



## Simposio Internacional de Hipertensión Arterial

### Presión de Pulso y Riesgo Cardiovascular



Alejandro de la Sierra \*

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

#### INTRODUCCION

La importancia epidemiológica de la hipertensión arterial (HTA) ha sufrido sustanciales cambios en los últimos años. Hasta hace 15 o 20 años, se consideraba que la tendencia natural a la elevación de la presión arterial (PA) con la edad era un hecho carente de trascendencia y, por tanto, los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos debían dedicarse exclusivamente a los sujetos jóvenes o de mediana edad, en los que la característica clínica fundamental era la elevación de la PA diastólica (PAD). Ha sido en estos últimos años cuando, aún asumiendo que la mayoría de sujetos jóvenes normotensos vana a desarrollar HTA en la vejez si viven los años suficientes [1], se reconoce que dicha elevación, fundamentalmente de la PA sistólica (PAS) constituye un elemento que incrementa la posibilidad de padecer y morir por enfermedad cardiovascular.

El concepto clásico de hipertensión arterial viene definido por una elevación de la presión sistólica y/o diastólica. El diagnóstico y el tratamiento de la HTA han estado dominados durante años por el concepto de que la PAD representa la resistencia contra la que el corazón debe trabajar, y que la PAS representa la fuerza del corazón que lucha contra dichas resistencias. Esta tendencia a considerar un componente diastólico (perjudicial) frente a un componente sistólico (menos perjudicial e incluso beneficioso) ha predominado durante décadas y se ha visto reforzada tras la publicación, en 1990, de sendos meta-análisis que demostraban por un lado, la relación de la PAD con la morbimortalidad cardiovascular [2] y, por otro, el beneficio de la reducción de dicha PAD [3].

Esta prioridad se ha invertido en los últimos años. De hecho, hace ya más de 20, los investigadores del estudio Framingham alertaban sobre la superioridad de la elevación de la PAS como predictor de la enfermedad cardiovascular [4], hecho que motivó que sea la PAS y no la PAD la variable utilizada en el cálculo de riesgo cardiovascular mediante el algoritmo desarrollado por dicho estudio de Framingham [5]. Estas consideraciones quedaron no obstante en un segundo plano hasta pasada la mitad de la década anterior, tras la publicación de los excelentes resultados del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con HTA sistólica aislada. En la actualidad se reconoce, y así se refleja en las principales guías clínicas [6-8], que la relación con la morbimortalidad cardiovascular es más estrecha para la PAS que para la PAD, especialmente en los individuos de mayor edad y, puesto que la mayoría de la población hipertensa se sitúa en franjas de edad avanzada, incluso hay quien defiende que la PAS debería ser el único parámetro a tener en cuenta como guía de evaluación y tratamiento de toda la población [9].

Esta supremacía de la importancia de la PAS junto con el elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con HTA sistólica aislada ha llevado al desarrollo conceptual de un tercer componente de la PA como herramienta en la medicina cardiovascular, la presión de pulso (PP). Este componente se obtiene de la diferencia entre PAS y PAD y, por tanto, tiende a magnificar la superioridad de la PAS sobre la PAD. La irrupción en la literatura científica de la PP se ha visto acompañada por un número igual de defensores que de detractores. Estos últimos argumentan que la inclusión de un tercer componente tensional en la práctica diaria tiende a crear confusión y que la minimización de la importancia del componente diastólico de la PA puede conducir a actitudes terapéuticas erróneas en las que se pueda llegar a aconsejarse la elevación artificial de dicho componente.

La consideración de la PP como herramienta útil en la medicina cardiovascular debe sustentarse en tres pilares. Por un lado, debe demostrarse que la elevación de la PP se relaciona de forma clara con una mayor incidencia y/o mortalidad por enfermedad cardiovascular, en alguna o todas sus formas. Por otra parte, es necesario que el concepto tenga una traducción fisiopatológica, es decir que sea reflejo de algún tipo de alteración orgánica y que dicha alteración pueda, de forma verosímil, estar relacionada con la enfermedad cardiovascular. Finalmente, es necesario demostrar que la reducción de dicho parámetro puede constituir un objetivo terapéutico, puesto que dicha reducción es capaz de disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular. Estos tres pilares deberían idealmente asentarse de forma independiente a la influencia de otros componentes tensionales como la PAS o la PAD, aunque este último supuesto parece en principio imposible si tenemos en cuenta que la PP deriva de los otros dos en su definición.

#### RELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN DEL PULSO Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El hecho de que la PP represente un marcador independiente de riesgo cardiovascular deriva de diversas evidencias. Una de las primeras observaciones procede de Madhavan et al [10] en 1994 al demostrar que los hipertensos situados en el tercil superior de distribución de la PP (>63 mmHg) presentaban una mortalidad por cardiopatía isquémica significativamente mayor que aquellos situados en el tercil inferior. Posteriormente, Benetos et al [4,11] describía los resultados de un estudio de amplias dimensiones que se llevó a cabo en el área metropolitana de París y en el que se evaluaron 19.083 varones con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años, sin enfermedad cardiovascular previa y que fueron seguidos durante cerca de 20 años. Al distribuirlos en cuatro subgrupos según los valores de PP (≤ 45, 46-50, 51-54, <sup>3</sup> 55 mmHg), se pudo observar que existía una relación significativa e independiente de otras variables analizadas,

entre la PP y la mortalidad, tanto global como la debida a causas cardiovasculares y coronarias. En el subgrupo de mayor edad (55-69 años) también se observaba una correlación con la mortalidad cerebrovascular. Los mismos autores, en una publicación posterior [12], observaron que esta influencia sobre la mortalidad cardiovascular no era una característica exclusiva de los individuos hipertensos, sino que se evidenciaba también en los sujetos normotensos, de forma que aquellos que pertenecían al grupo con mayor PP presentaban un incremento del 44% en el riesgo relativo cardiovascular en comparación con sus homónimos del grupo con menor PP. Otro de los trabajos procede de Alderman et al [13], en el que tras 20 años de seguimiento de 8690 hipertensos en tratamiento, describieron que la PP, junto con otras cuatro variables independientes (edad, historia previa de infarto de miocardio, ictus o diabetes) eran los predictores más potentes de incidencia de nuevos eventos cardiovasculares. Además de estas relaciones con la mortalidad por enfermedad cardiovascular, se han descrito asociaciones de los niveles de PP con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en la edad avanzada [14,15] y con la incidencia de enfermedad renal terminal [16].

Otro de los trabajos que ha ayudado enormemente a clarificar el impacto de la elevación de la PP sobre la enfermedad cardiovascular es el estudio de Framingham [17]. Así, al analizar 1924 varones y mujeres de 50 a 79 años de edad, sin evidencia de enfermedad coronaria al inicio, y que no recibían tratamiento antihipertensivo, se observó que la PP era el componente tensional que tenía una capacidad predictiva más potente, significativamente superior a las de la PAS y PAD. Para una misma PAS, el riesgo de incidencia de cardiopatía isquémica se incrementaba progresivamente con la elevación en la PP. Por el contrario, para cualquier PP  $\geq$  50 mmHg el incremento de PAS o PAD sólo incrementaba marginalmente dicho riesgo. Esta influencia negativa de los niveles elevados de PP era igualmente válida para presiones situadas en valores de normotensión como en aquellas ya etiquetables de hipertensión, aunque lógicamente la pendiente de riesgo era superior en estas últimas. Un estudio retrospectivo en España sugería que la PP (determinada en la clínica) era la que mejor se correlacionaba con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, incrementándose este riesgo un 3% por cada 1 mmHg que aumenta la PP [18].

Aunque no parece haber duda de que la PP es un factor de riesgo independiente, especialmente útil en la edad avanzada, no todo el mundo considera esta variable como superior a otros componentes de la PA. Por ejemplo, Miura et al [19], en un estudio prospectivo de 25 años de seguimiento efectuado en adultos sanos sin tratamiento antihipertensivo de base, concluyeron que el mejor y más potente predictor de riesgo era la PAS y no tanto la PP, que en ningún grupo de edad o sexo, superaba a la PAS. A una conclusión similar llegan Domanski et al. en el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) [20], en el que se siguió durante más de 20 años una extensa población de varones (342 815 sujetos): en este caso, tanto por debajo como por encima de los 45 años, la PP no aportaba mayor información sobre el riesgo cardiovascular que la consideración simultánea de los valores de la PAS y PAD, siendo la PAS de progresiva importancia en la valoración del riesgo a medida que se incrementaba la edad.

