

*Aparicio, Lucas Sebastián*

## **La presión sistólica central como predictora de eventos cardiovasculares en una población multiétnica de 4 continentes**

Doctorado en Ciencias de la Salud

*Tesis 2021*

*Cita sugerida:* Aparicio LS. La presión sistólica central como predictora de eventos cardiovasculares en una población multiétnica de 4 continentes [tesis de doctorado] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 45 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220711092638/tesis-aparicio-lucas.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





Instituto Universitario  
del Hospital Italiano



---

# La presión sistólica central como predictora de eventos cardiovasculares en una población multiétnica de 4 continentes

**Tesista: Lucas Sebastián Aparicio.** <sup>1</sup> lucas.aparicio@hospitalitaliano.org.ar

**Tel:** +54 9 11 5329 5286 ó +54 9 11 4959 0200 (interno 8567)

**Director Dr. José Boggia.** <sup>2</sup> Tutora Dra. Valeria Burgos <sup>3</sup>

**Buenos Aires, 2021**

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica. Sección Hipertensión Arterial. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup> Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), Buenos Aires, Argentina.

**Dedicatoria:** A Gala y Carmina

**Agradecimientos:** Debo agradecer a mi padre y su legado humano y científico, y a varios colegas de este grupo colaborativo que me han ayudado en diversas instancias del proceso y brindado también su amistad y hermosas charlas de café. En especial a la Dra. Jessica Barochiner por la construcción de la base de datos en Argentina y por su lealtad y acompañamiento permanente desde mis inicios; al Dr. Jan Staessen por el apoyo logístico y su experiencia y poder de convencimiento para convocar a numerosos grupos de trabajo a lo largo del mundo; a la MSc Lutgarde Thijs por su colaboración en la confección de la base, su brillante asesoramiento estadístico y matemático y su capacidad e imaginación a la hora de resolver problemas complejos; a la Dra. Qifang Huang por el invaluable trabajo en el análisis de eventos de la base y su publicación conjunta y finalmente al Dr. José Boggia por su fraternidad y empatía, y por conectarme con este inmenso grupo de trabajo y mostrarme un camino académico diferente al que estaba acostumbrado.

**Conflictos de Interés y Financiamiento:** Declaro no poseer conflicto de intereses en relación a la presente Tesis. La realización de la misma fue posible en parte gracias a aportes de la Asociación Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires

**Publicaciones del autor relacionadas con esta tesis:**

- Aparicio, L. S. et al. Comparing Office, Central, Home and Ambulatory Blood Pressure in Predicting Left Ventricular Mass. *Hipertens Riesgo Vasc* 36, 5–13 (2019).
- Huang, Q.-F. Aparicio, L.S. et al. Cardiovascular End Points and Mortality Are Not Closer Associated With Central Than Peripheral Pulsatile Blood Pressure Components. *Hypertension* 76, 350–358 (2020).
- Aparicio, L. S. et al. The International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification: Research Objectives and Baseline Characteristics of Participants. *Am. J. Hypertens.* (2021) doi:10.1093/ajh/hpab139.

**Abreviaturas:** PA = presión arterial, ACV = accidente cerebrovascular, HTA = hipertensión arterial.

## ÍNDICE

<b>Capítulo 1. Introducción</b> .....	pág 4
1.1. Marco histórico de la presión arterial y su medición.....	pág 4
1.2. ¿Qué es la medición de presión arterial central?.....	pág 5
1.3. Interrogantes respecto a la medición de presión central.....	pág 6
1.4. Hipótesis general de la Tesis.....	pág 6
1.5. La presión sistólica central como variable a estudiar.....	pág 7
<b>Figura 1</b> .....	pág 7
<b>Capítulo 2. Objetivos, Materiales y Métodos</b>	
2.1. Diseño del estudio.....	pág 7
2.2. Objetivo principal.....	pág 7
2.3. Objetivo secundario.....	pág 8
2.4. Descripción de la base de datos.....	pág 8
2.5. Descripción de meta-análisis colaborativos con datos individuales.....	pág 8
2.6. Criterios de selección de los estudios.....	pág 9
2.7. Criterios de inclusión para el análisis.....	pág 9
2.8. Criterios de exclusión para el análisis.....	pág 9
2.9. Consideraciones éticas, confidencialidad de los datos y seguridad.....	pág 10
2.10. Identificación de estudios.....	pág 11
2.11. Medición de presión arterial convencional.....	pág 11
2.12. Medición de presión arterial central.....	pág 12
2.13. Otras mediciones.....	pág 12
2.14. Definición de eventos primarios y secundarios.....	pág 12
2.14.1. Evento primario.....	pág 12
2.14.2. Eventos secundarios.....	pág 13
2.15. Codificación de eventos primarios y secundarios.....	pág 13
2.16. Consideraciones estadísticas.....	pág 14
2.16.1. Estimación del tamaño muestral.....	pág 14
2.16.2. Análisis Estadístico.....	pág 14
<b>Capítulo 3. Resultados</b> .....	pág 16
3.1. Características basales de los participantes.....	pág 16
3.2. Características según valores de PA central.....	pág 17
3.3. Presión arterial central y periférica.....	pág 17
3.4. Grado de correlación entre presión central y periférica.....	pág 17
3.5. Riesgo absoluto asociado a la presión sistólica central y periférica.....	pág 18
<b>Figura 2</b> .....	pág 19
3.6. Riesgo relativo asociado a la presión sistólica central y periférica.....	pág 20
<b>Figuras 3 y 4</b> .....	pág 21
3.7. Análisis de sensibilidad.....	pág 22
<b>Capítulo 4. Discusión</b> .....	pág 22
4.1. Observaciones generales.....	pág 22
4.2. Fortalezas y limitaciones de esta tesis`.....	pág 25
4.3. Perspectivas y Conclusiones.....	pág 26
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	pág 27-32
<b>Tablas 1-13</b> .....	pág 33-45

## CAPÍTULO 1

### Introducción

#### 1.1. Marco histórico de la presión arterial y su medición

La medición de la presión arterial (PA) es de vital importancia para diagnosticar hipertensión arterial (HTA), un factor de riesgo que afecta a millones de personas a lo largo del mundo y que no puede ser prevenida, tratada o controlada sin métodos precisos de detección.<sup>1</sup> Históricamente, hubo lapsos temporales con importantes descubrimientos que perfeccionaron estas mediciones, desde los primeros experimentos invasivos realizados en caballos por Stephen Hales a mediados del siglo XIX hasta la aparición del primer esfigmomanómetro portátil no invasivo aplicable en humanos de Etienne Jules Marey en 1860, seguido por las determinantes mejoras de Scipione Riva-Rocci inventando el primer modelo mercurial en 1896 y de William A. Baum con el baumanómetro en 1915.<sup>2</sup> Se estableció desde entonces, un método de detección simple y alcanzable que perdura desde hace más de 100 años y utiliza las presiones medidas mayoritariamente en el brazo en la práctica clínica habitual. A principios de la década del setenta se comenzaron a perfeccionar los dispositivos digitales capaces de realizar mediciones automáticas que cada vez ganan más aceptación globalmente.<sup>3,4</sup> Estas técnicas, tanto la automática como la medida por un operador, es lo que se denomina comúnmente “convencional”, sobre todo cuando se realiza en el contexto de una visita médica.

## 1.2. ¿Qué es la medición de presión arterial central?

Mayoritariamente en los últimos veinte años, resurgió el concepto de medición de PA central como un potencial método aplicable a la práctica clínica diaria. La así denominada medición de presión central u a veces llamada aórtica, en contraposición a la medición de presión arterial convencional que es la que clásicamente se viene tomando desde hace muchos años, estima la presión a nivel de la aorta ascendente, que es una región vascular que posee propiedades elásticas distintivas. Algunos autores han propuesto que este tipo de mediciones podrían ser un mejor reflejo del estrés hemodinámico que sufre el corazón, y por ende un mejor predictor de los cambios en la masa cardíaca, y ulteriormente, un predictor más poderoso de eventos relacionados a la PA, tales como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular (ACV).<sup>5-8</sup>

Últimamente, en el ámbito de los especialistas en cardiología, medicina vascular e HTA, diversos aparatos se han visto promocionados por varias compañías de desarrollo tecnológico con distintas técnicas para realizar la medición de PA central. Los congresos médicos, la industria, los grupos de trabajo especializado y las discusiones en general comenzaron a enfocarse en este tema, y muchas empresas y centros de salud alrededor del mundo han invertido y gastado importantes sumas de dinero en la incorporación, el desarrollo e investigación de esta tecnología, sumando considerablemente los costos no solo en salud sino en esfuerzo y dedicación. De todos estos métodos, el que se ha impuesto como el estándar de oro es la tonometría radial.<sup>9</sup> Resulta pues fundamental tratar de establecer el verdadero rol de esta tecnología en cuanto a la predicción de enfermedad cardiovascular y poder tomar conducta respecto a si es viable la incorporación de la misma a las políticas de salud.

