

Nuevas recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la hipertensión arterial

Guía europea de hipertensión 2013

José Alfie

RESUMEN

En junio de 2013 se publicó una nueva versión de la *Guía europea para el manejo de la hipertensión arterial*.¹ En las siguientes páginas se resumen algunos aspectos relevantes para el manejo cotidiano del paciente hipertenso. Entre ellos se enfatiza el papel de las mediciones fuera de la consulta para identificar y seguir a los hipertensos de guardapolvo blanco y a los hipertensos ocultos, y para diferenciar la hipertensión resistente de la pseudorresistente. En este sentido, se destaca la utilidad del monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA), junto a la presurometría de 24 horas, en el diagnóstico y el seguimiento de la hipertensión complementando a la medición en la consulta. Como droga de inicio, no se da preferencia entre las 5 clases principales de fármacos antihipertensivos, pero se favorece la combinación entre bloqueantes de la angiotensina, diurético o antagonista del calcio, contraindicando la combinación entre 2 bloqueantes de angiotensina. Se propone una estrategia flexible de ajuste del tratamiento, ya sea comenzado con monoterapia o con terapia combinada, según el grado de hipertensión y el riesgo cardiovascular. En mayores de 65 años, el tratamiento farmacológico se recomienda recién a partir de 160 mm Hg de sistólica, aunque en menores de 80 años se puede considerar el inicio de medicación antihipertensiva a partir de 140-159 mm Hg. En cuanto a la meta de PA, esta ha sido unificada en 140/90 mm Hg para hipertensos de bajo y de alto riesgo. En hipertensos añosos, la meta terapéutica es 140-150 mm Hg, aunque en menores de 80 años puede ser considerada una meta < 140 mm Hg. Aunque alguna de estas recomendaciones puede resultar “conservadora” para nuestra práctica clínica, todas representan los límites del conocimiento avalado por la evidencia.

Palabras clave: guías, hipertensión arterial, presión arterial, riesgo cardiovascular, tratamiento antihipertensivo.

NEW RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION AND OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2013 EUROPEAN GUIDELINES ON HYPERTENSION

ABSTRACT

In June 2013 a new version of the European Guidelines on the management of arterial hypertension was released. The following summarizes some relevant topics for the daily management of the hypertensive patient. Among them, it is emphasized the role of measurements outside the office to identify and follow white-coat hypertension as well as masked hypertensive patients, and to differentiate pseudo-resistant from resistant hypertension. In this regard, it is remarked the utility of home blood pressure monitoring (HBPM) along with the 24-hour, ABPM for diagnosis and monitoring of BP, as a complement to office measurement. As a starting drug, no preference is given to any of the five major classes of antihypertensive agents individually, but a combination of angiotensin blockers plus a calcium channel blocker or a diuretic is favored, contraindicating the combination of two angiotensin blockers. It is proposed a flexible strategy for adjustment of treatment, whether monotherapy or a combination therapy is used, according to the degree of hypertension and the cardiovascular risk. In patients older than 65 years, drug treatment is recommended only above 160 mmHg systolic, although under 80 years antihypertensive medication could be initiated starting at 140-159 mmHg. As the goal for BP, this has been unified in 140/90 mmHg for low and high-risk hypertension. In elderly hypertensive patients, the therapeutic goal is 140-150 mmHg, while under 80 years the target could be considered <140 mmHg. Although some of these recommendations may be “conservative” to our clinical practice, all represent the limits of knowledge supported by evidence.

Key words: guidelines, arterial hypertension, blood pressure, cardiovascular risk, antihypertensive treatment.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2013; 33(4): 137-143.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La presión arterial (PA) mantiene una relación continua e independiente con la incidencia de accidente cerebrovas-

cular (ACV), infarto de miocardio (IM), muerte súbita, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad arterial periférica y enfermedad renal terminal (ESRD). Esta relación se extiende desde niveles altos a valores relativamente bajos de PA (110-115 y 70-75 mm Hg) y es evidente en todas las edades.^{2,3} Sin embargo, tanto el diagnóstico de hipertensión como la meta del tratamiento comparten el mismo valor de corte: 140/90 mm Hg. El fundamento de recomendar 140

Recibido: 13/09/2013

Aceptado: 10/10/2013

Sección Hipertensión. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia: jose.alfie@hospitalitaliano.org.ar

y/o 90 mm Hg como límites entre normotensión e hipertensión se basa en el beneficio demostrado en los ensayos clínicos utilizando estos valores como meta terapéutica.

