

Valoración de la automedida de la presión arterial en el diagnóstico de la hipertensión clínica aislada. Estudio VAMPAHICA

G. Coll de Tuero^a, Q. Foguet-Boreu^b, A. Rodríguez-Poncelas^c, M. Sanmartín-Albertos^c, M. Sáez-Zafra^d
y M.A. Barceló-Rado^d, por el grupo del Estudio VAMPAHICA*

Introducción. No hay estudios que valoren la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes dianosticados de hipertensión clínica aislada (HCA) mediante automedida de la presión arterial (AMPA).

Objetivo. Averiguar el valor pronóstico de la AMPA para diagnosticar HCA mediante la valoración de la morbimortalidad cardiovascular en relación con la presión arterial clínica y la medida ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Método. Estudio prospectivo de cohortes. Se seguirán 3 cohortes: *a)* hipertensos; *b)* pacientes con HCA, y *c)* normotensos. Se incluyen todos los pacientes con hipertensión arterial esencial de nuevo diagnóstico atendidos en 14 centros de atención primaria. A través de la AMPA se discriminará quienes tienen HCA. A uno de cada 4 pacientes hipertensos se le realizará una MAPA. Paralelamente, se seleccionará una cohorte de normotensos. El período de seguimiento será de 3 años. La muestra necesaria calculada es de 1.400 sujetos. Las medidas principales serán la prevalencia de lesiones de órgano diana, así como la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las 3 cohortes. También se obtendrá la prevalencia de HCA.

Discusión. Si la técnica de AMPA se demuestra tan válida como la MAPA, posibilitaría la utilización de esta técnica para el diagnóstico de HCA, lo que facilitaría dicho diagnóstico por su accesibilidad, y su menor coste y comodidad para el paciente.

Palabras clave: Hipertensión arterial clínica aislada. Automedida de la presión arterial. Medida ambulatoria de la presión arterial.

APPRAISAL OF SELF-MEASUREMENT OF BLOOD PRESSURE IN THE DIAGNOSIS OF ISOLATED CLINICAL HYPERTENSION. VAMPAHICA STUDY

Introduction. There are no existing studies that appraise cardiovascular morbidity-mortality in patients diagnosed with isolated clinical hypertension (HCA) through self-measurement of blood pressure (AMPA).

Objective. To find the prognostic value of AMPA for diagnosing HCA, by means of assessment of cardiovascular morbidity-mortality in clinical and out-patient measurement (MAPA) of blood pressure.

Method. Prospective study with 3 cohorts: *1)* hypertense patients; *2)* patients with HCA, and *3)* patients with normal blood pressure. All patients seen at 14 primary care centres with newly diagnosed essential hypertension will be included. AMPA will distinguish who has HCA. One in every four patients will have a MAPA. In parallel, a cohort of people with normal pressure will be selected. The follow-up period will be 3 years. We calculate that the sample needed will be 1400 people. The main measurements will be the prevalence of lesions in the target organ and mortality due to cardiovascular disease in the 3 cohorts. The prevalence of HCA will also be worked out.

Discussion. If the AMPA technique is shown to be as valid as MAPA, then it can be used to diagnose HCA, which would be beneficial because of its accessibility, lower cost and greater comfort for patients.

Key words: Isolated clinical hypertension. Self-measurement of blood pressure. Out-patient monitoring of blood pressure.

^aÁmbito de Atención Primaria. ICS. Girona. España.

^bEAP Campodon. ICS. Campodon. Girona. España.

^cEAP Anglès. IAS. Anglès. Girona. España.

^dGRECS (Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut). Universidad de Girona. Girona. España.

*Al final del estudio se lista la relación de centros y miembros del grupo VAMPAHICA.

Este trabajo ha recibido financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (proyecto 03/0436).

