

La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular en población anciana

R. Villa Estébanez^a, S. Tranche Iparraguirre^a, R. Marín Iranzo^b, M.A. Prieto Díaz^c y E. Hevia Rodríguez^d
por el Grupo Oviedo de Hipertensión*

Objetivo. Verificar el significado clínico y el valor pronóstico de la presión de pulso en población general anciana.

Diseño. Estudio descriptivo transversal realizado entre junio y octubre de 2000, en el ámbito de atención primaria.

Participantes. De la población de edad ≥ 60 años ($n = 8.026$) de 16 cupos de seis centros de salud de Asturias se obtuvo una muestra aleatoria simple de 415 personas.

Mediciones principales. Se analizaron variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular y se investigó la presencia de patología cardiovascular asociada. El análisis se realizó mediante la división en terciles de la presión de pulso.

Resultados. Se incluyó a 338 personas (18,5% de pérdidas), con una edad media de 73 ± 7 años; el 64% eran mujeres. Las medias de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fueron 140 ± 18 y 80 ± 8 mmHg, respectivamente. Los terciles de presión de pulso fueron: tercil 1, ≤ 51 mmHg; tercil 2, 52-65 mmHg, y tercil 3, ≥ 66 mmHg. En relación con el tercil 1, los del tercil 3 son más viejos ($p < 0,001$) y presentan cifras de PAS más elevadas ($p < 0,001$). El tercil 3 se asocia con mayor prevalencia de hipertensión arterial, hipertensión sistólica aislada y peor control de la hipertensión, así como con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica ($p = 0,018$) y de patología cardiovascular global ($p = 0,005$). Tras el análisis de regresión logística la presión de pulso persistió como variable independiente ($p = 0,017$).

Conclusiones. En población general anciana la presión de pulso es un marcador de riesgo cardiovascular independiente.

Palabras clave: Presión de pulso. Hipertensión. Riesgo cardiovascular. Anciano.

PULSE PRESSURE AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK AMONG THE ELDERLY

Objective. To verify the clinical significance and the prognostic value of taking the pulse in the general elderly population.

Design. Transversal descriptive study between June and October 2000 within primary care.

Participants. A simple randomised sample of 415 people was obtained from the population aged 60 or over ($n=8,026$) from sixteen lists of six health centres in Asturias.

Main measurements. Demographic variables and cardiovascular risk factors were analysed and the presence of associated cardiovascular pathology was investigated. The analysis divided blood pressure at the pulse into terciles.

Results. 338 people (18.5% losses), with an average age of 73 ± 7 , 64% of whom were women, were included. The SP and DP means were 140 ± 18 and 80 ± 8 mm Hg, respectively. The pulse pressure terciles were: tercil 1, ≤ 51 mm Hg, tercil 2, 52-65 mm Hg and tercil 3, ≥ 66 mm Hg. Those in tercil 3 were older than those in tercil 1 ($P < .001$) and had higher SP figures ($P < .001$). Tercile 3 was linked to greater prevalence of Hypertension, isolated systolic hypertension and worse control of hypertension; and also to greater prevalence of ischaemic cardiopathy ($P = .018$) and of overall cardiovascular pathology ($P = .005$). After logistical regression analysis, pulse pressure persisted as an independent variable ($P = .017$).

Conclusions. Among the elderly as a whole, blood pressure at the pulse is an independent marker of cardiovascular risk.

Key words: Pulse pressure. Hypertension. Cardiovascular risk. Elderly.

*Grupo Oviedo de Hipertensión:

C. Alonso Alonso, A. Álvarez Cosmea, M. Barbé Riesco, M.J. Barreda González, L. Díaz González, M. Escudero Morán, E. Hevia Rodríguez, A. Iglesias García, V. López Fernández, R. Marín Iranzo, C. Monte Llavona, F. Plaza Verdesoto, M. Pizarro López, M.A. Prieto Díaz, M. Sánchez-Baragaño, S. Suárez García, S. Tranche Iparraguirre y R. Villa Estébanez.

