

La presión del pulso en normotensos: un marcador de las enfermedades cardiovasculares

Nikos A. Zakopoulos, John P. Lekakis, Christos M. Papamichael, Javas T. Toumanidis, John E. Kanakakis, Dimitris Kostandonis, Theodosios J. Vogiazoglou, Christos G. Rombopoulos, Stamatios F. Stamatelopoulos, Spyridon D. Mouloupoulos

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación que existe entre la presión del pulso arterial sistémico y otros parámetros derivados de la monitorización de la presión arterial (PA) durante 24 horas y la gravedad de las enfermedades de las arterias coronarias, lesiones de la carótida y el índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes sin hipertensión arterial. Ciento diez pacientes con coronariopatías conocidas se sometieron a arteriografía coronaria, monitorización de la PA durante 24 horas y ecografía de las arterias carótidas y del miocardio. Se determinaron en todos los pacientes los parámetros de la monitorización de la presión arterial durante 24 horas (PA sistólica, diastólica y media, presión del pulso, valores anormales de la PA sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca), la gravedad de la coronariopatía (puntuación de Gensini), el grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común y el índice de masa del ventrículo izquierdo. Mediante los análisis univariados, sólo la presión del pulso durante 24 horas se relacionó significativamente con la gravedad de la coronariopatía ($p < 0,01$), con el

GIM de la carótida ($p < 0,01$) y con el índice de masa del VI ($p < 0,01$). En el análisis multivariable, la presión del pulso durante 24 horas también fue el mejor factor predictivo de la gravedad de las lesiones coronarias ($p = 0,009$), del GIM de la carótida ($p = 0,003$) y del índice de masa del ventrículo izquierdo ($p = 0,009$). La puntuación de Gensini se relacionó ($p < 0,01$) con el índice de masa del VI y no con el GIM de la carótida. En conclusión, la presión del pulso arterial sistémico derivada de la monitorización de la presión arterial durante 24 horas se relaciona con las enfermedades de las arterias coronarias, con el GIM de la carótida y con el índice de masa del VI, independientemente de la edad y de otras medidas de la monitorización de la presión arterial durante 24 horas, lo que indica que este parámetro podría ser un marcador de riesgo cardiovascular global. *Am J Hypertens* 2001; 14: 195-9.

Palabras clave: Presión arterial ambulatoria, presión del pulso, coronariopatías, arteria carótida, hipertrofia cardíaca.

Anteriormente se ha publicado la existencia de asociaciones entre las lesiones ateroscleróticas de la arteria carótida, las lesiones de las arterias coronarias y el índice de masa del ventrículo izquierdo (VI)¹⁻⁴. También se ha demostrado que el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (GIM) es un factor de riesgo de infarto de miocardio e ictus^{5,6}. Por otra parte, las variables de la monitorización de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) se relacionan con la gravedad de las lesiones de la arteria carótida⁷, con las coronariopatías⁸ y con la

masa del ventrículo izquierdo⁹⁻¹¹. Las presiones arteriales sistólica y diastólica (PA) son factores predictivos de las consecuencias de la PA sobre el sistema cardiovascular^{12,13}. Recientemente, se ha demostrado que hay una relación inversa entre la PA diastólica y las lesiones coronarias¹⁴⁻¹⁶. La relación entre la PA sistólica y diastólica se expresa mejor con la presión del pulso, que refleja la circulación sanguínea pulsátil, al contrario que la presión arterial media, que refleja la circulación sanguínea constante^{17,18}. Recientemente, en un grupo de una población numerosa de hombres con riesgo cardiovascular relativamente bajo se ha demostrado que una presión del pulso amplia es un importante factor predictivo independiente de la mortalidad cardiovascular por todas las causas y especialmente

Departamento de Terapéutica Clínica, División de Medicina Interna, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia

TABLA 1. Variables de la presión arterial ambulatoria

Variables	24 h	Periodo diurno (6 de la mañana a 10 de la noche)	Periodo nocturno (10 de la noche a 6 de la mañana)
PAS (mm Hg)	119.86 ± 13.37	121.62 ± 13.37	116.67 ± 14.65
PAD (mm Hg)	72.22 ± 8.67	73.79 ± 8.45	69.58 ± 9.91
FC (latidos/min)	68.91 ± 11.02	70.60 ± 11.72	66.31 ± 11.16
PA (mm Hg)	87.93 ± 10.18	89.50 ± 10.02	85.15 ± 11.54
PP (mm Hg)	47.57 ± 9.02	48.49 ± 8.90	47.02 ± 9.36
CPA sistólica	10.16 ± 18.59	11.77 ± 19.51	7.22 ± 18.85
CPA diastólica	7.75 ± 15.40	8.27 ± 14.58	5.60 ± 15.57
PAS (DE)	10.57 ± 3.06	10.54 ± 2.97	8.78 ± 3.10
PAD (DE)	8.50 ± 2.59	8.34 ± 2.56	7.08 ± 2.83

