Séptimo informe del *Joint National Committee* para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial: el armamento está a punto

Paolo Verdecchia y Fabio Angeli

Dipartimento Malattie Cardiovascolari. Ospedale R. Silvestrini. Perugia. Italia.

Recientemente se ha publicado una versión abreviada del Séptimo Informe del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7). Dentro de poco tiempo estará disponible la versión completa. El JNC 7 es el último intento de eliminar la gran distancia que existe entre las estrategias antihipertensivas actuales, potentes y bien toleradas, y su escasa implementación en la práctica clínica. El documento JNC 7 contiene algunos datos nuevos e importantes. El objetivo de la definición del nuevo concepto de «prehipertensión» (presión arterial [PA], 120-139/80-89 mmHg) es la de sensibilizar a la población general y a los profesionales sanitarios para que apliquen, lo antes posible, estrategias efectivas dirigidas hacia una vida más sana a través de la prevención de la hipertensión y de la enfermedad cardiovascular relacionada con ésta. Se ha eliminado la hipertensión de fase 3 y se ha fusionado con la de fase 2 (presión sistólica ≥ 160 mmHg o presión diastólica > 100 mmHg). Los valores de PA a alcanzar con el tratamiento («PA objetivo») son los $< 140/90$ mmHg ($< 130/80$ mmHg en los diabéticos). Para conseguirlo, se recomiendan como tratamiento inicial los diuréticos «en la mayor parte de las personas con hipertensión en fase 1». Sin embargo, cuando la PA inicial es 20/10 mmHg superior a la PA objetivo, se recomienda el tratamiento de combinación con al menos 2 fármacos. Además de la definición de prehipertensión y de la recomendación de iniciar el tratamiento con diuréticos en la mayor parte de los pacientes con hipertensión en fase 1, el JNC 7 contiene diversas recomendaciones relativas a la hipertensión que han sido propuestas recientemente por la European Society of Cardiology y por la European Society of Hypertension. En el JNC 7 se dedica un espacio limitado a la estratificación del valor de riesgo cardiovascular en los pacientes, según diferentes combinaciones entre los valores de la PA y los factores de riesgo concomitantes. En resumen, el JNC 7 es un arsenal actualizado y bien equipado de armas extraordinarias frente

a la hipertensión y sus complicaciones. Ahora queda por hacer lo más difícil: su implementación efectiva en la práctica clínica con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Palabras clave: Hipertensión. Protocolos. Accidente cerebrovascular. Infarto miocárdico. Prevención.

The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Weapons Are Ready

The Seventh Report of the *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) has recently come to light in a short version. A complete version will soon be available. JNC 7 is the last attempt to bridge the big gap between the current availability of potent and well tolerated antihypertensive strategies and their poor implementation in the clinical practice. Some new and important features characterize the JNC 7 document. The aim of the new and challenging definition of «pre-hypertension» (BP 120-139/80-89 mmHg) is to sensitize the general population and health professionals to implement effective strategies for a healthier life in order to prevent hypertension and related cardiovascular disease as early as possible. Stage 3 hypertension has been deleted and merged with stage 2 (systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100 mmHg). BP levels to achieve with treatment («goals») are $< 140/90$ mmHg ($< 130/80$ mmHg in diabetics). To reach the goal, diuretics are recommended for initial treatment «in most subjects with stage I hypertension». However, combination of at least 2 drugs is recommended if initial BP is 20/10 mmHg higher than goal BP. Apart from the definition of pre-hypertension and the advice to begin therapy with diuretics in most patients with stage 1 hypertension, JNC 7 shares several positions with the hypertension guidelines recently released by the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension. JNC 7 seems to dedicate limited space to stratify the level of cardiovascular risk in the individual subjects on the basis of the different combinations between BP levels and concomitant risk factors. In summary, JNC 7 is an updated and well equipped arsenal of formidable weapons against hypertension and its complications. The stage is now set for an

Correspondencia: Dr. Paolo Verdecchia.
Ospedale R. Silvestrini. Dipartimento Malattie Cardiovascolari.
Vía S. Andrea Delle Fate, s/n. Perugia. Italia.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

hard task: their effective implementation in the clinical practice with the aim to decrease cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: *Hypertension. Guidelines. Stroke. Myocardial infarction. Prevention.*

