

La presión diferencial como factor independiente de riesgo cardiovascular

J.I. Aoiz Linares^a, J.M. Bonet Simó^b, F. Solé Sancho^b, S. Rodríguez Martínez^c, M.C. Yuste Marco^b y M. Montasell Pérez^b

Objetivo. Confirmar que la presión diferencial alta supone más riesgo de cardiopatía isquémica y valorar si también es factor de riesgo independiente de padecer un accidente cerebrovascular.

Diseño. Estudio longitudinal, analítico y observacional, retrospectivo de cohortes históricas.

Emplazamiento. Población urbana de aproximadamente 18.000 habitantes.

Participantes. Se incluyó en el estudio a 300 pacientes de 15 a 75 años de edad con hipertensión de 2 años de evolución o más, en los que constaban 4 o más determinaciones de presión arterial por enfermería (excluyendo urgencias) y que no habían padecido un episodio cardiovascular (ECV): coronariopatía, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica.

Mediciones principales. Se registraron los antecedentes asociados a riesgo cardiovascular: dislipemia, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus e hipertrofia ventricular izquierda, y se consideraron presentes si su diagnóstico precedía al del ECV. Se realizó una clasificación en 2 grupos en función del grado de presión diferencial: alta si superaba los 60 mmHg (pacientes expuestos) y no alta si era ≥ 60 mmHg o inferior (pacientes no expuestos). Se realizó un análisis por intención de tratar durante 10 años señalando la aparición o no de ECV como variable de respuesta.

Resultados. De los 300 participantes (un 73,3% mujeres), 150 se consideraron expuestos y 150 no expuestos. El análisis inicial mostró diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la edad ($p < 0,0001$), presencia de diabetes ($p < 0,0001$) y de hipertrofia ventricular izquierda ($p < 0,001$). Tras la regresión logística, la *odds ratio* para padecer un ECV fue 2,38 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,19-4,74) en el grupo de presión diferencial elevada. Para la cardiopatía isquémica la *odds ratio* fue de 2,84 (IC del 95%, 1,16-6,96) y para el accidente cerebrovascular, de 2,70 (IC del 95%, 1,09-6,68). Para arteriopatía periférica no hubo diferencias significativas.

Conclusiones. Se confirma la presión diferencial como factor independiente de riesgo cardiovascular y se apunta, a pesar de las limitaciones del estudio, la posibilidad de que también sea un factor independiente de riesgo cerebrovascular.

Palabras clave: Presión diferencial. Presión del pulso. Riesgo cardiovascular. Hipertensión.

DIFFERENTIAL PRESSURE AS AN INDEPENDENT FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK

Objectives. To confirm that high differential pressure (DP) supposes greater risk of ischaemic cardiopathy and to assess whether it is also an independent risk factor of suffering a cerebrovascular accident.

Design. An analytical, observational, retrospective and longitudinal study with historic cohorts.

Setting. Urban population of about 18 000 inhabitants.

Participants. 300 patients aged between 15 and 75 with hypertension of ≥ 2 years evolution, who have had their blood pressure taken by nurses 4 or more times (excluding casualty) and have not suffered a cardiovascular event (CVE), whether coronary accident, cerebrovascular accident or peripheral vasculopathy.

Main measurements. The history relating to cardiovascular risk was recorded: lipaemia, obesity, tobacco dependency, diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy (LVH). These factors were considered present if their diagnosis preceded the CVE diagnosis. They were placed in 2 groups, depending on the degree of differential pressure: "high" if >60 mm Hg and "not high" if ≤ 60 mm Hg. They were analysed for intention to treat over 10 years, with the appearance or not of a CVE as a response variable.

Results. 300 participants (73.3% women), 150 exposed to risk and 150 not exposed. The initial analysis showed significant differences between the 2 groups for age ($P < .0001$), diabetes ($P < .0001$), and LVH ($P < .001$). After logistic regression, the OR of suffering LVH was 2.38 (95% CI, 1.19-4.74) in the group with high DP; the OR of ischaemic cardiopathy, 2.84 (95% CI, 1.16-6.96); and of cerebrovascular accident, 2.70 (95% CI, 1.09-6.68). There were no significant differences for peripheral arteriopathy.

Conclusions. DP was confirmed as an independent factor of cardiovascular risk and, despite the limitations of the study, it was pointed to as a possible independent factor of cerebrovascular risk.