PAS = presión arterial (PA) sistólica; PAD = presión arterial diastólica; FC = frecuencia cardiaca; PAM = PAD más 1/3 (PAS-PAD); PP = presión del pulso; CPA sistólica₂₄ = CPA sistólica_{día} (> 140 mm Hg) + CPA sistólica_{noche} (> 120 mm Hg); CPA diastólica₂₄ = CPA diastólica_{día} (> 90 mm Hg) + CPA diastólica_{noche} (> 80 mm Hg). Estas variables se definen en el periodo diurno, nocturno y de 24 horas, según corresponda.

Media ± DE.

de la mortalidad coronaria¹⁹. En ancianos, la presión del pulso es un factor predictivo independiente del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva²⁰.

El objetivo de este estudio fue evaluar en pacientes normotensos con coronariopatías las posibles asociaciones entre la gravedad de la coronariopatía o el índice de masa del ventrículo izquierdo o el GIM de la carótida y las variables de la MAPA de 24 horas, incluida la presión del pulso.

Métodos

Pacientes

Se estudiaron 110 pacientes (80 hombres, 30 mujeres) con PA normal¹² (PA sistólica < 130 mm Hg y PA diastólica < 85 mm Hg) y coronariopatías conocidas. La edad osciló entre 37 y 80 años (edad media, 60,7 ± 9,6 años). La coronariopatía se estableció mediante angiografía coronaria y la gravedad de las lesiones coronarias se evaluó por medio de la puntuación de Gensini, que depende del grado de estrechamiento luminal y de la importancia geográfica de las estenosis²¹.

Este sistema de puntuación tiene en cuenta la gravedad de las lesiones, que crece de forma geométrica, los efectos acumulados de las obstrucciones múltiples, la importancia de sus localizaciones, la influencia modificadora de los vasos colaterales, el tamaño y calidad de los vasos distales y la importancia del estado de la función miocárdica. La puntuación de Gensini se usa generalmente para valorar la gravedad de las coronariopatías³. Ningún paciente tenía antecedentes de infarto de miocardio. Todos los participantes tenían síntomas de angina de pecho con pruebas de esfuerzo con ejercicio positivas, y se sometieron a angiografía coronaria. Todos los sujetos dieron su consentimiento oral, tras ser informados, para participar en el estudio.

Los 110 pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de la manera siguiente: en una serie consecutiva de 127 pacientes normotensos con coronariopatías conocidas por angiografía coronaria, se realizaron una MAPA de 24 horas y una ecografía de las arterias carótidas y del miocardio. Diez pacientes se rechazaron por tener menos de tres lecturas válidas de la PA por hora en la monitorización de 24 horas y cuatro pacientes por no poder permanecer en reposo entre las 10 de la noche y 6 de la mañana (ver Sección de Monitorización Ambulatoria de la PA). Tres pacientes se rechazaron porque carecían de los criterios de idoneidad ecocardiográfica (Sección de Medidas Ecográficas).

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

Los 110 sujetos se sometieron a la MAPA de 24 horas en un día normal de trabajo. Se les pidió que actuaran y trabajaran como siempre. No habían recibido ningún tratamiento antihipertensivo en ningún momento.

Tampoco habían recibido ningún otro tipo de fármaco que pudiera afectar al valor de la PA, al menos dos semanas antes de comenzar el estudio. Se utilizó un monitor de la PA ambulatoria Spacelabs 90209 (Spacelabs Inc., Redmond, WA). Las lecturas se obtuvieron de forma automática en intervalos de 15 minutos, a lo largo del período de 24 horas. Todos los sujetos incluidos en el estudio tuvieron al menos tres lecturas válidas por hora. Los 80 a 96 pares resultantes de PA sistólica y PA diastólica en cada monitorización, junto con los correspondientes períodos de medida, se utilizaron para calcular los parámetros derivados de la PA. Se obtuvieron medias independientes para el periodo de 24 horas, para el periodo diurno (6 de la mañana a 10 de la noche) y para el periodo nocturno (10 de la noche a 6 de la mañana) (Tabla

1). Se pidió a todos los sujetos que descansaron o durmieran entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana, y que mantuvieran sus actividades normales entre las 6 de la mañana y las 10 de la noche.

