

# Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda

## Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica

Dres. Yanina Zócalo <sup>1</sup>, Daniel Bia <sup>2</sup>, Ignacio Farro <sup>3</sup>, Juan Torrado <sup>3</sup>,  
Federico Farro <sup>3</sup>, Ricardo Luis Armentano <sup>4</sup>, Ricardo Lluberas <sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción:** se presenta un trabajo de revisión sobre las diferencias entre la presión aórtica central (PAC) y la presión arterial periférica (PAP), y sobre la importancia biomédica de la PAC. Adicionalmente, se presenta un trabajo de investigación original que permitió determinar curvas por edad para la PAC de una población uruguaya y determinar los porcentajes de individuos (discriminando por edad, sexo y nivel de PAP) que presentan niveles de PAC hipertensivos.

**Material y método:** en 785 uruguayos (edad: 6-79 años), sin enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia renal, y sin empleo de fármacos vasoactivos, se midió la PAC y parámetros de reflexión de onda (índice de aumento, presión de aumento aórtica) mediante tonometría de aplanamiento radial y aplicación de una función transferencia generalizada. Resultados: se obtuvieron las tendencias por edad esperables de encontrar para los parámetros de PAC y reflexiones de onda. El 3% y 24% de personas con PAP normal/normal alta, respectivamente, presentaron PAC sistólica mayor del valor deseado. El 32% de personas con PAP clasificable como HTA 1 no presentarían PAC hipertensiva. El 11%-17% de las personas con niveles de PAP óptimos presentaron presión de pulso (PP) aórticas hipertensivas. El 22% y 35% de las personas con PAP normal/normal alta, respectivamente, presentaron PP aórtica hipertensivas. El 43% de personas con niveles de PAP clasificable como HTA 1 no presentaron PP aórtica hipertensiva.

**Conclusión:** medir la PAC contribuiría en la evaluación y clasificación de estados hipertensivos, la valoración de la respuesta al tratamiento y en la determinación del riesgo vascular del paciente.

**Palabras clave:** ARTERIAS, HIPERTENSIÓN, ESTUDIOS NO INVASIVOS, PRESIÓN AÓRTICA CENTRAL, PRESIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA, REFLEXIONES DE ONDA

1. Médico. Prof. Adjunto, Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Directora Clínica, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE). Investigador (Nivel 1), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 3), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2. Doctor en Ciencias Biológicas. Prof. Adjunto Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director/Coordinador General, CUiiDARTE. Investigador (Nivel 1), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 4), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

3. Médico, Grupo Hemodinámica Cardiovascular, CUiiDARTE.

4. Ingeniero en Electrónica. Doctor en Biomecánica. Prof. Agregado Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director, CUiiDARTE. Investigador (Nivel 2), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 5), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

5. Médico, Prof. Director Depto. Cardiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director, CUiiDARTE.

Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE; [www.cuiidar-te.fmed.edu.uy](http://www.cuiidar-te.fmed.edu.uy)), Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Yanina Zócalo. Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. General Flores 2125, CP: 11800. Correo electrónico: [yana@fmed.edu.uy](mailto:yana@fmed.edu.uy)

Financiamiento: Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII, Proyecto PR-SCT-008-020, FCE-2007-638).

## Introducción

Clásicamente ha sido descrito en los libros de fisiología y/o biofísica circulatoria que la presión arterial periférica (PAP) difiere de la presión aórtica central (PAC), principalmente en edades jóvenes y en posición decúbiteo, por un incremento hacia la periferia de la presión máxima o sistólica (PAS) (figura 1)<sup>(1)</sup>. Este aumento fisiológico de la presión de pulso (PP) hacia la periferia ha sido denominado amplificación del pulso, y es principalmente determinado por cambios en los niveles de rigidez e impedancia entre arterias centrales y periféricas y por la existencia de reflexiones de onda que contribuyen a formar la onda de presión de diferente manera en arterias centrales y periféricas (figuras 1 y 2). Adicionalmente, con el envejecimiento, y en numerosas alteraciones arteriales, la rigidez arterial aumenta y/o los sitios de reflexión de onda aumentan, provocando una reducción del tiempo de tránsito (de propagación o viaje) de las ondas incidentes (desde corazón hacia periferia) y reflejadas (desde periferia hacia corazón), lo que provoca cambios importantes en la onda de presión (por ejemplo, aumento de PP y PAS) (figura 2)<sup>(1)</sup>. Consecuentemente, las diferencias entre PAC y PAP, lejos de ser estables en un individuo dado, varían durante el envejecimiento y/o durante estados patológicos.

A pesar de que estos fenómenos son largamente conocidos, en el diagnóstico y/o tratamiento clínico de la hipertensión arterial (HTA) han sido largamente ignorados, y la presión arterial braquial o periférica ha sido utilizada como método para evaluar la carga ventricular y/o la PAC. Recientemente el estudio Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) ha permitido recordar a los médicos clínicos la importancia clínica/terapéutica de estos conceptos fisiológicos y ha puesto sobre la mesa la potencial necesidad de comenzar a evaluar de manera no invasiva la PAC en la práctica clínica<sup>(2)</sup> y/o, al menos, la importancia de tener en cuenta las importantes diferencias entre PAC y PAP. En concreto, este estudio y otros evidenciaron diferencias significativas en los efectos que sobre la PAC (PAS y PP aórtica o central) tuvieron diferentes regímenes antihipertensivos aun a pesar de que los efectos de estos tratamientos sobre la reducción de la PAP (humeral) fue similar. Sumado a esto, diferentes trabajos han demostrado la importancia de evaluar la PAC a la hora de diagnosticar HTA, al evaluar el tratamiento antihipertensivo, y/o a la hora de obtener información pronóstica de pacientes hipertensos (dada la potencial superioridad de la PAC, comparada con la PAP, para este fin). Adicionalmente, ha sido demostrado en artículos ori-

ginales y/o recientes metaanálisis, que la PAC es predictora de eventos cardiovasculares, de daño de órgano blanco y de mortalidad de causa cardiovascular y no-cardiovascular<sup>(3-5)</sup>. Comparada con la PAS y PP periférica, la PP aórtica parecería ser un mejor predictor de presencia y grado de aterosclerosis coronaria<sup>(6,7)</sup>, y de reestenosis postintervención coronaria<sup>(8)</sup>. Más aún, una reducción en la PAC se encuentra asociada con reducción en la hipertrofia cardíaca, reducción en el espesor intima-media, y reducción de eventos cardíacos adversos<sup>(2,9,10)</sup>. A manera de ejemplo, una reducción de 10 mmHg en la PP aórtica se ha asociado con una reducción de un 13%–15% en eventos cardiovasculares y todas las causas de mortalidad<sup>(11,12)</sup>.