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

^aMédico de familia. CAP. La Pau Barcelona. Barcelona. España.

^bMédico de familia. CAP Badia del Vallès. Badia del Vallès. Barcelona. España.

^cMédico de familia. CAP Ripollet. Ripollet. Barcelona. España.

Correspondencia:
José Ignacio Aoiz Linares.
Pere Vergés, 3. 08020 Barcelona.
España.
Correo electrónico:
jignacio@aoiz.net

Manuscrito recibido el 17 de febrero de 2004.
Manuscrito aceptado para su publicación el 20 de diciembre de 2004.

Introducción

En la última década se ha acumulado evidencia a favor del papel significativo de la presión diferencial en la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Se entiende por presión del pulso o presión diferencial (PD) la diferencia entre presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Habitualmente la PD se eleva con la edad, en mayor medida en las mujeres¹⁻³. Estas modificaciones de la PD con la edad son atribuibles a la proporción entre el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y la pérdida de la capacidad de distensión de la aorta y de los grandes vasos (capacitancia)⁴⁻⁶ en el contexto de la arteriosclerosis.

Varios estudios observacionales y los ensayos clínicos realizados permiten concluir⁷ que:

- El componente sistólico de la presión arterial es un fuerte predictor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, así como de mortalidad de origen cardiovascular y global. El tratamiento de pacientes con hipertensión sistólica aislada se asocia a una disminución de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular; sin embargo, la mortalidad global no parece reducirse^{8,9}.
- No se observa una asociación entre la PD y la mortalidad cerebrovascular en los individuos más jóvenes (40-54 años), mientras que en los de mayor edad (55-69 años) esta asociación fue más débil que con la mortalidad coronaria¹⁰.
- La elevación de la PD tiene interés incluso en los individuos que presentan valores normales de PAS y PAD¹¹.

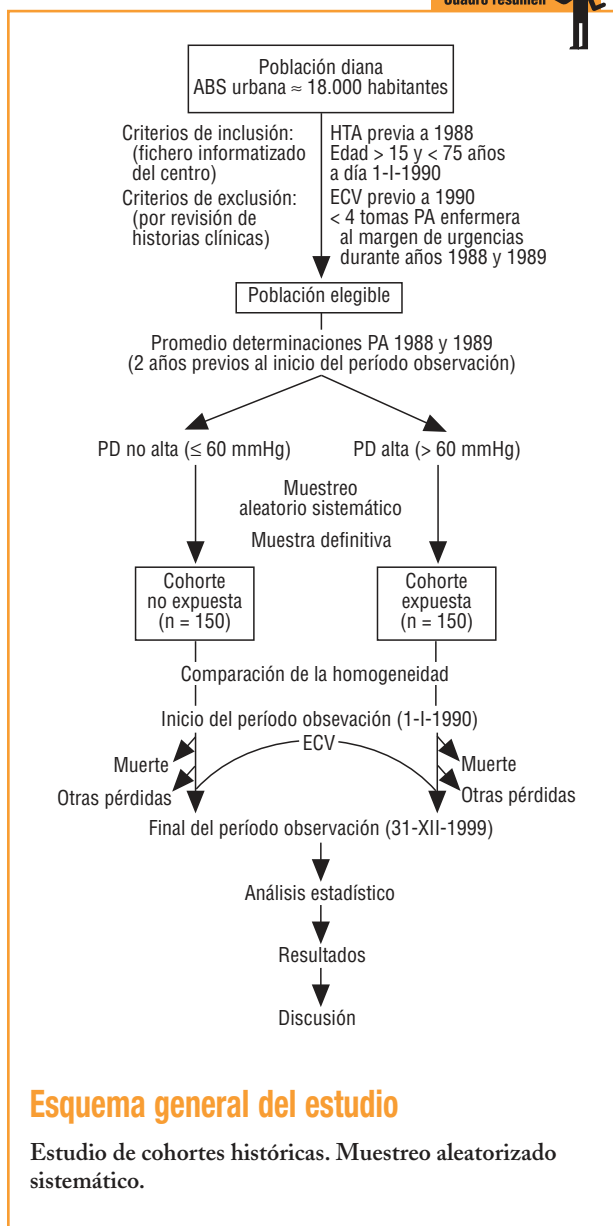
El incremento de la PD (PD > 55-60 mmHg, según autores) se ha considerado, pues, un excelente predictor y marcador de complicaciones coronarias, incluso en individuos normotensos^{11,12}, y un marcador de la presencia de complicaciones cardíacas¹³ (como la hipertrofia del ventrículo izquierdo) y vasculares¹⁴ (aumento del grosor de la íntima/media de las arterias carótidas).