Se comprobó la exactitud de las lecturas automáticas de la PA realizando dos determinaciones manuales con un esfigmomanómetro de mercurio estándar por cada MAPA. Se determinó la presión arterial con el participante sentado, antes del comienzo de la monitorización ambulatoria y después de un período de reposo de cinco minutos. Se obtuvieron tres lecturas y se hizo la media. El test de exactitud se repitió al final de cada MAPA de 24 horas. Los individuos que tenían más de 5 mm Hg de diferencia en la PA sistólica entre las lecturas manuales y automáticas se excluyeron de los análisis posteriores. No se excluyó ningún paciente en función de este criterio.

Medidas ecográficas

Todos los pacientes se examinaron en posición supina, con la cabeza ligeramente elevada. Se utilizó un sistema de ecografía doppler de alta resolución (Acuson 128 XP, Mountain View, Canadá), con un transductor lineal de 7 MHz. Ambas arterias carótidas se estudiaron longitudinalmente para visualizar el GIM en la pared más distante de la arteria. Las mejores imágenes de la pared más distante que se pudieron obtener se utilizaron para determinar los GIM de la arteria carótida común y de la arteria carótida interna (GIM-ACC y GIM-ACI).

Se tomaron las medidas sobre imágenes congeladas, magnificadas hasta un tamaño estándar, a lo largo de todo el proceso. El valor de GIM-ACC se definió como la media del GIM-ACC derecha e izquierda, calculado a partir de diez medidas en cada lado, tomadas a 10 mm proximales a la bifurcación de la carótida. Se utilizó el método del margen principal lumen/íntima (línea I) frente al margen principal media/adventicia (línea M), que se ha validado anatómicamente en estudios anteriores^{22,23}. Se utilizó 1 cm proximal de la ACI para determinar el GIM-ACI usando el mismo cálculo que para GIM-ACC.

Medidas ecocardiográficas

Todos los ecocardiogramas fueron realizadas por un ecocardiografista adiestrado que utilizó un sistema de ecocardiografía Sigma-1C (Instrumentos Kontron, Everett, MA) y un transductor de 3,5 MHz. Se registraron ecocardiogramas de tipo M guiados por imágenes bidimensionales a nivel de las cuerdas tendíneas²⁴. Se asignaron números aleatoriamente a todos los ecocardiogramas, desconociendo la identificación de los pacientes y la secuencia de tiempo.

Todos los ecocardiogramas se leyeron por dos ecocardiografistas expertos. Cada lector midió cuatro a seis ciclos para determinar los grosores de la pared posterior y del tabique y

las dimensiones diastólica y sistólica interna del VI, usando las pautas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía sobre convenciones de medida²⁴. Se estimaron ecocardiográficamente la fracción de eyección, el volumen sistólico, el gasto cardiaco y el índice cardiaco, usando técnicas estándar. La convención de la Sociedad Americana de Ecocardiografía define la sístole al comienzo del complejo QRS y mide el grosor de la pared y las dimensiones de las cámaras desde el margen principal al margen principal²⁴. A partir de estas medidas, se calcularon la fracción de eyección, el volumen sistólico, el gasto cardiaco y el índice cardiaco. Se utilizó en todos los cálculos la media de las determinaciones aportada por los dos investigadores para cada ecocardiograma.

La masa del ventrículo izquierdo se calculó usando la siguiente ecuación, basada en estudios de validación de autopsias²⁵: masa del VI = $0,80 \times [1,04 \times (GTIT + DIVIT + GPPT)^3 - (DIVIT)^3] + 0,6$ g; índice de masa del VI = masa del VI/SC, donde GTIT es el grosor del tabique interventricular en la telediástole, DIVIT es la dimensión interna del VI en la telediástole, GPPT es el grosor de la pared posterior en la telediástole y SC es la superficie corporal.