### 1.3. Interrogantes respecto a la medición de presión central

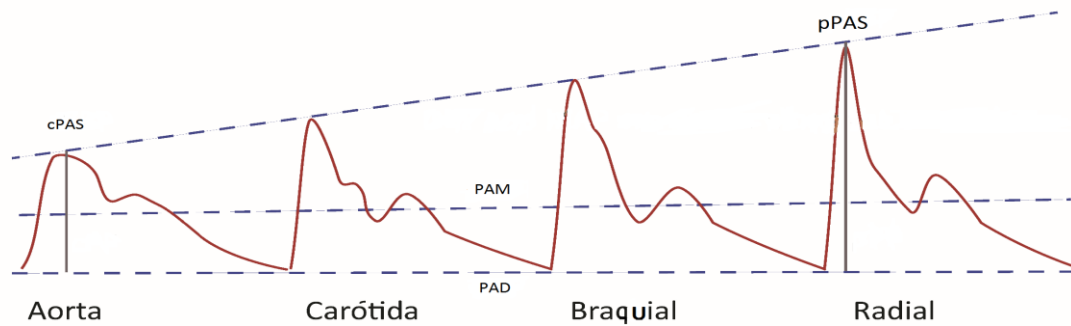
Desde un punto de vista práctico la utilidad clínica de la medición de PA central por encima de la medición de PA convencional no ha sido debidamente probada y difícilmente podría recomendarse para el uso rutinario. Se pueden citar varios motivos: 1) Cuando alguien realiza una medición de este tipo se requiere de valores de referencia adecuados y representativos de las diferentes poblaciones pero por el momento no están bien establecidos, por lo cual los clínicos no podrían hoy por hoy entender bien los resultados <sup>10</sup>; 2) Aunque algunos estudios transversales <sup>11,12</sup> y un meta-análisis <sup>6</sup> han sugerido que la PA central pareciera estar más fuertemente relacionada a ciertos índices de daño de órgano blanco preclínico que la presión convencional, otros estudios recientemente publicados no apoyarían esta hipótesis, incluyendo un estudio que ya he publicado con nuestro grupo en Argentina <sup>13,14</sup>; 3) Se han publicado muy pocos estudios prospectivos y con resultados muy contradictorios y una alta heterogeneidad en cuanto al tipo de población, el punto y la técnica de la medición utilizada y los índices de PA utilizados para el estudio. <sup>8,15-18</sup>

### 1.4. Hipótesis general de la Tesis

Con el fin de contribuir a la elucidación de los problemas planteados en el punto anterior, me he propuesto como hipótesis de trabajo el interrogante de si la PA medida con este método es o no predictora de eventos cardiovasculares en una población conformada por varios lugares geográficos, y si lo fuera, si lo hace en mayor medida que la PA medida en forma convencional.

### 1.5. La presión sistólica central como variable a estudiar

Se eligió el componente sistólico de la PA central, y no el diastólico, puesto que la PA diastólica no varía significativamente desde el centro a la periferia, como sí lo hace la PA sistólica,<sup>19</sup> en un proceso conocido y ampliamente descrito denominado “amplificación” del centro a la periferia (**Figura 1**).



**Figura 1.** Onda de pulso arterial del centro (aorta) a la periferia (radial). La presión arterial media (PAM) y la presión arterial diastólica (PAD) permanecen constantes, mientras que la presión arterial sistólica central (cPAS) y la periférica (pPAS) sufren un proceso de “amplificación”.

## CAPÍTULO 2

### Objetivos, Materiales y Métodos

#### 2.1. Diseño del estudio

Se trata de un Meta-análisis de datos individuales de cohortes retrospectivo multiétnico con tiempo al evento.

#### 2.2. Objetivo Principal

Determinar el valor predictivo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales de la PA sistólica central.



### 2.3. Objetivo Secundario

Establecer si la PA sistólica central es mejor que la PA sistólica convencional como predictora de riesgo cardiovascular.

### 2.4. Descripción de la base de datos

Para responder a los objetivos de esta tesis he venido confeccionando desde 2013 una base de datos que incluye datos individuales (crudos) de estudios con las variables a estudiar, el tiempo al evento, y tiene representatividad en diversas poblaciones. El protocolo de la base lo publiqué en Septiembre de 2021, describiendo minuciosamente el protocolo utilizado para la confección de la misma.<sup>20</sup> El análisis de la base también puede permitir la determinación de umbrales de presión central que sirven para entender cuándo el paciente se encuentra en rango patológico y colaborar con las decisiones clínicas. La base tiene un carácter multiétnico y proviene de diferentes cohortes con información recolectada por colegas en otras partes del mundo que ya fueron publicadas en revistas médicas con revisión de pares.

### 2.5. Descripción de meta-análisis colaborativos con datos individuales

A diferencia de los meta-análisis convencionales en los que se analizan estimaciones que provienen de una cohorte única (por ejemplo, un Hazard ratio), y la incerteza asociada (por ejemplo, intervalo de confianza o desvío estándar), este tipo de análisis constituye una herramienta de investigación más poderosa para clarificar el rol de los factores de riesgo cardiovascular en relación a eventos como mortalidad total o mortalidad por una causa específica.<sup>21</sup> Además, permite contar con todos los datos analizables de cada cohorte, utilizar criterios de inclusión y exclusión consistentes, observar y tener en cuenta datos faltantes, estandarizar el

análisis estadístico a lo largo de los estudios (por ejemplo, cómo se analizan las variables continuas), verificar la calidad de los datos aportados, y eventualmente verificar los resultados presentados en las publicaciones originales si los hubiere.<sup>22</sup>

## 2.6. Criterios de selección de los estudios

Los estudios seleccionados para la incorporación a la base de datos fueron aquellos representativos de una población o de un grupo profesional de una comunidad. Las características clínicas basales incluyeron las medidas antropométricas, los valores de PA y la evaluación de onda de pulso medida con un dispositivo marca Sphygmocor<sup>®</sup>, que es considerado como el estándar de oro para este tipo de mediciones y que se encuentra aprobado en la Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

## 2.7. Criterios de inclusión para el análisis

Fueron los individuos con disponibilidad de factores de riesgo cardiovascular, mediciones de PA central y periférica en la línea de base y de seguimiento para eventos cardiovasculares.

## 2.8. Criterios de exclusión para el análisis

- Menores de 30 años de edad
- Registros inconcluyentes en el dispositivo
- Índice de operador <70
- Valores extremos (*outliers*) que pudieran provocar un error metodológico en los índices vasculares.

## 2.9. Consideraciones éticas, confidencialidad de los datos y seguridad

Todos los estudios ingresados a la base contaron con aprobación ética local en su país de origen, reclutamiento de participantes con consentimiento informado y alguna publicación previa y adhiriendo a los principios de la declaración de Helsinki. Todos los centros dieron su aprobación para la utilización de las respectivas bases dentro del conglomerado final. La participación fue voluntaria y certificada por el proceso de consentimiento informado oral. Cuando el sujeto no pudo expresar su consentimiento, este le fue solicitado a su representante legal o familiar. En el caso del estudio hecho en Argentina, se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 5330/07 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICHE6. Se trata de un estudio de análisis de base de datos donde los datos son manejados sin identificación de los pacientes. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera codificada, y en todo momento se observó la protección de la identidad y los datos del paciente acorde a la normativa legal vigente de la ley nacional de protección de datos personales 25.326 (Habeas Data), en concordancia con la normativa internacional sobre registro de enfermedades y protección de datos personales y privados, de acuerdo con la *18th World Medical Assembly* de Helsinki (1964), cuando aplique. Todo documento o formulario con datos de los pacientes tiene carácter confidencial, es conservado bajo llave con acceso restringido al personal autorizado de la base institucional de mediciones de onda de pulso.

## 2.10. Identificación de estudios

Para la confección de la base de datos, se utilizaron inicialmente criterios de búsqueda en la literatura usando términos como “sphygmocor” y “population” y “cardiovascular events”, y se identificaron los siguientes estudios que incluyeron evaluación basal de la onda de pulso con el mismo dispositivo, que además contaron con datos de eventos cardiovasculares y posteriormente dieron su aprobación para la inclusión de datos en la base: 1) El *European Project on Genes in Hypertension* (EPOGH),<sup>23</sup> 2) un estudio poblacional en el área rural de JingNing en China;<sup>24</sup> 3) el *Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes* (FLEMENGHO),<sup>25</sup> 4) el estudio Finlandés *Finrisk 2007*,<sup>26</sup> 5) el estudio de *GEnotipo Fenotipo y Ambiente de la HiperTensión Arterial en Uruguay* (GEFA-HT-UY),<sup>27</sup> 6) un estudio en pacientes del Hospital Italiano de Buenos Aires,<sup>14</sup> y el estudio CARE-NORTH de pacientes polacos de Danzig.<sup>28</sup> La **tabla 1** muestra las características de cada uno de estos estudios y las regiones que cada uno representa.

## 2.11. Medición de presión arterial convencional

La PA convencional se midió en las diferentes cohortes ya sea mediante un esfigmomanómetro mercurial o un aparato automático validado usando el manguito apropiado al tamaño del brazo. Cuando estuvo disponible, se utilizó el promedio de las primeras dos mediciones ya sea en la posición de sentado como acostado. Para la clasificación de los sujetos se utilizaron los umbrales de presión propuestos por la European Society of Hypertension.<sup>29</sup> Todos los pacientes que tomaban drogas antihipertensivas se consideraron hipertensos, más allá de los valores de PA.

## 2.12. Medición de presión arterial central

La PA central se midió en las diferentes cohortes usando un dispositivo Sphygmocor® validado (AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde, New South Wales, Australia.). La **tabla 2** muestra el tipo de evaluación hemodinámica efectuada por cada cohorte con el modelo utilizado y el método de calibración. Un observador experimentado debió registrar durante un período de al menos 8 segundos la onda arterial radial en el brazo dominante mediante la técnica de tonometría por aplanamiento. A partir de la señal radial, el software del dispositivo calcula la onda de pulso aórtica a través de una función de transferencia generalizada y validada. El software devuelve luego la PA sistólica central, diastólica central y la presión de pulso, así como la presión en el primer y segundo picos de la onda arterial. Cuando se dispuso de dos o más mediciones de PA central, se utilizó aquella con mayor índice de operador.