Recientemente se ha suscitado un gran interés en el análisis de la onda del pulso periférico y/o aórtico, en un esfuerzo en ir más allá de la medida convencional de la PAP<sup>(1)</sup>. Al respecto, actualmente se cuenta con varios métodos no invasivos que permiten estimar, mediante algoritmos validados, la onda de PAC y obtener índices de reflexión de ondas. Sin embargo, el registro de la PAC es limitado en la práctica clínica. Más aun, en ocasiones se desconocen las diferencias entre arterias centrales y periféricas y se continúan realizando inferencias de las condiciones hemodinámicas centrales a partir de registros de PAP. Con el convencimiento de que los médicos y restantes profesionales de la salud, deben familiarizarse con términos como PAC, reflexiones de onda o rigidez arterial, teniendo en cuenta que su utilización clínica se encuentra aumentando, es que se realiza el siguiente trabajo original que persigue los siguientes objetivos:

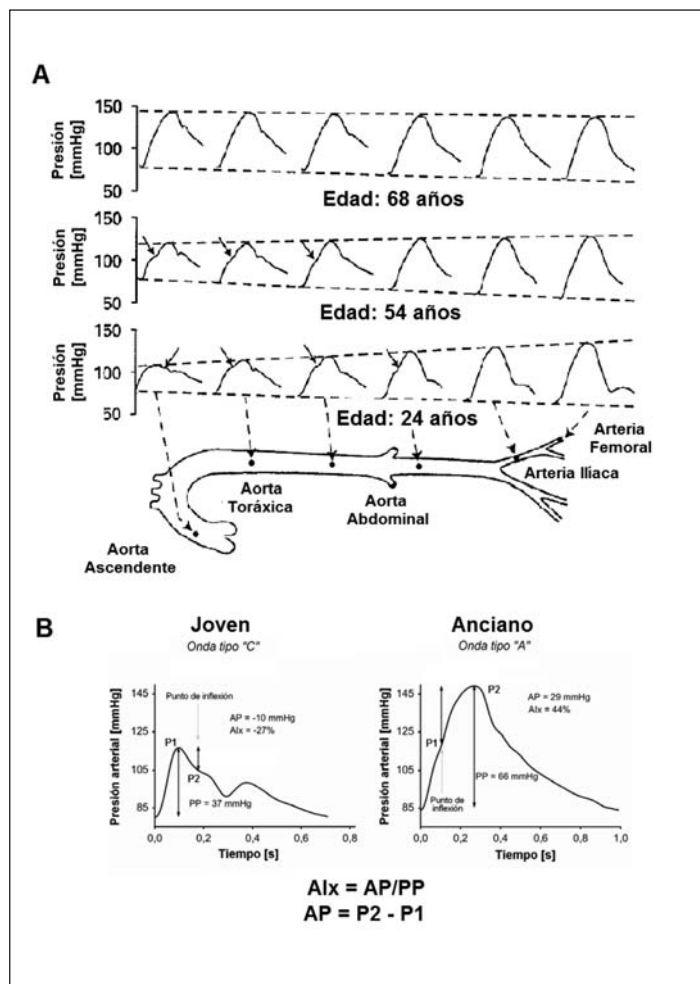
1. Analizar en una población uruguaya cambios con la edad de la PAC y parámetros de reflexiones de onda,
2. Evaluar en una población uruguaya la importancia de determinar la PAC en el diagnóstico de estados hipertensivos.

Adicionalmente, teniendo en cuenta lo nuevo de los conceptos tratados en el artículo, se realizará previamente una breve revisión de las bases fisiológicas y de la importancia biomédica, de la PAC y los parámetros de reflexiones de onda.

## Revisión de la literatura

### Bases fisiológicas: reflexiones de ondas y determinantes de las diferencias entre PAC y PAP

La onda de presión arterial generada periódicamente en el circuito arterial sistémico por la eyección ventricular izquierda sufre una progresiva



**Figura 1. A:** Esquema de las modificaciones en la onda de presión, obtenida en diferentes partes del sistema arterial, con el incremento en la edad de las personas. Nótese que se va reduciendo la amplificación del pulso a medida que pasan los años, principalmente a expensas de un aumento de la presión sistólica y de pulso aórtica. **B:** Esquema de la onda de presión aórtica registrada en una persona joven y en un anciano. Nótese las diferencias en presión de aumento aórtica (AP) e índice de aumento aórtico (AIX) entre ambas ondas.

distorsión a medida que se aleja del corazón (figura 1). Generalmente, en posición decúbito, la presión arterial media (PAM) y la presión arterial diastólica mínima (PAD) varían poco desde la aorta a la arteria humeral, radial o cualquier otra arteria periférica, debido a la ausencia de resistencia significativa a nivel de las grandes arterias de conducción, mientras que los niveles de PAS y PP periféricas son mayores que los existentes a nivel aórtico (figura 1). Esto puede fácilmente demostrarse tomando la presión arterial en los cuatro miembros (por ejemplo a nivel humeral y tibial) con la persona acostada, y más se evidencia cuanto más joven sea la persona (figura 1). La razón de este fenómeno, conocido como amplificación, se explica básicamente por dos factores:

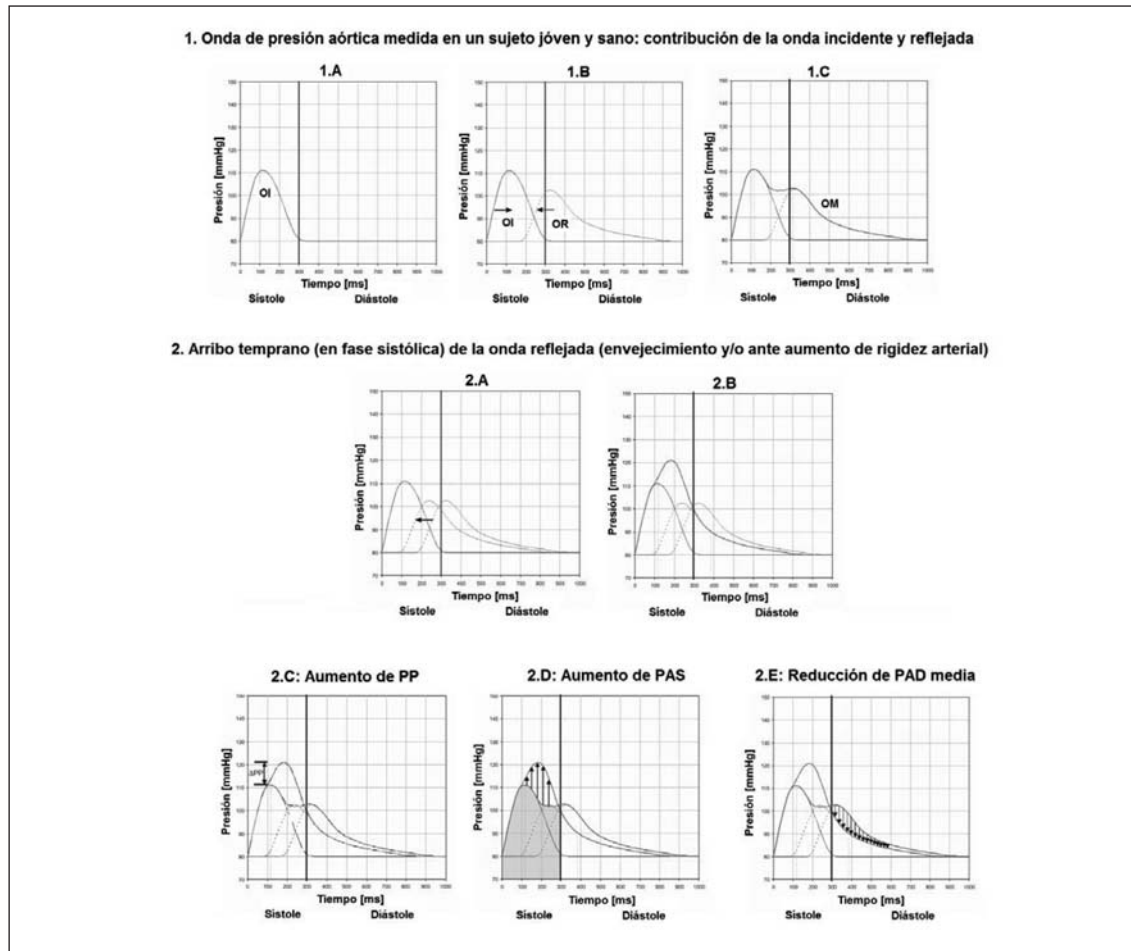
El incremento en rigidez e impedancia local arterial a medida que las arterias se hacen más periféricas.

