

Hipertensión y efecto de guardapolvo blanco, hipertensión oculta: ¿qué hacer?

FELIPE RAMOS*

RESUMEN

Las mediciones clínicas con frecuencia son erróneas, poco sensibles y específicas para el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes hipertensos. Deben utilizarse siempre en asociación con otras mediciones de presión arterial, en particular dentro del rango de presión limítrofe (o normal alta como se denomina en el JNC) e hipertensión en estadio I, tanto en pacientes sin tratar como en pacientes tratados. Las mediciones ambulatorias o domiciliarias de presión arterial (validadas) deben considerarse el "patrón oro", sobre todo cuando existen discrepancias notorias con los registros en el consultorio. Las diferencias entre ambas mediciones son frecuentes, y en cerca de la mitad de los pacientes, especialmente en la hipertensión en estadio I, ello deriva en la aparición de sujetos con hipertensión por guardapolvo blanco –HTGB– (sólo en mediciones clínicas) y en otros con hipertensión oculta (sólo en mediciones ambulatorias). La clasificación de sujetos en estas categorías tiene un sesgo de selección porque en estos subgrupos se diagnostican los sujetos con peor correlación entre ambas variables y un fenómeno de regresión a la media de ambas explica la mala reproducibilidad de estas condiciones. Dado el mayor valor pronóstico de las mediciones ambulatorias se concluye que:

- La falta de consenso en los valores de normalidad para la presión ambulatoria hace muy difícil comparar resultados de la literatura acerca del pronóstico en la HTGB, lo que ha originado una controversia sobre la necesidad del tratamiento. Partiendo de una definición correcta de HTGB, esta entidad no debería tratarse y no debe confundirse con otras situaciones como la hipertensión arterial limítrofe.
- Esta posición está en concordancia con la conducta a seguir en los pacientes hipertensos tratados con efecto de guardapolvo blanco, en los cuales no se debe incrementar el tratamiento.
- Un número significativo de sujetos tratados y no tratados presenta una condición poco estudiada, que se caracteriza por una subestimación sistemática de la presión arterial por mediciones en consultorio, llamada normotensión por guardapolvo blanco o hipertensión oculta, cuyo riesgo es posiblemente elevado y de mayor importancia clínica que la HTGB. En opinión del autor, requiere tratamiento.

La presión arterial es un parámetro pronóstico de gran importancia en poblaciones, pero en individuos, para una estimación correcta del riesgo cardiovascular, es menos específica y hay que considerar otros elementos clínicos para la estratificación correcta del riesgo. REV ARGENT

CARDIOL 2001; 69: 641-651.

Palabras clave Hipertensión por guardapolvo blanco - Efecto de guardapolvo blanco - Hipertensión oculta - Normotensión por guardapolvo blanco

INTRODUCCION

La hipertensión por guardapolvo blanco (HTGB), su inversa, la hipertensión oculta (también llamada normotensión por guardapolvo blanco), y el efecto

de guardapolvo blanco (EGB) son las denominaciones que se aplican a las discrepancias clínicamente significativas -que influyen en la toma de decisiones- halladas entre las presiones medidas en el con-

¹Miembro de la Sección Hipertensión Arterial de la Fundación Favaloro, Buenos Aires

^{*} Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 24/4/01 Aceptado: 25/10/01

Dirección para separatas: ramosf@fundapres.org.ar

sultorio y fuera de él. Están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes asistidos por problemas clínicos relacionados con la presión arterial. (1,2)

La gran difusión actual de métodos alternativos de medición de la presión arterial (presión domiciliar, presión ambulatoria) ha hecho que emergiera la cuestión de la validez relativa de parámetros disímiles en un mismo individuo. ¿Cuál es el "patrón oro"?

Si el paradigma es la medición convencional en el consultorio, usada de rutina desde hace ya un siglo y que cuenta con sólidas evidencias epidemiológicas, lo que definimos como HTGB requiere tratamiento. Por el contrario, si el pronóstico está asociado en mayor medida con la presión arterial registrada fuera del consultorio, luego de definir el límite de la normalidad para esta última -ya que no es equiparable a la presión en el consultorio-, esta condición no deberá ser tratada.

En pacientes con HTGB las evidencias son aparentemente contradictorias. Algunos autores han encontrado marcadores de riesgo cardiovascular semejantes a los hallados en una población de hipertensos, como mayor prevalencia de factores de riesgo, daño en órganos blanco (aumento del espesor íntima-media carotídeo, placas en carótida, disminución de la distensibilidad arterial, modificaciones de la geometría ventricular, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la función diastólica, isquemia silente, alteraciones hipertensivas en fondo de ojo y combinaciones de ellos), (3-13) favoreciendo la instauración de un tratamiento. Sin embargo, otros no han encontrado diferencias entre los HTGB y los normotensos en diversos marcadores investigados, (14-24) sosteniendo que son sujetos de bajo riesgo que no merecen tratamiento. Posiciones intermedias sostienen que estos pacientes son una población prehipertensa, ya que evaluados prospectivamente muchos devienen hipertensos, o que tienen un riesgo intermedio entre normotensos e hipertensos, por lo cual requieren controles periódicos. (25) Las opiniones al respecto se mantienen divididas en cuanto a tratar (Mancia) o no tratar (Pickering).

En primer lugar se discutirán las evidencias existentes y los problemas que surgen de su análisis, para luego, desde la posición personal del autor, proponer la conducta a seguir.

¿Para qué sirven y para qué no sirven las mediciones clínicas?

