

Relación entre el envejecimiento y la morfología de los registros de variación de diámetro arterial: clasificación con redes neuronales artificiales

ANÍBAL R. INTROZZI¹, LUCÍA I. PASSONI², ADRIANA G. SCANDURRA³, GUSTAVO J. MESCHINO⁴, FERNANDO M. CLARA⁵

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue el estudio de la modificación de las ondas de variación de diámetro de la arteria radial (VDA) con el envejecimiento. Su registro se obtuvo con un sistema de adquisición que utiliza un transductor capacitivo apoyado sobre la piel a nivel de la arteria radial. Para evaluar la relación entre la pérdida de distensibilidad con el envejecimiento y las modificaciones de la VDA, el experimento se llevó a cabo en un grupo de 64 varones normotensos: 20 jóvenes, 24 adultos y 20 ancianos. Se extrajeron parámetros descriptivos morfológicos y se evaluó su poder para clasificar los registros de VDA según la edad con una red neuronal artificial de Kohonen. El proceso de análisis reveló la existencia de tres ondas constitutivas: dos ondas sistólicas, primera y segunda, y una diastólica. El envejecimiento produjo cambios importantes en la morfología de la señal, como el ensanchamiento de la primera onda sistólica, la disminución de amplitud de la onda diastólica y el ascenso de la segunda onda sistólica acercándose y solapándose con el vértice de la primera onda sistólica. La red neuronal artificial clasificó los 64 registros correctamente, localizándolos en el grupo de edades correspondiente. Considerando el carácter normotenso de los integrantes de la muestra se reveló la existencia de un modelo de envejecimiento arterial en pacientes sanos. Este sistema podría poner en evidencia precozmente la existencia de patologías arteriales que involucren incremento de la rigidez arterial con pérdida de distensibilidad (esclerosis, hipertensión).

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:352-357.

Recibido: 27/04/2005

Aceptado: 28/06/2005

Dirección para separatas:

Dr. Fernando Clara

Rawson 999 (7600) Mar del Plata

Palabras clave

> Arteria - Diámetro - Edad - Redes neuronales

INTRODUCCIÓN

La onda de presión (OP) radial comenzó a estudiarse a fines del siglo XIX mediante el esfigmógrafo de Marey y sus modificaciones por Mahomed, (1) Broadbent (2) y McKenzie. (3) En 1890, Mahomed describió la segunda onda sistólica y la disminución de la onda diastólica y Roy relató el incremento de la rigidez arterial que ocurre durante el envejecimiento. (4)

Con esfigmomanometría (Riva-Ricci, 1895) se cuantificaron las presiones sistólica y diastólica y prácticamente se abandonó el estudio de otros parámetros de la OP: ubicación, amplitud, duración, velocidades de propagación de sus ondas componentes, intervalos entre éstas, etc., que pueden ser diferentes en sujetos con iguales valores de tales presiones.

La OP genera la variación de diámetro arterial (VDA), cuya conformación la determinan factores poco cuantificables en condiciones fisiológicas: proteogli-

canos intersticiales, (5) distensibilidad y módulo elástico del vaso, la reflexión e interacción de ondas, la integridad, la composición y distribución y el módulo de fibras elásticas y colágenas, los puentes interlaminares (*cross-linking*) (5) y el funcionamiento endotelial. (6) Más recientemente se han descrito la presencia y el funcionamiento de los receptores de elastina-laminina, (7) la respuesta del endotelio a las modificaciones de la menopausia (8) y el mecanismo endotelio-tono de células musculares lisas vasculares (CMLV). (9) A este último se le da progresivamente más importancia en la regulación de la rigidez. Incrementos o decrementos de la presión arterial de sólo el 13% modifican la OP y la llevan a una configuración senil o juvenil, respectivamente. (10) El incremento del tono de las CMLV disminuye la distensibilidad arterial en individuos sanos y ateroscleróticos. (11) Diferentes autores consideran que la rigidez vascular es un factor de riesgo (12-15) y como tal se incluye en

Todos los autores pertenecen al Laboratorio de Bioingeniería, Departamento de Electrónica, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Mar del Plata. Mar del Plata, Argentina