Si lo que consideramos no es la enfermedad cardiovascular ya establecida sino el daño orgánico subclínico, los resultados son similares. Así, uno de los índices que mejor se correlacionan con el daño vascular aterosclerótico es el grosor del complejo íntima-media carotídeo, determinado por ultrasonografía. En el análisis de los pacientes hipertensos esenciales reclutados para el estudio "European Lacidipine Study of Atherosclerosis" (ELSA) se pudo observar que los principales determinantes de este daño vascular eran la edad y la presión de pulso, por encima de la PAS y de la PAD [21]. La PP basal también se ha correlacionado con un mayor grado de estenosis carotídea [22] y una mayor prevalencia y severidad de la hipertrofia ventricular izquierda [23].

### **SIGNIFICADO FISIOPATOLÓGICO DE LA ELEVACIÓN DE LA PP**

En las sociedades industrializadas se produce un progresivo incremento de la presión arterial en relación con la edad que se inicia en la infancia y continúa a lo largo de toda la vida. Datos del estudio Framingham demuestran cómo la presión arterial sistólica prosigue elevándose hasta la 8-9 década mientras que la PAD que inicialmente muestra una tendencia similar hasta la 5-6 década, posteriormente se estabiliza o incluso desciende [24]. A consecuencia de estos cambios, la presión de pulso también se eleva con la edad, mientras que la PAM presenta un crecimiento lento y una estabilización posterior. En base a estas variaciones en los valores de PA es fácil deducir que la frecuencia de HTA diastólica aislada será mayor en el grupo de edad más joven, disminuyendo posteriormente mientras que la HTA sistólico-diastólica o combinada predomina en las edades medias de la vida con un moderado descenso posterior y la HTA sistólica aislada va creciendo de forma prácticamente lineal sin límite de edad, a consecuencia del aumento de la rigidez arterial de los grandes vasos [9].

Con el propósito de asegurar un intercambio metabólico eficaz es necesario un flujo sanguíneo continuo y suficiente de sangre en los sistemas arteriolar y capilar. Para mantener tal flujo hay que aplicar una presión constante que vendría representada por la presión arterial media para vencer la resistencia que causan la viscosidad y la fricción de la sangre. Teniendo en cuenta que para determinado gasto cardíaco, la PAM está determinada por el área transversal y el número de pequeñas arterias y arteriolas que determinan la resistencia vascular periférica, se puede deducir que la función de conducto de las grandes arterias depende de la PAM y del flujo sanguíneo [25]. Pero además de éste papel de "conducción", las grandes arterias tienen la capacidad de actuar amortiguando las oscilaciones de la presión arterial causadas por la naturaleza intermitente de la eyección ventricular. Las grandes arterias son muy ricas en fibras elásticas que proporcionan al vaso la resistencia y elasticidad necesarias para acomodarse a los cambios de presión originados por el flujo pulsátil del corazón. La distensión de las fibras elásticas durante la sístole y su recuperación elástica durante la diástole convierte a las grandes arterias en cámaras de amortiguación que les permite mantener un flujo continuo [26-28].

En condiciones normales, aproximadamente un 60% del volumen sistólico permanece en los vasos de gran capacitancia (aorta y grandes vasos) mientras que el 40% restante es conducido directamente a los tejidos periféricos. En la diástole la energía almacenada contrae la aorta y envía la sangre hacia la circulación periférica. Cuando la distensibilidad arterial está disminuida la capacidad de almacenamiento se reduce por lo que el volumen que pasa a la circulación periférica directamente tras la eyección ventricular es mayor dando lugar a un incremento en la amplitud de la onda de pulso y a una presión sistólica más elevada. La presión diastólica mínima viene determinada por la duración del intervalo diastólico (que a su vez depende de la frecuencia cardíaca) y la rapidez con que desciende la presión. Esta velocidad de descenso está relacionada con dos parámetros: por un lado con las resistencias periféricas y por otro, con las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias. Luego, para unas resistencias periféricas dadas, el descenso de la presión diastólica será mayor conforme más elevada sea la rigidez de las grandes arterias.

Este patrón de elevación de la PA en el que la rigidez supera a las resistencias periféricas dará lugar a la elevación de la PAS manteniendo normal o incluso disminuyendo la PAD, es decir elevación de la presión de pulso y HTA sistólica aislada.