^aCentro de Salud de El Cristo. Oviedo.

^bServicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión. Hospital Covadonga. Oviedo.

^cCentro de Salud de Vallobin-Cocinos.

^dCentro de Salud de Cabañaquinta.

Correspondencia:
Salvador Tranche Iparraguirre.
Centro de Salud de El Cristo.
C/ Álvaro Flórez Estrada, 23.
33006 Oviedo. España.
Correo electrónico:
stranchei@papps.org

Manuscrito aceptado para su publicación el 25-II-2002.

Introducción

El aumento de la esperanza de vida, que en Europa Occidental sobrepasa ya los 80 años en mujeres, se acompaña de un aumento de la prevalencia de algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial. La proporción de pacientes mayores de 65 años que presentan hipertensión puede ser de hasta el 50%. Es bien conocida la relación directa entre el aumento de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) con la mortalidad por accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria, y también que las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en sociedades occidentales. En individuos de edad avanzada la PAS aumenta de forma progresiva, mientras que la PAD tiende a disminuir, siendo la causa más frecuente de este proceso la progresiva rigidez de las grandes arterias; dicha rigidez se asocia a fenómenos propios del envejecimiento, tales como la sustitución de tejido elástico por colágeno en los vasos y el corazón¹. Este efecto condiciona un aumento de la presión diferencial o presión de pulso, pues la aorta y las grandes arterias pierden su papel de amortiguadoras de la onda de pulso; la elevación de la presión de pulso, además de ser un testigo del proceso de envejecimiento, constituye un predictor independiente de morbilidad y mortalidad cardiovasculares para cualquier cifra de PAS y PAD².

En diversos estudios publicados en los últimos 5 años se ha podido comprobar que la presión de pulso tiene una relación directa con procesos tales como la hipertrofia miocárdica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, estenosis carotídea, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, y mortalidad cardiovascular y mortalidad total³⁻¹¹.

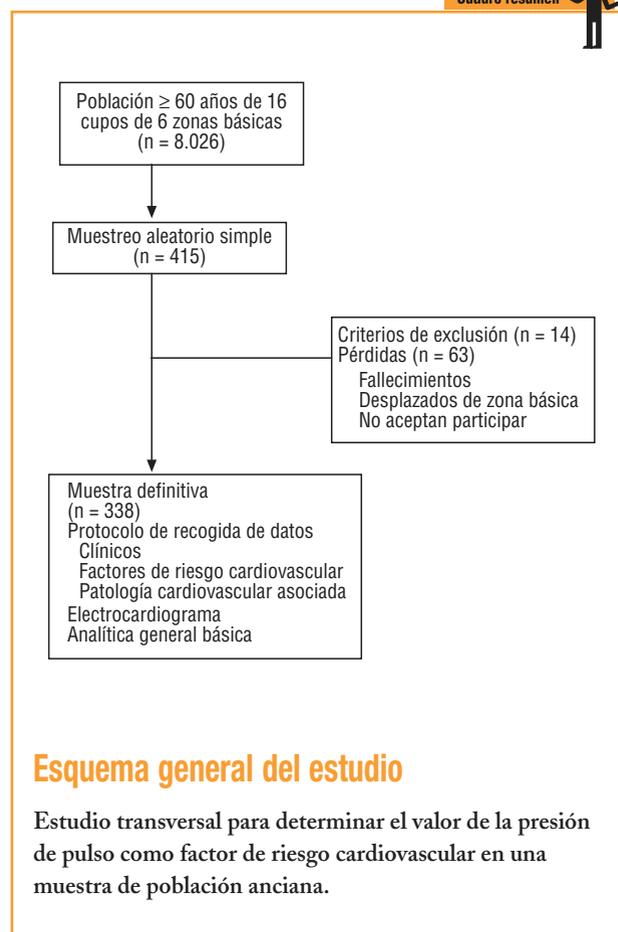
En un trabajo previo¹² pudimos demostrar el valor de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular en una amplia muestra de población hipertensa, pero su papel en población general ha sido poco analizado y menos aún en población anciana. Por tanto, el objetivo del presente estudio es verificar el significado clínico y el valor pronóstico de la presión de pulso en una muestra de población general anciana.