El diagnóstico de hipertensión se basa en al menos 2 mediciones por visita en al menos 2 visitas. En concordancia con versiones previas, la guía actual mantiene las mismas categorías de normotensión e hipertensión (Tabla 1). El riesgo CV es particularmente alto en los pacientes con elevación de la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) normal o baja (hipertensión sistólica aislada).⁴

PRESIÓN ARTERIAL FUERA DE LA CONSULTA

La PA de consultorio es el “patrón oro” para la toma de decisiones, pero la guía actual recomienda confirmar el diagnóstico de hipertensión con mediciones fuera de la consulta. Estas adquieren relevancia frente a la mayor probabilidad de “hipertensión de guardapolvo blanco” en hipertensos grado 1 sin daño de órgano blanco, y para pesquisar hipertensión “oculta” en aquellos que están en la categoría de PA normal alta pero que tienen evidencia de daño de órgano blanco. En pacientes resistentes a un tratamiento con 3 fármacos, las mediciones fuera del consultorio permiten diferenciar la verdadera resistencia de la pseudoresistencia.

Las recomendaciones actuales destacan la utilidad del monitoreo domiciliario de PA (MDPA) en el diagnóstico y manejo de la hipertensión, junto a la presurometría de 24 horas o monitoreo ambulatorio de PA (MAPA). La elección entre MAPA y MDPA dependerá de la disponibilidad, el costo y la preferencia del paciente. En la tabla 2 se muestran los valores de corte de MAPA y de MDPA. Para la evaluación inicial, el MDPA puede ser más adecuada en atención primaria y el MAPA para la atención especializada.

El MDPA consiste en un muestreo estandarizado de mediciones en el domicilio usando un aparato validado. El esquema básico incluye mediciones matinales y vespertinas obtenidas por duplicado durante al menos 3-4 días, pero preferiblemente 7 días consecutivos. Tanto las decisiones diagnósticas como el ajuste del tratamiento se basan en el promedio de esas lecturas, excluyendo las del primer día. Los valores de PA comunicados por el paciente pueden no ser siempre fiables, por lo cual son preferibles los aparatos automáticos con memoria. No se recomiendan los dispositivos de muñeca, pero su uso puede justificarse en obesos. El MDPA se contraindica en casos de comportamiento obsesivo del paciente; en esa circunstancia, el MAPA puede ser más adecuada.

La correlación del promedio de PA del domicilio con el daño de órganos y el significado pronóstico de las mediciones es similar a la derivada del MAPA.^{5,6} La ventaja del MDPA es que es menos costosa, más ampliamente disponible y más fácilmente repetible que el MAPA. Aunque

TABLA 1. Definición y clasificación de la hipertensión basada en mediciones en consultorio

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	> 180	y/o	> 110
Hipertensión sistólica aislada	>140	y	< 90

Tabla 2. Valores de corte para las presiones fuera del consultorio

Categoría	Sistólica		Diastólica
MAPA			
• Diurna	> 135	y/o	> 85
• Nocturna	> 120	y/o	> 70
• 24 horas	> 130	y/o	> 80
MDPA	> 135	y/o	> 85

MAPA, monitoreo ambulatorio de presión arterial; MDPA, monitoreo domiciliario de presión arterial (promedio de mediciones matinales y vespertinas obtenidas por duplicado durante al menos 3-4 días, pero preferiblemente 7 días consecutivos).

la concordancia diagnóstica entre uno y otro método es moderada, la información obtenida con MAPA y MDPA resulta complementaria. Cuando el resultado de MDPA es dudoso o marcadamente discordante respecto de los valores de consultorio, es recomendable confirmarlo con MAPA, la cual se considera la referencia para la PA fuera de la consulta.