Las definiciones epidemiológicas y clínicas de hipertensión arterial se han basado en las mediciones convencionales de presión arterial realizadas en el consultorio. Nadie discute el valor epidemiológico y pronóstico de la presión arterial en la caracterización del riesgo de una población. Sin embargo,

cuando se trata de decidir conductas clínicas en individuos, tanto la sensibilidad como la especificidad del dato dejan que desear, particularmente en el rango de la hipertensión estadio I, la más prevalente. Ello se explica por tres motivos, de los cuales sólo el primero es corregible: 1) error en la determinación (preferencia de dígitos, técnica inadecuada, posición incorrecta, mediciones únicas), 2) variabilidad de la presión arterial y 3) fenómeno de alerta o EGB en la consulta (véase más adelante). Estos pueden explicar la gran variación observada intraconsulta (3 a 5 mediciones), en promedio del 10%, e interconsulta, que llega al 20% aun en mediciones realizadas en condiciones de investigación. (26)

Para mejorar la reproducibilidad de las mediciones y atenuar el error inducido por la variabilidad de la presión arterial, el único recurso es aumentar el número de mediciones (en diferentes consultas), pero cuando los valores de presión se encuentran cerca del umbral para la toma de decisiones, el número de consultas requerido para este fin es inaceptable en la práctica clínica. (27) Como corolario de los problemas originados por la variabilidad de la presión arterial, debe mencionarse el sesgo inducido por la selección inicial de pacientes con valores elevados de presión arterial que motiva, por regresión a la media de los datos, una reducción de los valores observados con posterioridad. Esta regresión será mayor en sujetos con mayor variabilidad de la presión arterial (p. ej., ancianos, diabéticos), y con valores iniciales muy altos (hipertensión en estadio 3). (27)

Como consecuencia de estas limitaciones, los datos de presión arterial obtenidos en el consultorio sólo el 50% de las veces reflejan el valor habitual de presión arterial. (1, 28)

Estas limitaciones obligan a ser más exigentes en las mediciones, a reiterarlas, tanto en una como en varias consultas y a reconocer el sesgo de selección que se produce naturalmente al escoger a los hipertensos de una muestra.

Las mediciones ambulatorias son el "patrón oro" de la medición de la presión arterial

Se puede afirmar que este parámetro tiene mejor valor pronóstico que la presión medida en el consultorio por una suma de evidencias obtenidas en estudios que relacionan la presión ambulatoria con otros marcadores pronósticos (masa del ventrículo izquierdo, microalbuminuria, lesiones silentes en sistema nervioso central), (14, 29-31) en estudios de seguimiento con datos de evolución en el embarazo, (23) aparición de episodios cardiovasculares (17,19, 32-34) y en estudios de regresión de marcadores bajo tratamiento como el estudio SAMPLE, (35) todos ellos con mejores correlaciones con la presión ambulatoria. Además, hallazgos pronósticos relaciona-

dos con la presión arterial nocturna, registrable sólo a través del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), han agregado un valor diagnóstico y pronóstico adicional a estas mediciones. (36, 37)

Las mediciones ambulatorias tienen una reproducibilidad superior a la de las mediciones clínicas, aun cuando no alcanza para evitar un fenómeno de regresión a la media, pero de menor magnitud. (38) De hecho, sus indicaciones se han aceptado en varias recomendaciones internacionales (39-41) e incluso se dispone de guías para su utilización de las Sociedades Canadiense y Británica de hipertensión arterial. (42, 43)

Definiciones

El concepto de HTGB implica hipertensión arterial (sostenida) durante la consulta asociada con normotensión (sostenida) ambulatoria y el mecanismo responsable sería una respuesta presora exagerada a la consulta médica o al ámbito clínico que se ha denominado efecto de guardapolvo blanco. El fenómeno inverso, la hipertensión oculta o normotensión de guardapolvo blanco, supone la ausencia de una elevación de la presión en el ámbito clínico, que por el contrario se manifiesta francamente fuera de él, durante la actividad diaria. En el primer caso, la consecuencia es una sobrestimación de la presión habitual y la implementación de medidas terapéuticas muchas veces innecesarias, mientras que en el segundo es previsible una subestimación de las presiones habituales y, por consiguiente, del riesgo. Si consideramos la presión ambulatoria como el "patrón oro", la HTGB sería el falso positivo y la hipertensión oculta el falso negativo. Hay consenso respecto del diagnóstico de hipertensión según las presiones clínicas (140/90 mm Hg de presión sistó-

lica/diastólica), pero esto no es así en relación con la definición de normotensión para los valores de presión ambulatoria.

La correlación entre las mediciones clínicas y ambulatorias en distintas fuentes varía entre 0,5 y 0,7, (44, 45) lo que significa que hay una dispersión considerable de los datos y una falta de identidad entre ambos métodos en un número considerable de casos. Además, existen diferencias sistemáticas y las presiones ambulatorias son inferiores a las clínicas (10/5 mm Hg promedio para la sistólica y la diastólica, respectivamente). Estas diferencias son inexistentes o invertidas en normotensos y se incrementan a medida que aumenta la presión clínica. (26)

Según los límites que se establezcan para cada método, cambiará el número de pacientes incluidos en cada grupo (Figura 1). De acuerdo con el nivel de normotensión que se adopte para las mediciones ambulatorias se hablará entonces sólo de efecto de guardapolvo blanco o de hipertensión por guardapolvo blanco.

Como existe un continuo de presiones entre la normotensión y la hipertensión, para evitar el diagnóstico de un individuo por diferencias de pocos milímetros de Hg, sobre todo cuando se trata de pacientes con presión en valores limítrofes, es conveniente que las diferencias para la calificación de un individuo sean mayores que las normalmente existentes entre ambos métodos, por ejemplo > 14/7 mm Hg (presión sistólica/diastólica, respectivamente).