La existencia de reflexiones de onda que se suman a la onda de presión generada por la eyección ventricular en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes en arterias centrales y periféricas (figura 2).

Respecto de lo primero, en cada eyección, el volumen que está siendo eyectado y comprime la sangre existente en la aorta, genera ondas que se propagan por la sangre y pared vascular desde el corazón a la periferia (ondas incidentes) a través de las grandes, medianas y pequeñas arterias. A medida que las arterias se hacen más rígidas y presentan mayor impedancia que la aorta (por ejemplo por estrechamiento progresivo), la onda de presión "incidente" creada por la eyección ventricular genera una PP más elevada (en las arterias periféricas que en las centrales) (1).

Respecto de lo segundo, debe recordarse que la morfología de la onda de presión arterial es el resultado de la sumatoria de la onda de presión "incidente" y ondas "reflejadas". Al respecto, en sitios en los que las ondas incidentes encuentran discontinuidad en las propiedades mecánicas o geométricas del árbol arterial (por ejemplo bifurcaciones, terminaciones arteriales, arteriolas) se generan ondas reflejadas o retrógradas que desde el sitio de reflexión viajan hacia el corazón y otros lechos arteriales (figura 2). La existencia de ondas incidentes y reflejadas determina que en cualquier localización arterial, las ondas de presión y flujo estén formadas por la suma de la onda incidente y ondas reflejadas. En condiciones fisiológicas en la aorta ascendente las reflexiones llegan al final de la eyección e inicio de la fase diastólica, determinando un efecto beneficioso para la perfusión miocárdica (aumento de la presión media diastólica aórtica) y sin afectar la PAS aórtica, y por ende la poscarga (figura 2). Contrariamente, en las arterias periféricas, la llegada más precoz de la onda reflejada se superpone a la onda incidente, aumentando la PAS más en la periferia que en la aorta. Este fenómeno, conocido como "aumentación", puede cuantificarse mediante diferentes índices, siendo el más utilizado el "índice de aumentación" (*augmentation index*, AIX), definido como el porcentaje de la PP aórtica que es atribuido a la onda reflejada (figura 1). Un mayor AIX indica una mayor contribución de la onda reflejada a la determinación de la PP medida.

Más aún, existen arterias, por ejemplo arterias radiales, en las que un segundo grupo de reflexiones de onda arriban (por ejemplo, desde sitios de



**Figura 2. 1:** Esquema de la contribución de la onda incidente y onda reflejada a la conformación de la onda de presión aórtica en un sujeto joven y sano. La onda reflejada arriba principalmente en la fase diastólica de la onda incidente, permitiendo que las presiones sistólicas máximas de la onda resultante (medida) no se incrementen y que la presión diastólica media se incremente (contribuyendo esto con la perfusión coronaria). **2.** Esquema de los cambios que el arribo temprano de las ondas reflejadas (por ejemplo, por aumento de rigidez arterial) provocan en la onda de presión aórtica (aumento de presión de pulso – PP -, aumento de presión arterial sistólica (PAS) máxima y reducción de la presión arterial diastólica (PAD) media).

reflexión del hemicuerpo inferior) en la fase diastólica de la onda incidente, determinando que la onda medida a nivel radial tenga dos fases ascendentes, la sistólica (generada por la onda incidente y el primer grupo de ondas reflejadas) y una segunda onda de menor amplitud en la fase diastólica (producto de ondas reflejadas provenientes, entre otros sitios, del hemicuerpo inferior) <sup>(1)</sup>.

Si bien aún se encuentra en etapa de consolidación como parámetro utilizable con fines diagnósticos, el AIx ha mostrado estar asociado con el riesgo cardiovascular, predecir la presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria, y ha mostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares y predictor de toda causa de muerte cardiovascular en diferentes poblaciones <sup>(4,5)</sup>. En la actualidad existen diversos equipos que permiten cuantificar el AIx, a partir del estudio con técnicas diferen-

tes y en diferentes arterias. Estudios previos han evidenciado que el incremento en el AIx con la edad no es lineal, ya que se eleva hasta los aprox. 60-70 años de edad, para luego establecerse o incluso finalmente presentar una leve reducción <sup>(1,13)</sup>.

Estas diferencias entre PAC y PAP no se mantienen estables durante toda la vida, por lo que no es posible predecir con certeza la PAC a partir del registro de PAP, sino que debe medirse la PAC. A manera de ejemplo, con el envejecimiento, y en numerosas alteraciones arteriales, la rigidez arterial (principalmente de arterias centrales) y/o los sitios de reflexión de onda aumentan, provocando el incremento en la amplitud de la onda incidente, y la reducción del tiempo de propagación de las ondas incidentes y reflejadas. Consecuentemente, las ondas reflejadas arriban más tempranamente, llegando a la aorta ascendente durante la sistole del



mismo ciclo cardíaco, provocando un aumento de la PP y PAS aórtica y presión ventricular (figura 2). Estos cambios arteriales asociados al envejecimiento y/o alteraciones cardiovasculares, no se producen de manera homogénea en todas las arterias y no se desarrollan de similar manera en todas las personas. Consecuentemente, para un mismo individuo y/o entre individuos, las diferencias entre PAC y PAP pueden diferir notoriamente en diferentes momentos de su vida. Adicionalmente, la diferencia entre PAC y PAP depende de factores tales como la altura (por determinar la distancia entre el corazón y los sitios de reflexiones de onda), el sexo y el tratamiento farmacológico. La amplificación aumenta en pacientes jóvenes, cuando hay mayor rigidez arterial, resistencia periférica, aumento de la magnitud de la onda de reflexión o valores elevados de frecuencia cardíaca.

### **Importancia biomédica: implicancias clínicas de las diferencias entre PAC y PAP**

**PAC y valoración/clasificación de estados hipertensivos:** Existen estudios que han mostrado que pacientes con valores de PAP óptimos, normales o normales altos, pueden presentar anomalías en la PAC<sup>(14)</sup>. Al respecto, considerando solo los valores de PAS, se ha reportado que 32% de los hombres y 10% de las mujeres que tendrían PAS humeral normal, y por tanto no serían tratados, se clasificarían como HTA estadio 1 en base a la PAS aórtica equivalente, y por tanto serían merecedores de tratamiento<sup>(15)</sup>. Es claro que este ejemplo implicaría no administrar tratamiento a quien lo podría estar necesitando. Además, considerado el grupo de presión arterial “normal alto”, estos porcentajes serían de 78% de los hombres y 63% de las mujeres<sup>(15)</sup>. Resultados como estos han sugerido que, sobre todo para valores de presión arterial no extremos (ni óptimos ni estadios mayores de HTA), la medida de la PAC (y no solo la PAP) contribuiría a clasificar, de forma más precisa, a los sujetos hipertensos<sup>(15)</sup>.