INTRODUCCIÓN

A pesar del conocimiento, cada vez mayor, de los importantes problemas asociados a la hipertensión en términos de exceso de riesgo de morbilidad y mortalidad en todo el mundo¹, la situación todavía deja mucho que desear. Entre los períodos de 1976-1980 y de 1986-1991, el conocimiento de la hipertensión en la población general estadounidense aumentó desde el 51 hasta el 73%, pero después del último período se estabilizó en cifras aproximadas al 68% (años 1991-1994) y al 70% (años 1999-2000). Un dato más preocupante es que la tasa de control de la hipertensión (PA < 140/90 mmHg) –que había aumentado de manera importante desde el 10 (años 1976-1980) hasta el 29% (años 1988-1991)– se ha estancado en la actualidad de manera inesperada entre el 27 (años 1991-1994) y el 34% (años 1999-2000)².

El séptimo informe del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*, coordinado por el *National Heart, Lung and Blood Institute*, ha sido publicado recientemente en una versión resumida¹ y se ha señalado que pronto se publicará la versión completa³. El JNC 7 es un reto importante, más de lo que parece superficialmente. Se trata, fundamentalmente, de la última gran iniciativa para solucionar la actual disparidad entre la disponibilidad de estrategias antihipertensivas potentes, bien toleradas y comprobadas de manera precisa y la escasa implementación que tienen estas estrategias en la práctica clínica actual.

Algunas partes del documento JNC 7 son similares a las de los documentos JNC previos. Sin embargo, al-

gunos aspectos clave del JNC 7 merecen una mención especial e incluso cierta crítica.

PREHIPERTENSIÓN

Las personas con una PA sistólica de 120-139 mmHg o una PA diastólica de 80-89 mmHg (las cifras más altas son, posiblemente, demasiado altas) se denominan ahora «prehipertensas» (tabla 1). Irónicamente, una persona perfectamente sana de 19 años de edad con una PA persistente de 120/80 mmHg no sería considerada «normal», sino «prehipertensa». Claramente, el concepto de «prehipertensión» procede de la bien establecida asociación lineal, gradual y continua entre la PA y el riesgo cardiovascular, sin que se haya demostrado la existencia de un umbral a partir de los valores de 115/75 mmHg⁴. También procede de la evidencia, obtenida en el estudio de Framingham, de que una presión arterial en el límite alto de la normalidad (130-139 mmHg la sistólica y 85-89 mmHg la diastólica) se asocia a un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y de hipertensión futura⁵. En la concepción de «prehipertensión» de los expertos del JNC 7 se enfatiza la sensibilización de la población general y de los profesionales sanitarios para la implantación de estrategias efectivas y continuadas que permitan una vida más sana (prevención o interrupción del consumo de cigarrillos, prevención o tratamiento del exceso de peso corporal, realización de actividad física, etc.). Sin embargo, para los críticos, la «prehipertensión» se puede contemplar como una definición innecesaria de «semienfermedad», incluso en personas completamente sanas, lo que podría generar angustia, ansiedad y depresión e influir en el desarrollo laboral y el ambiente familiar. En comparación con un documento de características similares, el protocolo *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* más reciente⁶, ha mantenido la clasificación previa de normotensión (PA sistólica, 120-129 mmHg; PA diastólica, 80-84 mmHg) y de PA en el límite alto de la normalidad (PA sistólica 130-139 mmHg o PA diastólica 85-89 mmHg).

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión según el protocolo *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*² y según el protocolo *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)*⁶

Categoría	JNC 7		Categoría	ESC/ESH 2003	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	y < 80	Normal	120-129	y 80-84
Prehipertensión	120-139	o 80-89	Límite alto de la normalidad	130-139	o 85-89
Hipertensión	140-159	o 90-99	Grado I	140-159	o 90-99
Fase 1			Grado II	160-179	100-109
Fase 2	≥ 160	o ≥ 100	Grado III	≥ 180	o ≥ 110

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Probablemente, si el término «prehipertensión» se hubiera limitado a las personas con una PA en el límite alto de la normalidad, habría sido más aceptable.