## 2.13. Otras mediciones

La base de datos incluye información detallada sobre la historia médica del sujeto, hábito tabáquico y de alcohol, toma de medicaciones e índice de masa corporal en  $\text{kg}/\text{m}^2$ . La presencia de diabetes mellitus se definió como por autoreporte o bien por una glucemia en ayunas de al menos  $7,0 \text{ mmol}^{-1}$  ( $126 \text{ mg}/\text{dl}^{-1}$ ) o  $11,1 \text{ mmol}/\text{l}^{-1}$  ( $200 \text{ mg}/\text{dl}^{-1}$ ) o mayor, o uso de drogas antidiabéticas. La historia de enfermedad cardiovascular previa incluye a los episodios de índole cardíaco, cerebrovascular y a los vasculares periféricos.

## 2.14. Definición de eventos primarios y secundarios

### 2.14.1. Evento primario

El análisis primario considera un evento compuesto cardiovascular, que incluye mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, cirugía y/o angioplastia

coronaria, insuficiencia cardíaca, implantación de marcapasos y ACV. Si el sujeto experimentó más de un evento cardiovascular, se considera para el análisis solo el primer evento.

#### 2.14.2. Eventos secundarios

Los análisis secundarios comprenden los siguientes eventos: (i) mortalidad total; (ii) mortalidad cardiovascular; (iii) mortalidad no cardiovascular; (iv) eventos cerebrovasculares (ACV fatal y no fatal); (v) eventos coronarios (mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica y muerte súbita, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria); (vi) eventos cardíacos (eventos coronarios, insuficiencia cardíaca fatal y no fatal , implantación de marcapaso y otras muertes cardíacas).

#### 2.15. Codificación de eventos primarios y secundarios

La codificación utilizada para corroborar los eventos se hizo de acuerdo a la International Classification of Diseases (ICD).<sup>30</sup> El ACV se definió según el ICD-8 o ICD-9 como los códigos 430–434 o 436, o en el ICD-10 como códigos I60–I64. El infarto de miocardio se definió como código 410 en el ICD-8 o ICD-9 y códigos I21-I22 en el ICD-10, y la insuficiencia cardíaca como 4270, 4271, 4280, 4290, 5191 o 7824 en el ICD-8, o en el ICD-9 como códigos 429 o 5184, o en el ICD-10 como códigos I50 o J81. La muerte súbita en el ICD-8 fue el código 4272 o 795, en el ICD-9 código 4275 o 798, y en el ICD-10 códigos I46 o R96. La enfermedad arterial periférica correspondió a los códigos 441-444 en el ICD-8 o ICD-9 y a los códigos I71\_I74 en el ICD-10, y esto incluyó a las cirugías y procedimientos de revascularización periférica. La **tabla 3** muestra los códigos utilizados según cohorte.

## 2.16. Consideraciones estadísticas

### 2.16.1. Estimación del tamaño muestral

Asumiendo una tasa de eventos fatales y no fatales de 2,8% por año a partir de datos extraídos de otras bases de datos con cohortes de población general similares a las de este estudio,<sup>31,32</sup> y para un tiempo de seguimiento promedio de 5.6 años, se esperó encontrar entonces 15.7 eventos por cada 100 sujetos incluidos. En base a consensos estadísticos previamente publicados,<sup>33,34</sup> para asegurar la exactitud y precisión de los coeficientes estimados por el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el número de eventos observado por cada variable incluida en el modelo debió ser al menos de 10. Dado que en nuestro modelo se utilizan alrededor de 11 covariables de ajuste (**Tabla 4**) más la variable explicativa de interés, se estimó observar al menos 157 eventos, de lo que se desprende que se debieron incluir al menos 1427 pacientes ( $100 \times 157 / 11$ ).

### 2.16.2. Análisis Estadístico

Para el manejo de datos y análisis estadístico se utilizó SAS software, versión 9.4 o mayor (SAS Institute, Cary, NC, USA). Para las comparaciones entre grupos de medias y proporciones, se utilizó el test Z y el test exacto de Fischer, respectivamente. Luego de estratificar por cohorte y sexo, se interpolaron valores faltantes de índice de masa corporal, creatinina sérica y glucemia a partir de las pendientes de regresión según la edad. En los sujetos en los que se desconocía el dato de si fumaban o ingerían alcohol, se introdujo una variable señuelo (dummy) para la media de los códigos (0,1) específicas para cohorte y sexo. En la cohorte de Buenos Aires, además, hubo que extrapolar datos faltantes de consumo de alcohol a partir de estadísticas nacionales estratificadas por edad y sexo.<sup>35</sup>

La mediana de seguimiento se estimó usando el método reverso de Kaplan-Meier.<sup>36</sup> Todos los análisis que relacionan a los eventos con los parámetros derivados de los registros de la onda de pulso radial tuvieron un modelo sin ajustar

y uno multi-ajustado. La estandarización por cohorte, sexo y edad se hizo con el método directo. La asociación entre los eventos y los índices derivados del análisis de la onda del pulso se evaluaron usando un modelo de Cox estratificado por cohorte para calcular los Hazard ratios. La presunción del modelo de hazard proporcional se analizó usando el test supremo de Kolmogorov, así como viene implementado en la función PROC PHREG del paquete estadístico del SAS. Los ajustes se hicieron por las variables explicitadas en la **Tabla 4**.

La heterogeneidad entre subgrupos se evaluó mediante estratificación o introduciendo el término de interacción adecuado en los modelos de Cox. Los análisis de sensibilidad se realizaron de acuerdo al tratamiento, edad, historia de enfermedad cardiovascular, y más aún, excluyendo una cohorte por vez para confirmar que los resultados fueron consistentes entre cohortes y no derivados por una cohorte sola.

En los modelos de Cox que incluyeron 2 índices de PA, se descorrelacionaron los niveles de presión mediante la regresión de un índice sobre el otro y utilizando el método de residuales. De esta manera se introduce al modelo por un lado el residual de uno de los índices de PA (por ejemplo el residual de PA sistólica central) y por el otro el índice medido de su contraparte periférica (por ejemplo PA sistólica periférica medida), ya que el residual de un índice de PA corresponde a la porción del índice que no está relacionada con la contraparte de la cual se hizo la regresión.<sup>37</sup>

Se construyeron a posteriori mapas de calor para visualizar la contribución de los componentes de presión central y periférica a las asociaciones con los eventos.<sup>37,38</sup> La mejoría en cuanto a la performance predictiva que se produce por el agregado de la presión sistólica central a un modelo que ya contiene los factores de riesgo convencionales se evaluó mediante razones de verosimilitud y



un R cuadrado generalizado ( $R^2$ ),<sup>39</sup> para poder evaluar el riesgo que se explica por la PA sistólica central más allá de la PA convencional y otras covariables. El nivel de significación estadística fue un nivel  $\alpha$  (alfa) a dos colas  $\leq 0,05$ .

## **CAPÍTULO 3**

### **Resultados**

Los resultados que responden a los objetivos de esta tesis doctoral se publicaron en la revista *Hypertension* en el mes de agosto del 2020 junto con colaboradores del Instituto de Hipertensión del Hospital Ruijin de Shanghai, China.<sup>40</sup> La exposición de los resultados que se muestran a continuación se centran en los que responden puntualmente a la pregunta de esta tesis.

#### **3.1. Características basales de los participantes**

El número de participantes analizables para el propósito de esta tesis luego de aplicar los criterios de exclusión al total de 6871 en la base fue finalmente de 5608. Más de la mitad de la población en estudio, 3034 (54,1%) fueron mujeres, con una edad promedio global de 54,2 años. En cuanto a la distribución geográfica, hubo 2388 Europeos (42,6%), 1823 Asiáticos (32,5%) y 1397 Sudamericanos (24,9%), con lo cual se logró una representación étnica no despreciable. Con respecto a los hábitos, hubo 1179 fumadores (21,0%) y 2818 informaron consumir alcohol (50,3%) y con respecto a una historia previa de enfermedad cardiovascular, 792 (14,1%) acarreaban algún tipo de desorden cardiovascular, 2987 (53,3%) eran hipertensos, de los cuales 34,7% estaban ya tratados con fármacos antihipertensivos y hubo 338 (6,03%) diabéticos. La **Tabla 5** compendia las características basales de la población estudiada.

### 3.2. Características según valores de PA central

Dado que la principal variable de estudio de esta tesis es la PA sistólica central, resulta también de interés cómo se distribuyen las características basales según el rango de esta variable. Para este fin, se confeccionó la **Tabla 6**, en la que podemos observar las características basales según cuartiles de la distribución de la presión sistólica central en esta población. En la última columna de la tabla se incluyó la *P* que muestra la significancia de la tendencia lineal a lo largo de las categorías de presión sistólica central. Lo que se puede observar en la tabla es que a medida que aumenta la categoría de PA sistólica central, también aumentan algunos factores de riesgo como la edad, la prevalencia de hipertensión de consultorio, el tratamiento antihipertensivo, la diabetes, la insuficiencia renal y el colesterol total.

### 3.3. Presión arterial central y periférica

En la periferia, la media de la PA sistólica y diastólica fue de 134,1/80,2 mmHg y a nivel central fue de 123,7/81,2 mm Hg (**Tabla 5**). En promedio, la PA central fue 1,04 mm Hg menor que su contraparte periférica (95% IC, 1,02-1,06 mm Hg;  $P < 0,001$ ).