¹ Médico Especialista en Cirugía Vascul Periférica - Profesor Asociado - Investigador

² Mg. Ingeniera Electricista con orientación Electrónica - Profesora Asociada. - Investigadora

³ Ingeniera Electricista con orientación Electrónica - Jefa de Trabajos Prácticos - Investigadora

⁴ Ingeniero Electrónico - Ayudante de Trabajos Prácticos - Investigador

⁵ Ingeniero en Telecomunicaciones - Profesor Titular - Investigador

estudios poblacionales. Registros de la OP mostraron patrones anómalos en mujeres normotensas con antecedentes de hipertensión del embarazo (16) o en fase precoz de diabetes. (17) El registro tonométrico de la OP radial por O'Rourke y colaboradores (18, 19) permitió la medición de la amplitud de la OP reflejada o segunda onda sistólica (2ª OS) y de allí la cuantificación del índice de aumentación aórtico y la magnitud y el contorno de la presión arterial central. También se estudiaron el efecto de la aspirina en insuficientes cardíacos, (20) los efectos de la hipercolesterolemia (21) y la acción de drogas sobre la presión arterial central. (22)

La OP y la VDA están constituidas por tres ondas parcialmente superpuestas: I) la onda sistólica (OS), generada por el VI, que tiene una pendiente de ascenso (Pe As) casi recta que finaliza en el vértice de la onda sistólica (VOS), II) la segunda onda sistólica (2ª OS), producto de la reflexión de la OS que en los jóvenes puede ubicarse a cualquier altura de la pendiente de descenso (Pe De) de la OS sin llegar al VOS y III) la onda diastólica (OD). La 2ª OS no existe en los miembros inferiores. (23) Al finalizar el VOS o la meseta, comienza la Pe De. La OS se refleja en las arteriolas (23-26) y generaría la 2ª OS, que en los jóvenes se encuentra en la mitad inferior de la Pe De. En adultos y ancianos incrementa la rigidez vascular y la velocidad de propagación de la OP (VPOP) (ecuación de Moens-Korteweg), (23) lo cual aproxima la 2ª OS al VOS. En adultos y en la totalidad de los ancianos, la 2ª OS se superpone al VOS, el cual es reemplazado por una meseta apical. La Pe De finaliza en la OD, cuya amplitud disminuye pronunciadamente con el envejecimiento. La reflexión, el módulo elástico y el tono de las CMLV son los principales determinantes de la OP y la VDA. (23-26) En jóvenes, con alta distensibilidad, la OP y la VDA son bastante semejantes, no así en adultos y en ancianos, debido a la no linealidad de la relación presión/diámetro.

Nuestras experiencias de propagación de ondas en animales y tubos elásticos, tal como la de la mayoría de los autores, apoyan la importancia de las reflexiones en la estructura arterial, (27-31) que generarían deformaciones de la VDA. Para el estudio de la propagación de ondas se sugiere la obra de Nichols y O'Rourke. (23)

El envejecimiento aumenta la rigidez arterial pues a) incrementa el espesor de la capa media por aumento de CMLV, b) fractura y altera las fibras elásticas, c) aumenta el colágeno y sus puentes interfibrilares, d) deposita calcio, e) modifica la viscosidad de mesoglicanos intersticiales y disminuye la producción de NO por disfunción endotelial con aumento del tono de las CMLV. (5-9) La rigidez y el aumento de la VPOP aumentan la morbimortalidad en insuficientes coronarios, nefrópatas e hipertensos. (11-14) El estudio de la OP permitió el diagnóstico de disfunción arterial en mujeres poseclámpicas normotensas y en la arteriopatía diabética. (15, 17)

ABREVIATURAS

Ad*	Adultos
An*	Ancianos
CMLV	Células musculares lisas vasculares
J*	Jóvenes
OD	Onda diastólica
OP	Onda de presión
OS	Onda sistólica
Pe As	Pendiente de ascenso
Pe De	Pendiente de descenso
RNA	Red neuronal artificial
VDA	Variación de diámetro arterial
VOS	Vértice de la onda sistólica
VPOP	Velocidad de propagación de la onda de presión