Material y métodos

Estudio descriptivo y transversal realizado en el ámbito de atención primaria, entre junio y octubre de 2000.

La población a estudio era la totalidad de individuos con edad ≥ 60 años ($n = 8.026$) de 16 cupos de medicina general de 6 centros de salud de tres áreas sanitarias de Asturias, obtenidos a partir de la base de datos de tarjeta sanitaria individual (TSI). Sobre dicha población, y para una prevalencia estimada de hipertensión sistólica aislada del 25%, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, un error muestral inferior al 5% y aceptando un 20% de pérdidas, se obtuvo una muestra aleatoria simple de 415 personas.

Material y métodos Cuadro resumen



Cada médico investigador recibió una tabla de números aleatorios para realizar el muestreo de individuos que debían ser seleccionados. Fueron excluidos los enfermos terminales, los que presentaban enfermedad mental grave, individuos con antecedentes de drogadicción y pacientes institucionalizados. Se consideraron pérdidas y no fueron sustituidos los fallecidos, los desplazados a otra zona básica de salud y los que expresaban su deseo de no participar en el estudio.

Se elaboró un protocolo que recogió datos demográficos (edad y sexo), clínicos (peso, talla, índice de masa corporal, PAS, PAD y presión de pulso), existencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, obesidad), patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica), al igual que datos correspondientes al tratamiento de la hipertensión. A todos los sujetos se les realizaron un electrocardiograma y una bioquímica general que incluía las concentraciones séricas de glucosa, ácido úrico, creatinina, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos.

Para el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) se consideró la existencia de cifras de PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, en tres visitas separadas, o bien en individuos que ya estaban recibiendo tratamiento dietético o farmacológico antihipertensivo. Se consideró hipertensión sistólica aislada para cifras de PAS ≥ 140 mmHg y PAD ≥ 90 mmHg. La medición de la

TABLA 1 Descripción general de la muestra

N.º de pacientes	338
Edad (años)	73 ± 7
Sexo femenino (%)	64
Presión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 18
Presión arterial diastólica (mmHg)	80 ± 8
Presión arterial de pulso (mmHg)	60 ± 15
Pacientes con presión arterial > 140/90 mmHg (%)	64,3
Pacientes con hipertensión sistólica aislada (%)	24,6
Pacientes con diabetes mellitus (%)	18,7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,6 ± 4,6
Glucosa (mg/dl)	110 ± 34
Creatinina (mg/dl)	1,05 ± 0,4
Ácido úrico (mg/dl)	5,6 ± 1,6
Colesterol total (mg/dl)	230 ± 40
Colesterol-LDL (mg/dl)	151 ± 36
Colesterol-HDL (mg/dl)	60 ± 15
Triglicéridos (mg/dl)	119 ± 55

Los datos cuantitativos se expresan como media ± DE.

presión arterial se obtuvo con esfigmomanómetro de mercurio tras mantener al paciente en sedestación durante 5 min y se utilizaron manguitos de 12 × 21 cm y de 15 × 31 cm en el caso de pacientes obesos. Se hizo coincidir la PAS y PAD con las fases I y V de Korotkoff, respectivamente. Las cifras de presión arterial que se anotaron correspondían a las cifras promedio de tres medidas separadas entre sí por 2 min.

Se define la presión arterial de pulso como la diferencia entre la PAS y la PAD expresada en mmHg.

Se consideró fumadora a toda persona que hubiera consumido tabaco durante el último mes y ex fumadora a aquella que, habiendo sido fumadora, no había fumado en el último año.

Aquellos sujetos con cifras de glucemia basal ≥ 140 mg/dl en dos ocasiones, o bien con el test de tolerancia a la glucosa oral superior a 200 mg/dl a las 2 h, fueron considerados diabéticos, al igual que aquellos que ya recibían tratamiento antidiabético bien con insulina o con antidiabéticos orales.