Correspondencia:
G. Coll de Tuero.
EAP Anglès.
Jardins de Can Cendra, s/n.
Anglès. Girona. España.
Correo electrónico:
gcolld@meditex.es

Manuscrito recibido el 10 de septiembre de 2005.
Manuscrito aceptado para su publicación el 14 de septiembre de 2005.

Introducción

Los estudios que han mostrado una reducción de la morbilidad cardiovascular con el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) se han basado en las cifras de presión arterial (PA) obtenidas mediante la medición convencional en la consulta (PA clínica)^{1,2}. No obstante, el uso de la PA clínica presenta algunos inconvenientes³: *a)* efecto de «bata blanca» o hipertensión clínica aislada (HCA), que afecta entre el 7,1 y el 53% de los pacientes^{4,5}; *b)* variabilidad de las cifras de PA; *c)* reducido número de lecturas, y *d)* presencia de múltiples sesgos⁶. Estas limitaciones pueden ocasionar una mala clasificación de los pacientes como hipertensos y, en consecuencia, dar lugar a un sobrediagnóstico y, por ello, a un sobretratamiento. Para obviar estas dificultades, en determinadas situaciones clínicas se recomienda el uso de la automedida de la PA (AMPA) y la medida ambulatoria de la PA (MAPA). Ambas técnicas tienen mayor poder predictivo de las lesiones en órganos diana (LOD) y de la morbilidad cardiovascular que la PA clínica^{7-10,11}.

Aunque las guías internacionales recomiendan el uso de la AMPA para el diagnóstico de la HCA y para evitar «efecto de bata blanca»^{1,2,12}, algunos autores creen que, aunque la AMPA es una buena técnica de cribado para la HCA, no es suficiente en sí misma, de forma que si se confirma que el paciente es hipertenso, es una prueba suficiente, pero si el resultado es una HCA, hay que confirmar esta situación con la práctica de una MAPA¹³⁻¹⁵.

En varios estudios se muestra que la condición de HCA, diagnosticada por MAPA, es una situación benigna, puesto que estos pacientes tienen menor morbilidad cardiovascular que los hipertensos definidos^{16,17}. En el momento actual, no hay ningún estudio que muestre esto mismo para la AMPA.

El estudio SHEAF¹⁸ muestra que los valores de AMPA tienen un valor pronóstico muy superior a la PA clínica y que es una técnica adecuada para descartar el «efecto de bata blanca» en los hipertensos tratados, pero no aborda la validez del diagnóstico de HCA.

Es necesario realizar algún estudio que valore la morbilidad cardiovascular en los pacientes diagnosticados de HCA mediante AMPA. El estudio VAMPAHICA ha sido diseñado para conocer el valor de la AMPA en el diagnóstico de la HCA.

Objetivos

Principales

Averiguar el pronóstico de la AMPA para diagnosticar HCA mediante la valoración de las LOD en relación con la PA clínica y la MAPA.

Secundarios

- Averiguar si la AMPA y la MAPA tienen el mismo valor pronóstico sobre la incidencia de LOD, la morbilidad cardiovascular y la mortalidad total, mediante la comparación de las cohortes de pacientes con HTA definida, HCA y normotensos.
- Establecer el umbral de normalidad de las cifras de AMPA.

Pacientes y método

Diseño

Estudio prospectivo de cohortes. Se siguen 3 cohortes: hipertensos, hipertensos con HCA y normotensos.

Emplazamiento

Estudio multicéntrico en el que participan 14 centros de atención primaria de la Región Sanitaria de Girona (Cataluña), con un total de 140 investigadores (médicos y enfermeras). El período de realización es entre 2005 y 2008.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirá a los pacientes de 15-75 años con HTA clínica (media de 2 lecturas de PA separadas por 2 min, efectuadas en 3 días consecutivos, $\geq 140/90$ mmHg). Todos ellos serán de nuevo diagnóstico y no habrán recibido tratamiento antihipertensivo.

Los individuos normotensos se seleccionarán mediante muestreo sistemático, y se escogerá al primer paciente que acuda a consulta después de la inclusión de un sujeto hipertenso. Se descartará previamente una HTA enmascarada mediante AMPA.