Los objetivos del presente trabajo fueron: a) obtener registros de VDA de individuos de diversas edades, b) obtener parámetros de VDA característicos de la edad, c) clasificar objetivamente los registros de VDA mediante redes neuronales artificiales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un sensor capacitivo consistente en una lámina metálica de $15 \times 8 \times 0,5$ mm (350 mg) se apoyó sin compresión sobre el trayecto de la arteria radial a nivel de la muñeca. La capacitancia entre ambas superficies (piel y sensor) depende de la distancia que las separa, que a su vez depende de la VDA. Las variaciones de capacitancia se transformaron en tensiones mediante un transductor capacitivo de diseño propio con una sensibilidad de $1,3 \text{ V}/10^{-15} \text{ F}$ y una respuesta en frecuencias comprendida entre 0,1 Hz y 20 Hz. Las variaciones de tensión se adquirieron por una PC mediante un conversor analógico/digital, con una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Se registraron 64 varones normotensos sanos de tres grupos etarios en posición supina luego de 10 minutos de reposo: jóvenes (J*), $n = 20$ ($19,4 \pm 4,3$ años), adultos (Ad*), $n = 24$, ($45,6 \pm 3$) y ancianos (An*), $n = 20$ ($75 \pm 4,4$). Se registraron y se promediaron 8 ciclos cardíacos sincronizados por el ECG en cada sujeto. Se seleccionaron 12 puntos, que se indican en la Figura 1, presentes en los registros de VDA. En base a ellos se calcularon los siguientes siete parámetros:

- 1) Duración de Pe As: diferencia de tiempos entre A y F [ms].
- 2) Porcentaje de sector "recto" de Pe As: diferencia de alturas entre B y E [Ua]. Ua son unidades de amplitud normalizada expresada como porcentaje respecto del valor máximo de la OS.
- 3) Ancho OS al 90% de su amplitud [ms]: diferencia de tiempos entre D y G [ms].
- 4) Ancho OS al 70% de su amplitud [ms]: diferencia de tiempos entre C y H [ms].
- 5) Tiempo entre origen OS y origen 2ª OS: diferencia de tiempos entre A e I [ms].
- 6) Amplitud de la 2ª OS: es el valor máximo de la distancia vertical (diferencia de alturas entre J y L [Ua]) entre ella y la exponencial que ajusta a la Pe De. La Pe De toma la forma de una curva exponencial, la cual se trazó mediante *software* matemático de uso corriente (Matlab®), y comienza en el primer punto en el cual coinciden dicha exponencial y la curva real.
- 7) Amplitud de la OD: es el valor máximo de la distancia vertical (diferencia de alturas entre K y M [Ua]) entre ella y una 2ª exponencial que ajusta a la pendiente de caída de la 2ª OS.

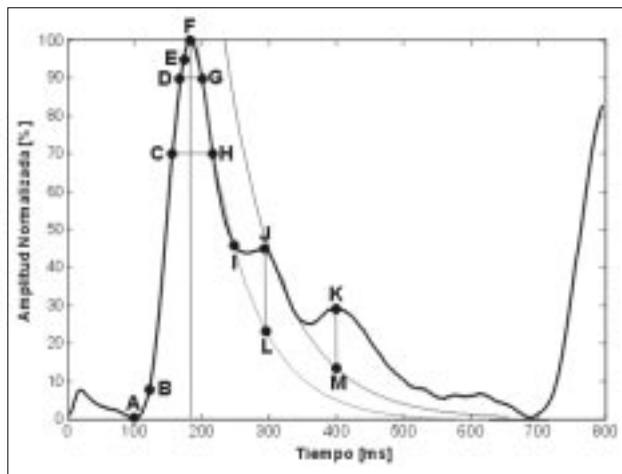


Fig. 1. Señal de VDA. Se indican el vértice de la onda sistólica (VOS, punto F), la segunda onda sistólica (2ª OS) con su amplitud (segmento J-L) y la onda diastólica (OD) con su amplitud (segmento K-M).