Análisis estadísticos

Se calcularon todas las variables descritas en las Tablas 1 y 2 y se analizaron usando el programa SPSS para Windows V-6.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Se realizaron las pruebas estadísticas estándar adecuadas para cada caso: test de la *t* de Student de dos ramas y análisis de correlación simple y parcial y de regresión lineal multivariable (pasos, técnica de entrada). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

En las Tablas 1 y 2 se expresan los datos de todas las variables incluidas en el estudio como medias \pm DE. La distribución de la puntuación Gensini, la masa VI/SC y el GIM-ACIM fueron: puntuación Gensini = (media \pm DE) 39,82 \pm 31,16; error estándar de la media, 3,18; valor medio, 32; intervalo, 0-152; masa VI/SC (media \pm DE) = 121,49 \pm 37,25; error estándar de la media 3,6; valor medio, 114,62; intervalo, 54,13 a 271; GIM-ACIM (media \pm DE) = 0,80 \pm 0,30; error estándar de la media, 3,1; valor medio, 0,75; intervalo 0,35 a 1,55. La correlación entre las variables del MAPA (análisis bivariable) (Tabla 1) y la puntuación Gensini, el GIM-ACC, el GIM-ACI y el índice de masa del VI demostraron que sólo la presión del pulso (PP)₂₄ se correlacionaba positivamente de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con los tres índices (puntuación Gensini, GIM-ACIM y masa VI/SC). La presión del pulso_{día} tuvo una correlación positiva ($p < 0,01$) con la puntuación Gensini y con GIM-ACIM. La presión del pulso_{noche} tuvo una correlación positiva ($p < 0,01$) con el GIM-ACIM y la masa del VI, mien-

TABLA 2. Características iniciales de los pacientes: variables continuas y ecográficas

Variables	Media \pm DE
Edad (años)	60.70 \pm 9.60
Colesterol total (mg/dl)	229.29 \pm 47.80
Triglicéridos (mg/dl)	168.27 \pm 79.94
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dl)	47.80 \pm 7.71
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dl)	150.82 \pm 48.61
Glucosa (mg/dl)	114.16 \pm 42.05
Ácido úrico	6.28 \pm 1.75
Puntuación Gensini	39.82 \pm 31.16
GIM-ACID	0.82 \pm 0.42
GIM-ACII	0.78 \pm 0.33
GIM-ACIM	0.80 \pm 0.30
GIM-ACCD	0.74 \pm 0.24
GIM-ACCI	0.80 \pm 0.28
GIM-ACCM	0.77 \pm 0.21
masa VI/SC (g/m ²)	121.49 \pm 37.2
FE (%)	50.04 \pm 10.51
VS (ml)	89.42 \pm 25.63
GC (l/min)	6.76 \pm 2.22
IC (l/min/m ²)	3.59 \pm 1.15

GIM = grosor de la íntima-media; ACID = arteria carótida interna derecha; ACII = arteria carótida interna izquierda; ACCD = arteria carótida común derecha; ACCI = arteria carótida común izquierda; ACIM (arteria carótida interna media) = (ACID + ACII)/2; ACCM (arteria carótida común media) = (ACCD + ACCI)/2; masa VI = masa del ventrículo izquierdo; SC = superficie corporal; FE = fracción de eyección; VS = volumen sistólico; GC = gasto cardíaco; IC = índice cardíaco.

tras que la carga de presión sistólica (CPAS)₂₄ mostraba una correlación positiva con la masa del VI ($p < 0,01$) y la CPAS_{día} exhibía una correlación positiva con la puntuación Gensini y con la masa del VI ($p < 0,01$). Finalmente, la puntuación Gensini se relacionó con la masa del VI ($p < 0,01$) y no con el GIM de la carótida.

Los análisis estadísticos multivariantes revelaron que PP₂₄ (Tabla 3), PP_{día} (Tabla 4) y PP_{noche} (Tabla 5) se relacionan con la puntuación Gensini, GIM-ACIM y masa VI/SC, independientemente de todas las demás variables de la MAPA de 24 horas. Además, en un análisis de regresión lineal, usando el

TABLA 3. Análisis multivariable (método de pasos) de las variables edad, PAS₂₄, PAD₂₄, PAS(DE)₂₄, PAD(DE)₂₄, CPAS₂₄, CPAD₂₄, PP₂₄, FC₂₄, PAM₂₄ ($n=110$ sujetos)

Variable	Variables de la ecuación	F	P
Puntuación Gensini	PP ₂₄	2.64	0,009
GIM-ACIM	1. PP ₂₄ 2. PAD ₂₄	3.71 -2.58	0,000 0,01
Masa VI/SC	1. PP ₂₄ 2. PAM ₂₄	3.62 -2.48	0,000 0,014

Las abreviaturas se corresponden con las de las Tablas 1 y 2.