### 3.4. Grado de correlación entre presión central y periférica

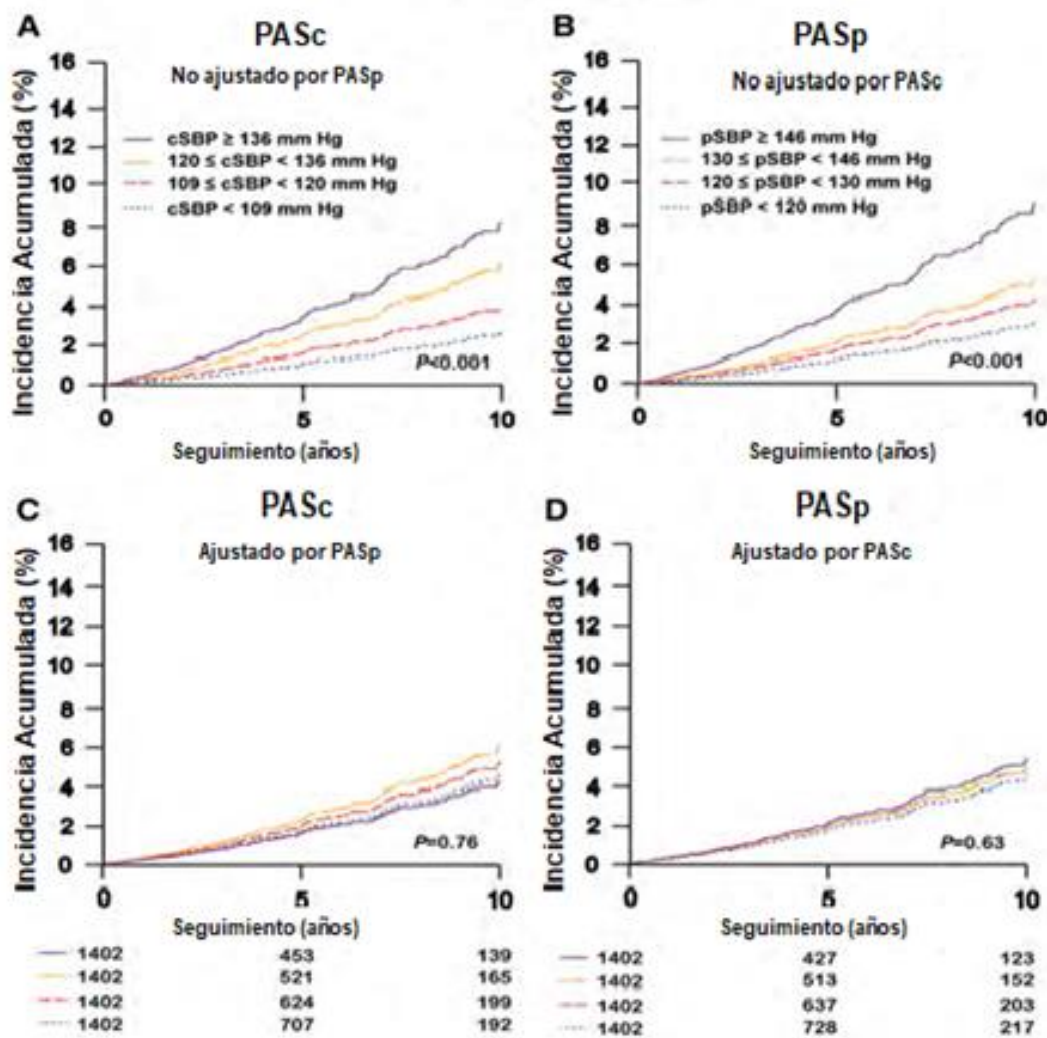
Existió una alta correlación entre los niveles de PA central y periférica. Este fue un hecho esperable, dada la metodología de cálculo de la presión central que surge de un cálculo matemático (función de transferencia) aplicado a la onda de pulso medida por tonometría y a los valores de presión periférica medidos en el momento. El uso del método de residuales ya explicados en la sección de metodología redujo los coeficientes de correlación entre los índices centrales y

periféricos correspondientes de 0,97 para la PA sistólica a valores infinitesimalmente bajos. La **Tabla 7** muestra la matriz de correlaciones entre la PA central y periférica.

### 3.5. Riesgo absoluto asociado a la presión sistólica central y periférica

La mediana de seguimiento de los 5608 participantes fue de 4,1 años (globalmente, intervalo percentilo 5 de 2,2 años y percentilo 95 de 12,1 años). La **Tabla 1** incluye las medianas de seguimiento correspondientes a cada una de las cohortes incluidas en la base de datos. Durante 31610 personas/año de seguimiento, el evento primario ocurrió en 255 participantes (4,5%), de los cuales 109 (1,9%) fueron coronarios, 89 (1,6%) fueron accidentes cerebrovasculares y 204 (3,6%) fallecieron. De acuerdo a cuartiles crecientes de PA sistólica central el evento primario ocurrió en 14 (1,0%), 36 (2,6%), 71 (5,1%) y 134 (9,6%) participantes, respectivamente. Esta tendencia creciente fue consistente también para los eventos secundarios y se observa el mismo fenómeno cuando se analiza la PA sistólica periférica (**Tabla 8**).

Con respecto a la incidencia acumulada del evento primario ajustado por edad y sexo derivada de la regresión de Cox, también se observa un aumento progresivo a lo largo de categorías crecientes de la PA sistólica tanto a nivel central como en la periferia (**Figura 2**). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los hazard ratios de la PA sistólica central versus la periférica ( $P=0,86$ ; **Figura 2A y 2B**), y después de realizarse un ajuste adicional de estos componentes de PA por la contraparte periférica o central las asociaciones se perdieron a un nivel insignificante (**Figura 2C y 2D**).



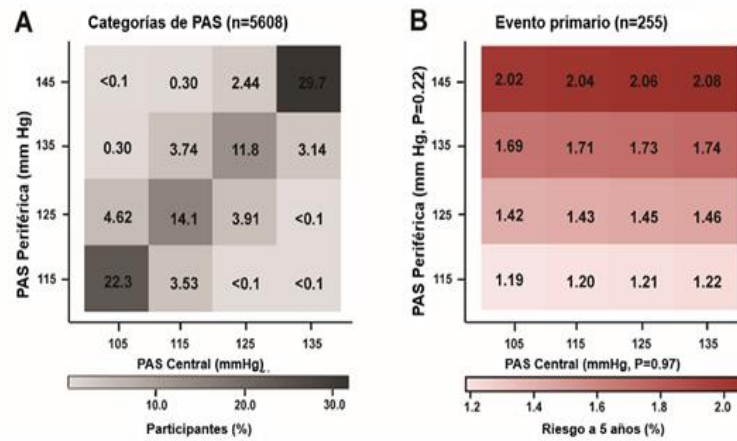
**Figura 2.** Incidencia acumulada del evento primario en cuartiles de la distribución de presión sistólica central (PAS c) y presión sistólica periférica (PAS p). Los datos tabulados debajo de la figura corresponden al número de participantes en riesgo en un intervalo de 5 años. Los valores de P fueron derivados de la regresión de Cox. A y B estuvieron ajustados por sexo y edad. No hubo diferencias entre los hazard ratios de PAS c (A) y PAS p (B), con una  $P=0,86$ . C y D muestran que el ajuste adicional por PAS p o PAS c remueven la significancia.

### 3.6. Riesgo relativo asociado a la presión sistólica central y periférica

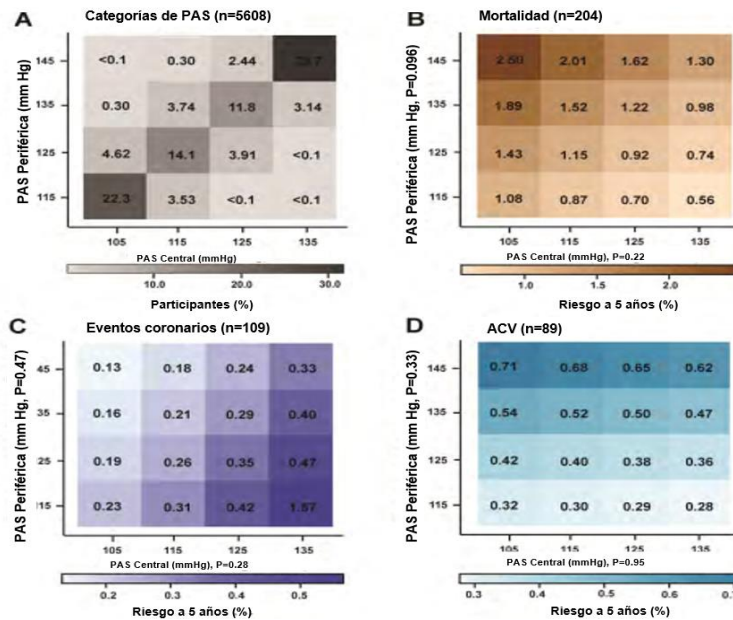
En los análisis ajustados por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, índice colesterol total/HDL, tasa de filtrado glomerular, uso de drogas antihipertensivas, historia de enfermedad cardiovascular, y diabetes mellitus (**Tabla 9**), las asociaciones del evento primario, mortalidad total, eventos coronarios y ACV con la PA sistólica fueron significativos sin importar si la misma fue tomada a nivel central o periférico ( $P \leq 0,037$ ). Los términos de interacción entre las variables de presión y el continente de reclutamiento no fueron significativos para ningún modelo ( $P \geq 0,18$ ).