Se consideró que el paciente tenía hipercolesterolemia si presentaba cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dl en dos ocasiones separadas por un intervalo superior a tres semanas, e hipertrigliceridemia cuando las cifras de triglicéridos eran superiores a 200 mg/dl en dos ocasiones o el paciente ya recibía tratamiento hipolipemiente.

Se consideró obesidad si el índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por la estatura en metros al cuadrado) era igual o superior a 30 kg/m².

En cuanto a la existencia de enfermedad cardiovascular, se incluían la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y la arteriopatía periférica si estaban documentados bien por ingreso hospitalario o estudio especializado. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se incluía si se disponía de estudios ecocardiográficos o bien se cumplían los criterios electrocardiográficos de Sokolov-Lyon (SV1 + RV5 o RV6 ≥ 35 mm) o de Cornell (R en AVL + S en V3 > 28 mm en varones o R en AVL + S en V3 > 20 mm en mujeres) o bien alteraciones de la repolarización (depresión del ST o inversión de la onda T) en derivaciones con onda R prominente.

Se procedió al análisis de las diferentes variables por su distribución en terciles de la presión de pulso por ANOVA. Las variables categóricas se evaluaron por la prueba de la χ^2 en tablas de 2 × 3. La diferencia de las medias se calculó mediante la prueba de la t de Student. Los valores se expresaron como la media ± desviación estándar (DE). En todos los casos se consideró significativo un valor de p < 0,05. Las variables que resultaron significativas fueron incluidas en la regresión logística múltiple. Se empleó la correlación de Pearson para analizar la

TABLA 2 Variables según terciles de la presión de pulso

Variable	Tercil bajo. Presión de pulso < 51 mmHg	Tercil medio. Presión de pulso 52-65 mmHg	Tercil alto. Presión de pulso > 66 mmHg	p* OR (IC del 95%)
N.º de pacientes	107	115	116	
Edad (años)	71 ± 7	72 ± 7	75 ± 7	< 0,001
Sexo femenino (%)	65	58	68	NS
PA sistólica (mmHg)	142 ± 12	138 ± 10	156 ± 13	< 0,001
PA diastólica (mmHg)	80 ± 9	80,5 ± 9	79 ± 8,5	NS
PA de pulso (mmHg)	44 ± 6	58 ± 4	77 ± 9	< 0,001
Hipertensión (%)	45,8	61	85	< 0,001
Hipertensión sistólica aislada (%)	7,5	21	45	< 0,001
Control presión arterial	95	61	8,6	< 0,001
Tabaquismo (%)	29	30	22	NS
Diabetes (%)	18	16	22	NS
Dislipemia (%)	39	38	35	NS
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	31	38	31	NS

*El análisis estadístico de las variables continuas se realizó por ANOVA. Las variables categóricas se evaluaron por la prueba de la χ^2 en tabla de 2 × 3. PA: presión arterial; NS: no significativo; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3 Variables según terciles de la presión de pulso

Variable patología cardiovascular	Tercil bajo. Presión de pulso < 51 mmHg	Tercil medio. Presión de pulso 52-65 mmHg	Tercil alto. Presión de pulso > 66 mmHg	p*; OR (IC del 95%)
Hipertrofia del VI (%)	4,2	6,4	7,6	0,001; 1,89 (1,28-2,79)
Cardiopatía isquémica (%)	7,5	5,2	18,1	0,018; 2,7 (1,15-6,47)
Insuficiencia cardíaca (%)	1,9	3,5	5,2	NS
Accidente cerebrovascular (%)	9,3	3,5	12,1	NS
Arteriopatía periférica (%)	3,7	0	7,8	NS
Patología cardiovascular global (%)	15,9	11,3	31,9	0,005; 2,48 (1,29-4,74)

*El análisis estadístico de las variables continuas se realizó por ANOVA. Las variables categóricas se evaluaron por la prueba de la χ^2 en tabla de 2×3 . NS: no significativo; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; VI: ventrículo izquierdo.

relación entre PAS, PAD y presión de pulso. Todos los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc, Chicago, EE.UU.).