Adicionalmente, la importancia de la determinación de la PAC se ha mostrado en jóvenes con hipertensión sistólica aislada (HSA). Al respecto, si bien un incremento en el volumen de eyección y/o un aumento precoz de los niveles de rigidez arterial se proponen como determinantes de la HSA en jóvenes<sup>(16)</sup>, existen autores que sostienen que la HSA de los jóvenes es una condición benigna (“artificial”), dada por un incremento exagerado de la amplificación del pulso aorto-humeral, que determina que la PAS periférica se encuentre elevada a pesar de que la PAC se encuentre normal<sup>(17,18)</sup>. El estudio HARVEST, inclu-

yo sujetos jóvenes con HAS que fueron comparados con sujetos con hipertensión sistólico-diastólica, y con sujetos normotensos<sup>(19)</sup>. Los sujetos con HSA se dividieron en dos grupos, de acuerdo a si su PAC (en particular su PAS aórtica) se encontró por encima o por debajo de la mediana de la población (120,5 mmHg). El estudio reveló que la rigidez arterial (y resistencia vascular periférica) se encontró elevada en los sujetos con HSA con mayores niveles de PAC, mientras que en jóvenes con bajos niveles de PAC los niveles de rigidez arterial (y de resistencia vascular periférica) fueron similares que el grupo normotenso. Tras un seguimiento de 9,5 años, se desarrollaron niveles de hipertensión arterial que requirieron tratamiento en 60% de las personas con hipertensión sistólico-diastólica y en 50% de los sujetos con HSA con elevados niveles de PAC. A su vez, en sujetos con HSA con bajos niveles de PAC los niveles de hipertensión desarrollados que requirieron tratamiento fueron similares a los que se desarrollaron en personas normotensas (15,1% y 14,7%, respectivamente)<sup>(19)</sup>.

En este contexto, es claro que una muy importante aplicación de las mediciones de la PAC podría estar sustentada en su capacidad para contribuir en la caracterización (diagnóstico) y discriminación de pacientes hipertensos o futuros hipertensos<sup>(20)</sup>. Por tanto, su medición podría repercutir directamente sobre las estrategias terapéuticas a emprender en numerosas personas.

**PAC y valoración de tratamiento farmacológico:** diversos trabajos han demostrado que la sola medición de la PAP no alcanzaría para analizar y/o describir la respuesta real a la terapéutica farmacológica antihipertensiva, siendo necesaria además la valoración de la PAC<sup>(21)</sup>. Al respecto, ha sido mencionado que la falta de reducción de la PAC puede ser la responsable del riesgo cardiovascular elevado residual que se ha descrito en pacientes hipertensos, a pesar de una reducción significativa de la PAP en respuesta a la terapéutica farmacológica. Actualmente, se reconoce que las diferentes formas de influir sobre la PAC, independientemente de sus efectos similares sobre la PAP, puede estar en la base de los diferentes resultados que se obtienen al utilizar distintos tipos de fármacos antihipertensivos.

En este sentido, el sub-estudio CAFE (del estudio ASCOT), evidenció que el grupo de pacientes que recibió atenolol presentó un menor descenso de PAS aórtica y PP aórtica, respecto del grupo de pacientes que recibió amlodipina<sup>(2)</sup>. Para los autores, este menor efecto de los beta-bloqueantes sobre la PAC podría explicar por qué estos fármacos son inferiores a otras clases antihipertensivas en la prevención de accidente cerebro-vasculares y en

**Tabla 1.** Características de la población estudiada

| Grupo      | Número de personas | Altura [cm] | Peso [Kg] | Edad [años] | PAS humeral [mmHg] | PAD humeral [mmHg] | PP humeral [mmHg] |
|------------|--------------------|-------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 6-9 años   | 14                 | 155         | 46,0      | 8           | 112                | 70                 | 42                |
|            |                    | 17          | 11,0      | 1           | 9                  | 12                 | 15                |
| 10-19 años | 75                 | 166         | 57,2      | 16          | 122                | 70                 | 52                |
|            |                    | 9           | 10,7      | 3           | 12                 | 9                  | 12                |
| 20-29 años | 323                | 166         | 63,7      | 22          | 122                | 69                 | 52                |
|            |                    | 9           | 12,9      | 2           | 13                 | 9                  | 11                |
| 30-39 años | 83                 | 163         | 79,2      | 35          | 122                | 73                 | 49                |
|            |                    | 10          | 25,7      | 3           | 11                 | 10                 | 10                |
| 40-49 años | 90                 | 165         | 75,3      | 45          | 129                | 75                 | 53                |
|            |                    | 9           | 14,9      | 3           | 15                 | 9                  | 13                |
| 50-59 años | 110                | 162         | 73,1      | 55          | 130                | 79                 | 52                |
|            |                    | 10          | 18,1      | 3           | 17                 | 10                 | 12                |
| 60-69 años | 64                 | 165         | 76,1      | 64          | 134                | 76                 | 58                |
|            |                    | 10          | 11,3      | 3           | 23                 | 8                  | 17                |
| 70-79 años | 26                 | 154         | 58,5      | 73          | 145                | 73                 | 72                |
|            |                    | 6           | 4,9       | 3           | 17                 | 10                 | 14                |

Para cada grupo etáreo se presenta el valor medio ± desviación estándar.

la regresión de la hipertrofia ventricular, a igual descenso de PAP. Otros estudios han mostrado resultados similares en relación con el efecto de los beta-bloqueantes sobre la PAC<sup>(22)</sup>, si bien probablemente esto no sea extrapolable a todo el grupo farmacológico. Así, algunos beta-bloqueantes como nebivolol parecerían producir mayor reducción de la PAC respecto de aquellos que no poseen acciones vasodilatadoras<sup>(23,24)</sup>. Estas diferencias en el efecto de los distintos fármacos antihipertensivos sobre la PAC dependerían de sus acciones, tanto sobre la amplitud de las ondas reflejadas como del tiempo de reflexión de la misma. Al respecto, de forma aguda, los agentes vasoactivos [por ejemplo nitratos, calcio-antagonistas, bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA)] pueden modificar la amplitud de las reflexiones de onda y por tanto la PAS<sup>(1)</sup>, mientras que a largo plazo (de forma crónica) el tratamiento antihipertensivo con BSRA o calcio-antagonistas remodela las arteriolas y modifica sus características geométricas y mecánicas (por ejemplo distensibilidad) y los sitios de reflexión, reduciendo de forma consistente la PAS aórtica.

En referencia a fármacos no antihipertensivos, ha sido reportado que los pacientes tratados con atorvastatina podrían presentar una mejoría en la PAC y parámetros de reflexión de onda res-

pecto a los que no recibían este hipolipemiente (ASCOT-LLA)<sup>(25)</sup>.

En este contexto, la medición de la PAC podría contribuir a incrementar la calidad de la evaluación de los tratamientos farmacológicos emprendidos, así como también contribuir al entendimiento más cabal de los fenómenos hemodinámicos que presenta el paciente<sup>(20)</sup>. Adicionalmente, podrá contribuir a una mayor comprensión de los efectos hemodinámicos de los distintos fármacos y en consecuencia favorecer su utilización más racional.