La limitación del MDPA es que no proporciona mediciones en actividad ni durante el sueño. Su principal virtud es que proporciona información de varios días y que se puede repetir a intervalos de semanas y meses.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

Desde hace 2 décadas⁷ se reconoce la importancia de considerar la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular FRCV, marcadores de daño de órgano blanco asintomático, diabetes, enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad cardiovascular (ECV). En individuos de alto riesgo, el inicio del tratamiento, el uso de combinaciones, así como otros tratamientos (estatinas y antiagregantes), difieren de los que se apliquen en los individuos de bajo riesgo (véase la sección de tratamiento).

Estimar el riesgo CV total es fácil en pacientes que tienen antecedentes de ECV establecida o diabetes. En ellos, el riesgo CV total es muy alto. En el resto de los casos, la estratificación del riesgo CV en bajo, moderado, alto o muy alto se basa en los estudios de rutina y estudios adicionales. Ciertos estudios como la ecografía carotídea, la velocidad de la onda de pulso, o el índice tobillo-brazo, ofrecen mayor rédito clínico en pacientes de riesgo CV moderado, por ejemplo hipertensos grado 1 con FRCV o hipertensos grado 2 sin otro FRCV. Además de reclasificar al paciente de riesgo moderado en alto riesgo, pesquisar el daño de órgano blanco permite establecer metas terapéuticas adicionales al control de la HTA. Entre estas metas, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda ha demostrado modificar favorablemente el pronóstico del paciente.⁸ Otros marcadores de daño de órgano como el aumento de la velocidad de la onda de pulso, la rigidez arterial o la microalbuminuria pueden mejorar rápidamente con el descenso de la PA, pero la implicación clínica de estos cambios no ha sido demostrada de manera concluyente.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico consiste en:

- restricción de la ingesta de sal a 5-6 g/día,
- moderación en el consumo de alcohol a no más de 10-20 g/día para las mujeres y 20-30 g/día para los hombres,
- aumento del consumo de verdura, frutas y productos lácteos de bajo tenor graso,
- reducción del peso a un índice de masa corporal de 25 kg/m² y el perímetro abdominal a menos de 102 cm para los hombres y menos de 88 cm para las mujeres,
- práctica de ejercicio dinámico moderado (caminar, trotar, andar en bicicleta o nadar) al menos durante 30 minutos 5 a 7 días a la semana,
- abandono del hábito de fumar.

En personas con PA normal alta, el cambio en el estilo de vida es el único tratamiento que se recomienda (no se recomienda bajar la PA con fármacos). En el extremo opuesto, se recomienda iniciar tratamiento no farmacológico concomitantemente con el tratamiento farmacológico con cualquier grado de hipertensión arterial si se detecta daño de órgano, o en hipertensión grado 3.

En los casos intermedios, el tratamiento no farmacológico debería preceder al tratamiento farmacológico por pocos meses en hipertensos grado 1 sin FRCV adicionales, y por pocas semanas en hipertensos grado 1 con múltiples FRCV o grado 2 con menos de 3 FRCV.

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS?

La guía recomienda la *pronta iniciación de tratamiento farmacológico* en hipertensión arterial grado 2 o 3, *independientemente del riesgo CV global*. El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial grado 2 con menos

de 3 FRCV asociados puede ser precedido por unas pocas semanas de medidas no farmacológicas.

En hipertensión arterial grado 1 se recomienda el tratamiento farmacológico si está asociada a diabetes, daño de órgano blanco, enfermedad renal crónica, o ECV establecida (p. ej., ACV, IM o IC). En hipertensión arterial grado 1 sin alteraciones asociadas se recomienda tratamiento farmacológico cuando el paciente no hubiera respondido al cambio en el estilo de vida. Aunque la evidencia a favor del tratamiento de la hipertensión arterial de grado 1 de riesgo bajo o moderado es escasa, la recomendación de tratarla con fármacos se basa en que una vez que progresa la enfermedad, el riesgo CV no es totalmente reversible con el tratamiento. Por otro lado, los fármacos disponibles en la actualidad son seguros y bien tolerados, y el costo de muchos de ellos ha disminuido por haber vencido la patente. La guía británica NICE,⁹ en cambio, recomienda tratar la hipertensión arterial grado 1 con fármacos solo después de confirmar el diagnóstico por MAPA, aunque esta estrategia no está fundada en evidencia.