El agregado de la variable de ajuste de PA sistólica central a la periférica o viceversa al modelo removió todo significado tanto de las asociaciones del evento primario como mortalidad total, eventos coronarios y ACV (**Tabla 9**). Las razones de verosimilitud (Log likelihood ratios, **Tabla 10**) confirmaron que el agregado de una única variable de PA sistólica central o periférica a un modelo base conteniendo todas las covariables aumentó el ajuste del modelo ( $P < 0,001$ ) con un incremento en el  $R^2$  generalizado en el rango de 0,37% a 0,74%. Sin embargo, la significación se pierde cuando se agrega la segunda variable de PA sistólica de la contraparte al modelo que contiene ya uno de los componentes de presión sistólica y además el resto de las covariables.

Los mapas de calor que asocian el evento primario con la PA sistólica central y periférica (**Figura 3**) proveen una confirmación gráfica de estos hallazgos, así como los mapas de calor relacionan estas variables con los eventos secundarios (**Figura 4**).



**Figura 3.** Mapas de calor que muestran el riesgo a 5 años de que ocurra el evento primario en relación a la presión sistólica central y periférica en los 5608 participantes del estudio. Los mapas de calor derivan de la regresión de Cox. Los números en el panel **A** representan el porcentaje de participantes dentro de cada categoría de clasificación cruzada entre presión arterial central y periférica. Los números en el panel **B** representan el riesgo a 5 años del evento primario.



**Figura 4.** Mapas de calor que muestran el riesgo a 5 años de que ocurra el evento secundario en relación a la presión sistólica central y periférica en los 5608 participantes del estudio. Los mapas de calor derivan de la regresión de Cox. Los números en el panel **A** representan el porcentaje de participantes dentro de cada categoría de clasificación cruzada entre presión arterial central y periférica. Los números en los otros paneles representan el riesgo a 5 años de: **(B)** mortalidad, **(C)** eventos coronarios y **(D)** accidente cerebrovascular.

### 3.7. Análisis de Sensibilidad

Se realizaron análisis posteriores a los que ya fueron mostrados para chequear la consistencia de los resultados. En primer lugar, se utilizó como variable de ajuste a la PA diastólica y a la PA media, que conforman el componente continuo, no pulsátil, de la PA. Los hazard ratios que relacionan el evento primario a la PA sistólica central y periférica permanecieron significativos cuando se ajustó por PA diastólica ( $P \leq 0,001$ ). Sin embargo, el grado de significación se debilitó cuando se utilizó la PA media en vez de la diastólica ( $0,026 \leq P \leq 0,078$ ). La **Tabla 11** muestra estos resultados.

Los análisis de sensibilidad del evento primario en relación a la PA sistólica central y periférica en varios subgrupos organizados según tratamiento antihipertensivo, historia de enfermedad cardiovascular, o presencia de disfunción renal o diabetes en la línea de base confirmaron los resultados informados en la **Tabla 9**. La **tabla 12** muestra estos resultados.

## CAPÍTULO 4

### Discusión

#### 4.1. Observaciones generales

El eje central de mi tesis es determinar si la PA sistólica central refina la estratificación de riesgo cardiovascular en forma clínica y estadísticamente relevante más allá de lo que aporta la medición periférica de la misma. En este sentido lo que se desprende de este análisis es que el riesgo de que ocurra un evento compuesto cardiovascular primario, mortalidad total, un evento coronario o

ACV fue mayor a medida que los valores de presión sistólica aumentaron, pero esto va más allá de si fueron medidos central o periféricamente. La fuerza de estas asociaciones fue similar cuando se compara a la presión central versus la periférica.

Las fuertes correlaciones que observamos en la **Tabla 7**, que muestran valores de significación cercanos a la unidad ( $P \geq 0,95$ ) proveen la explicación, aunque el correlato fisiológico subyacente a esto sería que la onda de pulso radial se registra y calibra a partir de la PA periférica, mientras que la central deriva de una extrapolación realizada por la función de transferencia del dispositivo. Estas correlaciones no se debilitan cuando se recalculan los datos usando otro método de calibración con PA diastólica y media (**Tabla S13**). Cuando ajustamos la PA sistólica central por su contraparte periférica y viceversa observamos que se pierde toda la significación de los gradientes de riesgo a 5 años de la **Figura 3**. Estos hallazgos son muy importantes si nos situamos en lo que es hoy el contexto actual de las mediciones de PA. En lo que respecta a la medición periférica en el brazo, ésta se realiza desde hace muchos años en miles de centros a lo largo del mundo y con múltiples dispositivos validados adecuadamente que son de bajo o mediano costo según el modelo, pero tienen llegada a la mayor parte de las áreas geográficas del planeta y pueden ser utilizadas tanto en el consultorio médico, como en las casas o salas de espera o cuidados intensivos o, literalmente dado el nivel de transportabilidad que tiene, donde se encuentre el paciente. La proposición de un nuevo método de medición que aporte un beneficio extra conlleva una complejización del sistema de salud e inversiones de alto costo que necesitan ser debidamente justificadas. A modo de ejemplo en la realidad de la Argentina, un dispositivo automatizado de brazo adecuadamente validado cuesta en Marzo de 2021 alrededor de 35 dólares estadounidenses, versus



aproximadamente 35000 dólares de un Sphygmocor®. Esta diferencia es tan enorme que no puede ser obviada en la toma de decisiones de cualquier área relacionada con gestión de salud que contemple la realización de estas prácticas. En el caso de la medición de la PA central, desde hace unos años empezaron a surgir publicaciones sugiriendo que la misma podría estar más asociada a eventos cardiovasculares y que en definitiva podría ser un mejor método para estratificar el riesgo, y muchos centros de salud invirtieron en estos nuevos dispositivos. Sin embargo, alrededor de la mitad de estos estudios tuvieron un diseño transversal solamente,<sup>7,41-45</sup> y los estudios longitudinales que relacionaron a la PA central con un amplio espectro de puntos finales no sólo aplicaron tecnologías muy diferentes entre sí sino que no tuvieron en cuenta a la presión periférica en los análisis.<sup>7,8,43,46-49</sup> Por otro lado, fueron o bien estudios de menos de un año de seguimiento,<sup>50</sup> o bien con una población pequeña de menos de 200 sujetos,<sup>11,41,42,51</sup> o bien con una selección específica ya sea de hipertensos,<sup>8,41,45,51,52</sup> insuficientes renales,<sup>42,44,53</sup> o coronarios.<sup>50</sup> También se realizaron meta-análisis, que no fueron de datos individuales sino de resúmenes de estadísticas, como el que incluyó 11 estudios con 5648 pacientes seguidos por 3,8 años y que mostró solamente una asociación marginalmente mayor para el riesgo relativo de puntos finales clínicos para la presión de pulso central ( $P=0,057$ ),<sup>54</sup> pero la mayoría de los pacientes eran ya sea ancianos o coronarios o tenían insuficiencia renal. En el estudio CAFE, los hazard ratios relacionando a la presión de pulso periférica y la central con un punto final compuesto cardiovascular dio que fueron similares, confirmando en alguna forma nuestros hallazgos pero dentro del contexto de un estudio controlado aleatorizado (1,10 [ $P=0,050$ ] versus 1,11 [ $P=0,048$ ]).<sup>8</sup>

Luego de la publicación del análisis que sentó las bases de esta tesis en 2020,<sup>40</sup> surgieron nuevos datos que respaldan nuestra hipótesis del estudio CARTaGENE en 2021,<sup>55</sup> y realizado en 13461 participantes de una población general no tratada y sin enfermedad cardiovascular previa. Con una mediana de seguimiento de 8,75 años, en este estudio la PA central no fue clínicamente superior a la braquial para predecir eventos cardiovasculares mayores.

#### 4.2. Fortalezas y limitaciones de esta tesis

Mi intención con esta tesis es la de dejar un mensaje claro y general que pueda ser aplicado para la toma de decisiones en cualquier sitio. Desde esta perspectiva, podríamos decir que el hecho de que los resultados provengan de datos de participantes de 9 países y 3 continentes, lo hace generalizable en grado por lo menos aceptable. Además, durante el proceso de recabado de datos se hizo particular énfasis en la validez y la adecuada documentación de puntos finales duros tanto fatales como no fatales en cada una de las cohortes y países.

Sin embargo, existen limitaciones que no puedo obviar. Por un lado, está el hecho de que no se obtuvo información proveniente de sujetos de raza negra descendientes de africanos o nacidos y viviendo en África. Esto sucedió a pesar de que la base IDCARS<sup>20</sup> que construí durante años para esta tesis tiene los datos basales de 3 cohortes en África con estas características, pero en el momento de realizar el análisis aún no contaba con información sobre eventos, lo cual es de lamentar porque sabemos que estos grupos étnicos son muy susceptibles a padecer HTA. Por otro lado, están también ciertas cuestiones técnicas que atañen al sistema de tonometría por aplanamiento utilizado para el cálculo de la PA central. Soy consciente de las críticas que ha tenido la aplicación de la función de transferencia, que es la fórmula matemática que reconstruye el

pulso aórtico a partir de la onda de pulso radial,<sup>56</sup> pero puedo decir que el dispositivo Sphygmocor® utilizado en este estudio fue validado contra el método invasivo.<sup>57</sup> Además, la alta correlación entre la PA sistólica central y periférica se mantuvo independientemente de si la forma de calibración utilizada fuese la presión sistólica y diastólica, utilizada para este análisis, o bien la presión diastólica y media, por lo cual uno puede asumir que los resultados no hubieran sido muy diferentes de haber aplicado el otro método. Finalmente, se podría agregar también como limitación una cierta heterogeneidad entre cohortes para las tasas de revascularización coronaria que variaron del 2,31% (N=27/1171) en Noordkempen, Bélgica a 0,05% (N=1/1823) en JingNing, China, pero el resto del análisis de sensibilidad mostró datos consistentes entre cohortes.

