence.

Juan José Beunza, Raquel Rodil, Álvaro Alonso.

Enviado a Agro Food Industry Hi-tech el 6 de marzo de 2007.

Questionarios