En mayores de 65 años se recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando la PAS es mayor de 160 mm Hg. En menores de 80 años se puede considerar el tratamiento farmacológico a partir de una PAS entre 140-159 mm Hg, siempre y cuando sea bien tolerado.

Por el momento no está recomendado el tratamiento farmacológico de la hipertensión sistólica del joven. En ellos está indicada la medición no invasiva de la presión central ya que el aumento de la PAS a nivel braquial puede deberse a una exagerada amplificación de la onda de presión a nivel periférico.

METAS DE PA

La nueva guía europea unifica la meta de PAS en menos de 140 mm Hg, tanto para hipertensos de bajo como de alto riesgo cardiovascular. En ancianos se recomienda una meta conservadora entre 150 y 140 mm Hg, aunque en menores de 80 años saludables se puede considerar una meta < 140, mientras que en los ancianos frágiles la meta se debe adaptar a la tolerancia individual.

En cuanto a la PAD, la meta recomendada es menos de 90 mm Hg, aunque en hipertensos diabéticos se recomienda alcanzar menos de 85 mm Hg.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La guía británica NICE de 2011⁹ recomienda iniciar el tratamiento según la edad del paciente, con bloqueantes de la angiotensina o antagonistas del calcio. Como escalón siguiente en caso de no haberse alcanzado la meta recomienda la combinación de ambas clases de fármacos, y solo en un tercer escalón el agregado de diurético (preferentemente clortalidona o indapamida en comparación con hidroclorotiazida).

En contraste con la guía NICE,⁹ la versión actual de la guía europea hace hincapié en que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la PA *per se* y son en gran medida independientes de los fármacos empleados. Para los expertos europeos no hay evidencia suficiente a favor de alguna de las 5 clases principales de fármacos antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores AT1) ni tampoco que la eficacia antihipertensiva difiera en función de la edad. Todas ellas pueden ser elegidas para el inicio y mantenimiento del tratamiento. La selección debe guiarse por las condiciones asociadas o las contraindicaciones de cada paciente.

COMBINACIÓN DE 2 FÁRMACOS

Dado que en la mayoría de los casos el control de la hipertensión se logra combinando fármacos de diferente clase, el debate que se plantea es si se debería comenzar con monoterapia o directamente con una combinación. En pacientes con marcado aumento de la PA o alto riesgo CV se puede iniciar el tratamiento con una combinación de 2 fármacos, de preferencia aquellas que han sido exitosas en ensayos clínicos (Fig. 1). La guía desaconseja la combinación de inhibidores de la ECA con antagonistas de los receptores AT1, ya que no ofrece beneficios clínicos adicionales y aumenta el riesgo de efectos adversos en comparación con las respectivas monoterapias.¹⁰

La figura 2 ilustra las diferentes estrategias para alcanzar la meta de PA en visitas sucesivas, según se hubiera iniciado el tratamiento con monoterapia o con una combinación en dosis bajas, hasta llegar a una combinación en dosis plena de 3 fármacos. La figura 3 propone un esquema de seguimiento del paciente controlado en el largo plazo.

ALGUNAS SITUACIONES ESPECIALES

Hipertensión resistente

La hipertensión se define como resistente al tratamiento cuando una estrategia terapéutica que incluye las medidas apropiadas de estilo de vida, un diurético y otros dos fármacos antihipertensivos pertenecientes a diferentes clases en las dosis adecuadas, incluyendo (pero no necesariamente) un antagonista del receptor de mineralocorticoides, es insuficiente para bajar la PA a < 140 y < 90 mm Hg.