El efecto de guardapolvo blanco en sentido estricto como fenómeno presor inherente a la consulta médica sólo es evaluable con mediciones continuas de presión arterial (intraarteriales o no invasivas con Finapres) como la diferencia de las presiones registradas antes de la consulta y durante ella. Es impre-

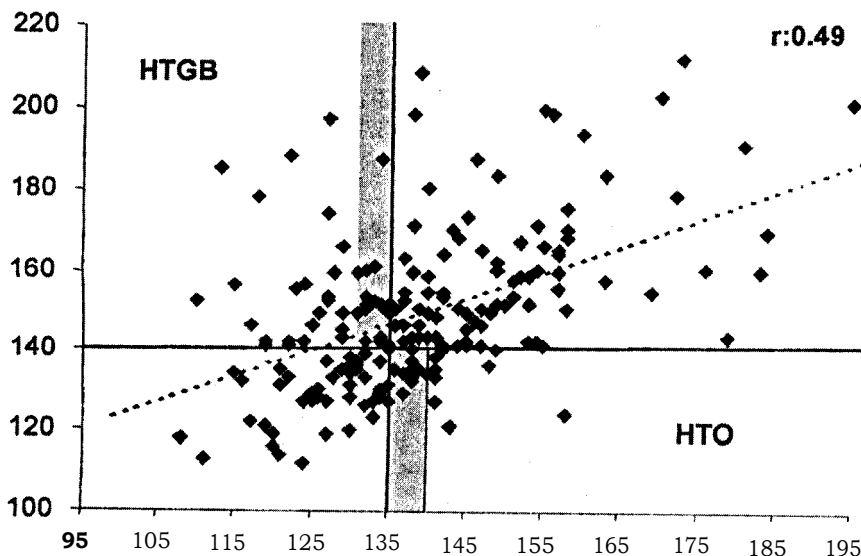


Fig. 1. Correlación entre mediciones de presión sistólica, clínicas (eje vertical) versus mediciones ambulatorias (eje horizontal) con su recta de regresión y el coeficiente de correlación. Las rectas dibujadas a nivel de los límites de corte para hipertensión dividen el gráfico en cuadrantes de casos con hipertensión por guardapolvo blanco (HTGB) e hipertensión oculta (HTO) y las áreas grisadas señalan el número de casos que podrán o no incluirse en cada uno de los subgrupos de acuerdo con el límite que se considere de normotensión e hipertensión para la presión ambulatoria (datos propios).

decible y poco reproducible, y tiene una amplitud promedio de 23/12 mm Hg de presión arterial (sistólica/diastólica). (46) Las diferencias de presión halladas entre mediciones clínicas y ambulatorias dependen, además de este fenómeno, del nivel promedio de las presiones ambulatorias y de todos sus determinantes (actividad física, posición, trabajo, sueño, etc.) (47) y del fenómeno de regresión a la media al que están sometidos ambos grupos de mediciones. En la práctica habitual no suele hacerse esta distinción y muchos autores denominan efecto de guardapolvo blanco a las diferencias clínico-ambulatorias de presión arterial

En el efecto de guardapolvo blanco podrían estar involucrados una serie de mecanismos, a saber: una respuesta simpática central o periférica (a y o_i), hiperventilación, aumento del cortisol plasmático, un incremento de la variabilidad de la presión arterial, una contracción muscular isométrica involuntaria, la expectativa del paciente y el condicionamiento reflejo de la respuesta. (26)

Una definición razonable de hipertensión por guardapolvo blanco

Una clasificación con sentido clínico debería incluir a todos aquellos pacientes en los cuales se pudieran identificar características de bajo riesgo, o de riesgo similar al de la población de normotensos. (26) Habría entonces que excluir a los pacientes con evidencias de daño en órganos blanco. El diagnóstico, además, debería ser reproducible. La reproducibilidad de las diferencias de presión clínico-ambulatorias no es alta. (48) Por otra parte, teniendo en cuenta que los sujetos con HTGB (y en forma similar los pacientes con hipertensión oculta) corresponden a los puntos de peor correlación entre las presiones clínicas y ambulatorias, es posible que en estos casos la magnitud de las discrepancias que determina la inclusión de los sujetos en estos grupos se explique parcialmente por un error aleatorio debido a la variabilidad de las mediciones y un sesgo en la selección. Muchos casos posteriormente cambiarán de categoría al repetirse mediciones de presión ambulatoria, ya que éstas también son susceptibles del fenómeno de regresión a la media. (38)

El uso de límites cercanos para la normalidad entre la presión ambulatoria y las presiones clínicas (135/85 y 140/90 mm Hg, respectivamente), habilita a clasificar un gran número de pacientes con hipertensión limítrofe dentro de la hipertensión por guardapolvo blanco; por ejemplo, un sujeto con 134/83 mm Hg de presión ambulatoria diurna y 140/90 mm Hg de presión clínica. Este hipotético paciente tiene muy poco efecto de guardapolvo blanco, ya que la diferencia clínico-ambulatoria es de sólo 6/7 mm Hg, inferior a la normal en la población gene-

ral. Esto se evita si se incluye como criterio de clasificación la presencia de una diferencia clínico-ambulatoria de cierta magnitud, como mínimo, mayor al promedio.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el diagnóstico de hipertensión por guardapolvo blanco (como entidad de bajo riesgo, para que se utilice en clínica con un criterio de benignidad), en opinión del autor requiere que se cumplan en forma estricta los siguientes criterios:

Ausencia de daño en órganos blanco (función renal normal, ausencia de microalbuminuria, de alteraciones significativas en el fondo de ojo o de hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o ecocardiograma).

Diagnóstico clínico confirmado de hipertensión arterial: presiones clínicas sin tratamiento (mínimo un mes) sostenidamente mayores de 140 mm Hg sistólica o 90 mm Hg diastólica (promedio de tres consultas excluida la visita inicial), para los sujetos en estadio I de hipertensión (hasta 159/99 mm Hg). Elevación sostenida significa observación de seis meses a un año a fin de asegurar el diagnóstico.

Presión arterial ambulatoria con promedios diurnos inferiores a 135/85 mm Hg (ambos).

Diferencia entre presión clínica y ambulatoria mayor al promedio de las diferencias en la población general (p. ej., mayor de 14/7 mm Hg). Ello evita incluir a los sujetos con hipertensión limítrofe dentro de este grupo.

Reproducibilidad del diagnóstico, la repetición del MAPA, o la obtención posterior de mediciones domiciliarias normales con la reconfirmación de los criterios después de uno o más meses.

Con estos criterios, la prevalencia de la HTGB en la hipertensión arterial en estadio I posiblemente no supere el 10% de los pacientes evaluados, y en pacientes hipertensos en estadio II la prevalencia será excepcionalmente baja.