ÚNICAMENTE FASES 1 Y 2

La hipertensión de fase 3 ha sido eliminada, porque las estrategias terapéuticas en las fases 2 y 3 son esencialmente iguales. Por tanto, todas las personas con una PA sistólica ≥ 160 mmHg o una PA diastólica ≥ 100 mmHg pertenecen ahora a la fase 2, que es la fase mayor. Por el contrario, en el protocolo ESC/ESH se mantiene la hipertensión de grado 2 (PA sistólica, 160-179 mmHg; PA diastólica, 100-109 mmHg) y la hipertensión de grado 3 (sistólica, ≥ 180 mmHg; diastólica, ≥ 110 mmHg).

EL EFECTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

En el JNC 7 se reconoce que la PA sistólica es más importante que la PA diastólica como factor de riesgo cardiovascular, excepto, quizá, en las personas más jóvenes. La rigidez progresiva de las arterias de mayor calibre parece ser un mecanismo básico importante en el incremento progresivo de la PA sistólica y en la disminución de la PA diastólica después de los 55 años de edad, con el consiguiente incremento de la presión diferencial (PD) con la edad^{7,8}. Por tanto, el aumento de la PD puede reflejar la presencia de arterias ya afectadas, con implicaciones pronósticas adversas^{7,8}. En estudios efectuados con diseño transversal, la PD ha demostrado presentar una fuerte asociación directa con la aterosclerosis carotídea, con la masa ventricular izquierda y con las lesiones de la sustancia blanca cerebral detectadas mediante resonancia magnética⁹⁻¹¹. Desde un punto de vista pronóstico, en varios estudios se ha demostrado la asociación entre la PD y el riesgo de complicaciones cardiovasculares en diversos contextos clínicos, y esta asociación ha sido independiente de las cifras de la PA sistólica y de la PA diastólica¹²⁻¹⁴. Por desgracia, el control de la PA sistólica es más difícil de alcanzar que el de la PA diastólica, especialmente en las personas de edad avanzada.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En el JNC 7 se recogen varios factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, entre los que también se incluyen la microalbuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min. Esta consideración es correcta teniendo en cuenta la importante evidencia existente acerca del efecto pronóstico independiente de la microalbuminuria en los pacientes con hipertensión^{15,16}. Sin embargo, al menos en la versión abrevia-

da publicada en *JAMA*¹, no se ha dedicado un gran esfuerzo en definir el valor del riesgo cardiovascular en las personas individuales (estratificación del riesgo) según las diferentes combinaciones entre los valores de la PA y los factores de riesgo concomitantes. Por el contrario, en el documento ESC/ESH⁶ se definen cinco valores de riesgo (riesgo convencional, riesgo escasamente aumentado, riesgo moderadamente aumentado, riesgo intensamente aumentado y riesgo muy intensamente aumentado) según estas combinaciones. Por ejemplo, las personas con hipertensión en fase 1 presentarían un riesgo escasamente aumentado si no mostraran otros factores de riesgo; un riesgo moderadamente aumentado si mostraran uno o 2 factores de riesgo más; un riesgo intensamente aumentado si mostraran 3 o más factores de riesgo, diabetes o lesión de órganos susceptibles, y un riesgo muy intensamente aumentado si hubieran padecido algún trastorno clínico asociado (antecedentes de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, coronariopatía, enfermedad vascular periférica o retinopatía en fase III o IV). Tal y como se expone más adelante, las implicaciones respecto al tratamiento parecen depender muy poco de los factores de riesgo concomitantes (aparte de lo relativo a la diabetes) y están orientadas, fundamentalmente, a los valores de la PA.

¿QUÉ PACIENTES REQUIEREN MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA?

Las personas que no alcanzan la «PA objetivo» tras la realización de modificaciones en su estilo de vida deben comenzar el tratamiento medicamentoso. El objetivo en la PA significa $< 140/90$ mmHg, con la notable excepción de los pacientes diabéticos, en los que el objetivo es $< 130/80$ mmHg. Afortunadamente, el documento ESC/ESH recoge los mismos objetivos exactamente. Es destacable el hecho de que en el JNC 7 se recomienda el tratamiento farmacológico en las personas no diabéticas con una PA sistólica ≥ 140 mmHg o con una PA diastólica ≥ 90 mmHg, a pesar de la realización de modificaciones en el estilo de vida, en ausencia completa de factores de riesgo concomitantes y también en presencia de sólo uno o 2 factores de riesgo. Esta recomendación induce a un abordaje muy liberal del tratamiento medicamentoso. Por el contrario, en el documento ESC/ESH se incluyen criterios un poco más restrictivos y se recomienda el tratamiento medicamentoso en los pacientes con un riesgo moderadamente aumentado (uno o 2 factores de riesgo en la hipertensión de grado 1, de uno a 2 factores de riesgo en la hipertensión de grado 2) que no hayan alcanzado la PA objetivo tras un período de 3 meses de aplicación de modificaciones en su estilo de vida, y, también, en los pacientes con riesgo bajo (ausencia de factores de riesgo en la hipertensión de grado 1) que no hayan alcanzado la PA objetivo tras