Resultados

De los 415 sujetos seleccionados inicialmente fueron incluidos en el estudio 338 (18,5% de pérdidas), con una edad media de 73 ± 7 años, de los que el 64% eran mujeres. Las medias de PAS y PAD fueron de 140 ± 18 y 80 ± 8 mmHg, respectivamente, y la presión de pulso media de 60 ± 15 mmHg. Entre los factores de riesgo cardiovascular la prevalencia de HTA y de diabetes fue del 64,3 y el 18,7%, respectivamente. Asimismo, 70 personas (20,5%) presentaban patología cardiovascular asociada, siendo la más frecuente la cardiopatía (8,8%). En la tabla 1 se exponen las características generales de la población estudiada. Las diversas variables objeto del estudio fueron analizadas de acuerdo con la división del valor de la presión de pulso en terciles: tercil 1, ≤ 51 mmHg (44 ± 6 mmHg); tercil 2, 52-65 mmHg (59 ± 4 mmHg); tercil 3: ≥ 66 mmHg (78 ± 11 mmHg). En relación con el tercil 1, los pacientes del tercil 3 eran más viejos y presentaban unas

cifras de PAS más elevadas. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el tercil 3 se asocia con una mayor prevalencia de HTA e hipertensión sistólica aislada, así como con un peor control de la presión arterial (tabla 2). En relación con la patología cardiovascular, los individuos del tercil 3 de presión de pulso presentaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, hipertrofia del ventrículo izquierdo y patología cardiovascular global (tabla 3). Se realizó un análisis de regresión logística por el método de introducción de variables, utilizando como variable dependiente la presencia de patología cardiovascular global y como variables independientes PAS, edad, sexo masculino y HTA sistólica aislada. La presión de pulso se asoció en este modelo de forma independiente con la patología cardiovascular ($p = 0,017$; *odds ratio* [OR], 1,051; IC del 95%, 1,009-1,096), así como la edad (tabla 4).

Para analizar el grado de relación entre la presión de pulso y la PAS y PAD se llevó a cabo una correlación de Pearson que verificó un grado de correlación muy positiva para la PAS (coeficiente de correlación de 0,866; $p < 0,001$) siendo más débil para la PAD (coeficiente de correlación de 0,035; $p = 0,518$) (fig. 1).

TABLA 4 Modelo de regresión logística

	Coefficiente β	Error Estándar	Significación	Exp (β)	IC del 95%
Presión de pulso	0,50	0,021	0,017	1,051	1,009-1,096
PA sistólica	-0,26	0,017	0,120	0,974	0,942-1,007
Edad (años)	0,045	0,021	0,027	1,046	1,005-1,089
Sexo masculino	-0,389	0,299	0,193	0,678	0,377-1,217
HTA sistólica aislada*	0,105	0,353	0,767	1,110	0,556-2,216
Constante	-3,508	2,105	0,096	0,030	

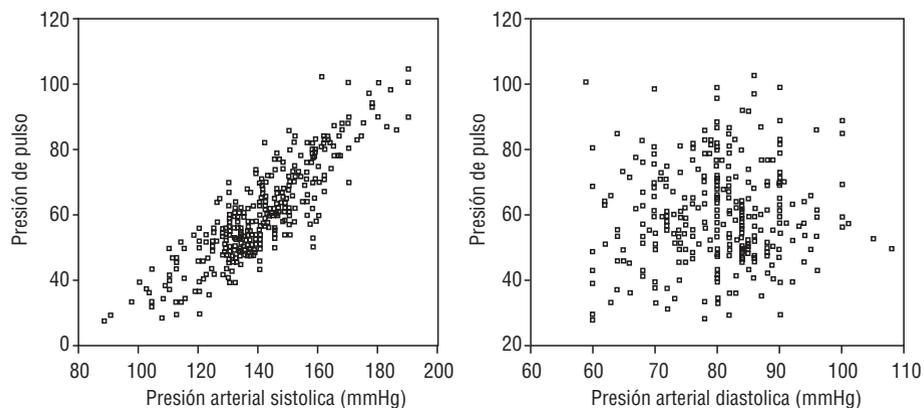
Variable dependiente: patología cardiovascular global.