Por el contrario cuando las resistencias periféricas están elevadas dan lugar a una reducción del flujo anterógrado por lo que la proporción de sangre que queda almacenada en las grandes arterias es mucho mayor y como consecuencia aumenta el flujo anterógrado diastólico (70%) y se elevan la presión arterial media y la presión diastólica. En éste caso las resistencias periféricas superan a la rigidez arterial por lo que producirán una elevación de la PAD y de la PAM dando lugar a hipertensión sisto-diastólica.

Estas características fisiopatológicas condicionan las dos formas de desarrollo de la HTA en el ser humano. El aumento de las resistencias periféricas consecuencia de alteraciones estructurales de la microvasculatura y de la rarefacción de los pequeños vasos se observa fundamentalmente en individuos jóvenes o de mediana edad y afecta a una parte pequeña de la población (menos del 20%), aunque la obesidad, el sedentarismo y, en general, el estilo de vida moderno tienden a aumentar la prevalencia de esta forma de hipertensión, en la que predomina la elevación de la PAD y de la PAM. Por el contrario, el incremento de rigidez arterial, consecuencia de la pérdida de elastina aórtica [29] promueve la elevación de la PAS y de la PP y determina el desarrollo de HTA sistólica aislada. Este fenómeno se observa lógicamente en individuos de edad avanzada y puede llegar a afectar a la práctica totalidad de la población en las edades más extremas. Los mismos componentes ambientales, alimentarios y de estilo de vida podrían estar igualmente implicados en un desarrollo precoz de dicha rigidez [1,30].

## TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA Y PRESIÓN DE PULSO

### ¿Qué información aportan los estudios sobre HTA sistólica aislada?

Tres estudios han evaluado el efecto del tratamiento antihipertensivo en la morbimortalidad cardiovascular y total del paciente de edad avanzada (<sup>≥</sup> 60 años) con HTA sistólica aislada: SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) [31] con tratamiento basado en el diurético clortalidona y Syst-EUR (*Systolic Hypertension in Europe*) [32] y Syst-China (*Systolic Hypertension in China*) [33] con tratamiento basado en el antagonista de los canales de calcio nitrendipino. Los datos de estos ensayos y los correspondientes a pacientes de la misma edad y tipo de HTA procedentes de cinco estudios clásicos (total de 15 693 pacientes) han sido analizados conjuntamente con los siguientes resultados principales: el descenso de la presión arterial (PA) sistólica en 10,4 mmHg y de la PA diastólica en 4,1 mmHg (ambas con respecto a placebo) desde cifras iniciales de 174/83 mmHg ocasionó reducciones significativas de la mortalidad total (13%), de la mortalidad cardiovascular (18%), de las complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales (26%), de la incidencia de ictus fatales y no fatales (30%) y de la incidencia de complicaciones coronarias fatales y no fatales (23%) [34]. Este beneficio estaba directamente relacionado con la magnitud de la elevación de la PP, de forma que el número necesario de pacientes a tratar durante 5 años para evitar una complicación cardiovascular mayor fue de 63 si la PP basal era superior a 90 mmHg frente a 119 si la PP era menor.

El subestudio predefinido del LIFE [35] (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*) es el primer ensayo comparativo directo entre dos tipos de tratamiento antihipertensivo en pacientes con HTA sistólica aislada. Los sujetos que recibieron tratamiento basado en el antagonista de los receptores de angiotensina losartán presentaron una incidencia menor de episodios incluidos en la variable principal de valoración (mortalidad cardiovascular, ictus no fatal e infarto de miocardio no fatal) que los individuos con tratamiento antihipertensivo basado en el bloqueante beta adrenérgico atenolol. Además, el tratamiento con losartán ocasionó un efecto positivo en la mortalidad global.