Se excluirá a los pacientes con: *a)* imposibilidad manifiesta para efectuar la AMPA, a juicio del profesional sanitario; *b)* diabetes mellitus; *c)* HTA secundaria; *d)* enfermedad cardiovascular previa; *e)* insuficiencia renal o hepática; *f)* alcoholismo o enfermedad psíquica grave, y *g)* enfermedad endocrina o hematológica grave u otras enfermedades graves o limitaciones que, a juicio médico, sean causa de exclusión.

Método de selección de los sujetos

Cálculo del tamaño muestral. La cohorte de hipertensos (con o sin HCA) se calculó de forma que se detectara un número suficiente de cambios en las LOD, así como un mínimo de eventos cardiovasculares (ECV). Se supuso que en una cohorte de hipertensos se presentan cambios en la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) detectada por electrocardiograma (ECG) en un período de 2 años y que las lesiones en el fondo de ojo pueden variar en períodos de 6 meses con una incidencia del 10% a los 5 años. En relación con los ECV, se dispone de los datos de Verdecchia et al¹⁶ y Khattar et al¹⁷ que muestran una incidencia muy similar, de alrededor del 7% de eventos entre los hipertensos y del 2% en los normotensos a 3,5 años de seguimiento. Si se acepta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, en un contraste bilateral, se precisa un mínimo de 1.400 sujetos para detectar una diferencia $\geq 0,2\%$ para detectar LOD. El tamaño, finalmente, se incrementa un 20% con el fin de prever posibles pérdidas y falta de respuestas.

Intervenciones

- Medida de la PA por parte de enfermería. Se practican 2 medidas, tras 5 min de reposo en sedestación, separadas por 2 min. Si la diferencia entre las lecturas del mismo día son > 5 mmHg, se deberá efectuar una lectura adicional para la media. El valor de la PA clínica será la media de todas las lecturas efectuadas. Todas las mediciones se efectuarán con monitores OMRON 705 CP y OMRON 705 IT, en las condiciones estándar que recomiendan los organismos internacionales, con un brazal adaptado al perímetro del brazo de cada paciente. Los monitores se calibrarán anualmente.
- AMPA: se practicará en todos los pacientes. Cada participante será instruido por la enfermera para asegurar que el proceso se realiza correctamente. Se entregará al paciente una hoja con las instrucciones. Con un brazal adaptado al perímetro del brazo se efectuarán 2 lecturas por la mañana, antes del desayuno y 2 por la noche, antes de la cena, después de 5 min de reposo y separadas por 2 min, durante 3 días laborables. El paciente anotará las lecturas en un impreso que se le facilitará para este fin. Para el cálculo de la media se rechazarán las lecturas del primer día.
- MAPA: se realizará en 1 de cada 4 pacientes hipertensos. Cada participante será instruido por la enfermera experta en esta exploración. Los monitores (Spacelab 90217) serán programados para que realicen lecturas cada 20 min durante el período diurno (8.00-23.00) y cada 30 min durante el período nocturno (23.00-8.00).

Seguimiento de los sujetos. Se practicarán inicialmente y de forma anual una anamnesis, una exploración física, una analítica, un ECG y una retinografía. El retinógrafo está equipado con cámara digital de color no midriática (CANON CR6-45NM, Cámara EOS D30). Las retinografías serán interpretadas por un médico experimentado que desconocerá los datos del paciente. Para la detección de lesión renal se efectuará una determinación del índice albúmina/creatinina (IAC) en orina primomatinal y, en caso de positividad, se descartará la presencia de leucocitos, hemáties o nitritos mediante una tira reactiva. Una vez estudiada y tratada la causa de la anomalía de la tira reactiva si la hubiese, se repetirá la determinación de IAC a los 15 días. Si resulta positiva, se considerará que hay una afección renal. Es preciso que haya, al menos, 2 determinaciones positivas de 3 para efectuar el diagnóstico. En el ECG se valorará la presencia de lesiones de isquemia, arritmias y de HVI.