Análisis crítico de la literatura

Hay por lo menos cuatro razones que podrían explicar los hallazgos informados de un riesgo mayor en la población de HTGB en algunos trabajos:

1) Inclusión de pacientes con hipertensión limítrofe (con mayor riesgo que los normotensos)

La presión es una variable continua y su relación con el riesgo también. Dicotomizar una variable tiene sentido práctico, pero no implica desconocer la existencia de zonas "grises". Cuando se selecciona una población por presentar presiones ambulatorias normales, es necesario contar con una población de normotensos de referencia. En muchas comparaciones de HTGB con normotensos, las presiones ambulatorias están por debajo del límite establecido por

los investigadores, pero son significativamente superiores que las de los normotensos, constituyendo poblaciones intermedias diferentes a los normotensos. (3-6, 8, 10-13) Al no haber consenso sobre los valores de presión ambulatoria normales, los criterios de clasificación de la HTGB han sido muy dispares (diferentes niveles de corte: < 74 hasta < 95 mm Hg de presión diastólica, < 130 hasta < 146 mm Hg de presión sistólica; diferencia de presión clínica-ambulatoria como criterio adicional; diferentes métodos de medición de presión fuera del consultorio: MAPA de 24 horas, promedios diurnos, automedición de presión arterial en domicilio, medición realizada por enfermera o técnico, lo que hace imposible efectuar comparaciones entre estudios. (3-25) En las correlaciones que se han estudiado entre el índice de masa del ventrículo izquierdo, un elemento pronóstico de alto peso (49) y la presión ambulatoria, surge claramente el hecho de que una variación de pocos milímetros de mercurio de presión arterial cambia la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda; tanto es así que éste es un parámetro que se ha usado para definir la presión ambulatoria normal. (50, 51) De acuerdo con Verdecchia, un promedio diurno menor de 130/80 mm Hg es un criterio sumamente "duro" de presión ambulatoria normal, y por debajo de dicho valor el riesgo relativo de esa población no aumenta. (20)

2) Error en los datos (subestimación) de presión ambulatoria e inclusión de hipertensos como HTGB

El equipo usado para realizar el MAPA puede medir sistemáticamente presiones más bajas por falla técnica (si bien en todos los estudios se usan equipos validados, no siempre se controla en cada paciente la diferencia esfigmomanómetro-monitor o no se controlan periódicamente los equipos), o bien no reflejar la presión habitual por dos causas frecuentes: tratamiento previo y suspensión breve del tratamiento antihipertensivo, o limitación de las actividades el día del estudio de presión ambulatoria, con el resultado en la observación de presiones más bajas que las habituales. También existe la posibilidad de que en algún paciente el MAPA no refleje la presión arterial habitual y sí lo hagan las mediciones continuas de presión arterial, que brindan una información completa de todas las mediciones de presión en 24 horas (hay que recordar que las mediciones de presión con MAPA son intermitentes y no son realmente ambulatorias, dado que el paciente debe quedarse quieto mientras se realiza la medición). Por último, variaciones diarias de presión arterial por cambios en la actividad, duración y calidad del sueño, variaciones climáticas, etc., pueden explicar una variación promedio en días diferentes del 5% en los valores de presión arterial. (44)

3) Sesgo de selección

Poco conocido y de vasta importancia en medicina clínica, el fenómeno de regresión a la media ha hecho tardíamente su aporte a la interpretación de las discrepancias clínico-ambulatorias de presión arterial. En mediciones clínicas explica la disminución de presión hallada con placebos. En mediciones ambulatorias se pensaba que, debido al gran número de mediciones presentes en un MAPA, la regresión a la media se producía dentro del mismo estudio y por consiguiente no era relevante, ya que en estudios de reproducibilidad las diferencias sucesivas entre estudios eran prácticamente despreciables (menores de 2 mm Hg). Sin embargo, en tanto haya variación interestudios y selección de sujetos por niveles alejados de la media, esto se puede demostrar, y su consecuencia es que, en casos de duda, un solo MAPA no basta. (38) En el estudio HARVEST, la presión de 24 horas en el grupo con HTGB aumentó 3,9/3,3 mm Hg (sistólica/diastólica) en el segundo MAPA. Se demostró que la mitad de los pacientes calificados como HTGB en el primer estudio dejan de serlo al repetir el MAPA y que un 10% de los pacientes calificados como hipertensos en el primer estudio son HTGB en el segundo, lo cual confirma la sospecha de que la reproducibilidad del diagnóstico es baja, ya que parte de calificar a los grupos con peor correlación clínica-ambulatoria. (52) Fogari y colaboradores habían observado lo mismo, pero desde la presión de consultorio mostraron que la repetición de las mediciones disminuye la proporción de HTGB y aumenta la proporción de hipertensos ocultos (por descenso de las presiones clínicas). (53) Los resultados de Polonia y colaboradores (54) y de Bidlingmeyer y colaboradores, (25) que sugieren que la HTGB es un estado prehipertensivo por la evolución de la HTGB hacia la hipertensión arterial establecida, también son cuestionables, ya que no consideran la regresión a la media como explicación de sus hallazgos en los que encuentran un aumento de las presiones ambulatorias asociado con un descenso de las presiones clínicas a lo largo del tiempo. Otra consecuencia de la regresión a la media en los HTGB, interesante como hipótesis, es que podría explicar la falta de descenso de la presión ambulatoria descrita en ellos cuando son tratados con fármacos antihipertensivos, ya que lo previsible es que sin tratamiento (o con placebo) la presión aumente en un segundo estudio, lo que estaría anulado por el efecto de la medicación que si bien tiene un efecto hipotensor no puede hacerse aparente.