**PAC, carga ventricular y predicción de riesgo:**

teniendo en cuenta que la PAC es la presión a la que se enfrenta el ventrículo izquierdo para poder eyectar, ésta puede ser teóricamente un mejor estimador de la verdadera carga hemodinámica impuesta sobre el ventrículo y sobre la circulación coronaria y cerebral en comparación con la PAP (por estar la aorta más cerca del corazón y cerebro). Esto, sumado a que los niveles de PAC se generan a partir de la medida de PAP (la cual es un potente predictor de riesgo), convierten a la PAC en un potente predictor de riesgo. Por otra parte, la presión de distensión en las arterias elásticas centrales (por ejemplo aorta, carótidas) es un determinante principal de los cambios degenerativos que pueden

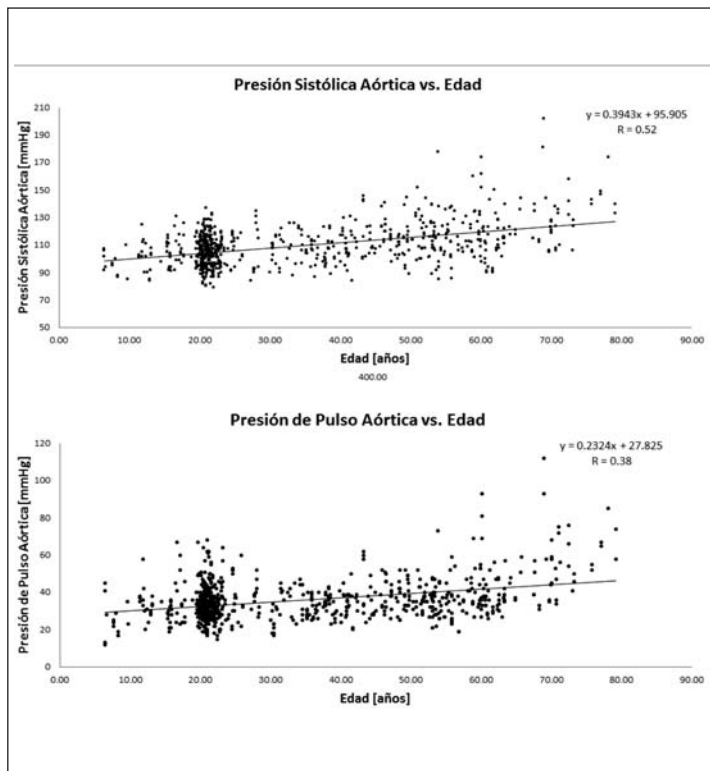


Figura 3. Cambios con la edad (en la población estudiada) en la presión arterial sistólica y de pulso aórtica.

observarse en estas arterias, y que caracterizan a la HTA y/o al envejecimiento arterial precoz. Contrariamente, las arterias periféricas musculares (por ejemplo femorales, radiales) son mucho menos influenciadas por estos factores. Consecuentemente, conocer los niveles de PAC, es conocer el estímulo real que puede estar siendo responsable del deterioro de las principales arterias centrales.

A pesar de que las bases fisiológicas lo apoyarían, y existen estudios que lo han reportado, aún es controversial si la PAC proporciona información pronóstica adicional y/o mayor que la que se obtiene con la PAP. Algunos estudios han sugerido que la PAC presenta un valor predictivo más potente de resultados clínicos en pacientes hipertensos y/o con enfermedad cardiovascular. En pacientes sometidos a angiografía coronaria la PAC mostró ser un predictor significativo e independiente de riesgo cardiovascular, con mayor potencia que la PAP (26). En pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, la PAC (en particular la PP aórtica), pero no la PAP, fue un predictor independiente de mortalidad (27). En hombres con enfermedad coronaria la PP aórtica resultó ser un predictor independiente de mortalidad global (12). Otros estudios han mostrado que la PAS y PP aórticas fueron las variables de presión arterial que mejor predijeron mortalidad y eventos cardiovasculares, respecti-

vamente, con independencia de la PAP (28,29). En una población de adultos mayores hipertensos no tratados, la PAS aórtica se asoció con mortalidad cardiovascular con independencia de la PAP y otras medidas de PAC (30). Por último, el reciente metaanálisis realizado por Vlachopoulos y colaboradores (no exento de críticas (31)) afirma que el análisis de la onda de presión aórtica (por ejemplo el AIx) proporciona una mejor predicción de riesgo cardiovascular que la PAP, en diversas poblaciones (5).

Contrariamente a los resultados mencionados, existen trabajos que no han evidenciado una superioridad de la PAC, sobre la PAP, a la hora de utilizarse como una variable predictora. Al respecto, en mujeres adultas mayores, con HTA, la medida de la PAP fue superior a la PAC (medida en carótida) para predecir supervivencia libre de episodios cardiovasculares (32). Adicionalmente, otros autores mostraron que en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa conocida, la PAC (pero sí la rigidez arterial) no mostró un valor pronóstico independiente (33).

En este contexto, y a pesar de la gran cantidad de información que apoya su rol como factor predictivo independiente y superior que la PAP, en nuestra opinión esto debería aún ser confirmado a través de la realización de estudios de largo plazo.

**PAC, y “daño de órgano blanco” subclínico:** se ha mostrado asociación entre los parámetros de PAC y los marcadores de daño orgánico subclínico. Al respecto, la PAC ha mostrado relacionarse de forma más estrecha que la PAP con la masa e hipertrofia ventricular izquierda y la geometría concéntrica del ventrículo izquierdo (34,35), con la función diastólica ventricular izquierda, con el espesor intima-media carotídeo (la PP aórtica) (29,34), con el filtrado glomerular (34), y con el grado de aterosclerosis coronaria (6,35). Respecto a esto último, un “círculo vicioso” podría estar en la base de la asociación entre aterosclerosis y PAC. Por un lado paredes arteriales ateroscleróticas favorecen el aumento de rigidez arterial, que determina incremento de PAS y PP aórtica, a la vez que el incremento en estas variables favorece el deterioro y progresión de las lesiones de las paredes arteriales.

## Materiales y método

### Pacientes y diseño experimental

Se incluyeron 785 registros (edades: 6 a 79 años) provenientes del Proyecto CUIIDARTE ([www.cuiidarte.fmed.edu.uy](http://www.cuiidarte.fmed.edu.uy)) (tabla 1) (13,36-39). Para su inclu-

sión se seleccionaron sujetos que no presentaban diagnóstico de enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes, y/o insuficiencia renal, y no manifestaban estar bajo tratamiento farmacológico con fármacos con conocidos efectos vasoactivos. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética y se obtuvo consentimiento informado, firmado por el participante y/o sus mayores responsables. El protocolo del estudio estuvo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Registros y parámetros derivados

Los estudios se realizaron de acuerdo con recomendaciones internacionales (40). Mayores detalles de los estudios (Abordaje CUIiDARTE) pueden encontrarse en trabajos previos (13,36-39). Los registros se obtuvieron en un ambiente tranquilo, luego de reposo en posición supina. La onda de presión arterial radial se obtuvo a partir del registro mediante tonometría de aplanamiento (SphygmoCor 7.01, AtCor Medical, Sydney, Australia), y la onda de presión aórtica se obtuvo a partir de la utilización de una función transferencia generalizada (FT). Para la calibración de ambas ondas, se utilizaron los valores de PAD y PAM obtenidos mediante esfigmomanometría a nivel de la arteria humeral obtenido inmediatamente antes del registro radial (1,40).

A partir de la onda de presión aórtica ya calibrada, se obtuvieron los niveles de PAS y PP aórtica y se cuantificaron diversos parámetros de reflexión de onda:

- Aumentación central absoluta o presión aumentada por ondas reflejadas (AP).
- Aumentación central absoluta o presión aumentada por ondas reflejadas, corregida para una frecuencia cardíaca de 75 latidos/minuto (AP-HR75).
- Índice de aumento aórtico (AIx\_Ao), y
- Índice de aumento aórtico corregida para una frecuencia cardíaca de 75 latidos/minuto (Aix\_Ao-HR75) (figura 1). La amplificación del pulso aorta-radial se cuantificó como PP radial/PP aórtica \* 100 (1).