#### 4.3. Perspectivas y Conclusiones

En este estudio de cohortes poblacional que partió de los datos crudos individuales de 5608 habitantes mayores de 30 años de edad provenientes de tres continentes, la fuerza de las asociaciones con los puntos finales primario y secundario propuestos no fueron mayores para la PA sistólica central que la periférica. Por este motivo, no se pudo comprobar el concepto de que la PA sistólica central sea un mejor método para la estratificación de riesgo cardiovascular que la PA sistólica periférica, medida en el brazo. En otras palabras, la medición adecuada de la PA sistólica periférica con métodos validados tiene suficiente precisión como para estratificar riesgo cardiovascular sin necesidad de medir su contraparte central. Este hecho tiene profundas repercusiones clínicas y económicas, aunque no debiera desalentar la continuación del avance en la investigación de la hemodinamia central para entender la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

## Referencias bibliográficas

1. Lewington, S. *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **360**, 1903–1913 (2002).
2. Roguin, A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int. J. Clin. Pract.* **60**, 73–79 (2006).
3. Fernandez, H. & Robinson, R., 3rd. An automatic device for recording blood pressure. *Aerosp. Med.* **42**, 209–210 (1971).
4. Katona, Z. & Bolvary, G. Automatic indirect sphygmomanometry. *Biomed. Eng.* **10**, 405–409 (1975).
5. McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., Roman, M. J., Franklin, S. S. & Wilkinson, I. B. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur. Heart J.* **35**, 1719–1725 (2014).
6. Kollias, A., Lagou, S., Zeniodi, M. E., Boubouchairopoulou, N. & Stergiou, G. S. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* **67**, 183–190 (2016).
7. Roman, M. J. *et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* **50**, 197–203 (2007).
8. Williams, B. *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* **113**, 1213–1225 (2006).
9. Sharman, J. E. *et al.* Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur. Heart J.* **38**, 2805–2812 (2017).
10. Herbert, A., Cruickshank, J. K., Laurent, S., Boutouyrie, P. & Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to

cardiovascular risk factors. *Eur. Heart J.* **35**, 3122–3133 (2014).

11. Pini, R. et al. Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. *Journal of the American College of Cardiology.* **51**, 2432–2439 (2008).

12. Chi, C. et al. Hypertensive target organ damage is better associated with central than brachial blood pressure: The Northern Shanghai Study. *The Journal of Clinical Hypertension.* **19**, 1269–1275 (2017).

13. Lindroos, A. S. et al. Relation of blood pressure and organ damage: comparison between feasible, noninvasive central hemodynamic measures and conventional brachial measures. *J. Hypertens.* **36**, 1276–1283 (2018).

14. Aparicio, L. S. et al. Comparing Office, Central, Home and Ambulatory Blood Pressure in Predicting Left Ventricular Mass. *Hipertens Riesgo Vasc.* **36**, 5–13 (2019).

15. Mitchell, G. F. et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *J. Hypertens.* **34**, 1528–1534 (2016).

16. Roman, M. J. et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1730–1734 (2009).

17. Chirinos, J. A. et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 2170–2177 (2012).

18. Eguchi, K. et al. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study. *Hypertens. Res.* **41**, 947–956 (2018).

19. Safar, M. Representativeness of peripheral blood pressure values: the pulsatile component of blood pressure in hypertension. *Z. Kardiol.* **85** Suppl 3, 51–59 (1996).

20. Aparicio, L. S. et al. The International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification: Research Objectives and Baseline Characteristics of Participants. *Am. J. Hypertens.* (2021) doi:10.1093/ajh/hpab139.

21. Stewart, L. A., & Tierney, J. F. (2002). To IPD or not to IPD?: Advantages and

Disadvantages of Systematic Reviews Using Individual Patient Data. *Evaluation & the Health Professions*, **25**(1), 76–97. <https://doi.org/10.1177/0163278702025001006>.

22. Riley, R. D., Lambert, P. C. & Abo-Zaid, G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* **340**, c221 (2010).

23. Cauwenberghs, N. et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in relation to the arterial stiffness in a general population. *Journal of Hypertension*. **34**, 762–771 (2016).

24. Li, Y. et al. Age dependency of peripheral and central systolic blood pressures: cross-sectional and longitudinal observations in a Chinese population. *Hypertension Research*. **35**, 115–122 (2012).

25. Cauwenberghs, N. et al. Longitudinal Changes in LV Structure and Diastolic Function in Relation to Arterial Properties in General Population. *JACC: Cardiovascular Imaging*. **10**, 1307–1316 (2017).

26. Johansson, J. K., Puukka, P. J. & Jula, A. M. Interarm blood pressure difference and target organ damage in the general population. *J. Hypertens.* **32**, 260–266 (2014).

27. Luzardo, L. et al. Quality of the blood pressure phenotype in the GEnotipo, Fenotipo y Ambiente de la hipertensión arterial en Uruguay (GEFA-HT-UY) study. *Blood Pressure Monitoring*. **19**, 339–345 (2014).

28. Polonis, K. et al. A multilocus genetic risk score is associated with arterial stiffness in hypertensive patients: the CARE NORTH study. *J. Hypertens.* **36**, 1882–1888 (2018).

29. Williams, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* **36**, 1953–2041 (2018).

30. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. (World Health Organization, 2004).

31. Thijs, L. et al. The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press.*

Monit. **12**, 255–262 (2007).

32. Niiranen, T. J. et al. The International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO): moving from baseline characteristics to research perspectives. *Hypertens. Res.* **35**, 1072–1079 (2012).

33. Vittinghoff, E. & McCulloch, C. E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am. J. Epidemiol.* **165**, 710–718 (2007).

34. Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R. & Holford, T. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J. Clin. Epidemiol.* **48**, 1503–1510 (1995).

35. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. (World Health Organization, 2019).

36. Schemper, M. & Smith, T. L. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control. Clin. Trials* **17**, 343–346 (1996).

37. Pencina, M. J. et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **22**, 1321–1327 (2015).

38. Yang, W.-Y. et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA* **322**, 409–420 (2019).

39. Miles, J. R-Squared, AdjustedR-Squared. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science* (2005) doi:10.1002/0470013192.bsa526.

40. Huang, Q.-F. et al. Cardiovascular End Points and Mortality Are Not Closer Associated With Central Than Peripheral Pulsatile Blood Pressure Components. *Hypertension*. **76**, 350–358 (2020).

41. Boutouyrie, P. et al. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. **100**, 1387–1393 (1999).

42. Covic, A., Goldsmith, D. J., Panaghiu, L., Covic, M. & Sedor, J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int.* **57**, 2634–2643 (2000).

43. Wang, K.-L. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best

relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* **27**, 461–467 (2009).

44. DeLoach, S. S. et al. Aortic pulse pressure is associated with carotid IMT in chronic kidney disease: report from Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Am. J. Hypertens.* **22**, 1235–1241 (2009).

45. Manisty, C. H. et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension.* **54**, 724–730 (2009).

46. Willum-Hansen, T. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* **113**, 664–670 (2006).

47. Jankowski, P. et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension.* **51**, 848–855 (2008).

48. Redelinghuys, M. et al. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic hemodynamics independent of steady state pressure in the general population. *Hypertension.* **56**, 584–590 (2010).

49. Mitchell, G. F. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* **121**, 505–511 (2010).

50. Nakayama, Y., Tsumura, K., Yamashita, N., Yoshimaru, K. & Hayashi, T. Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* **101**, 470–472 (2000).

51. Boutouyrie, P. et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation.* **101**, 2601–2606 (2000).

52. Dart, A. M. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension.* **49**, 1242–1247 (2007).

53. Safar, M. E. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* **39**, 735–738 (2002).

54. Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K. & Stefanadis, C. Prediction of cardiovascular



events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.

J. Am. Coll. Cardiol. **55**, 1318–1327 (2010).

55. Lamarche, F., Agharazii, M., Madore, F. & Goupil, R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. Hypertension. **77**, 319–327 (2021).

56. Segers, P., Mahieu, D., Kips, J. & Van Bortel, L. M. The use of a generalized transfer function: different processing, different results! Journal of hypertension. **25**, 1783–1787 (2007).

57. Pauca, A. L., O'Rourke, M. F. & Kon, N. D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. Hypertension. **38**, 932–937 (2001).

## Tablas

Tabla 1. Cohortes incluidas en la base de datos y seguimiento.

Área	Muestreo	Línea de base		TP (%)	N° participantes		Seguimiento	
		Años	Invitación		En la base	Analizados	Último (año)	Mediana (años)(5–95% Intervalo)
Argentina, Buenos Aires	Pacientes hipertensos	2011–2015	ambulatorio	NA	1428	1271	2018	3,3 (1,2–4,5)
Bélgica, Noordkempen (flemengho)	Aleatorio basado en familias	2005–2015	lista de direcciones	78	1365	1171	2018	8,9 (3,3–12,3)
China, Zhejiang, JingNing	Aleatorio basado en familia	2003–2008	todos los pobladores	62	2069	1823	2012	4,0 (3,6–7,6)
República Checa, Pilsen*	Aleatorio basado en familia	2000–2006	lista de direcciones	82	206	123	2015	14,0 (8,5–14,4)
Finland, Finrisk	Aleatorio basado en comunidad	2007	registro poblacional	70	488	435	2014	6,9 (6,8–6,9)
Italia, Padua*	Aleatorio basado en familia	2006–2008	lista de direcciones	73	302	252	2013	6,6 (5,9–7,2)
Polonia, Danzig	Pacientes hipertensos	2008–2010	ambulatorio	90	297	188	2017	6,1 (4,8–8,6)
Polonia, Cracovia*	Aleatorio basado en familia	2001–2008	lista de direcciones	54	391	219	2014	12,0 (6,1–12,2)
Uruguay, Montevideo (gefa-ht-uy)	Aleatoria estratificada por edad	2013–2016	afiliados a un plan de salud	78	325	126	2016	2,3 (1,4–3,1)

Abreviaciones: TP, tasa de participación.\* El European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) incluyó los participantes incluidos en Cracovia, Pilsen y Padua. El n° de participantes analizados hace referencia al número de participantes que se sometieron a una evaluación hemodinámica central al menos una vez. NA no aplicable.