Ante esta situación se debe diferenciar que se trate de una verdadera resistencia al tratamiento o de un caso de pseudoresistencia. El MAPA debe realizarse regularmente, no sólo para excluir la resistencia espuria, sino también para cuantificar el efecto de las modificaciones del tratamiento. Otras causas de pseudoresistencia son:

- falta de adhesión al régimen de tratamiento prescripto,
- uso de brazalete pequeño para el brazo del paciente,
- pseudohipertensión, es decir, marcado endurecimiento arterial (más común en los ancianos, especialmente con arterias muy calcificadas), que impide la oclusión de la arteria braquial.

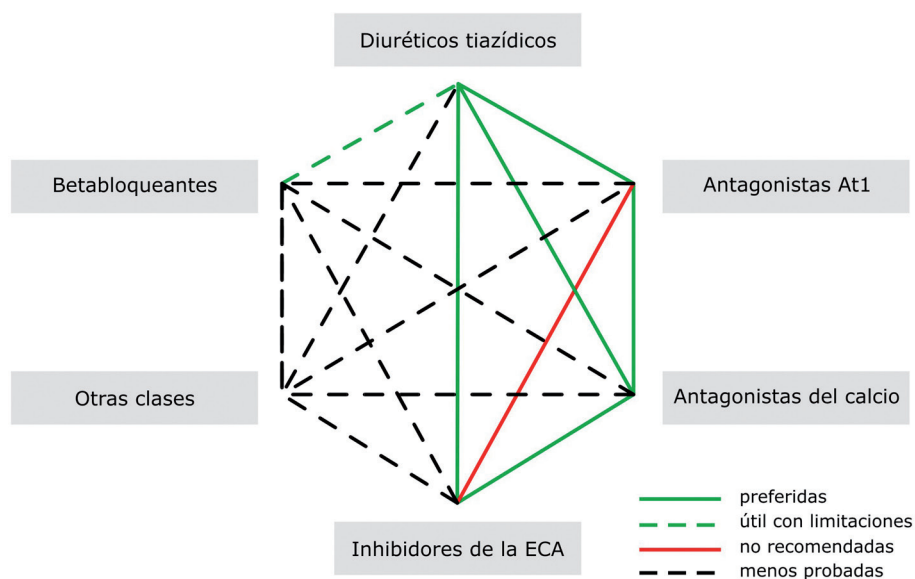


Figura 1. Combinaciones recomendadas.

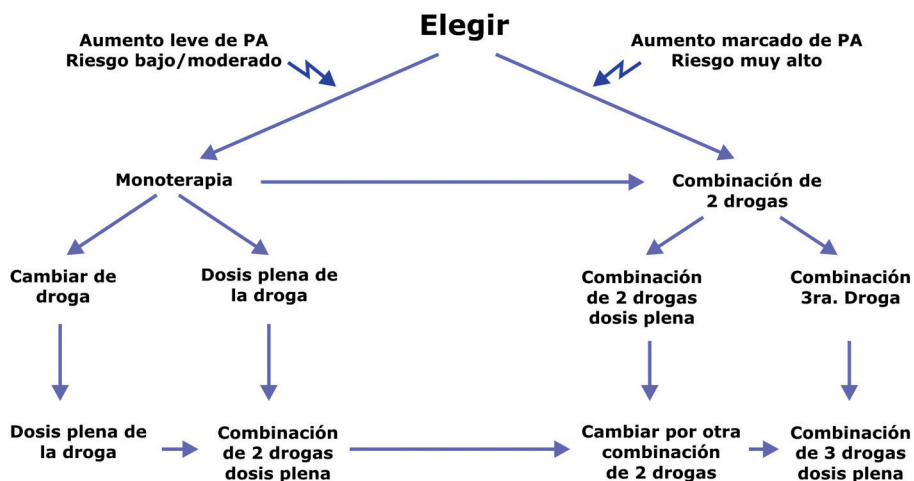


Figura 2. Estrategias para alcanzar la meta de PA en visitas sucesivas según se hubiera iniciado el tratamiento con monoterapia o con una combinación en dosis bajas.