El objetivo del presente estudio es comparar la aparición o no de un episodio cardiovascular (ECV), durante el período de observación, en relación con el grado de PD, observando si un mayor grado de ésta supone un mayor riesgo cardiovascular.

Material y método

Se ha realizado un estudio longitudinal analítico y observacional, retrospectivo de cohortes históricas. La población diana se extrajo de la población de un área básica de salud urbana de aproximadamente 18.000 habitantes. La obtención de la población diana se realizó inicialmente, a través del fichero informatizado del centro, seleccionando (criterios de inclusión) a todos los hiper-

Material y métodos Cuadro resumen



tensos diagnosticados antes del 1 de enero de 1988 y que el 1 de enero de 1990 (inicio del período de observación) tuviesen más de 15 años y menos de 75 años. Se descartó (criterios de exclusión), por revisión de la historia clínica, a aquellos en los que constaban antecedentes de ECV antes de 1990 y los que carecían de al menos 4 determinaciones de la presión arterial registradas por enfermería¹⁵ (al margen de las visitas de urgencias) durante los años 1988 y 1989. Realizando el promedio de la PD de dichas determinaciones, los pacientes seleccionados se clasificaron en 2 grupos según el grado de PD. Se crearon así 2 cohortes, considerándose expuestos a los hipertensos con un promedio de PD > 60 mmHg (PD alta)¹⁶ en los 2 años previos al inicio del período de observación, y no expuestos cuando el promedio de PD era ≤ 60 mmHg (PD no alta). El grado de PD se contabilizó independientemente de si existía buen o mal control tensional y de si se recibía o no tratamiento farmacológico.

A continuación se tomó una muestra de la población seleccionada mediante un muestreo aleatorio sistemático y se eligió a los participantes de cada cohorte. El cálculo del tamaño muestral se realizó según los siguientes parámetros: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$; $P_1 = 0,16$ (la proporción de ECV en hipertensos obtenida en el registro informatizado del centro fue del 16%); $P_2 = 0,31$; hipótesis unilateral. El resultado fue una muestra de 133 personas, con una proporción esperada de pérdidas (R) del 10% (0,10). Tras la corrección del tamaño muestral quedó: $N_a = n [1/(1 - R)] = 148$, en cada grupo de estudio; finalmente se precisó una muestra global de aproximadamente 296 personas.

Con posterioridad se realizó un seguimiento retrospectivo de estos pacientes, desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1999, registrando la aparición o no de ECV (número y tipo) y de otros antecedentes asociados a un mayor riesgo cardiovascular: dislipemia, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus (según los criterios vigentes entonces de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria) e hipertrofia ventricular izquierda (cuando se cumplían los criterios de Sokolov-Lyon o de Cornell, o bien se disponía de ecocardiografía que lo confirmara). Estos antecedentes se consideraron presentes si su diagnóstico precedía al del ECV. Asimismo, registramos los años de evolución de la hipertensión hasta la aparición del ECV. En caso de fallecimiento se hicieron constar el año y la causa, si así figuraba en la historia clínica.

El factor de estudio fue, pues, la PD, y el criterio de evaluación fue la presencia o no de ECV. Como ECV se incluyeron los siguientes diagnósticos:

- Cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio o angina inestable diagnosticados por ergometría o en ingreso hospitalario.
- Accidente cerebrovascular, incluyendo el isquémico transitorio: diagnosticado por neurólogo o por pruebas complementarias con clínica indicativa.
- Vasculopatía periférica: diagnosticada por eco Doppler, o antecedente de intervención quirúrgica (bypass, trombolectomía arterial, etc.) por claudicación intermitente.