### Análisis de datos y estadístico

Se obtuvieron las relaciones (análisis de regresión lineal) entre las variables aórticas y/o de reflexiones de onda y la edad de los sujetos incluidos. Teniendo en cuenta las tablas de estadificación de PAS aórtica y PP aórtica (provistas por el sistema SphygmoCor), y de PAP, para adultos y población pediátrica, los sujetos se clasificaron (estadificaron) en función de sus niveles de PAC y PAP. Seguidamente se cuantificó para toda la población, y

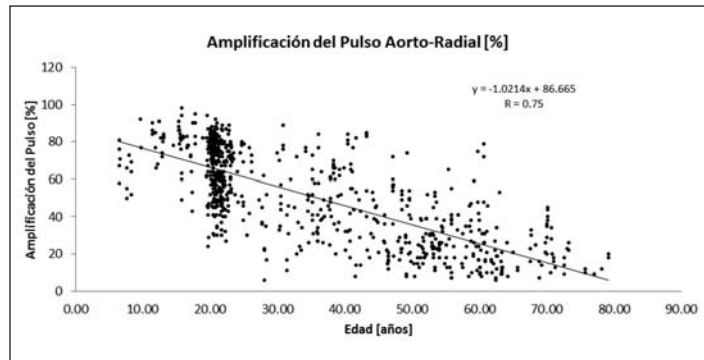


Figura 4. Cambios con la edad (en la población estudiada) en la amplificación del pulso aórtico-radial.

para la población masculina y femenina separadamente, el porcentaje de personas que en función de sus niveles de PAP, excedían el percentil 95 de PAS aórtica y PP aórtica. Adicionalmente, en los sujetos con cifras de PAP no-hipertensivas (óptima, normal y normal alta) se cuantificaron los porcentajes (discriminados por década de la vida) de personas que tenían PAC sistólica o de pulso por encima del percentil 95. Los análisis estadísticos se realizaron usando Excel (Office, Microsoft, EE.UU., 2010) y SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

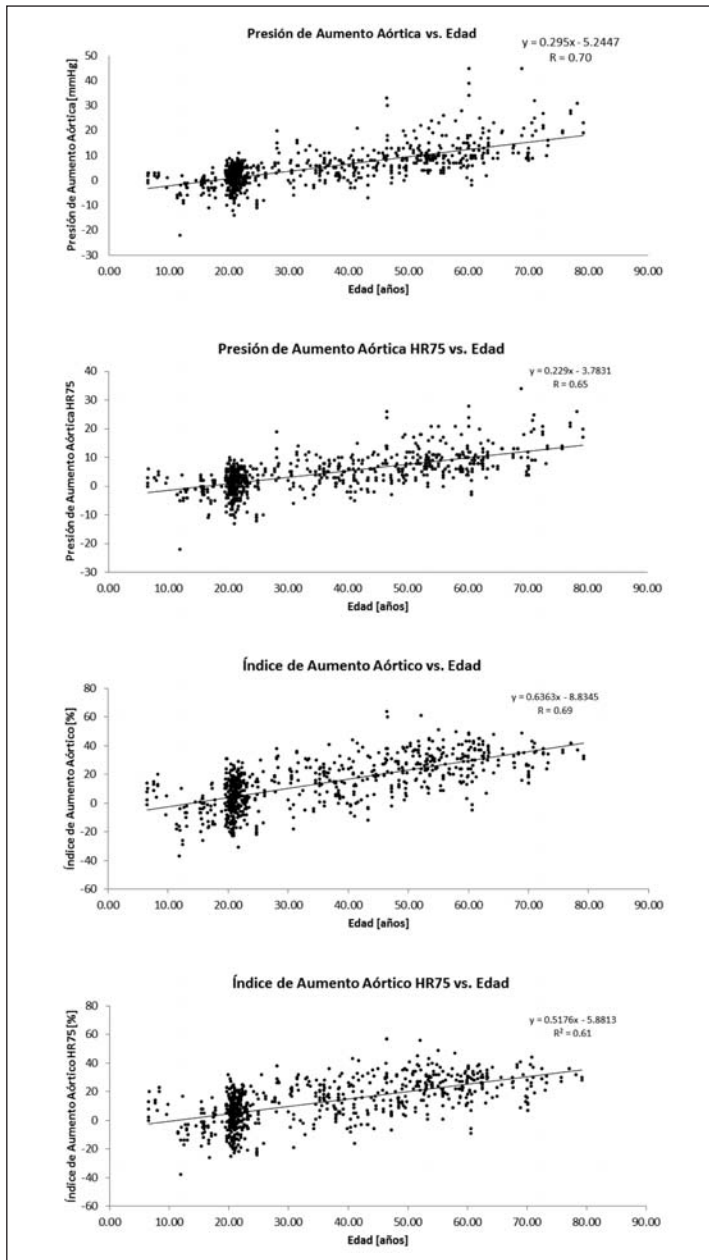
## Resultados

### Presión central y parámetros de reflexión de onda: relaciones con la edad

La figura 3 muestra la relación entre PAS aórtica y PP aórtica, y la edad de las personas incluidas en el estudio. Como era de esperar, ambas variables presentaron una asociación positiva significativa ( $p < 0,05$ ) con la edad, incrementándose en términos medios 0,15 mmHg en la PAS aórtica y 0,23 mmHg en la PP aórtica, por cada año de incremento en la edad de la persona. Nótese que en el transcurso temporal existente entre los 6 y los 79 años de vida, en términos promedios se incrementa la PAS aórtica en 29 mmHg y la PP aórtica en 17 mmHg.

La figura 4 muestra la relación entre amplificación del pulso, y la edad de las personas incluidas en el estudio. Como era de esperar, la amplificación se reduce significativamente con la edad ( $p < 0,05$ ), a una tasa promedio de 1,0 mmHg, por cada año de incremento en la edad de la persona. Nótese que en edades tempranas (por ejemplo la primera década de vida) la amplificación se encuentra en el entorno de 80%, mientras que en edades avanzadas (por ejemplo la octava década de la





**Figura 5.** Cambios con la edad (en la población estudiada) en los parámetros centrales (aórticos) de reflexión de ondas.

vida) la amplificación se encuentra en el entorno de 10%.

La figura 5 muestra la relación entre parámetros de reflexión de onda cuantificados a nivel aórtico, y la edad de las personas incluidas en el estudio. Como era de esperar, la contribución tanto absoluta (dos figuras superiores) como porcentual (dos figuras inferiores) a la PP aórtica aumentó significativamente con la edad ( $p < 0,05$ ). En edades tempranas las ondas reflejadas no contribuyen a determinar la PP aórtica, como puede evidenciarse al obtener valores de contribución cercanos a 0

mmHg o 0%. Contrariamente, en edades avanzadas (por ejemplo la octava década de la vida) la onda reflejada es responsable de cerca de 30%-40% de los niveles de PP aórtica.

### Importancia de la PAC: niveles hipertensivos centrales en función de la presión arterial periférica

La figura 6 muestra el porcentaje de personas (incluidas en el estudio, y discriminadas por sexo) con niveles de PAS aórtica y PP aórtica por encima del percentil 95 (para edad y sexo), en función del estadio de PAP (humeral). Claramente, la primera inspección del gráfico muestra que, como es de esperar, a mayores niveles de PAP se encontraron mayores niveles de PAC.