4) Falta de corrección por covariables

Sólo excepcionalmente se han estudiado poblaciones con HTGB, hipertensión y normotensión apareadas por edad, presión ambulatoria, índice de

masa corporal y otras variables pronósticas (tabaquismo, diabetes, colesterol, etc.), y poco frecuentemente se han hecho correcciones por la presencia de dichas covariables, o no eran posibles porque el número de sujetos analizados era pequeño. Si, en cambio, se han señalado diferencias en dichos factores en los HTGB que comparten un perfil de factores de riesgo más parecido al de los hipertensos en algunos estudios, (3) y no en otros. (55) Puesto que la presión arterial es sólo uno de los factores que determinan el riesgo global, es lícito considerar un riesgo mayor en los HTGB que asocian otros factores de riesgo, lo que incluso puede llegar a explicar el daño en órganos blanco en estos pacientes observado en algunos estudios. Lo que no es admisible es que ello implique la prescripción de un tratamiento antihipertensivo con la excepción de los individuos con diabetes o insuficiencia renal en quienes los criterios de HTGB deberían ajustarse a valores menores de presión ambulatoria.

Efecto de guardapolvo blanco

Otro tema discutido es el de las diferencias clínico-ambulatorias de presión arterial, llamadas en sentido amplio (pero incorrectamente) efecto de guardapolvo blanco. Se han discutido a veces como un sinónimo de la HTGB y se han tratado de extrapolar las conclusiones de su análisis al caso de la HTGB. No hay acuerdo sobre si el EGB es responsable de algún daño *per se*. (56,57) Puede afirmarse que el EGB en los pacientes hipertensos es muy frecuente; Myers y colaboradores (58) hallaron que más del 70% de los pacientes hipertensos tratados tienen un EGB superior a 20/10 mm Hg (sistólica/diastólica), y la hipertensión seudorresistente por EGB es posiblemente una de las causas más comunes de falta de control de la presión arterial en la clínica. (59) Este es uno de los argumentos más importantes para implementar el uso del MAPA en el manejo clínico de los hipertensos en tratamiento antihipertensivo. Staessen y colaboradores encontraron que el manejo clínico basado en mediciones ambulatorias redujo la indicación de fármacos antihipertensivos en un estudio prospectivo, sugiriendo que se sobreindica tratamiento por el EGB, aunque el estudio puede ser criticable, ya que la meta de presión ambulatoria era similar a la clínica cuando en realidad debería ser menor. (60)

Hipertensión oculta o normotensión de guardapolvo blanco

Este grupo de sujetos se ha estudiado poco. Son potencialmente más importantes que los HTGB porque no se detectan y no se tratan. Incluso, dado que la presión ambulatoria aumenta en especial durante el horario de trabajo, es poco probable que se puedan encontrar a través de mediciones domiciliarias.

(61) Excepto en estudios epidemiológicos, los normotensos no son sometidos a estudios alternativos de presión arterial, por lo que aquellos que se detectan son más frecuentemente hipertensos. Limitrofes que normotensos, o son hipertensos en tratamiento aparentemente controlados en mediciones clínicas. Algunas evidencias señalan un riesgo incrementado en esta población; Perloff y colaboradores encontraron mayor riesgo de episodios en aquellos pacientes en los cuales los valores ambulatorios eran mayores que lo previsto según las mediciones clínicas, (17) y más recientemente Schillaci y colaboradores encontraron un incremento mayor de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes tratados seleccionados con ese criterio. (62) Liu y colaboradores encontraron mayor masa del ventrículo izquierdo y mayor espesor íntima-media carotídeo en una población de normotensos con hipertensión ambulatoria no tratados que en normotensos por MAPA. Además, tenían mayor edad, índice de masa corporal, glucemia, creatinina y mayor prevalencia de tabaquismo. (63) Algunos estudios señalan que en los fumadores el efecto de guardapolvo blanco es menor. (64,65) La causa de atenuación del efecto presor inducido por la consulta en los tabaquistas no está clara; las hipótesis postuladas son el efecto de la abstinencia del tabaco preconsulta y la desensibilización de los mecanismos de respuesta adrenérgica.

La prevalencia real de la hipertensión oculta no se conoce. En el estudio PAMELA, a partir de los gráficos presentados puede inferirse que en la población de normotensión clínica algo más del 10% supera los valores de 130/80 mm Hg de presión ambulatoria promedio en 24 horas, lo cual sugiere que tiene alta prevalencia. (66) Es de suponer también que cerca de la mitad de estos pacientes posiblemente cambien de categoría si son reevaluados, debido al fenómeno de regresión a la media. Recientemente, el estudio de Framingham aportó una posible clave para sospechar que muchos pacientes con hipertensión oculta pueden estar entre los que tienen presión normal alta (130-139/85-89 mm Hg sistólica y diastólica, respectivamente) en mediciones clínicas, ya que el riesgo relativo de los individuos en esa categoría en relación con los que tienen presión óptima es de 1,6 para los hombres y 2,5 para las mujeres (abonando además la discusión de si debemos considerar distintos valores de presión en hombres y mujeres para la toma de decisiones). (67)

¿Qué hacer?

Se ha justificado el porqué de una "definición razonable" de la HTGB. Estos criterios permiten depurar a los sujetos con bajo riesgo, ya que de los análisis efectuados por los distintos autores se desprende que una parte de la confusión respecto de si tie-

nen o no bajo riesgo deriva de la metodología de estudio y de los criterios usados en la clasificación de estos pacientes. (68) Esto es crítico en poblaciones especiales como las embarazadas y los niños, en quienes se han informado prevalencias de HTGB del 30% y el 40%, respectivamente. (23, 69, 70) El EGB en hipertensos establecidos, hecho muy frecuente, debe diferenciarse claramente de la HTGB: en los primeros el problema es el control del tratamiento instituido y en los últimos, si requieren tratamiento y si se los debe considerar enfermos. En un consenso de expertos reciente sobre MAPA se concluyó que la población con HTGB requiere seguimiento por la posibilidad de error diagnóstico o progresión a hipertensión sostenida, pero que no debe tratarse. (71) Con un sentido más práctico, en primer lugar se sugiere detectarla en hipertensos en estadio I--es más probable en mujeres, ancianos y no fumadores- y dado que es una población muy heterogénea, para su enfoque se sugiere identificar los siguientes subgrupos: (26)

HTGB verdaderos: de bajo riesgo y con un fenómeno hipertensivo sólo en el ámbito clínico. Es posible que representen un tercio o menos de los inicialmente clasificados como tales. Algunos de estos pacientes tienen hipertensión sistólica aislada y son ancianos; otros son más jóvenes y tienen hipertensión sistodias-tólica o diastólica aislada, y en este último grupo es posible que haya preponderancia de mujeres. La diferencia entre la presión de consultorio y la presión ambulatoria es pronunciada y sostenida en el tiempo.