Todos los pacientes con HTA clínica (PA $\geq 140/90$ mmHg) serán considerados como hipertensos independientemente de los resultados de la AMPA y/o la MAPA. Las decisiones clínicas y de tratamiento se realizarán de acuerdo con los protocolos vigentes. Se aceptará el uso de la información de la AMPA/MAPA en las siguientes si-

tuaciones clínicas: HTA resistente, sospecha de «efecto de bata blanca», HTA sin LOD y valoración de la respuesta al tratamiento.

A los participantes normotensos se les efectuará inicialmente una anamnesis, una exploración física y una AMPA, y anualmente, una anamnesis y una medida de la PA. Si durante el seguimiento pasaran a ser hipertensos, serían excluidos del estudio, considerándose normotensos hasta ese momento.

Definiciones y métodos de medida de las variables principales

- HCA: la definiremos por cifras de PA $\geq 140/90$ mmHg en la consulta y una AMPA $< 135/85$ mmHg.
- Variables clínicas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, PA clínica, AMPA, MAPA, antecedentes familiares y personales, anamnesis orientada a la HTA, detección de efectos adversos y grado de cumplimiento.
- Variables de enfermedad cardiovascular: *a)* cardiopatía isquémica (angina, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, con o sin onda Q, e infarto agudo de miocardio); *b)* accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico); *c)* insuficiencia cardíaca (criterios de Framingham, ecocardiograma u otras exploraciones); *d)* arteriopatía periférica (índice tobillo-brazo $\leq 0,9$ o estadio sintomático de La Fontaine); *e)* retinopatía o trombosis de la arteria central de la retina; *f)* muerte súbita, y *g)* otras (aneurisma disecante de aorta y encefalopatía hipertensiva).
- Variables de LOD: creatinina sérica en mujeres $> 1,2$ mg/dl o en varones $> 1,3$ mg/dl, HVI por criterios ECG (Cornell, modificados por Dalfó et al¹⁹) y/o criterios de Sokolow-Lyon), presencia de IAC según valores de la Sociedad Europea¹² (≥ 22 mg/g en varones y ≥ 31 mg/g en mujeres) y lesiones en la retinografía (tabla 1).

Estrategia de análisis

Se realizará un análisis descriptivo detallado. Asimismo, mediante análisis de supervivencia univariable (Kaplan-Meier), se estimará y se representará gráficamente el riesgo crudo.

TABLA 1 Clasificación de Dodson

Tipo	Imágenes en fondo de ojo	Tipo de HTA
No maligna	Alteraciones calibre arteria/vena (espasmo vascular generalizado) Espasmos focales	HTA establecida ^a
Maligna	Hemorragias Exudados duros Exudados blandos Edema de papila ^b	HTA acelerada o maligna con enfermedad clínica retiniana

^aPresente en un 6% de pacientes con PA normal-alta.

^bCambios en ambos ojos, excepto si hay estenosis de la carótida ipsilateral. Tomada de Dodson, et al²⁰.

La situación de HCA en este análisis se ha definido a partir de los valores de PA obtenidos por AMPA.

Para la estimación de los riesgos ajustados se utilizarán modelos lineales mixtos generalizados (GLMM). En el caso de la incidencia ajustada, así como en la estimación de valores pronósticos, se utilizará un análisis de supervivencia multivariable, en concreto, en los modelos marginales la aproximación de Andersen-Gill al modelo de riesgos proporcionales con estimación robusta de la varianza, y en modelos condicionales, los modelos de fragilidad.

Todos los parámetros serán introducidos por un único investigador en una base de datos (Acces, Microsoft Office 2000) para su posterior análisis. Se utilizará el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 10.