**Tabla 2.** Evaluación hemodinámica central por cohorte

Estudio	SphygmoCor®		Medición de presión arterial para calibración		
	Tipo	Software	Aparato	descanso acostado (minutos)	N° mediciones
Argentina, Buenos Aires	CvMS	9.0	Omron 705 CP	5	1-3
Bélgica, Noordkempen	CvMS	7.1	Omron 705 CP	15	2
China, Zhejiang, JingNing	CvMS	6.3, 7.1	Omron 705 CP	5	1
República Checa, Pilsen	CvMS	7.1	Omron 705 CP	15	2
Finland, Finrisk	CvMS	7.1	Omron M6	5	3
Italia, Padua	CvMS	7.1	Omron 705 CP	15	2
Polonia, Danzig	CvMS	7.1	Mercury sphygmomanometer	5	1
Polonia, Cracovia	CvMS	7.1	Omron 705 CP	15	2
Uruguay, Montevideo	CvMS	8.2	Omron 714, 7220	15	1

Software hace referencia a la versión utilizada para la adquisición de datos.

**Tabla 3.** Codificación de los eventos según *International Classification of Diseases*

Evento	códigos ICD por versión		
	8	9	10
Mortalidad total			
Mortalidad cardiovascular	390-458,519.1, 782.4, 795	390-459	I00-I79, J81, R96
Mortalidad no cardiovascular			
Causa desconocida	799	798.9, 799	R98, R99
Eventos cardiovasculares			
Coronarios			
Muerte por enfermedad cardíaca isquémica	410-412, 414	410-412,414	I20, I24-I25
Muerte súbita	795	7981,7982,7989	I46, R96
Infarto de miocardio	410	410	I21-I22
Angina de pecho no fatal	413	413	I20
Insuficiencia cardíaca	427.0, 427.1, 428, 429, 519.1, 782.4	428 (*429.4)	I50, I11.0, I13.0, I13.2, J81
Enfermedad arterial periférica	441-444	441-444	I70.2, I71-I74, I77, E10.5, E11.5, E12.5, E13.5, E14.5
Accidente cerebrovascular	430-434, 436, fatal 438	430-434, 436	I60-I64, fatal I65-I68
Accidente isquémico transitorio	435	435	G45

\*solo en montevideo

**Tabla 4.** Lista de covariables independientes cuantitativas a utilizar en el ajuste

<b>Covariable</b>	<b>Numérica Tipo</b>	<b>Valor, medida ó asignación</b>
<b>Sexo</b>	Dicotómica	Femenino ó Masculino
<b>Edad</b>	Contínua	Años
<b>Cohorte</b>	Categórica	Código según cohorte
<b>Índice de Masa Corporal</b>	Contínua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Tabaquismo</b>	Dicotómica	Sí o no
<b>Consumo de Alcohol</b>	Dicotómica	Sí o no
<b>Índice Colesterol total/HDL</b>	Contínua	mg/dL
<b>Tasa de filtrado glomerular</b>	Contínua	mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Uso de antihipertensivo/s</b>	Dicotómica	Sí o no
<b>Historia de enfermedad cardiovascular</b>	Dicotómica	Sí o no
<b>Diabetes Mellitus</b>	Dicotómica	Sí o no

**Tabla 5.** Características basales de la población

Característica	Estadística (n=5608)
Mujeres	3034 (54,1)
Europeos	2388 (42,6)
Asiáticos	1823 (32,5)
Sudamericanos	1397 (24,9)
Fumadores	1179 (21,0)
Alcohol	2818 (50,3)
Hipertensión en consultorio	2987 (53,3)
Tratados con antihipertensivos	1943 (34,7)
Diabetes mellitus	338 (6,03)
Historia de enfermedad cardiovascular	792 (14,1)
Insuficiencia renal	700 (12,5)
<hr/>	
<b>Media (±DS)</b>	
Edad, años	54,2 ± 14,4
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	25,8 ± 4,8
Presión arterial periférica, mm Hg	
Sistólica / diastólica, mm Hg	134,1 ± 21,0/80,2 ± 10,7
Presión de pulso, mm Hg	53,9 ± 16,3
Presión arterial central, mm Hg	
Sistólica / diastólica, mm Hg	123,7 ± 21,2/81,2 ± 10,9
Presión de pulso, mm Hg	42,5 ± 16,1
Presión arterial media, mm Hg	99,3 ± 13,8
Laboratorio	
Colesterol total, mg/dL	195,4 ± 38,9
Colesterol HDL, mg/dL	57,5 ± 15,2
Colesterol no-HDL, mg/dL	137,9 ± 39,2
Cociente colesterol total/HDL	3,60 ± 1,11
Creatinina sérica, mg/dL	0,93 ± 0,28
Tasa de filtrado glomerular, mL/(min·1,73 m <sup>2</sup> )	82,5 ± 19,6
Glucemia, mg/dL	90,7 ± 19,2

**Tabla 6.** Características según cuartiles de presión sistólica central

Característica	Categorías de PA sistólica central (mmHg)				P
	<109 N = 1402	109-119 N = 1402	120-135 N = 1402	≥136 N = 1402	
<b>N (%)</b>					
Hombres	620 (44,2)	723 (51,6)	659 (47,0)	572 (40,8)	0,013
Fumadores	367 (26,2)	323 (23,0)	237 (16,9)	252 (18,0)	<0,001
Alcohol	704 (50,2)	755 (53,9)	703 (50,1)	656 (46,8)	0,68
Hipertensión en consultorio	174 (12,4)	470 (33,5)	942 (67,2)	1401 (99,9)	<0,001
Tratados con antihipertensivos	178 (12,7)	412 (29,4)	610 (43,5)	743 (53,0)	<0,001
Diabetes mellitus	43 (3,1)	65 (4,6)	100 (7,1)	116 (8,3)	<0,001
Historia de enfermedad CV	87 (6,2)	144 (10,3)	239 (17,1)	322 (23,0)	<0,001
Insuficiencia renal	84 (6,0)	117 (8,4)	186 (13,3)	313 (22,3)	<0,001
<b>Media (±DS)</b>					
Edad, años	44,4 ± 11,5	51,5 ± 12,9	57,5 ± 13,3	63,4 ± 12,5	<0,001
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,2 ± 4,2	26,0 ± 4,8	27,1 ± 5,1	26,1 ± 4,8	<0,001
<b>Laboratorio</b>					
Colesterol total, mg/dL	186,6 ± 37,4	196,1 ± 38,7	199,1 ± 38,4	199,9 ± 39,7	<0,001
Colesterol HDL, mg/dL	57,8 ± 14,4	56,7 ± 15,2	56,3 ± 14,5	59,2 ± 16,5	0,025
Cociente colesterol total/HDL	3,42 ± 1,09	3,66 ± 1,09	3,74 ± 1,11	3,59 ± 1,13	<0,001
Creatinina sérica, mg/dL	0,92 ± 0,22	0,93 ± 0,25	0,93 ± 0,25	0,96 ± 0,38	0,002
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88,2 ± 18,8	85,0 ± 18,7	81,2 ± 19,1	75,6 ± 19,6	<0,001
Glucemia, mg/dL	85,6 ± 16,3	90,0 ± 18,2	93,5 ± 19,4	93,7 ± 21,3	<0,001

**Tabla 7.** Matriz de correlaciones entre la presión arterial periférica y central

PA	PAS p	PAD p	PAS c	PAD c
Correlaciones entre la PA periférica y la derivada central				
<b>PAS p</b>	...			
<b>PAD p</b>	0,64	...		
<b>PAS c</b>	0,97	0,66	...	
<b>PAD c</b>	0,65	0,99	0,67	...
Correlaciones entre PA residual periférica y derivada central				
<b>PAS rp</b>	0,23	-0,08	0,00	-0,08
<b>PAS rc</b>	0,00	0,23	0,23	0,24

Todos los coeficientes de correlación fueron significativos ( $P < 0,001$ ) excepto los coeficientes de correlación entre los residuales y los valores medidos o derivados de la función de transferencia de la contraparte. PA= presión arterial, PAS p= presión arterial sistólica periférica, PAS c= presión arterial sistólica central, PAD p= presión arterial diastólica periférica, PAD c= presión arterial diastólica central, PAS rp= residuales derivados de una regresión de la PAS p sobre la PAS c, PAS rc= residuales derivados de una regresión de la PAS c sobre la PAS p.