HTGB limítrofes: constituyen la mayoría de los pacientes. Presentan hipertensión limítrofe leve, no son normotensos, y pueden entrar o no en este grupo en función de una diferencia de pocos mm Hg. Debido a su hipertensión leve, tienen poca o nula repercusión detectable en marcadores y mejor pronóstico que los hipertensos de mayor severidad o más tiempo de evolución, pero también pueden tener mejor pronóstico y menor daño de órgano blanco, debido a que muchos han recibido tratamiento antihipertensivo durante largo tiempo o han sido "sobretatados".

HTGB falsos negativos (MAPA erróneamente normal): algunos pacientes con hipertensión sostenida pueden aparecer con un falso negativo en la medición ambulatoria de presión arterial. Las causas pueden ser error del método, falta de suspensión prolongada del tratamiento farmacológico, inactividad el día del estudio (común en algunos pacientes instruidos incorrectamente o que limitan su actividad por interferencia del MAPA en sus actividades). Este es el subgrupo de pacientes que, cuando son incluidos en los estudios de HTGB, ciertamente contribuyen a demostrar que esta condición no es benigna por presentar mayor prevalencia de daño en órganos blanco.

HTGB falsos positivos (presión de consultorio elevada inicialmente): pacientes que han sido apresuradamente clasificados como hipertensos de guardapolvo blanco después de una o dos consultas, en los cuales la atenuación posterior del fenómeno de alerta, o la presencia de regresión a la media luego, demuestra que en realidad son normotensos.

Para diferenciar estos cuatro grupos, la conducta aconsejable es la siguiente:

- Mejorar las mediciones clínicas (repetirlas, asegurar su estandarización).
- Repetir mediciones ambulatorias y/o utilizar mediciones domiciliarias (siempre que sean confiables).
- Evaluar otros factores de riesgo asociados que puedan ayudar a determinar la agresividad de la conducta terapéutica en función de un pronóstico global del paciente y no sólo basado en la presión arterial.
- Indicar tratamiento si hay marcadores de daño de órgano blanco (independientemente de la presión arterial, como sugiere el JNC VI).

En los pacientes con hipertensión y **EGB significativo** (más del 50% de los pacientes) es conveniente utilizar como objetivo terapéutico una meta fijada por presión ambulatoria o presión domiciliaria, independientemente de la presión de consultorio. En el estudio SAMPLE se estudió la regresión de masa del ventrículo izquierdo después de un año de tratamiento antihipertensivo como marcador de eficacia y se observó correlación significativa entre la disminución de masa y la disminución de presión arterial medida por monitoreo. No se observó, por el contrario, una correlación con la disminución de la presión arterial medida en consultorio. (35)

La hipertensión oculta: ¿una patología emergente?

La situación en espejo de la HTGB no ha recibido mucha atención; sin embargo, los hallazgos son preocupantes en cuanto a prevalencia, el daño de órganos blanco encontrado y la situación de desconocimiento y subestimación del grupo de sujetos que tienen una reacción de alerta suprimida o invertida. En tanto se tome conciencia de esta situación es claro que este grupo tiene mucha más importancia que el de los HTGB y, al igual que los sujetos con pérdida de descenso nocturno de la presión arterial *-non dippers-*, pueden detectarse sólo a través de mediciones con MAPA y su tratamiento parece necesario teniendo en cuenta el valor pronóstico de las mediciones ambulatorias, superior al de las mediciones clínicas.

CONCLUSIONES

Las mediciones clínicas frecuentemente son erróneas, poco sensibles y específicas para el diagnóstico

y el manejo clínico de los pacientes hipertensos. Deben utilizarse siempre en asociación con otras mediciones de presión arterial, en particular dentro del rango de presión limítrofe (o normal alta como es llamada en el JNC) e hipertensión en estadio I, tanto en pacientes sin tratar como en pacientes tratados.

Las mediciones ambulatorias o domiciliarias de presión arterial (validadas) deben considerarse el "patrón oro", particularmente en el caso de discrepancias notorias con los registros en consultorio, de lo cual se desprenden las siguientes consecuencias:

- Partiendo de una definición correcta de HTGB, esta entidad no debería tratarse y no debe confundirse con otras situaciones como la hipertensión arterial limítrofe.

- Esta posición está en concordancia con la conducta a seguir en los pacientes hipertensos tratados con efecto de guardapolvo blanco, en los cuales no se debe incrementar el tratamiento.

- Un número significativo de sujetos tratados y no tratados presenta una condición poco estudiada, que se caracteriza por una subestimación sistemática de la presión arterial por mediciones en consultorio, llamada normotensión por guardapolvo blanco o hipertensión oculta, cuyo riesgo posiblemente es elevado y de mayor importancia clínica que la HTGB. En mi opinión, requiere tratamiento.

La elección de las mediciones clínicas o ambulatorias no debe ser una opción excluyente ya que ambas brindan información diferente y complementaria. El uso de ambas permite estimar no sólo el riesgo absoluto (más relacionado con la presión ambulatoria), sino también evitar la posibilidad de que el riesgo sea subestimado o sobrestimado por la relación entre ambas, lo que constituye un elemento de manejo clínico de utilidad. En caso de discrepancia se deben privilegiar las mediciones ambulatorias por su mejor valor pronóstico, pero siempre en esta situación hay que considerar la posibilidad de un fenómeno de regresión a la media y repetir las mediciones ambulatorias.