TABLA 2. Principales similitudes y diferencias entre el protocolo *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*² y el protocolo *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension(ESC/ESH)*⁶

	JNC 7	ESC/ESH 2003
Definición	Prehipertensión: 120-139 o 80-89 mmHg	Normotensión: 120-129 y 80-84 mmHg PA en el límite de la normalidad 130-139 o 85-89
Tratamiento	<p>Fase 1: un diurético tiazídico en la mayor parte de los pacientes; se pueden considerar los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA), los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio (AC) o cualquier combinación de ellos</p> <p>Fase 2: combinación de 2 fármacos en la mayor parte de los pacientes (generalmente, un diurético tiazídico y un inhibidor de la ECA o un BRA, un bloqueador beta o un AC)</p> <p>Indicaciones obligatorias: insuficiencia cardíaca: diurético, bloqueador beta, inhibidor de la ECA, BRA, antagonista de la aldosterona. Antecedentes de infarto de miocardio (IM): bloqueador beta, inhibidor de la ECA, antagonista de la aldosterona. Riesgo cardiovascular (CV) alto: diurético, bloqueador beta, inhibidor de la ECA, AC. Diabetes: cualquier clase de fármaco, excepto los antagonistas de la aldosterona. Insuficiencia renal crónica: inhibidor de la ECA y BRA. Prevención de la recidiva del accidente cerebrovascular: diurético, inhibidor de la ECA</p>	<p>Los diuréticos, los bloqueadores beta, los AC, los inhibidores de la ECA y los BRA son adecuados para el inicio del tratamiento y para el mantenimiento del mismo</p> <p>Se debe utilizar 2 o más fármacos en combinación para alcanzar la PA objetivo</p> <p>Circunstancias que favorecen el uso: insuficiencia cardíaca: diuréticos, bloqueador beta, inhibidor de la ECA, antagonista de la aldosterona. Antecedentes de IM: bloqueador beta, inhibidor de la ECA, antagonista de la aldosterona. Insuficiencia renal crónica: inhibidor de la ECA, BRA. Bloqueadores alfa: hipertrofia prostática benigna (HPB, hiperlipidemia). Bloqueadores beta: gestación, taquiarritmias. AC (del grupo de las dihidropiridinas): angina de pecho, hipertensión sistólica aislada (ISA), enfermedad vascular periférica (EVP), aterosclerosis carotídea, personas de edad avanzada AC (verapamilo, diltiazem): angina, aterosclerosis carotídea, arritmias</p>
PA objetivo	< 140/90 (< 130/80 en la diabetes)	< 140/90 (< 130/80 en los pacientes con diabetes)

un período de 3-12 meses de aplicación de modificaciones en su estilo de vida.

¿QUÉ MEDICAMENTOS?

Éste es un aspecto clave. El JNC 7 parece ser muy drástico superficialmente, pero cuando se analiza con detalle todo el documento se observa que es flexible. En el JNC 7 sólo se dice que, en las personas con hipertensión de fase 1, los diuréticos tiazídicos se deben utilizar «como tratamiento inicial en la mayor parte de los pacientes con hipertensión». Las razones son el bajo coste económico de los diuréticos y la evidencia de que «en la mayor parte de los ensayos clínicos evolutivos, incluido el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) publicado recientemente, los diuréticos han sido, virtualmente, los mejores medicamentos para la prevención de las complicaciones cardiovasculares en la hipertensión». Los críticos pueden señalar que «mejores» no es lo mismo que «superiores», y también que los ensayos clínicos ALLHAT han presentado varios problemas metodológicos^{17,18}. Un problema importante en el estudio ALLHAT fue la asociación forzada por el protocolo entre el lisinopril y el atenolol, en vez de un diurético o de un antagonista del calcio

del grupo de la dihidropiridina (que es la elección más habitual en la práctica clínica), en las personas resistentes a la monoterapia. De manera inevitable, este tipo de combinación favoreció a la clortalidona (que se podía añadir al atenolol en una combinación farmacológicamente apropiada) sobre el lisinopril.