TABLA 4. Análisis multivariable de la edad y de los parámetros de presión arterial ambulatoria diurna

Variable	Variables de la ecuación	F	P
Puntuación Gensini	PP _{día}	2.85	0,005
GIM-ACIM	1. PP _{día} 2. PAS _{día}	3.67 -2.33	0,000 0,022
Masa VI/SC	1. PP _{día} 2. PAM _{día}	4.10 -2.58	0,000 0,01

Las abreviaturas se corresponden con las de las Tablas 1 y 2.

mismo modelo PA sistólica₂₄ y PA diastólica₂₄, la PP₂₄ sigue estando relacionada estadísticamente con la puntuación Gensini ($F=2,54$, $p=0,03$), GIM-ACIM ($F=3,71$, $p=0,000$) y masa VI/SC ($F=2,28$, $p=0,024$).

En el análisis de correlación parcial, después de controlar el colesterol, los triglicéridos, las HDL (lipoproteínas de alta densidad), las LDL (lipoproteínas de baja densidad), la glucosa y el ácido úrico, la PP₂₄ seguía relacionándose estadísticamente con la puntuación Gensini, GIM-ACIM y masa VI/SC en un valor de $p < 0,009$.

Discusión

Los datos de este estudio indican claramente que en pacientes con coronariopatías y PA arterial normal, la presión del pulso se relaciona más fuertemente con la gravedad de la coronariopatía, con el GIM de la carótida y con masa del VI que cualquier otro parámetro derivado de la MAPA de 24 horas. Los resultados también demuestran que la relación de la presión del pulso con la puntuación Gensini, el GIM de la carótida y el índice de masa del ventrículo izquierdo es independiente de la edad, valor de la PA (PA media, carga de la PA) o variabilidad de la PA (desviación estándar, PA sistólica o PA diastólica). Este estudio se emprendió para evaluar la PP en normotensos. Por esto, se excluye el efecto de la hipertensión como factor de riesgo conocido.

La puntuación Gensini (índice de la gravedad de la enfermedad), en los análisis bivariantes y multivariantes, no se relaciona con la PA sistólica ni con la PA diastólica. En los

TABLA 5. Análisis multivariable de la edad y de los parámetros de la presión arterial ambulatoria nocturna

Variable	Variables de la ecuación	F	P
Puntuación Gensini	PP _{noche}	2.01	0,047
GIM-ACIM	1. PP _{noche} 2. PAS _{noche}	3.45 -2.28	0,000 0,02
Masa VI/SC	PAS _{noche}	2.18	0,03

Las abreviaturas se corresponden con las de las Tablas 1 y 2.

análisis posteriores que estudiaron el problema de la colinealidad utilizamos en la misma ecuación la PA sistólica₂₄ y la PA diastólica₂₄. La PP₂₄ se relaciona con la puntuación Gensini, el GIM-ACIM y la masa VI/SC, independientemente de la PA₂₄ sistólica y de la PA₂₄ diastólica. La relación notable que existe entre la PP y las medidas del resultado, sin una relación significativa entre la PA diastólica y las medidas, destaca la importancia de la PP en sí y no de la PA diastólica.

Se sabe que la elevación del volumen sistólico se asocia con un aumento de la PP, aunque otros trabajos indican que en adultos hipertensos la reducción del volumen sistólico se asocia con el aumento de la PP^{26,27}. La distensibilidad de los grandes vasos es otro parámetro que afecta a la PP. La reducción de la distensibilidad origina un aumento de la PA sistólica y un descenso de la PA diastólica, que produce un aumento de la PP^{28,29}. En adultos mayores de 50 años, el aumento de la PP se ha atribuido al reflejo temprano de la onda^{30,31}. En nuestro estudio no se encontró ninguna asociación entre el volumen sistólico y otros índices de la función miocárdica y la PP; por tanto, la reducción de la distensibilidad arterial debería ser la principal razón de la elevación de la PP.

Se sabe que las lesiones de los grandes vasos (hemorragia, trombosis, aterosclerosis)¹⁸⁻²⁰ y el remodelado vascular de los vasos pequeños³² se atribuyen al estrés pulsátil sobre la pared vascular. La presión del pulso se considera como un factor predictivo de la aterosclerosis aórtica³⁰, infarto de miocardio agudo^{15,16}, ictus³² y mortalidad cardiovascular^{20,33}.

La presión del pulso también se ha asociado con el ictus hemorrágico después de la trombólisis por infarto de miocardio agudo³⁴.