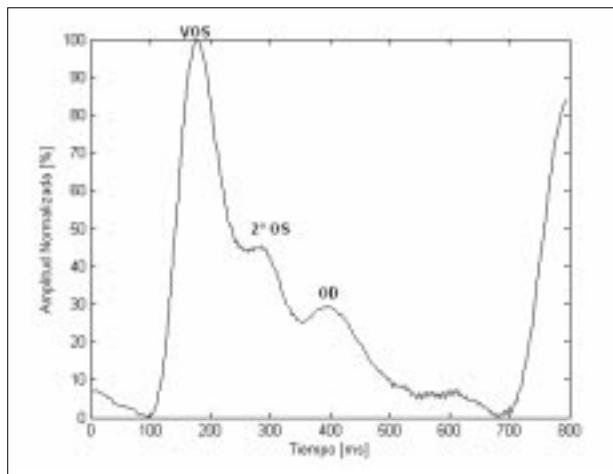


Fig. 2. Ejemplo de onda de VDA de individuo joven. El vértice de la OS (VOS) es angosto. La 2ª OS aparece próxima al 50% de la amplitud máxima. La OD tiene gran amplitud.

Estos siete parámetros resultaron suficientes para la clasificación de las VDA según grupos etarios mediante una técnica denominada red neuronal artificial (RNA), específicamente una red de Kohonen. Las RNA emulan el comportamiento cerebral con el fin de clasificar y predecir la evolución de patrones complejos. (32-34) Los fundamentos y las primeras pruebas de la red mencionada en la clasificación de VDA se publicaron previamente. (35) Las RNA tienen una etapa de aprendizaje y otra de consulta. En la primera, la red es sometida a la presentación repetitiva de estímulos suficientemente variados que permiten su entrenamiento. En esta etapa se presentaron a la red las magnitudes de siete parámetros seleccionados en base a su validez estadística entre los 32 medidos en cada sujeto. Finalmente, se alimentó la red con los parámetros de cada paciente y se evaluó su ubicación en el área etaria del mapa correspondiente a su edad biológica. El código de programa correspondiente se desarrolló en Matlab 5.3.

Los resultados se expresan como media ± desvío estándar. La diferencia de los parámetros medidos en los tres grupos se determinó mediante análisis de la varianza (ANOVA). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

La conformación de las ondas de VDA resultó muy semejante a las de OP registradas mediante tonometría por otros autores. (18, 19) En las Figuras 2, 3 y 4 se muestran registros típicos de J*, Ad* y An* normotensos. En todos ellos, la Pe As de la OS fue semejante a una S extendida con un sector central prolongado casi recto y una curvatura breve (< 30 ms) en cada extremo. En la Tabla 1 se detallan los parámetros más significativos que cuantifican la alteración de la morfología con la edad. El envejecimiento aumentó la duración de la Pe As (véase Tabla 1) y disminuyó la proporción de su sector "recto". En el 55% de los Ad* y en todos los An*, el VOS quedó incluido en la meseta sistólica. La Pe De comenzó al finalizar el VOS o la meseta sistólica y responde a una curva exponencial.

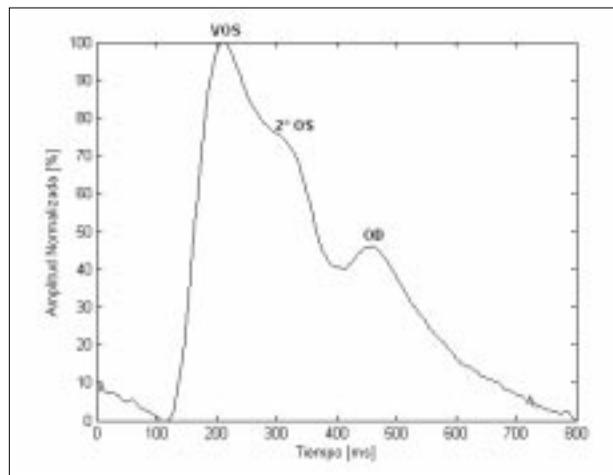


Fig. 3. Ejemplo de onda de VDA de individuo adulto. La 2ª OS aparece más cercana al vértice sistólico (VOS). La OD conserva muy buena amplitud.