Se creó una base de datos en SPSS y tras la prueba piloto de recogida y registro de datos se procedió a la revisión de 300 historias clínicas. La comparabilidad de los grupos de estudio respecto a las variables que podían ser factor de confusión o modificadoras de efecto se realizó con el test de la χ^2 para las variables cualitativas y el de la t de Student para las variables cuantitativas, valorando así la homogeneidad de ambas cohortes. En el análisis estadístico de los datos se calculó, inicialmente, el riesgo relativo (RR) de presentar un ECV para cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica en función de la PD. Para poder obviar las diferencias en la comparabilidad inicial y la probable existencia de factores de confusión, se realizó una regresión logística.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 300 participantes, 150 pertenecientes a la cohorte de expuestos (PD > 60 mmHg) y 150 a la cohorte de no expuestos (PD ≤ 60 mmHg). Se realizó la comparación inicial de ambos grupos (tabla 1).

En conjunto, 41 pacientes del grupo de expuestos presentaron algún ECV, lo que representa el 27,33% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 20,59-34,07), frente a 19 pacien-

TABLA 1

Comparación de ambas cohortes: expuestos (presión diferencial > 60 mmHg) y no expuestos (presión diferencial ≤ 60 mmHg)

Variables	Expuestos	No expuestos	p
Sexo femenino	68,60%	78%	0,089
Edad (años)	62,2 ± 9,0	54,1 ± 9,8	< 0,0001
Dislipemia	44%	43,30%	1
Diabetes	37,30%	16,60%	< 0,0001
Tabaquismo	10,60%	9,30%	0,848
Obesidad	50,60%	60,60%	0,104
HVI	12,60%	3,30%	< 0,001
Años de evolución HTA	16,3 ± 7,57	14,8 ± 6,8	0,08
Mortalidad	12%	9,30%	0,575

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial.

tes en el grupo de no expuestos, que supone el 12,66% (IC del 95%, 7,26-18,02). El RR para padecer ECV era de 2,59 (IC del 95%, 1,42-4,73) para el grupo de PD elevada. Si desglosamos los diagnósticos, presentaron cardiopatía isquémica el 16% (IC del 95%, 10,02-21,98) de los pacientes expuestos y el 5,33% (IC del 95%, 1,67-8,99) de los no expuestos. El RR de padecer cardiopatía isquémica era de 3,55 (IC del 95%, 1,54-8,15). En el mismo período se diagnosticó de accidente cerebrovascular al 12% (IC del 95%, 6,82-17,18) de los pacientes con PD alta y el 5,33% (IC del 95%, 1,67-8,99) del grupo con PD no alta; el RR de padecer accidente cerebrovascular fue 2,40 (IC del 95%, 1,02-5,75). El 6,66% (IC del 95%, 2,81-10,51) de los expuestos y el 2,66% (IC del 95%, 0,04-5,28) de los no expuestos presentaron arteriopatía periférica. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para presentar arteriopatía periférica (RR = 2,61; IC del 95%, 0,80-8,51). Para poder obviar las diferencias en la comparabilidad inicial y la existencia de probables factores de confusión, se realizó una regresión logística para los ECV: cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular (figs. 1-3).

La *odds ratio* (OR) para padecer un ECV fue de 2,38 (IC del 95%, 1,19-4,74). También se observó relación entre la aparición de ECV y la presencia de diabetes (OR = 4,10; IC del 95%, 2,0-8,40), el hecho de ser varón (OR = 5,45; IC del 95%, 2,50-11,91) y los años de evolución de la hipertensión arterial (OR = 0,81; IC del 95%, 0,75-0,88), ya que se observaron menos ECV con menos años de evolución de la hipertensión arterial.

Los pacientes con PD elevada tenían una OR de 2,84 (IC del 95%, 1,16-6,96) de padecer cardiopatía isquémica. También tenía relación con la aparición de cardiopatía isquémica la diabetes (OR = 4,06; IC del 95%, 1,78-9,24). Para el accidente cerebrovascular, los pacientes con una PD alta tenían una OR de 2,70 (IC del 95%, 1,09-6,68). Asimismo, se observó que predisponía a presentar un accidente cerebrovascular el hecho de ser varón, con una OR