A pesar de que el manejo clínico del paciente hipertenso se realiza valorando la presión como una variable discreta (hipertensión *versus* normotensión), la evaluación del riesgo en los hipertensos (que tienen una gran heterogeneidad clínica) debe considerar el conjunto de elementos pronósticos (factores de riesgo, enfermedades asociadas, complicaciones presentes). Como la relación de la presión con el riesgo es continua, la meta deseable debe ser individualizada, intentando reducir más la presión en los sujetos de mayor riesgo, ya que la relación costo-beneficio en los sujetos de menor riesgo es más baja y por ello, discutible.

Si bien se reconoce ampliamente que un número muy elevado de pacientes hipertensos reciben un tratamiento insuficiente (39-41) y que esta situación

debe cambiar hacia una conducta de tratamiento más intensivo en el paciente hipertenso, en este contexto una afirmación a favor de no tratar a muchos pacientes hipertensos (en consultorio) puede implicar cierto riesgo de empeoramiento de la situación epidemiológica existente. Sin embargo, ello podría disminuir costos de tratamiento y efectos adversos en pacientes de bajo riesgo, como también las consecuencias por caraturarlos con un diagnóstico de hipertensión. Además, seleccionar mejor a aquellos pacientes que van a obtener beneficios por la indicación del tratamiento es crucial si se pretende reducir la morbimortalidad asociada con la hipertensión arterial. Por lo tanto, el dilema mediciones clínicas *versus* ambulatorias no es académico y no es fácil asumir un cambio de paradigma, ya que consideraciones éticas y de responsabilidad médica se plantean cuando hay que dejar sin tratar a pacientes con cifras elevadas de presión arterial en la consulta, así como indicar fármacos antihipertensivos a pacientes aparentemente normotensos.

Un estudio a largo plazo utilizando MAPA *versus* presiones clínicas es metodológicamente complejo, (36) al igual que un estudio de intervención en HTGB debido a las limitaciones que impone el sesgo de selección en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes de bajo riesgo por tiempo prolongado. Para definir la relación costo-eficacia de un tratamiento farmacológico en esta población sería necesario realizar un estudio aleatorizado en comparación con placebo, con objetivos en marcadores intermedios subordinados a la hipertensión como el crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo o el desarrollo de microalbuminuria, lo cual es de difícil factibilidad.

Hasta el advenimiento de métodos alternativos de medición de la presión arterial ampliamente disponibles, de bajo costo y que permitan obtener mediciones válidas y más representativas que las mediciones clínicas (p. ej., mediciones automatizadas domiciliarias de presión arterial), el conocimiento de las discrepancias clínico-ambulatorias de presión arterial, la obtención de mediciones clínicas con mayor rigor técnico y la utilización del MAPA bajo sus indicaciones actualmente reconocidas junto con una estratificación de riesgo correcta que considere otros parámetros pronósticos deben ser las estrategias a llevar adelante para el manejo de los pacientes con hipertensión arterial.

SUMMARY

HYPERTENSION AND THE WHITE COAT SYNDROME AND HIDDEN HYPERTENSION: HOW TO PROCEED?

Sensitivity and specificity of clinical blood pres-

sure measurements (CBP) are low and frequently misleading in the management of hypertensive patients. Their use, together with alternative measurements (ambulatory -ABP-, or home blood pressure) is advisable, especially in stage I hypertensives whether treated or not, to enhance diagnostic accuracy. Ambulatory (24 hrs) blood pressure is considered the gold standard measurement due to the evidences supporting a higher prognostic value. When a patient is considered hypertensive according to CBP but normotensive according ABP, a diagnosis of white-coat hypertension (WCH) is done. There is a controversy about the risk conferred by this condition. The opposite has been called hidden hypertension or white-coat normotension. The diagnosis of these subgroups is subjected to selection bias, and, due to the regression to the mean of blood pressure data proven by both methods, the diagnosis of these "entities" bears a low reproducibility.

Based on the better prognostic value of ABP, and after a critical analysis of the available studies on these topics, the author concludes that from an improved definition of WCH this condition should not be treated, neither confused with borderline hypertension. This statement is in agreement with the decision not to modify the treatment of hypertensive patients with white-coat effect and ambulatory normotension (seudoresistance).

Hidden hypertension is a poorly known clinical situation, potentially of high risk because of underestimation of CBP, and it possibly requires treatment. A precise individualized risk stratification needs a complete evaluation of other prognostic parameters in addition to blood pressure measurement.

Key words White coat hypertension - White coat effect - Hidden hypertension - White cOat normotension

Agradecimientos

A Ariel Esteban Ramos, por la revisión y corrección del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Mancia G, Brunner HR, Conway J y col. Round table: What blood pressure to measure? *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 6): 5412-5418.
- Ramos F, Sánchez R, Piotquin Y y col. El monitoreo de presión arterial (MAPA) y la toma de decisiones clínicas. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl 1): 55-63.
- Julius S, Mejía A, Jones K y col. "White coat" versus "sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16: 617-623.
- Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A y col. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993; 22: 826-831.
- Glen SK, Elliott HL, Curzio JL y col. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996; 348 (9028): 654-657.
- Nalbatgil I, Onder R, Nalbatgil S y col. The prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with white-coat hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 337-341.
- Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K y col. White-coat hypertension and carotid artery atherosclerosis. A matching study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1507-1512.
- Muscholl MW, Hense HW, Brockel U y col. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: Cross sectional survey. *BMJ* 1998; 317: 565-570.
- Palatini P, Mormino P, Santonastaso M y col. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white-coat and sustained hypertension: Results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31: 57-63.
- Cardillo C, De Felice F, Campia U y col. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. *Hypertension* 1993; 21 (Pt 1): 836-844.
- Burnier M, Biollaz J, Magnin JL y col. Renal sodium handling in patients with untreated hypertension and white coat hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 496-502.
- Weber MA, Neutel JM, Smith DM y col. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2291-2298.
- Landray MJ, Sagar G, Murray S y col. White coat hypertensive and carotid atherosclerosis. *Blood Pressure* 1999; 8:134-140.
- White WB, Schulman P, MacCabe EJ y col. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261: 873-877.
- Gosse P, Promax H, Durand P y col. "White coat" hypertension. NO harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22: 766-770.
- Cavallini MG, Roman MJ, Pickering TG y col. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995; 26: 413-419.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983; 249: 2792-2798.
- Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE y col. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 282-286.
- Redon J, Campos C, Narciso ML y col. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: A prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C y col. White-coat hypertension. *Lancet* 1996; 348: 1444-1445.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD y col. Target Organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 801-807.
- Pickering TG, James GD, Boddie C y col. How common is white-coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-228.
- Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F y col. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447-1452.
- Cuspidi C, Marabini M, Lonati L y col. Cardiac and carotid structure in patients with established hypertension and white-coat hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Pt 2): 1707-1711.
- Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M y col. Isolated office hypertension: A prehypertensive state? *J Hypertens* 1996; 14: 327-332.
- Ramos F (ed). El monitoreo ambulatorio de presión arterial y otras técnicas de medición de la presión arterial en clínica y en investigación. Buenos Aires, American Marketing & Comunicación 1999.
- Ingelfinger J, Mosteller F, Thibodeau L y col. *En: Biostatistics in Clinical Medicine*. McGraw-Hill 1994.