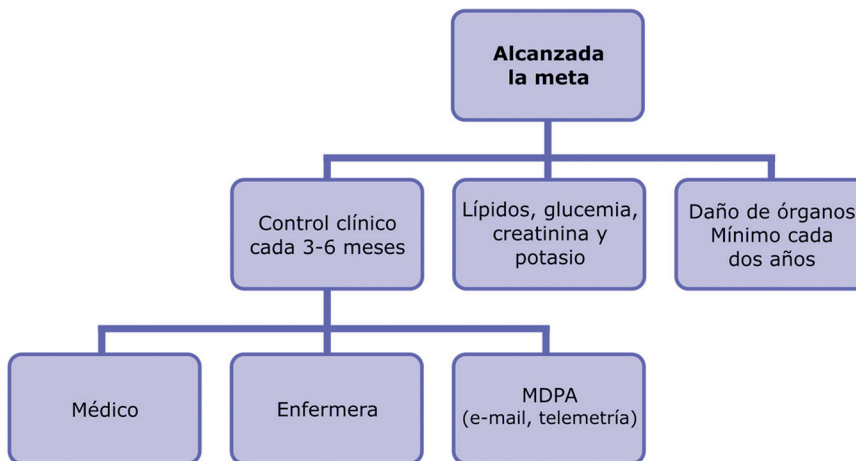


Figura 3. Seguimiento a largo plazo del paciente controlado.

La verdadera hipertensión resistente puede originarse a partir de: 1) la obesidad o marcados aumentos de peso (por simpatoactivación), consumo excesivo de alcohol e ingesta elevada de sodio (que puede oponerse al efecto hipotensor de los antihipertensivos a través de retención de sodio y agua y vasoconstricción sistémica), 2) la ingesta crónica de sustancias vasopresoras, 3) la apnea obstructiva del sueño (por lo general, pero no invariablemente, asociada con obesidad), 4) formas secundarias de hipertensión y 5) el daño

de órgano avanzado e irreversible, particularmente renal, el marcado aumento de la relación pared-lumen arteriolar o la reducción de la distensibilidad de las grandes arterias. Entre las causas secundarias de hipertensión resistente, el hiperaldosteronismo primario es más frecuente de lo que se creía hace años, y la estenosis de la arteria renal aterosclerótica es bastante común en ancianos. Se puede obtener una buena respuesta al bloqueo del receptor de mineralocorticoides (espironolactona, incluso

en dosis bajas de 25-50 mg/día o eplerenona), al bloqueo alfa-1, al aumento adicional en la dosis de diurético, o a la sustitución por diurético de asa o clortalidona si la función renal está alterada.

Los pacientes con hipertensión resistente deben ser estrechamente monitorizados a intervalos frecuentes incluyendo mediciones en domicilio. El MAPA debe repetirse al menos una vez al año. La función renal y el potasio sérico deben evaluarse de manera frecuente debido a la posibilidad de deterioro agudo o crónico de la función renal, especialmente si se combina un antagonista de los receptores mineralocorticoides con un bloqueante de la angiotensina.

Recientemente se han desarrollado técnicas para tratar invasivamente la hipertensión resistente, orientadas a reducir la activación del sistema nervioso simpático. Estas consisten en la implantación quirúrgica de dispositivos de estimulación eléctrica de los barorreceptores carotídeos y en la destrucción bilateral de los nervios renales que viajan a lo largo de la arteria renal por ablación usando catéteres de radiofrecuencia insertados por vía percutánea a través de la arteria femoral. Estos procedimientos deben considerarse después de documentar plenamente la ineficacia de los fármacos antihipertensivos.

Hipertensión de guardapolvo blanco

En el largo plazo, la hipertensión de guardapolvo blanco confiere un riesgo CV intermedio entre la hipertensión sostenida y la normotensión verdadera. Su prevalencia es especialmente elevada en la hipertensión grado 1 (cercana al 55%) y baja en HTA grado 3 (alrededor del 10%).¹¹ La prevalencia también es mayor en mujeres, en no fumadores, y aumenta con la edad. La prevalencia disminuye cuando el diagnóstico de consultorio se basa en mediciones repetidas o cuando las mediciones las realiza una enfermera.