Un dato en común de todos estos estudios fue la frecuente necesidad de asociaciones de fármacos antihipertensivos para intentar conseguir el objetivo de PA. En el estudio SHEP [31] el objetivo fue una PA sistólica < 160 mmHg si la basal se situaba por debajo de 180 mmHg o una disminución de al menos 20 mmHg si la basal era superior a la mencionada cifra. La media de PA al inicio del estudio fue 170/77 mmHg y al finalizar el seguimiento la media de PA en el grupo de tratamiento activo fue 143/68 mmHg. En este grupo, un 46% de los pacientes estaban en monoterapia con clortalidona (30% 12,5 mg/día y 16% 25 mg/día) y un 44% recibieron un segundo o un tercer fármaco. En el Syst-Eur [32] el objetivo fue reducir la PA sistólica un mínimo de 20 mmHg hasta valores < 150 mmHg. La PA inicial fue 170/86 mmHg y la PA final en el grupo de tratamiento activo 150/80 mmHg. Un 55% de los pacientes de este grupo recibieron monoterapia con nitrendipino (de 10 mg a 40 mg/día, media 28,2 mg/día), un 25% recibió nitrendipino y enalapril (de 5 a 20 mg/día, media 13,5 mg/día) y un 16% recibió nitrendipino, enalapril e hidroclorotiazida. En el subestudio del LIFE el objetivo fue una PA < 140/90 mmHg. La PA inicial fue 174/82 mmHg y la conseguida 146/73 mmHg. En el grupo con tratamiento basado en losartán, sólo un 9,8% se controló con la dosis inicial del fármaco (50 mg/día) [35].

### ¿Existen diferencias entre los fármacos antihipertensivos en su capacidad para reducir la presión de pulso?

Existen pocos datos sobre las posibles diferencias que los distintos grupos de fármacos antihipertensivos puedan presentar en su capacidad para reducir la PP. Los estudios disponibles son, en general, análisis posteriores de ensayos clásicos de intervención antihipertensiva. El *Veterans Affairs Single-Drug Therapy for Hypertension* [36] fue un estudio de comparación múltiple de la capacidad antihipertensiva de 6 fármacos representativos de los grupos existentes cuando se diseñó. El ensayo TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) [37] comparó el efecto de 5 fármacos antihipertensivos sobre múltiples variables de eficacia y tolerabilidad. El análisis posterior del *Veterans Affairs Single-Drug Therapy for Hypertension* [38] concluyó que existían diferencias entre los distintos fármacos con respecto a los efectos sobre la PP y que los diuréticos ofrecían el perfil más favorable. Sin embargo, estos resultados deben ser observados con cautela, dado que las dosis de los diferentes fármacos que se utilizaron podrían no haber sido equivalentes y, en algunos casos se situaban claramente por encima de las actualmente recomendadas, como sucede en el caso de los diuréticos tiazídicos. En un estudio observacional llevado a cabo en España, no se observaron diferencias significativas en la reducción de la PP entre las diferentes familias de antihipertensivos, entre las que se incluía por vez primera el grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II [39]. En cualquier caso, las consecuencias a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular de las posibles diferencias entre los distintos fármacos antihipertensivos con respecto a su capacidad para reducir la PP son, en la actualidad, objeto únicamente de elucubración pues no existen estudios diseñados al efecto.

En las dos publicaciones principales del estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial*) [40-41] se han observado diferencias significativas a favor del tratamiento con clortalidona, fundamentalmente en la incidencia de insuficiencia cardíaca, en comparación con doxazosina, amlodipino o lisinopril. No obstante, al analizar las cifras de presión arterial a lo largo del estudio puede observarse que las cifras de PAS y, especialmente las de PP, se mantienen considerablemente más altas en los grupos de tratamiento no diurético, probablemente debido a la utilización de combinaciones terapéuticas (bloqueantes beta adrenérgicos o antihipertensivos de acción central) que tienden a favorecer el efecto del diurético.

Un último ensayo clínico que puede ser instructivo al respecto es el estudio ASCOT (AngloScandinavian Cardiac Outcome Trial) [42] y su subestudio CAFÉ [43]. El estudio ASCOT comparó, en pacientes hipertensos con factores de riesgo asociados y mayores de 55 años, una estrategia terapéutica basada en el calcioantagonista amlodipino (con la adición del IECA perindopril) en la mayoría de casos, frente al betabloqueante atenolol (con la adición de un diurético tiazídico en la práctica totalidad de pacientes). El estudio tuvo que suspenderse antes de llegar a su finalización al observarse diferencias significativas en la mortalidad y en la mayoría de los objetivos secundarios, así como una diferencia límite en el objetivo primario a favor de amlodipino. El subestudio CAFÉ [43] permitió observar igualmente que, mientras las diferencias entre ambos tratamientos en la presión arterial convencional eran mínimos, la determinación de la presión aórtica, especialmente la presión de pulso mostraba claras diferencias a favor de amlodipino. Aunque la medida de la presión aórtica es difícil y requiere de una tecnología costosa, igualmente puede reflejar con mayor exactitud el componente de rigidez de la aorta. En este sentido, el tratamiento con amlodipino sería capaz de revertir la rigidez de forma más intensa que el betabloqueante, lo que se habría traducido en un beneficio clínico de morbimortalidad. Otros ensayos comparativos han demostrado igualmente una superioridad de IECA [44] y ARA-2 [45] frente a betabloqueantes en esta medida de la presión aórtica.