28. Pickering TG. *En: Ambulatory monitoring and blood pressure variability.* Science Press 1991.
29. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA y col. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
30. Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G y col. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: S332-S333.
31. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H y col. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers.* *Hypertension* 1996; 27:130-135.
32. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G y col. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
33. Khatrar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1996; 98: 1892-1897.
34. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I y col. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring bases on a prognostic criterion: The Ohasama study. *Hypertension* 1998; 32: 255-259.
35. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E y col. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470.
36. Staessen JA, Thijs L, Fagard R y col. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539-546.
37. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
38. Ramos F, Baglivo H, Rozlosnik J y col. Regression to the mean in ambulatory blood pressure measurements, its magnitude and consequences: Is only one ABPM enough? *Am J Hypertens* 1998; 11 (Pt 2): 56A (abstract).
39. The sixth report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
40. Ramos F, Baglivo H, Villamil A y col. Consenso Latinoamericano sobre hipertensión arterial. *J Hypertens (esp)* 2001; 6: 83-110.
41. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee 1999. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
42. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1149-1157.
43. O'Brien E, Coats A, Owens P y col. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-1134.
44. Ramos F. *En: Hipertensión Arterial Limitrofe. Cap 2.* Centro Editor de la Fundación Favaloro 1994.
45. Mancia G, Sega R, Bravi C y col. Ambulatory blood pressure normality: Results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-1390.
46. Mancia G, Parati G, Pomidossi G y col. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physicians and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209-215.
47. Parati G, Ulian L, Santucci C y col. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185-1189.
48. Parati G, Ombroni S, Staessen J y col. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the "white-coat" effect. Syst-Eur investigators. *J Hypertens* 1998; 16: 23-29.
49. Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
50. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. *Am J Hypertens* 1993; 6 (Pt 2): 207S-210S.
51. Heegholm A, Kristensen KS, Bang LE y col. White coat hypertension and target organ involvement: The impact of different cut-off levels on albuminuria and left ventricular mass and geometry. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 433-439.
52. Palatini P, Dorigatti F, Roman E y col. White-coat hypertension: A selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1998; 16: 977-984.
53. Fogari R, Corradi L, Zoppe A y col. Repeated office blood pressure controls reduce the prevalence of white-coat hypertension and detect a group of white-coat normotensive patients. *Blood Press Monit* 1996; 1: 51-54.
54. Polonia JJ, Santos AR, Gama GM y col. Follow-up clinic and ambulatory pressure in untreated white-coat hypertensive patients (evaluation after 2.5 years). *Blood Press Monit* 1997; 2: 289-295.
55. Pierdomenico S, Costantini F, Bucci A y col. Low-density lipoprotein oxidation and vitamins E and C in sustained and white-coat hypertension. *Hypertension* 1998; 31:621-626.
56. Palatini P, Penzo M, Canali C y col. Interactive action of the white-coat effect and the blood pressure levels on cardiovascular complications in hypertension. *Am J Med* 1997; 103: 208-216.
57. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C y col. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension* 1997; 29: 1218-1224.
58. Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1991; 4 (Pt 1): 844-849.
59. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F y col. White-coat resistant hypertension. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension Investigators. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1302-1307.
60. Staessen JA, Byteebier G, Buntinx F y col. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. *JAMA* 1997; 278:1065-1072.
61. Baba S, Ozawa H, Nakamoto Y. Enhanced blood pressure response to regular daily stress in urban hypertensive men. *J Hypertens* 1990; 8: 647-655.
62. Schillaci G, Verdecchia P, Sacchi N y col. Clinical relevance of office underestimation of usual blood pressure in treated hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 523-528.
63. Liu JE, Roman MJ, Pini R y col. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564-572.
64. Mikkelsen KL, Wiinberg N, Heegholm A y col. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate. A study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens* 1997; 10: 483-491.
65. Pickering TG. Differing perspectives on white coat hypertension (editorial). *Arch Intern Med* 1992; 152: 691-692.
66. Mancia G, Sega R, Milesi C y col. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-457.
67. Vasan RS, Larson MG, Leip EP y col. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N*

- Engl J Med 2001; 345: 1291-1297.
68. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F y col. Variability between current definitions of "normal" ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 555-562.
 69. Mounier-Vehier C, Valat-Rigot AS, Vaast P y col. Ambulatory arterial blood pressure monitoring in the management of hypertension in pregnancy. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993; 42: 358-362.
 70. Homsby J, Mongan PF, Taylor AT y col. "White coat" hypertension in children. *J Fam Pract* 1991; 33: 617-623.
 71. Pickering TG, Coats A, Mallon JM y col. Blood pressure monitoring. Task Force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4: 333-341.