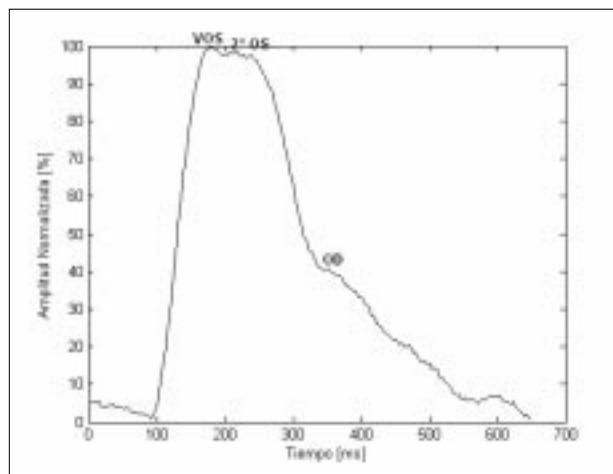


Fig. 4. Ejemplo de onda de VDA de individuo anciano. La 2ª OS aparece en el vértice sistólico (VOS) y produce el ensanchamiento de la OS. La OD es casi inexistente.

TABLA 1

Resultados de la medición de 7 parámetros significativos (ANOVA). Los valores de los parámetros se expresan como valor medio \pm desvío estándar: OS: onda sistólica. OD: onda diastólica. Pe As: pendiente de ascenso de la OS. Ua: unidades de amplitud normalizada expresada como porcentaje respecto del valor máximo de la OS

Parámetro	Jóvenes	Adultos	Ancianos	p
Duración de Pe As [ms]	120,5 \pm 27,0	134,8 \pm 18,0	146,7 \pm 25,6	p < 0,005
Porcentaje de sector "recto" de Pe As [Ua]	90,85 \pm 5,4	82 \pm 7,8	79,9 \pm 8,6	p < 0,0001
Ancho OS al 90% de su amplitud [ms]	53,1 \pm 15,5	78,4 \pm 34,3	138,2 \pm 45,8	p < 0,0001
Ancho OS al 70% de su amplitud [ms]	114,5 \pm 34,2	150,6 \pm 52,2	216,9 \pm 54,6	p < 0,0001
Amplitud 2ª OS [Ua]	6,1 \pm 5,3	17,6 \pm 13,6	31,7 \pm 12,9	p < 0,0001
Tiempo entre origen OS y origen 2ª OS [ms]	235,6 \pm 8,5	185,8 \pm 29,5	165,5 \pm 25,0	p < 0,001
Amplitud OD [Ua]	25,8 \pm 7,2	18,9 \pm 6,9	9,6 \pm 4,4	p < 0,0001

En caso de ausencia de 2ª OS (J* n = 4, Ad* n = 5 y An* n = 0), la Pe De se originó en el VOS y finalizó en la OD. Cuando la 2ª OS alcanzó (55% Ad* y 100% An*) o sobrepasó el VOS, se formó la meseta y aumentó el ancho de la OS, tal como puede apreciarse en el registro de la Figura 4, que corresponde a un anciano (73 años). Sólo en ciertos J* (30%), la 2ª OS produjo un incremento del diámetro, tal como se muestra en la Figura 5, que corresponde a un individuo de 33 años. En estos casos, el vértice de la OS resultó agudo. El aumento de la VPOP con el envejecimiento disminuyó el tiempo entre el origen de la OS y el inicio de la 2ª OS (véase Tabla 1) y produjo el "ascenso" de la 2ª OS hacia el VOS, transformándolo en la meseta apical. En el 45% de los An*, el origen de la 2ª OS llegó a anticipar la finalización de la Pe As. El envejecimiento aumentó la amplitud de la 2ª OS y disminuyó la de la OD (véase Tabla 1). El ancho de la OS se prolongó con la edad, tanto al 90% como al 70% de su amplitud. Es de destacar que el tiempo entre el origen de OS y el de la 2ª OS fue casi constante en los J* (235,6 \pm 8 ms). El envejecimiento anticipó la 2ª OS, la cual se aproximó al VOS y ensanchó la OS.