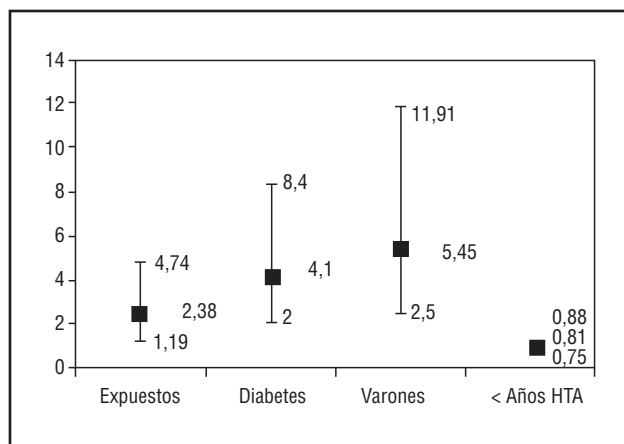


FIGURA 1

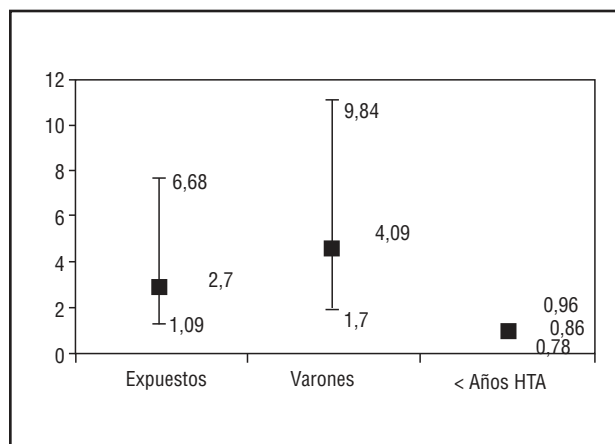


FIGURA 3

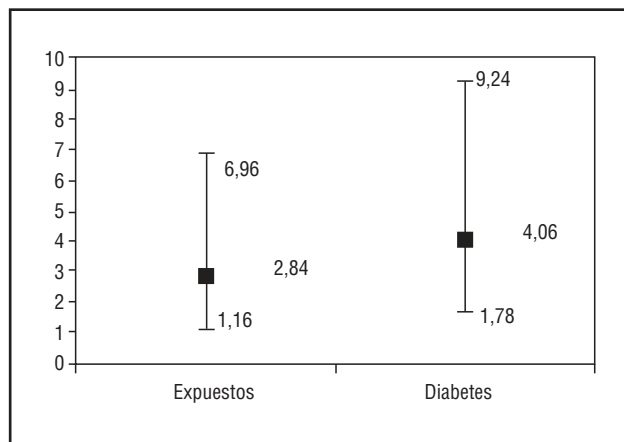


FIGURA 2

de 4,09 (IC del 95%, 1,70-9,84), mientras que protegía la menor evolución de la hipertensión arterial, con una OR de 0,86 (IC del 95%, 0,78-0,96).

Discusión

Los datos actuales apuntan a que la elevación de la PD es un potente predictor de morbilidad de origen cardíaco en población adulta¹⁷, especialmente en ancianos¹⁸⁻²⁰, para la insuficiencia cardíaca^{21,22} y las enfermedades coronarias^{23,24}, independientemente de los valores medios de la presión arterial²⁵, y no tanto para los accidentes cerebrovasculares, en los que la PAS parece ser el predictor más fiable²⁴, posiblemente por la elevación que experimenta con la edad.

Un incremento de la PD, en especial cuando se debe a un incremento de la PAS y una reducción de la PAD, se asocia a una elevación del riesgo cardiovascular aun cuando los valores absolutos de la PAS y PAD se hallen en el intervalo normal^{20,25}. El valor predictivo de la PD es mayor cuando se determina por monitorización ambulatoria que cuando se obtiene en la visita médica, dado que la reacción de alerta del paciente puede convertirse en un factor de confusión^{24,26}.

La PD es, pues, un marcador pronóstico de riesgo cardiovascular independiente en población general y el predictor más fiable de enfermedad de origen cardíaco a cualquier edad¹⁷, y no sólo en los individuos de edad muy avanzada^{27,28}, en los que la prevalencia de hipertensión sistólica aislada es mayor. Así, la PD puede ser útil para identificar a grupos de individuos con mayor riesgo cardiovascular.

Aunque no se conoce la PD óptima, los expertos creen que el riesgo aumenta claramente con un valor de 60 mmHg o más. Según las últimas directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión, se recomienda la reducción de la PD por debajo de 50 mmHg como objetivo terapéutico, especialmente en hipertensos mayores de 50 años.