Discusión

Limitaciones del diseño

Puede ocasionarse un sesgo de selección puesto que la inclusión de pacientes se realizará sobre la base de la detección de HTA en las consultas. No obstante, la población de influencia del estudio suele consultar la mayoría de los problemas de salud con su médico o enfermera de referencia al ser una zona rural o semiurbana.

El grado de intensidad del tratamiento instaurado variará entre los distintos profesionales.

El período de selección no está definido, ya que depende del ritmo de inclusión de los enfermos.

La exclusión de los diabéticos reducirá el número de episodios cardiovasculares. Se evita así el sesgo de interpretación que podría producirse al confundir las lesiones propias de la diabetes con las hipertensivas en la valoración del fondo de ojo.

Aplicabilidad práctica

El VAMPAHICA ofrecerá datos acerca del valor de la AMPA en el diagnóstico de la HCA. Permitirá también averiguar qué valor discriminatorio del riesgo tiene la AMPA respecto a la MAPA. Todos estos datos determinarán la toma de decisiones en pacientes hipertensos y, si son positivos, permitirán establecer medidas que mejoren la accesibilidad a esta técnica por parte de los profesionales sanitarios.

Relación de investigadores del Estudio VAMPAHICA

EAP Anglès: Antonio Rodríguez Poncelas (RC*), Anna Tura Suñer, Manuel Roman Pomares, Gemma Caparrós Boixés, Elena Cardús Gómez, Maria Sanmartín, Carme Comalada Daniel, Cati Ferriol Busquets, Eugènia Díaz Giraldos, Núria Alsina, Gabriel Coll de Tuero. EAP Can Gibert del Pla: Joaquim Franquesa Salvador (RC) Pilar Franco Comet. M.^a Angels Sieira Ribot, Pilar Font i Roura, Raquel Almazán Marchamalo, Jacqueline