Se recomienda que el diagnóstico de la hipertensión de guardapolvo blanco sea confirmado en un plazo de 3-6 meses, y que el seguimiento incluya repetidas mediciones de PA fuera del consultorio.

Cuando coexisten alteraciones metabólicas y daño de órgano asintomático puede considerarse el tratamiento farmacológico junto con cambios de estilo de vida. El tratamiento farmacológico puede considerarse también cuando los valores normales de PA ambulatoria están acompañados por valores anormales en la monitorización domiciliaria (o viceversa). En ausencia de FRCV adicionales, la intervención puede estar limitada a solo los cambios de estilo de vida, pero esta decisión debe ir acompañada de un seguimiento estrecho de los pacientes por el mayor riesgo de desarrollar daño de órgano y diabetes y progresar a hipertensión sostenida.

Hipertensión oculta

Es difícil sospechar hipertensión ambulatoria cuando la PA en la consulta es normal. Su prevalencia es mayor cuando la PA está en el rango normal alto. La hipertensión oculta se asocia a menor edad, sexo masculino, tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión inducida por ejercicio, estrés laboral, obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica e historia familiar de hipertensión arterial.

La hipertensión oculta se asocia frecuentemente con otros factores de riesgo y con daño de órgano asintomático. La incidencia de eventos CV es cerca de dos veces más alta que la normotensión verdadera y similar a la incidencia en la hipertensión sostenida¹². Por otro lado, conlleva mayor riesgo de desarrollar diabetes¹³ y de progresar a hipertensión sostenida.¹⁴

En pacientes diabéticos, la hipertensión oculta se asocia con un mayor riesgo de nefropatía, especialmente cuando la elevación de la PA se produce durante la noche.

Se recomiendan medidas concernientes al estilo de vida y tratamiento farmacológico debido a que el riesgo CV de la hipertensión oculta es muy próximo al de la HTA sostenida. Dado que por definición las presiones de consultorio son normales, la eficacia del tratamiento antihipertensivo debe ser evaluada por MAPA y/o MDPA.

PREGUNTAS PARA RESPONDER EN FUTUROS ENSAYOS CLÍNICOS

¿Deben recibir tratamiento antihipertensivo todos los pacientes con hipertensión de grado 1 cuando su riesgo CV es bajo a moderado?

¿Deberían ser tratados con fármacos antihipertensivos los pacientes añosos con PAS entre 140 y 160 mm Hg?

¿Podemos diferenciar a los hipertensos de guardapolvo blanco que necesitan tratamiento de los que no lo necesitan?

¿En qué pacientes con PA normal alta deberíamos iniciar tratamiento antihipertensivo?

¿Cuál es la meta de PA más segura y que ofrece mayor protección según la condición clínica y demográfica?

¿El tratamiento guiado por MDPA y MAPA deriva en menor morbilidad y mortalidad, menos medicamentos y menos efectos secundarios? ¿Cuáles son las metas de PA fuera del consultorio?

¿La medición de la PA central mejora la predicción de eventos?

¿El tratamiento invasivo de la HTA resistente ofrece mejor control de la PA en el largo plazo y mayor protección CV que el mejor tratamiento médico?

¿El efecto del tratamiento sobre el daño de órganos correlaciona con la evolución clínica?

¿Los cambios del estilo de vida que disminuyen la PA tienen correlato en la disminución de la morbimortalidad?

REFERENCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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(9349):1903-13. Errata en: *Lancet*. 2003;361(9362):1060.
3. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21(4):707-16.
4. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1981;245(12):1225-9.
5. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
6. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl*. 1994;12(7):S1-12.
7. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1300-31.
8. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292(19):2343-9.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults [Internet]*. London, the Institute; 2011 August. Citado: 13/08/2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
10. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
11. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19(10):801-7.
12. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
13. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(8):1672-8.
14. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):226-32.