Para clasificar los registros mediante la RNA se utilizaron los siete parámetros cuyas diferencias de magnitud entre J*, Ad* y An* fueron estadísticamente más significativas (véase Tabla 1). La clasificación de VDA mediante la RNA reveló la existencia de tres grupos bien diferenciados, correspondientes a jóvenes, ancianos y adultos. En la Figura 6 se muestra el resultado de los agrupamientos. En esta figura puede verse que aparecen tres valles (jóvenes, adultos y ancianos) separados por elevaciones. El nivel de estas últimas indica el grado de separación entre clases, que es mayor entre jóvenes y ancianos. Esto confirmó objetivamente la existencia de patrones de VDA característicos de la edad.

CONCLUSIONES

No se dispone de estudios poblacionales de VDA realizados mediante otras técnicas para su comparación. Es sabido que el envejecimiento modifica severamente la estructura arterial, predominantemente en aorta abdominal, coronarias, bifurcaciones carotídea e

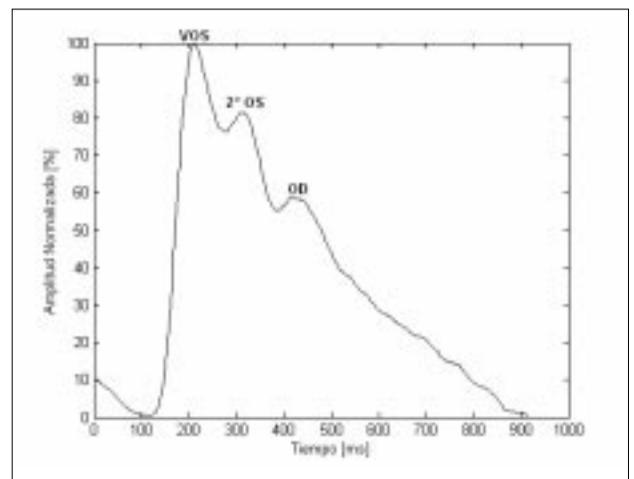


Fig. 5. Ejemplo de onda de VDA de un joven con gran amplitud de 2ª OS. En este caso poco frecuente, la 2ª OS produce incremento de diámetro. El vértice de la OS (VOS) es agudo.

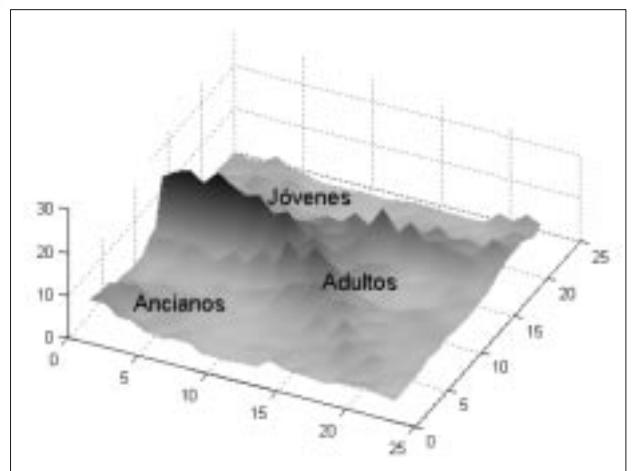


Fig. 6. Resultado de los agrupamientos de los individuos, realizados con redes neuronales de Kohonen (RK).

iliaca, poplítea y escasamente en otras: radial, carótida común, esplénica. En las poco afectadas hay aumento moderado del colágeno, se fracturan espaciadamente las láminas elásticas, aumenta el espesor de la capa