Respecto de la PAS aórtica (gráfico superior), nótese que en promedio 3% y 24% de las personas con PAP clasificada como normal o normal alta, respectivamente, presentaron niveles de PAC sistólica por encima del valor deseado. Contrariamente, nótese que en términos promedios solo un 68% de las personas con HTA periférica estadio 1, presentaron niveles de PAS aórtica por encima del percentil 95, indicando que un 32% ( $100-68=32$ ) de las personas con niveles de PAP (durante el estudio) clasificable como HTA 1 no presentarían niveles de PAS por encima del valor de corte (figura 6, gráfico superior).

Respecto de la PP aórtica (gráfico inferior), los resultados muestran que entre 11% y 17% de las personas con niveles de PAP clasificados como óptimos, presentaron niveles de PP aórticas por encima del nivel de corte recomendado. Este porcentaje aumenta a medida que aumenta la PAP. Al respecto, nótese que en promedio 22% y 35% de las personas con PAP clasificada como normal o normal alta, respectivamente, presentaron niveles de PP aórtica por encima del valor deseado. Por otra parte, nótese que en términos promedios solo 57% de las personas con niveles de PAP clasificables como HTA estadio 1, presentaron PP aórtica por encima del percentil 95, indicando que un 43% ( $100-57=43$ ) de las personas con niveles de PAP durante el estudio clasificable como HTA 1 no presentarían niveles de PP aórtica por encima del valor de corte (figura 6, gráfico inferior).

### Importancia de la PAC: niveles hipertensivos aórticos en personas con presión arterial periférica no-hipertensiva

La figura 7 muestra el porcentaje de personas (incluidas en el estudio) con PAP en niveles no hipertensivos (óptima, normal y normal alta), que presentan niveles de PAS aórtica o PP aórtica por en-

cima del percentil 95 (para edad y sexo), en función de la década de la vida. Como es evidenciable, estadios de PAC (sistólica o de pulso) por encima de los niveles de referencia, se encuentran en toda las décadas de la vida analizadas, no siendo por tanto esta potencial subvaloración del estadio hipertensivo atribuible a edades avanzadas. Por otra parte, en sujetos con niveles no hipertensivos arteriales periféricos, se evidencia que es más frecuente encontrar niveles superiores al percentil 95 para la PP aórtica, que para la PAS aórtica.

### Discusión

En el presente trabajo se presenta una revisión de los determinantes de las diferencias entre la PAC y PAP, y de las principales fortalezas, y controversias, adjudicadas a la PAC para su utilización en la práctica clínica. Adicionalmente, se presenta un trabajo original, que permitió arribar a curvas por edad de diferentes parámetros de PAC y de reflexiones de onda, para una población uruguaya, a la vez que demostrar la importancia que la determinación de la PAC puede tener a la hora de la valoración del estado hemodinámico (presivo) de la persona.

Respecto de los cambios con la edad, los resultados muestran que como era de esperar, en la población uruguaya estudiada los niveles de PAS y PP aórticas aumentaron con la edad, al tiempo que la amplificación de la onda del pulso fue disminuyendo (figuras 3 y 4). Esto concuerda con lo reportado en la bibliografía, acerca de que la reducción de la amplificación del pulso (con la edad) determina que cuanto más añoso sea el sujeto, mayor similitud existe entre la PAS y PP periférica y aórtica.

Por otra parte, los resultados también evidencian que la contribución (absoluta y porcentual) que las reflexiones de onda realizan a la presión aórtica medida, aumenta con la edad. Es más, a edades muy jóvenes, las ondas reflejadas podría decirse que no contribuyen a aumentar la PP aórtica (figura 5).

Respecto de las discrepancias entre PAC y PAP, los resultados permiten evidenciar que con independencia de la edad y el género de la persona, la determinación de la PAC permitiría evidenciar personas que presentan cifras (niveles) hipertensivas periféricas, pero no centrales (aórticas), o lo contrario, cifras no hipertensivas periféricas, pero si centrales (aórticas) (figuras 6 y 7). Este resultado es de gran trascendencia ya que evidencia que estarían existiendo una parte (absoluta y relativa) de pacientes en los que se podría estar subestimando la carga ventricular, si

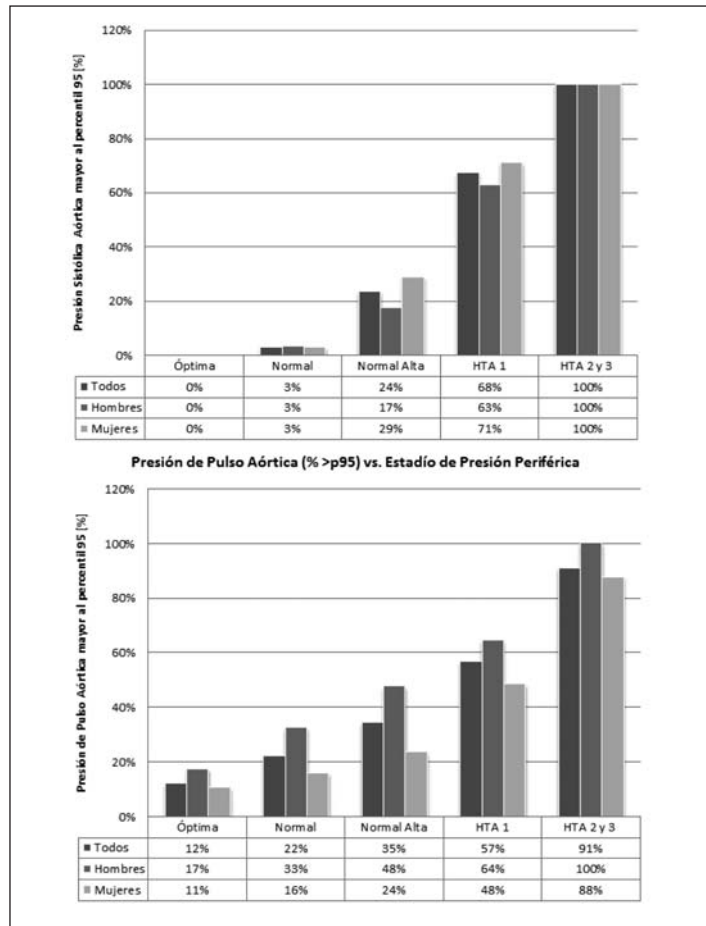


Figura 6. Porcentaje de personas (incluidas en el estudio) con niveles de presión arterial sistólica aórtica (gráfico superior) y de pulso aórtica (gráfico inferior) por encima del percentil 95 (para edad y sexo), en función del estadio de presión arterial periférica (humeral).