En el presente estudio, y coincidiendo con otros previos, se demuestra que una PD más alta se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica. En nuestro caso, sin embargo, la PD se muestra también como factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular, aunque el escaso número de individuos que la presentan limita la extrapolación del resultado.

Otra limitación del presente estudio es la posibilidad de que, a pesar de etiquetar la PD como alta o no alta según el promedio de los 2 años previos al inicio del estudio, ésta pueda cambiar por diversos motivos a lo largo de los 10 años de observación. Sin embargo, el análisis por intención de tratar parece el más adecuado, dado que el paciente queda enmarcado en un grupo de estudio sobre la base del

Discusión

Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La presión diferencial (PD), resultado de la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica, habitualmente se eleva con la edad, en mayor medida en las mujeres.
- Las modificaciones de la PD con la edad son atribuibles a la proporción entre el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y la capacitancia en el contexto de la arteriosclerosis.
- La PD es un excelente predictor y marcador de las complicaciones coronarias, incluso en individuos normotensos.

Qué aporta este estudio

- Se confirma la PD como factor de riesgo de cardiopatía isquémica en hipertensos.
- La PD elevada en hipertensos de cualquier rango de edad podría ser también factor de riesgo independiente de padecer un accidente cerebrovascular.

promedio de un número razonable de determinaciones de presión arterial.

La obtención en los pacientes de un distinto grado de riesgo cardiovascular en función de la PD (como promedio de las determinaciones en los últimos años) deberá hacernos centrar los esfuerzos en la corrección de la hipertensión arterial (mayoritariamente a expensas del componente sistólico), así como del resto de los factores de riesgo cardiovascular existentes, por presentar un riesgo añadido de padecer un ECV.

Son necesarios estudios epidemiológicos prospectivos en suficiente población hipertensa y general, en todos los rangos de edad y preferiblemente con medición ambulatoria de la presión arterial, para poder confirmar el papel de la PD en el riesgo de presentar ECV.

Bibliografía

1. Black HR, A. Reports of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens*. 1999;17 Suppl 5:1-63.
2. Franklin SS Zanchetti, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15.
3. Tranche S, Hevia E, Marín R, Prieto MA, Alonso C, Monte C, et al. La presión del pulso como marcador de riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2000;17:122-3.
4. Wilking SVB, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1998;260:3451-5.
5. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1407-13.
6. Mann SJ. Systolic hypertension in the elderly. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med*. 1992;152:1977-84.
7. Figuera M, Brotons C, Ortega J, Barrios V. La importancia del componente sistólico en la hipertensión arterial. *FMC*. 1999;6:312-20.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1991;265:3255-64.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger W, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-64.
10. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-5.
11. Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;32:560-4.
12. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1995;13:413-9.
13. Khattar RS, Achaya DU, Kinsey C, Senior R, Lahiri A. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:737-43.
14. Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens*. 1997;15:1143-50.
15. Martínez MA, Aguirre A, Sánchez M, Nevado A, Laguna I, Torre A, et al. Determinación de la presión arterial por médico o enfermera: relación con la presión ambulatoria y la masa del ventrículo izquierdo. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:770-4.
16. Coca A. Presión arterial sistólica y presión de pulso como factor de riesgo en la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2001;18 Supl 1:10-8.
17. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Crux JJ, et al. Hipertensión sistólica y diastólica aisladas y presión del pulso en población española de edad media. *Med Clin (Barc)*. 2000;Supl 1(1):21-3.
18. Staessen JA, Kgasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72.
19. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med*. 2000;160:2765-72.
20. Zakopoulos NA, Lekakis JP, Christos M, Papamichael JT, Tzoumanidis JE, et al. La presión de pulso en normotensos: un marcador de las enfermedades cardiovasculares. *Am J Hypertens* (ed. esp.). 2001;3:257-62.
21. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure in associate with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:673-80.

22. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):798-803.
23. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assesment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertension*. 1999;17 Suppl 5:29-36.
24. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure usefull in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:354-60.
25. Benetos A. La presión del pulso como factor predictivo del riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000; Supl 1:24-6.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001;103:2579-84.
27. Villa R, Tranche S, Marín R, Prieto M-A, Hevia E. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular en población anciana. *Aten Primaria*. 2002;30:374-80.
28. SHEP Cooperative Research Group. The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med*. 1998;158:741-51.