## CONCLUSIÓN

La PP constituye un nuevo marcador de riesgo cardiovascular, especialmente en los sujetos de avanzada edad y dicho riesgo se ha visto reflejado en las recientes guías clínicas sobre el tratamiento de la HTA [7,8]. Cada vez caben menos dudas que la elevación de la PP se asocia de forma independiente a un peor pronóstico en la incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Además, en estudios tanto experimentales como clínicos, la elevación de la PP es un fiel reflejo de una serie de alteraciones en la elasticidad de las grandes arterias, especialmente de la aorta. Es este un concepto especialmente importante, puesto que dota a este componente tensional de un atributo específico desde el punto de vista anatomopatológico y fisiopatológico. Por el contrario, el menos explorado es el aspecto terapéutico. Así, aunque cambios en la PP pueden haber influido en un resultado diferente en estudios comparativos entre fármacos, el efecto de estos sobre la PP no está bien dilucidado, al no existir estudios especialmente diseñados para ello.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
4. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1225-1229.
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
8. De la Sierra A, Gorostidi M, Marin R, Redon J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 104-116.
9. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219-2221.
10. 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.
11. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a french male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
12. Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-564.
13. Alderman M, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16: 761-769.
14. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-639.
15. Halder AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 10-16.
16. Klag MJ, Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
17. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
18. De la Sierra A, Bové A, Sierra C, Bragulat E, Gómez-Angelats E, Antonio MT, et al. Impacto de los componentes y sistema de medición de la presión arterial sobre la lesión de órgano diana y las complicaciones cardiovasculares en la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 125-129.
19. Miura K, Dyer AR, Greenland P, Davignus ML, Hill MA, Liu K, et al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality. *Hypertension* 2001; 38: 232-237.
20. Domanski MJ, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality. Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287: 2677-2683.
21. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palú C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-

- media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-961.
22. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993; 24: 355-361.
23. Pannier B, Brunel P, Aroussey WE, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 127-132.
24. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
25. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138: 220-224.
26. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 156-161.
27. O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
28. O'Rourke MF, Staessen JA. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
29. Safar ME, Boudier HS. Vascular development, pulse pressure, and the mechanisms of hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 205-209.
30. Kwagyan J, Tabe CE, Xu S, Maqbool AR, Gordeuk VR, Randall OS. The impact of body mass index on pulse pressure in obesity. *J Hypertens* 2005; 23: 619-624.
31. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
32. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
33. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
34. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
35. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al, for the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) Substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
36. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
37. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
38. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Hypertension* 2001; 38: 953-957.
39. De la Sierra A, Artés M, López JS, Arcos E, Muñoz A, en representación de los investigadores del estudio ETAPA. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 41-45.
40. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
41. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
42. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
43. 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: 1213-1225.
44. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922-926.
45. Dhakam Z, McEnery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19:214-219.

### Curriculum del Autor

- Is a member of the Hypertension Unit at the Hospital Clinic, Barcelona, Spain
- He also serves as Consultant of the Department of Medicine at the same Hospital and as Associate Professor at the University of Barcelona, Spain
- Received his M.D. in 1981, from the School of Medicine at the University of Barcelona and his Ph.D. in 1987 from the same university. Between 1987 and 1988 he worked as a Research Fellow at the Hospital Necker, Paris, France
- Since 1982, he has served in the Department of Internal Medicine and since 1986 as professor of the School of Medicine
- He has worked in the Hypertension Unit since 1984 and he obtained the Clinical Hypertension Specialist accreditation from the ESH in June, 2001
- The main areas of research of Dr. de la Sierra have been the study of erythrocyte ion transport systems, the mechanisms of the pressor effect of salt intake, endothelial dysfunction and the determinants of subclinical target organ damage
- He has published more than 70 original papers in international peer-review magazines, as well as editorials, reviews and commentaries