media y aparece cierto grado de disfunción endotelial con disminución de producción de NO. Son excepcionales el depósito de calcio y la proliferación excéntrica de las CMLV. Durante la segunda década de la vida y la mitad de la tercera, las arterias son poco afectadas. El máximo de diferencias entre OP y VDA ocurre en la fibrocalcinosis aórtica donde el vaso es rígido, hay aumento moderado de la OP y prácticamente desaparece la VDA aórtica. (36) La VDA es expresión de la mecánica elástica y contráctil del vaso explorado, que a su vez depende de la estructura vascular y del tono de las CMLV. La radial es sólo excepcionalmente afectada por arteriopatías, de manera que sus registros de OP y VDA expresarían con aceptable aproximación el comportamiento elástico y contráctil de la mayoría del árbol arterial. Esto se ve avalado por la similitud de la OP y la VDA radial, a pesar de la no linealidad de la relación presión/diámetro arterial que impide que ambos tipos de registros sean idénticos. Tal falta de linealidad produce la compresión de la parte superior de la onda de VDA. Pero continúa siendo parecida (no idéntica) a la onda de presión. Nuestros registros de jóvenes son indistinguibles a simple vista de registros tonométricos publicados por otros autores. Con el aumento de la edad, el deterioro de las fibras de elastina hace que la no linealidad se verifique para una presión arterial menor y disminuye aún más el parecido. En cualquier caso, la similitud en mayor o menor grado persiste y permite interpretar los registros de VDA en base a la abundante bibliografía sobre registros de presión tonométricos. Pero, en cambio, los índices obtenidos con ambos tipos de ondas resultarían algo distintos. Por ello se requiere obtener una buena base de datos para establecer índices propios de VDA, tarea que es un objetivo actual.

En caso de que se determinaran patrones de VDA característicos de la edad, esta metodología podría utilizarse en la evaluación del envejecimiento arterial y el establecimiento de patrones propios de hipertensión, diabetes o nefropatías. También podría ser de gran utilidad en la evaluación de tratamientos antihipertensivos, de la diabetes y de arteriopatías autoinmunes. En principio, la existencia de un patrón de quinta década en un sujeto de tercera debería motivar el inicio del estudio de su sistema arterial. El proceso de clasificación mediante la RNA reveló la existencia de tres grupos etarios diferentes, al evaluar correctamente la ubicación de los 64 registros. Consecuentemente, los parámetros seleccionados a partir de la señal de VDA constituirían variables valederas para el estudio del envejecimiento del sistema arterial. Con el envejecimiento aumentó la 2ª OS y disminuyó la OD, lo cual sería secundario al aumento de la reflexión y la rigidez. Cada cambio en un solo parámetro de la VDA es la expresión de diversas modificaciones en diferentes componentes de la arteria expresados sincrónicamente. La tecnología utilizada en nuestro estudio es de bajo costo y su complejidad operativa es algo mayor que la de la electrocardiografía; esto hace posible su

uso en estudios clínicos. Como ejemplo de su utilidad cabría preguntarse: ¿sujetos normotensos con iguales presiones sistólica y diastólica pero con 2ª OS de diferente magnitud tienen el mismo riesgo de evolucionar hacia la HTA?

SUMMARY

Relation between Aging and the Morphology of Radial Artery Diameter Variation Registers: Classification Using Artificial Neural Networks

The aim of this study was to assess the modification of the radial artery diameter variation signal in accordance with aging. The signal was registered via an acquisition system using a capacitive transducer leaning on the skin at the level of the radial artery. In order to assess the relation between loss of distensibility and signal modifications due to aging, the experiment was carried out on a group of 64 normotensive subjects: 20 youths, 24 adults and 20 elderly men. Morphological descriptive parameters were obtained and the potentiality to classify the arterial diameter variation waves according to aging was evaluated with a Kohonen artificial neural network. Signal analysis processing revealed the presence of three constituent waves: two systolic waves, first and second, and a diastolic wave. Aging produces important changes in signal conformation, such as expansion of the first systolic wave, decrease of the diastolic wave amplitude and rise of the second systolic wave approaching and overlapping the vertex of the first systolic wave. The artificial neural network correctly classified the 64 registrations, locating them in their corresponding age cluster. Considering the absence of illness in the sample subjects, the existence of a healthy arterial aging pattern is revealed. This system could be able to detect early evidence of arterial pathology development involving an increment of arterial stiffness with a loss of compliance (sclerosis, hypertension).