*0 = ausencia; 1 = presencia.

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza.

FIGURA 1

Correlación de Pearson para la presión de pulso en relación con la presión arterial sistólica ($r = 0,866$) y diastólica ($r = 0,053$).

**Discusión**

Se trata del primer estudio realizado en nuestro país que demuestra el papel de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular independiente en población general mayor de 60 años. Por ello puede ser útil para evaluar el riesgo cardiovascular individual o para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en población anciana.

Es bien conocido que a partir de los 50 años la PAS sigue incrementándose mientras que la PAD lo hace más lentamente, iniciando su declive a partir de los 60 años, lo que da lugar a una elevación de la presión de pulso debido al aumento de la rigidez arterial, pérdida de elastina de la pared vascular y disminución de su adaptación¹. Hasta hace unos años el aumento de la presión arterial, y específicamente la sistólica aislada, se consideraba un incremento casi fisiológico de la presión arterial, destinado a compensar la rigidez arterial y asegurar la correcta perfusión de los órganos diana (cerebro, corazón, riñón, etc.). Sin embargo, hoy disponemos de evidencias suficientes para afirmar que la hipertensión sistólica aislada, y más concretamente la elevación de la presión de pulso, es uno de los factores de riesgo más importantes de morbilidad cardiovascular en personas mayores¹³⁻¹⁷.

Estos datos apoyan la hipótesis de que la importancia de los componentes de la presión arterial en la predicción del riesgo cardiovascular varía con la edad, siendo en individuos ancianos la presión de pulso el índice más consistentemente reconocido¹⁸⁻²³.

En nuestro estudio observamos una relación directa de la presión de pulso con la edad, con mayor prevalencia de HTA y, especialmente, con el aumento de la PAS, que fundamentalmente contribuyó al incremento de la presión de pulso. El descenso de la PAD fue de $1 \pm 0,5$ mmHg, y no tuvo significación estadística. Destacó, asimismo, la asociación con la patología cardiovascular, especialmente con

la cardiopatía coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo y patología cardiovascular global, y quizá el tamaño muestral pudo condicionar que no se alcanzara significación estadística para la insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica. En otros ensayos se ha comprobado que la presión de pulso tiene una relación más intensa con la patología cardíaca: infarto de miocardio^{22,24} e insuficiencia cardíaca^{13,25}; mientras que para los pacientes con accidente cerebrovascular el mejor marcador es la cifra de la PAS^{16,26}.

Todavía hoy el papel de los diferentes componentes de la presión arterial sigue siendo controvertido. Así, en el Framingham Heart Study la presión de pulso superó a la PAS como predictora del riesgo cardíaco, tanto en normotensos como en hipertensos²⁶. Al igual que para otros estudios^{24,27,28}, la asociación entre presión de pulso elevada y el incremento de riesgo de enfermedad coronaria puede ser explicada porque el aumento de la rigidez arterial y la disminución de la adaptabilidad se traducen en una elevación de la PAS que favorece la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, pero también un descenso de la PAD puede limitar la perfusión coronaria que predisponga a la isquemia, especialmente si, como en la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la perfusión diastólica está acortada²⁸. Resultados similares se presentan en un reciente estudio poblacional representativo de la población estadounidense, sobre una cohorte de 5.771 sujetos seguidos durante 16,5 años, que confirman la asociación de la presión de pulso con la mortalidad cardiovascular y coronaria para el grupo de edad que abarca de 25 a 77 años²⁹. No obstante, en este estudio, al igual que en nuestro trabajo, el incremento de la presión de pulso se produjo a expensas, casi en su totalidad, de la elevación de la PAS, lo que viene a apoyar los resultados del Chicago Heart Study³⁰, donde se considera que la PAS, en población anciana, es mejor que la presión de pulso como predictora de mortalidad cardiovascular y general.