A diferencia del JNC 7, en el documento ESC/ESH se considera que los diuréticos, los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los antagonistas del calcio y los bloqueadores de la angiotensina II son medicamentos adecuados para el inicio y el mantenimiento del tratamiento⁶. Esta posición se basa en la ausencia de pruebas (en los ensayos clínicos evolutivos de mayor envergadura) de que exista una superioridad clara de cualquier clase de fármacos sobre las demás clases. De manera destacable, en el documento ESC/ESH se añade la consideración (recuadro 11) de que la elección de los medicamentos puede estar influida por numerosos factores, incluyendo «el coste económico de los mismos». Así, el médico puede interpretar esta declaración (la ausencia de superioridad de cualquier clase de medicamentos sobre las demás y la necesidad de tener en cuenta el coste de los fármacos) como muy similar en su contenido esencial a la expresada en el documento JNC 7 en apoyo de los diuréticos como agentes de primera línea.

Más allá de las consideraciones relativas a la prehipertensión y al tratamiento inicial con diuréticos, los documentos JNC 7 y ESC/ESH muestran una concordancia aparente en otros aspectos. En ambos se reconoce que para la normalización de la PA son necesarias, en muchos pacientes, las combinaciones de 2 o más medicamentos. En este punto, el JNC 7 introduce criterios objetivos al indicar que si la PA anterior al tratamiento es $> 20/10$ mmHg por encima de la PA objetivo, se debe considerar la posibilidad de comenzar el tratamiento con 2 agentes farmacológicos. Así, en el JNC 7 se indica claramente que en todas las personas no diabéticas con una PA sistólica > 160 mmHg o una PA diastólica > 100 mmHg (así como en todos los diabéticos con una PA sistólica > 150 mmHg o una PA diastólica > 90 mmHg) es necesario comenzar el tratamiento con 2 fármacos.

Otro aspecto importante en el que existe una concordancia sustancial entre los documentos JNC 7 y ESC/ESH es el relativo a la indicación preferencial de diversos fármacos específicos, incluso como tratamiento inicial. Tal y como se observa en la tabla 2, las «indicaciones obligatorias» para el tratamiento medicamentoso antihipertensivo específico mencionado en el JNC 7² no son sustancialmente diferentes de las «circunstancias que favorecen el uso»⁶ de diversos fármacos específicos mencionados en el documento ESC/ESH.

Desde una perspectiva puramente científica, y no diplomática, es muy gratificante comprobar que la mayor parte de las consideraciones acerca del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con hipertensión no son sustancialmente diferentes en ambos lados del océano.

En conclusión, el JNC 7 es un arsenal actualizado y bien equipado de armas extraordinarias frente a la hipertensión y sus complicaciones. Ahora queda por hacer lo más difícil: su implementación efectiva en la práctica clínica con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. The World Health Report 2002. Reducing Risk. Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization, 2002; p. 58.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ, Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
4. Prospective Studies Collaboration. 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* 2002;360:1903-13.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
6. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-23.
7. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutic implications. *J Hypertens* 1989;7:769-76.
8. Franklin SS, Sutton-Tyrrel K, Belle S, Weber M, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997;15:1143-50.
9. Suurkula M, Agewall S, Fagerberg B, Wendelhag I, Widgren B, Wikstrand J, on behalf of the Risk Intervention Study (RIS) Group. Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1297-304.
10. Pannier B, Brunel P, El Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989;7:127-32.
11. Liao D, Cooper L, Toole J, Bryan N, Burke G, Shahar E, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology* 1997;16:149-62.
12. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard J-L, Ducimetière P, et al. Pulse Pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
13. Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al, for the SAFE Investigators. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96:4254-60.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-8.
15. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:79-89.
16. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens* 2003;21:1213-20.
17. Alderman MH. Allhat and beyond. *Am J Hypertens* 2003;16:512-4.
18. Julius S. The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *J Hypertens* 2003;21:453-4.