Key words: Artery - Diameter - Age - Neural Networks (Computer)

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahomed FA. The Physiological and Clinical use of esfigmograph. *Medical Times Gazzette* 1872;1:62.
2. Broadbent WH. *The Pulse*. London: Casell; 1890.
3. McKenzie J. Study of Pulse: Arterial, Venous and Hepatic and the Movement of the Heart. Edinburgh: Young J. Pentland; 1902.
4. Roy CS. The elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1880; 3:125-59.
5. Androozzi GM, Signorelli S, Lo Duca S, Minacapelli C, Amico-Roxas MT, Minardo G, et al. Effects of mesoglycan sulfate on the arterial elastic module. *Angiology* 1987;38:593-600.
6. Khder Y, Bray Des Bosc L, Aliot E, Zannad F. Endothelial, viscoelastic and sympathetic factors contributing to the arterial wall changes during aging. *Cardiol Elderly* 1996;4:161-5.
7. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis* 1996;123:169-79.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
9. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Webb DJ. The Trevor Howell Lecture. Age, arterial stiffness and the endothelium. *Age Ageing* 1997;26:53-60.
10. Chadwick RS, Goldstein DS, Keiser HR. Pulse-wave model of

- brachial arterial pressure modulation in aging and hypertension. *Am J Physiol* 1986;251:H1-11.
11. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Bigoni M, et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999;17:1117-23.
 12. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:245-51.
 13. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997;10:1175-89.
 14. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
 15. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503-8.
 16. Meyer-Heine A, Asquer JC, Lagrue G. Arterial sequelae of pregnancy hypertension. Detection by carotid piezogram. *J Mal Vasc* 1989;14:321-5.
 17. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Cohn J, Finkelstein S, Johnston D. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1993;95:424-30.
 18. Kelly RP, Hayward C, Ganis J, Daley J, Avolio AP, O'Rourke MF. Non-invasive registration of the arterial pressure pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry. *J Vasc Med Biol* 1989;1:142-9.
 19. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:507-22.
 20. Meune C, Mahe I, Mourad JJ, Cohen-Solal A, Levy B, Kevorkian JP, Jondeau G, et al. Aspirin alters arterial function in patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitors: a dose-mediated deleterious effect. *Eur J Heart Fail* 2003;5:271-9.
 21. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-11.
 22. Cameron JD. Assessment of drug-class effects on central aortic blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:501-2.
 23. Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries. 5th ed. London: Hodder Arnold, editors; 2005.
 24. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev* 1982;62:570-623.
 25. Berger DS, Li JK, Laskey WK, Noordergraaf A. Repeated reflection of waves in the systemic arterial system. *Am J Physiol* 1993;264:H269-81.
 26. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res* 1972; 6:648-56.
 27. Introzzi AR, Duhalde GB. Estudio del Punto de reflexión de la Onda de Presión. *Rev Argent Cardiol* 1972;40:95-102.
 28. Marsicano R, Schteingart D, Introzzi AR. Escurecimiento de Líquidos en Tubos Elásticos. *An Soc Cient* 1974 I-III, Tomo CXCVII; p. 35-43.
 29. Introzzi AR, Marsicano R. Escurecimiento de Líquidos en Tubos Elásticos. Influencia de la Variación del Módulo Elástico en la Velocidad y deformación de Ondas de Presión. *An Soc Cient* 1976; I y IV, Tomo CCI; p. 39-43.
 30. Marsicano R, Introzzi AR. Algunas Consideraciones sobre el Sistema Circulatorio. *Revista Nacional de Cultura - Ministerio de Educación* 1980;5:165-76.
 31. Introzzi AR, Duhalde de Introzzi G. Estudio del punto de reflexión de la onda de presión. *Rev Argent Cardiol* 1973;41:109-17.
 32. Kohonen T. *Self Organizing-Maps*. London: Springer; 1995.
 33. Joutsiniemi SL, Kaski S, Larsen TA. Self-organizing map in recognition of topographic patterns of EEG spectra. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42:1062-8.
 34. Borracci RA, Rubio M. Aplicabilidad de redes neuronales artificiales para la predicción de los resultados individuales de la cirugía cardíaca. Estudio preliminar. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:351-8.
 35. Passoni LI, Meschino GJ, Scandurra AG, Clara FM, Introzzi AR. Evaluación de las características de la variación de diámetro de la arteria radial por medio de mapas autoorganizados. *Rev Arg Bioing* 2002;8:30-33.
 36. Tardy Y, Hayoz D, Mignot JP, Richard P, Brunner HR, Meister JJ. Dynamic non-invasive measurements of arterial diameter and wall thickness. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S105-9.