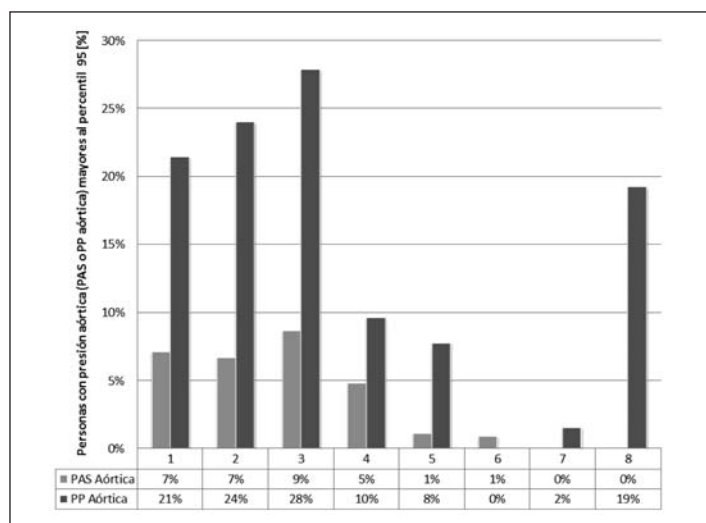


Figura 7. Porcentaje de personas (incluidas en el estudio) con presión arterial periférica en niveles no-hipertensivos (óptima, normal y normal alta), que presentan niveles de presión sistólica aórtica o de pulso aórtica por encima del percentil 95 (para edad y sexo), en función de la década de la vida. Los números 1 a 8, indican la década de vida 1 a 8, respectivamente.

solo se evalúan los niveles de PAP. Es decir, existirían pacientes que tras medirles la PAP no serían considerados hipertensos, y/o sus niveles medidos no estarían indicando riesgo cardiovascular elevado, si bien estarían en realidad en una condición hemodinámica que les implicaría elevado riesgo cardiovascular. Debe tenerse en cuenta, que la situación inversa también se estaría dando (sobrestimación de estadios hipertensivos), ya que existieron personas con niveles elevados de PAP (cifras hipertensivas), que presentaron niveles de PAC completamente normales.

Si bien el presente trabajo no ha sido realizado con el fin de obtener una muestra representativa de toda la población uruguaya, principalmente los elevados porcentajes de subestimación de un posible estado hipertensivo, es decir, PAP no hipertensiva con PAC hipertensiva, permiten postular que la medición de la PAC podría redundar en una muy importante reclasificación de pacientes, con la consecuente mejora en el tratamiento de los mismos. Incluso, del análisis de trabajos previos surge que nuestros resultados estarían incluso por debajo (en cuanto al porcentaje encontrado de subdiagnóstico de cifras elevadas de PAC, en sujetos con PAP no hipertensiva) de los reportados previamente por otros autores<sup>(14,15)</sup>.

## Conclusión

En el presente trabajo se analizaron los determinantes de la PAC y su importancia biomédica en función de referencias bibliográficas y de datos obtenidos en el presente trabajo. Se obtuvieron las curvas por edad de la PAS aórtica y PP aórtica de la población estudiada, y se evidenció que las mismas siguen las tendencias previamente descritas en la bibliografía por otros autores.

Se evidenció que la determinación de la PAC contribuiría de manera importante, a determinar individuos que a pesar de tener niveles de PAP en estadios no hipertensivos presentaron niveles de PAC (sistólica y/o de pulso) por encima de lo normal (percentil 95 para edad y género), y viceversa. Los porcentajes de potencial subestimación y sobrestimación indican la importancia del tema.

La utilidad clínica de la evaluación de la PAC en algunas circunstancias se encuentra ya fuertemente sustentada por numerosos trabajos, si bien su aplicación de manera rutinaria en la práctica clínica necesita ser validada por mayor acumulación de evidencia. Su uso potencial podría plantearse en la propia evaluación y clasificación de estadios hipertensivos, la valoración de la respuesta

al tratamiento y en la determinación del riesgo vascular del paciente.

## Bibliografía

1. **Nichols WW, O'Rourke M.** Properties of the arterial wall: practice. In: W.W. Nichols & M. O'Rourke, editors. *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. London: Edward Arnold Publishers, 2005: 49-93.
2. **Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
3. **Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al.** Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-60.
4. **Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al.** Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 253758.
5. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C.** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-71.
6. **Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Styczkiewicz M, et al.** Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004; 176: 151-5.
7. **Danchin N, Benetos A, Lopez-Sublet M, Demicheli Y, Safar M, Mourad J.** Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 129-33.
8. **Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Hayashi T.** Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 470-2.
9. **Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al.** Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907-13.

10. **Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al.** Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-6.
11. **Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Losster M, et al.** Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848-55.
12. **Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al.** Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980-5.
13. **Bia D, Zócalo Y, Farro I, Torrado J, Farro F, Florio L, et al.** Integrated Evaluation of Age-Related Changes in Structural and Functional Vascular Parameters Used to Assess Arterial Aging, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Risk in Uruguayan Adults: CUiiDARTE Project. *Int J Hypertens* 2011;2011:587303.
14. **Bia D, Zócalo Y, Farro I, Torrado J, Farro F, Florio L, et al.** Integrated Evaluation of Age-Related Changes in Structural and Functional Vascular Parameters Used to Assess Arterial Aging, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Risk in Uruguayan Adults: CUiiDARTE Project. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 587303.
15. **Vergnaud AC, Protogerou AD, Blacher J, Safar ME.** From "optimal" to "borderline" blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2008; 26: 138-44.
16. **Mceniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al.** Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51: 1476-82.
17. **Mceniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al.** Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46: 221-6.
18. **O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham R.** Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5: 141-5.
19. **Hulslen HT, Nijdam ME, Bos WJ, Uiterwaal CS, Oren A, Grobbee DE, et al.** Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006; 24: 1027-32.
20. **Saladini F, Santonastaso M, Mos L, Benetti E, Zanatta N, Maraglino G, et al; HARVEST Study Group.** Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens* 2011;29:1311-19.
21. **Saladini F, Santonastaso M, Mos L, Benetti E, Zanatta N, Maraglino G, et al.** Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens* 2011 Jul;29:1311-9.
22. **Oliveras A.** Central blood pressure measurement. Research or clinical practice? *Hipertens Riesgo Vasc* 2012; 29: 2-6.
23. **Safar ME, Blacher J, Protogerou A, Achimastos A.** Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens* 2008; 26: 130-7.
24. **Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S.** Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR Study. *Hypertension* 2010; 55: 1314-22.
25. **Dhakam Z, Yasmin, Mceniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB.** A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.
26. **Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al.** Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122-8.
27. **Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, Sever PS, Poulter N, Mcg Thom SA, et al.** Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension* 2009; 54: 1009-13.
28. **Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Losster M, et al.** Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848-55.
29. **Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al.** Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
30. **Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al.** Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461-7.
31. **Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al.** Central pressure more



- strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
32. **Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al.** Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(25): 2432-9.
  33. **Williams B, Lacy PS.** Central haemodynamics and clinical outcomes: going beyond brachial blood pressure? *Eur Heart J* 2010; 31: 1819-22.
  34. **Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al.** Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006; 47: 785-90.
  35. **Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al.** Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-11.
  36. **Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al.** Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461-7.
  37. **Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB.** Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28: 384-8.
  38. **Farro I, Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro F, Florio L, et al.** Pulse wave velocity as marker of preclinical arterial disease: reference levels in a uruguayan population considering wave detection algorithms, path lengths, aging, and blood pressure. *Int J Hypertens* 2012; 2012:169359.
  39. **Bia D, Zocalo Y, Farro I, Torrado J, Florio L, Lluberás R, et al.** Health Informatics Design for Assisted Diagnosis of Sub-clinical Atherosclerosis, Structural and Functional Arterial Age Calculus and Patient-specific Cardiovascular Risk Evaluation. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012 (A)
  40. **Bia D, Zócalo YA, Armentano RL.** Integrated e-Health approach based on vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012;16:287-94. (B)
  41. **Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro I, Florio L, Negreira C, et al.** Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial: Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje implementado en CUiiDARTE (Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial). *Rev Urug Cardiol* 2010; 25: 105-38.
  42. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al.** European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.