**Tabla 8.** Incidencia de eventos por cuartiles de la distribución de PA sistólica central y periférica

Eventos	PA sistólica periférica (mmHg)				PA sistólica central (mmHg)			
	<120	120-130	131-145	≥146	<109	109-119	120-135	≥136
N en riesgo	1402	1402	1402	1402	1402	1402	1402	1402
Primario								
N (255)	27	48	75	167	20	48	91	158
Tasa	3,13 (1,95–4,31)	5,91 (4,24–7,57)	10,3 (8,02–12,7)	24,8 (21,1–28,5)	2,38 (1,34–3,42)	5,95 (4,27–7,63)	12,4 (9,86–14,9)	22,9 (19,3–26,4)
Secundario								
Mortalidad								
N (204)	30	28	46	100	27	35	41	101
Tasa	3,43 (2,20–4,65)	3,38 (2,13–4,63)	6,15 (4,38–7,93)	14,1 (11,3–16,8)	3,17 (1,97–4,36)	4,27 (2,86–5,68)	5,39 (3,74–7,03)	13,9 (11,2–16,6)
Coronario								
N (109)	16	23	33	60	12	24	41	55
Tasa	1,84 (0,94–2,74)	2,80 (1,66–3,94)	4,48 (2,95–6,00)	8,62 (6,45–10,8)	1,42 (0,62–2,22)	2,95 (1,77–4,13)	5,48 (3,81–7,15)	7,70 (5,67–9,73)
Cerebrovascular								
N (89)	8	14	24	60	5	14	28	59
Tasa	0,92 (0,28–1,55)	1,70 (0,81–2,59)	3,24 (1,95–4,54)	8,57 (6,41–10,7)	0,59 (0,07–1,10)	1,72 (0,82–2,61)	3,72 (2,35–5,10)	8,23 (6,14–10,3)

El análisis incluyó los 5608 participantes del estudio. Las tasas por cada 1000 personas-año se muestran con un intervalo de confianza del 95%. Todos los valores de P a lo largo de las categorías de PA crecientes fueron significativos ( $P < 0,001$ ).

**Tabla 9.** Asociación de eventos con presión sistólica central y periférica

Evento (Número) PAS c/p	Ajustado		+ Ajustado por PAS c		+ Ajustado por PAS p	
	HR (95%IC) †	P	HR (95%IC) †‡	P	HR (95%IC) †‡	P
<b>Primario (255)</b>						
PAS c	1,50 (1,33–1,70)	<0,001	§	§	1,01 (0,53–1,93)	0,97
PAS p	1,49 (1,33–1,67)	<0,001	1,47 (0,79–2,74)	0,22	§	§
<b>Secundario</b>						
Mortalidad (204)						
PAS c	1,16 (1,02–1,32)	0,025	§	§	0,63 (0,31–1,31)	0,22
PAS p	1,17 (1,04–1,33)	0,012	1,81 (0,90–3,65)	0,096	§	§
Coronario (109)						
PAS c	1,29 (1,05–1,58)	0,016	§	§	1,76 (0,64–4,84)	0,28
PAS p	1,25 (1,03–1,53)	0,028	0,74 (0,28–1,96)	0,47	§	§
Cerebrovascular (89)						
PAS c	1,65 (1,37–1,99)	<0,001	§	§	0,96 (0,32–2,88)	0,95
PAS p	1,64 (1,37–1,96)	<0,001	1,70 (0,59–4,89)	0,33	§	§

PAS c= presión sistólica central. PAS p= presión sistólica periférica. HR= Hazard ratio.

† Todos los HRs, con un 95% de intervalo de confianza, expresaron el riesgo relativo asociado al incremento de un desvío standard de la presión arterial y estuvieron ajustados por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo y consumo de alcohol, índice colesterol total/HDL, tasa de filtrado glomerular, tratamiento antihipertensivo, historia de enfermedad cardiovascular, y diabetes mellitus.

‡ HR para el residual del índice de presión arterial. § No aplica.

**Tabla 10.** Ajuste de los modelos de Cox en relación al evento primario para la presión sistólica central y periférica.

Modelos	-2 Log L	Estadística $\chi^2$	Valor de P	R <sup>2</sup> (%) *
<b>Base †</b>	3661,5			
+ PAS c	3621,4	40,1	<0,001	0,713
+ PAS p	3620,0	41,5	<0,001	0,737
<b>Base incluyendo PAS p ‡</b>	3620,0			
+ PAS c	3620,0	0,004	0,95	<0,001
<b>Base incluyendo PAS c §</b>	3621,4			
+ PAS p	3620,0	1,35	0,24	0,024

PAS c= presión sistólica central. PAS p= presión sistólica periférica.

\* El R cuadrado (R<sup>2</sup>) es una estimación de la varianza explicada.

† Ajustado por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, índice colesterol total/HDL, tasa de filtrado glomerular, uso de drogas antihipertensivas, historia de enfermedad cardiovascular, y diabetes mellitus.

‡ Modelo base incluyendo PAS p y un extendido con PAS c.

§ Modelo base incluyendo PAS c y un extendido con PAS p.

**Tabla 11.** Asociación del evento primario con la presión sistólica central y periférica, y ajuste por el componente continuo de presión arterial.

PA <sup>a</sup>	Ajustado		+ Ajustado por PAD		+ Ajustado por PAM	
	HR (95% IC) <sup>b</sup>	<i>P</i>	HR (95% IC) <sup>b,c</sup>	<i>P</i>	HR (95% IC) <sup>b,c</sup>	<i>P</i>
PAS <sub>c</sub>	1,50 (1,33-1,70)	<0,001	1,34 (1,12-1,59)	<0,001	1,34 (0,97-1,85)	0,078
PAS <sub>p</sub>	1,49 (1,33-1,67)	<0,001	1,33 (1,14-1,57)	<0,001	1,31 (1,04-1,73)	0,026

<sup>a</sup> PAS <sub>c</sub> = presión sistólica central. PAS <sub>p</sub> = presión sistólica periférica. PAD = presión arterial diastólica. PAM = presión arterial media, que fue calculada como la PAD + 1/3 de la presión de pulso. HR = Hazard ratio.

<sup>b</sup> El número de eventos fue 255 de 5608. Todos los hazard ratios, con un 95% de intervalo de confianza, expresaron el riesgo relativo asociado al incremento de un desvío standard de la presión arterial y estuvieron ajustados por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo y consumo de alcohol, índice colesterol total/HDL, tasa de filtrado glomerular, tratamiento antihipertensivo, historia de enfermedad cardiovascular, y diabetes mellitus.

<sup>c</sup> Los modelos incluyendo dos índices de presión arterial se construyeron usando el método de residuales.

**Tabla 12.** Asociación del evento primario con la presión sistólica central y periférica en varios subgrupos

Eventos (número de eventos/en riesgo) PA <sup>a</sup>	Ajustado		+ Ajustado por PAS c		+ Ajustado por PAS p	
	HR (95% IC) <sup>b</sup>	P	HR (95% IC) <sup>b,c,d</sup>	P	HR (95% IC) <sup>b,c,d</sup>	P
Participantes (255 / 5608)						
PAS c	1,50 (1,33-1,70)	<0,001	—	—	1,01 (0,53-1,93)	0,97
PAS p	1,49 (1,33-1,67)	<0,001	1,47 (0,79-2,74)	0,22	—	—
Participantes con exclusión						
Con antihipertensivos (103 / 3690)						
PAS c	1,57 (1,27-1,84)	<0,001	—	—	1,27 (0,42-3,86)	0,68
PAS p	1,51 (1,26-1,81)	<0,001	1,20 (0,41-3,57)	0,74	—	—
Con historia de enf. CV (140 / 4816)						
PAS c	1,49 (1,26-1,76)	<0,001	—	—	1,57 (0,62-3,97)	0,34
PAS p	1,46 (1,24-1,72)	<0,001	0,95 (0,39-2,35)	0,70	—	—
TFG <60 mL/min/1.732 (182 / 4908)						
PAS c	1,53 (1,32-1,79)	<0,001	—	—	1,63 (0,74-3,56)	0,22
PAS p	1,49 (1,29-1,73)	<0,001	0,94 (0,44-2,01)	0,88	—	—
Diabetes mellitus (225 / 5284)						
PAS c	1,52 (1,34-1,73)	<0,001	—	—	1,03 (0,51-2,07)	0,93
PAS p	1,50 (1,33-1,70)	<0,001	1,46 (0,75-2,86)	0,27	—	—

<sup>a</sup> PAS c= presión sistólica central. PAS p= presión sistólica periférica.

<sup>b</sup> Todos los hazard ratios, con un 95% de intervalo de confianza, expresaron el riesgo relativo asociado al incremento de un desvío standard de la presión arterial y estuvieron ajustados por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo y consumo de alcohol, índice colesterol total/HDL, tasa de filtrado glomerular, tratamiento antihipertensivo, historia de enfermedad cardiovascular, y diabetes mellitus.

<sup>c</sup> Los modelos incluyendo dos índices de presión arterial se construyeron usando el método de residuales.

<sup>d</sup> La línea significa que no es aplicable.

**Tabla 13.** Matriz de correlación entre la presión sistólica periférica y central usando como método de calibración la presión arterial diastólica y media. (n = 1203)

BP	PAS p	PAD p	PAS c	PAD c	PAM
PAS p	—				
PAD p	0,34	—			
PAS c	0,91	0,48	—		
PAD c	0,34	0,99	0,44	—	
PAM	0,71	0,86	0,83	0,84	—

PAS c/p= presión sistólica central/periférica. PAD c/p= presión diastólica central/periférica. PAM= presión arterial media, calculada como la PAD + 1/3 de la presión de pulso. Los coeficientes de correlación derivaron de 1203 participantes de la cohorte de Bélgica (**Tabla 1**), y fueron todos significativos ( $P < 0,001$ ).