Llaveria Fernández, Margarida Puigvert Vilalta, Carmen Peruga Pascua, Aida Fortuny i Borsot, Dolors Boix Pujol. EAP Cassà de la Selva: Marta Beltrán Vilella (RC), Pau Montoya Roldan, Glòria Ribas Miquel, Joseph Majó Llopert, Neus Ferré Morell, Anna Serra Joaniquet, Sònia Rubau Camps, Elena Navarro Pou, Marta Raset Pimas, Jordi Vilanó Vives, Ruth Arnau Torres, Mercè Ribot Igualada, Cèlia Esteban Romero, Carolina Roig Buscató, Jacobo Martínez Rodríguez, Susana Vargas Vila, Susana Trémols Iglesias, Marian Fernández Yáñez, Elena Amorós Guillem, Raquel Jiménez Quiñónez. EAP Celrà: Maria Jesús Gelado Ferrero (RC), Artèmi Rosell Ferrer, Julio Gil Rubio, Pere Peya Fusellas, Irene Peré Solavilla, Marta Quirch Nuñez. EAP Hostalrich-Breda: Antonio Ubieto Lope (RC), Joseph M. Gifré Hipòlit, Rosa De Eugenio Huelamo, José Paredes Saura, Salvador Comas Dorca, Anna Escura Reixach, Montse Pomes Casas, Sílvia Sánchez Fraile, Tamara García Ulloa, Sandra Ortiz Alonso. EAP La Bisbal: Helena Badia Capdevila (RC), Dolors Gelabert Ribas, Mercè Agustí Sánchez. EAP La Jonquera: Jordi Isart Rafecas (RC), Lorenzo de la Peña López, Jaume Domenech Doménech, Mercè Fores Viñeta, Xavier Lecumberri Acedo, Conchita Valls Doménech, Dolors Pérez Rodríguez, Angels López Sabater, Anna Costa Porxas. EAP Llançà: Manolo de la Cruz López, Conxita Rojo Ratera, Isabel Fernandez Martín, Carme Montenegro Famada, Margarita Rodríguez Gisado, Montserrat Mallol Castello. EAP Montilivi: Narcís Salleras Marcó (RC), Júlia Massana Masgrau, Gemma Ramió Pujolràs, Dolors Ferández Punset, Carmen De Castro Vila, Carmen Adalid Villa, Carlos Coroninas Alunes, Carlos González Pastor, Montserrat Lloveras Clos, Carina Mascort Nogué, Carlos Rodríguez González, María Luisa Rubio Montañés, Sílvia Saura Sanjaume, Pedro Ferrer Jiménez, Laia Sánchez Solanilla, Núria Gispert-Sauch Puigdevall, Eva Peláez Luque, Tura de Castro Vila, Lota Font Bertrana, Anna Maria Pérez Gutiérrez, Dolors Perpiñà Bosch, Anna García Chumillas, Eva Vega García, Núria Pugiver Viu, Anna Rebarter Rius, Dolors Melció Soler. EAP Palafrugell: Emili Mas Parareda (RC), Esther Vilert Garrofa, Clara Carrasco Rauret, Montse Verdaguer Clavera, Rosa Pascual, Pilar Rovira Camino, Margarita Mauri Junqué, Josep Bargalló Roigé. EAP Peralada: Lluís Martínez Via (RC), Judit Noguera Suquet, Ferran Vaqueiro Belmonte, José Vallejo Gracia, Ramon Tarrés Gimferrer, Tei Marsillach Daunis, Jero Dorado Díaz, Joan Pagès Pérez, Pere Sors Cuffí. EAP Salt: Victòria Sala Fita (RC), Miquel Quesada Sabaté, Artur Marquès Vidal, Fernando Montesinos Vicente, Helena Comas Soler, Carmen Jiménez Ruiz, Silvia Cairó Coroninas. EAP Sarrià de Ter: Ramon Creus Bosch (RC), Jordi Taberner Mundet, Mercè Algans Coll, Emili Marco Segarra, Carme Rigau Lleal, Lluís Vicens Vidal, Josep Maria Pagés Reverter, Mireia Lloveras Garriga, Emilia Rustullet Felip, Dolors Antequera López. EAP Sils: Josep M. Garrido Martín (RC), Mercè Lluch Burget, Montse Torra Pla, Marta Cortés López.

*RC: responsable del centro.

Bibliografía

1. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and the National High Blood Pressure Edu-

- cation Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
3. Coll G, Beltran M, Foguet Q, Salleras N. AMPA, una revisión crítica. *Aten Primaria*. 2000;25:644-49.
 4. Pickering TG, Boddie JGD, Boddie C, Harsfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988;259:225-28.
 5. Julius S, Mejia A, Jones K, Krauses L, Schork N, Van de Ven T, et al. «White coat» versus «sustained» borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*. 1990;16:617-23.
 6. Pickering TG. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. Part 1. London: Science Press; 1990.
 7. Appel LJ, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med*. 1993;118:867-82.
 8. Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurements prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens*. 1997;10:409-18.
 9. Sakuma M, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, et al. Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based pilot study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res*. 1997;20:167-74.
 10. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16:971-75.
 11. Tsunoda S, Kawano Y, Horio T, Okuda N, Takishita S. Relationship between home blood pressure and longitudinal changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2002;25:167-73.
 12. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
 13. Stergiou GS, Irini II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens*. 2000;18:1745-51.
 14. White WB, Asmar R, Imai Y, Mansoor GA, Padfield P, Thijss L, et al. Task Force VI: self-monitoring of the blood pressure. *Blood Press Monit*. 1999;4:343-51.
 15. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-Measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clin Med Res*. 2005;3:19-26.
 16. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
 17. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. *Circulation*. 1998;98:1892-97.
 18. Bobrie G, Chatellier G, Genes G, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291:1342-9.
 19. Dalfó A, López-Contreras J, Gil M, et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH). Proposal of modification of Cornell criteria. *Am J Hypertens*. 1997;10:206.
 20. Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Human Hypertens*. 1996;10:93-8.