Debe destacarse que hay diferencias territoriales en los distintos segmentos de la arteria carótida respecto a su respuesta a la PP. En nuestro estudio, se asoció con la PP el GIM de la carótida interna, pero no el GIM de la carótida común. Este resultado podría explicarse por el tipo de flujo en varios segmentos arteriales. Hay varios factores que influyen en el desarrollo de aterosclerosis en condiciones de escaso cizallamiento con turbulencia (por ejemplo, arteria carótida interna) y en un segmento arterial recto con flujo sanguíneo laminar y mayor estrés por cizallamiento (arteria carótida común).

En conclusión, los resultados de este estudio indican que, incluso en pacientes normotensos, la PP es un factor predictivo importante de la gravedad de las coronariopatías, lesiones de las arterias carótidas e hipertrofia del VI. Por tanto, esta variable de la MAPA de 24 horas debería considerarse como un marcador no agresivo del riesgo cardiovascular global.

Bibliografía

1. Boutier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC: Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985;109:1345-1352.
2. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Croase JR: Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990;82:1230-1242.
3. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS: Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2127-2134.
4. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P: Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30: 1002-1007.
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
6. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK for the cardiovascular health study collaborative research group: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
7. Franklin S, Sutton-Tyrrell K, Belle S, Weber M, Kuller L: The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997;15:1143-1150.
8. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-98.
9. Sheps S, Pickering T, White W, Weber M, Clement D, Krakoff L, Messerli F, Perloff D: Ambulatory blood pressure monitoring. *JACC* 1994;23:1511-1513.
10. Mouloupoulos SD, Stamatelopoulos SF, Zakopoulos NA, Toumanides SA, Nanas S, Papadakis JA, Kanakakis JE, Mouloupoulos SA, Psihogios H: Effect of 24-hour blood pressure and heart rate variations on left ventricular hypertrophy and dilatation in essential hypertension. *Am Heart J* 1990;119:1147-1152.
11. Zakopoulos N, Stamatelopoulos S, Toumanides S, Saridakis N, Trika C, Mouloupoulos S: 24-hour blood pressure profile affects the left ventricle independently of the pressure level. *Am J Hypertens* 1997;10: 168-174.
12. The Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
13. World Health Organization/International Society of Hypertension: 1991 guidelines for the management of mild hypertension (memorandum). *Hypertension* 1993;22:392-403.
14. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharjo PR, O'Leary DH: Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1992;268: 1287-1291.
15. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH: Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
16. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH: Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:413-419.
17. Safar ME: Pulse pressure in essential hypertension. Clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989;7:769-776.

18. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17:1065-1072.
19. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smylyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L: Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
20. Gensini GG: A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
21. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, Sarker A, Szendro G, Belcaro G: Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17: 719-725.
22. James EM, Earnest F, Forbes GS, Reese DF, Houser OW, Folger WN: High resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation; a prospective evaluation. *Radiology* 1982;144: 853-858.
23. Sahn PS, De Maria A, Kisslo J, Weyman A: The Committee on the M-mode standardization of the American Society of Echocardiography results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichel N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
25. Messerli FH, Sundgaard-Risse K, Ventura HO, Dunn FG, Glade LB, Frohlich ED: Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983;ii:983-986.
26. Lund-Johansen P: Twenty-year follow-up of hemodynamics in essential hypertension during rest and exercise. *Hypertension* 1991; 18(suppl III):54-61.
27. Nichols WN, Nicolini FA, Pepine CJ: Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1991;10(suppl 6):S73-S77.
28. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.
29. Bulpitt CJ, Palmer AJ, Fletcher AE, Bradley IO, Broxton JS, Davis AJ: Proportion of patients with isolated systolic hypertension who have burned-out diastolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1995;9: 675-678.
30. Benetos S, Laurent S, Hoeks AD, Boutouyrie PH, Safar ME: Arterial alterations with aging and high blood pressure. *Arterioscler Thromb* 1993;13:90-97.
31. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T: Noninvasive assessment of age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987;21:678-687.
32. Scuteri A, Cacciafesta M, Di Gernardo MG, DePropriis AM, Recchi D, Celle V: Pulsatile versus steady-state component of blood pressure in elderly females: An independent risk factor for cardiovascular disease? *J Hypertens* 1995;13:185-191.
33. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L: Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-564.
34. Selker HP, Beshansky J, Schmid CH, Griffith JL, Longstreth WT Jr, O'Connor CM: Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic Predictive instrument (TPI) Project Results. *Circulation* 1994;90:1657-1661.