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La presión de pulso (diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica) se ha considerado en los últimos años un factor de riesgo cardiovascular y total.
- Su papel en población general anciana ha sido motivo de escasos estudios.

Qué aporta este estudio

- La presión de pulso es un marcador de riesgo cardiovascular en población general anciana española.
- Puede ser útil para evaluar el riesgo cardiovascular individual o para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Sin embargo, conviene matizar que la edad media de su población (63 años) es muy inferior a la de nuestro estudio, lo que les obliga, según los propios autores, a ajustar estos resultados a ese límite de edad.

Algunas de las limitaciones de nuestro trabajo residen en su diseño transversal, lo que no permite evaluar si básicamente la presión de pulso era un marcador de riesgo cardiovascular, y en el número reducido de la población estudiada, aunque representativo de una muestra relativamente amplia y elegida de forma aleatoria.

La presión de pulso es un marcador de riesgo cardiovascular independiente en población general anciana y puede ser útil para identificar a grupos de individuos con mayor riesgo cardiovascular. Son necesarios estudios epidemiológicos prospectivos en población anciana para clarificar el papel de la presión de pulso en relación con los otros componentes de la presión arterial, incluso cuando los valores de PAS y PAD se encuentren dentro de la normalidad.

Bibliografía

1. Franklin SS, Gustin W IV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age. Related changes in blood pressure. *Circulation* 1997;96:308-15.
2. Wang JG, Staessen JA. Benefits of antihypertensive drug treatment in elderly patients isolated systolic hypertension. *Neth J Med* 2001;58:248-54.
3. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boig C. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease adults with raised blood pressure, based on individual patient from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;323:75-81.
4. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
5. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adults US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-9.
6. Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1998;10(Suppl 6):573-7.
7. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz JJ, Guallar-Castillón P, Graciani A, Ruilope LM, et al. Hipertensión sistólica aislada y diastólica aislada y presión de pulso en la población española de edad media. *Med Clin (Barc)* 2000;1:21-3.
8. Black HR, Zanchetti A. Reports of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):1-63.
9. Benetos A, Rudmichi A, Safar M, Guizel L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.
10. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension. Prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34:375-80.
11. 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;281:634-9.
12. Tranche S, Marín R, Prieto MA, Hevia E. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2001;18:218-24.
13. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure in associate with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-80.
14. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999;38:205-11.
15. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality. The cardiovascular heart study. *Arch Intern Med* 2001;161:1183-92.
16. Benetos A. La presión de pulso como factor predictivo de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;1:24-7.
17. Verdecchia P, Schittaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-8.
18. Knight EL, Glynn RJ, Levin R, Ganz DA, Avorn J. Failure of evidence-based medicine in the treatment of hypertension in older patients. *J Gen Intern Med* 2000;15:702-9.
19. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
20. Blacher J, Staessen JA, Gired X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-9.
21. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000;160:2765-72.
22. Madhavan S, Ooi WL, Cohen TT, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:397-401.

23. Zakopoulos NA, Lekakis JP, Christos M, Papamichael JT, Toumanidis JE, et al. La presión de pulso en normotensos: un marcador de las enfermedades cardiovasculares. *AJH* (ed. esp.) 2001;3:257-62.
24. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assesment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertension* 1999;17(Suppl 5):29-36.
25. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14(8Pt1):798-803.
26. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure usefull in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-60.
27. Benetos A, Safar M, Rudmichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Pulse pressure a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;80:1410-5.
28. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DU, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-8.
29. Domansky M, Norman J, Wolz M, Mitchell G, Pfeffer M. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Hypertension* 2001;38:793-7.
30. Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglus ML, Hill MA, Kiang L, et al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates. The Chicago Heart association Detection Project in Industry Study. *Hypertension* 2001;38:232-7.