



2000, 6(1), 71-92

EL PROBLEMA DE LA HIPERTENSIÓN CLÍNICA AISLADA O DE BATA BLANCA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

María Paz García-Vera, Jesús Sanz y Francisco Javier Labrador

Universidad Complutense de Madrid

Resumen: El procedimiento estándar de selección de pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial en los ensayos clínicos de los tratamientos antihipertensivos puede incluir pacientes con HTA clínica aislada (HTA-CA) o de bata blanca, lo cual amenaza su validez. Utilizando mediciones clínicas (procedimiento estándar) y automediciones de la presión arterial (PA), se estimó la prevalencia de HTA-CA entre 43 varones con HTA esencial participantes en un ensayo controlado sobre entrenamiento en control de estrés. El error diagnóstico debido a la presencia de HTA-CA osciló entre 28% y 55%. Tras reanalizar los datos de eficacia del ensayo en función del tipo de HTA se encontró que la presencia de HTA-CA sobreestima la reducción observada en la PA sistólica clínica, pero no en la automedida ni en la PA diastólica clínica o automedida. Se concluye que el procedimiento estándar de selección de pacientes con HTA esencial debe complementarse con medidas no clínicas de PA (automediciones o medidas ambulatorias).

Palabras Clave: Hipertensión arterial esencial, Ensayos clínicos, Hipertensión clínica aislada, Hipertensión de bata blanca, Validez, Automedición de la presión arterial, Entrenamiento en control de estrés.

Abstract: In clinical trials on antihypertensive treatments, the standard procedure to select patients with essential hypertension (EH) may involve the admission of patients with white-coat or isolated clinical hypertension (ICH) that threatens trial validity. Employing clinic blood pressure (BP) measurements (standard procedure) and BP self-measurements, the present study estimated the prevalence of ICH among 43 males with EH who had participated in a controlled trial on stress-management training. Diagnostic errors due to the inclusion of ICH ranged from 28% to 55%. After re-analyzing data on efficacy taking into account the type of hypertension, the results suggested that the inclusion of ICH leads one to overestimate the reductions of clinic systolic BP found at posttreatment but not those of clinic diastolic BP or self-measured BP. It was concluded that the standard procedure of selection of EH patients should be supplemented by other BP measures taken outside clinic (e.g., self-measurements or ambulatory recordings).

Key words: Essential hypertension, Clinical trials, Isolated clinical hypertension, White-coat hypertension, Validity, Blood pressure self-measurement, Stress-management training.

Title: *The isolated clinical or white-coat hypertension problem in clinical trials on antihypertensive treatments*

Introducción

El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial constituye una de las áreas

de investigación clínica más importantes tanto por el gran número de ensayos clínicos que se realizan al respecto como por la elevada prevalencia del trastorno y su trascendencia como factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, la primera causa de muerte en los países desarrollados. En España, por ejemplo, se han lleva-

* Dirigir la correspondencia a: Dra. María Paz García-Vera, Departamento de Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Campus de Somosaguas, 28223 Madrid, E-mail: mpgvera@correo.cop.es

© Copyright 2000: de los Editores de *Ansiedad y Estrés*

do a cabo numerosos ensayos clínicos en los últimos diez años para comprobar la eficacia antihipertensiva de distintas intervenciones terapéuticas, fundamentalmente farmacológicas (Calvo, Lado, Gude y Cinos, 1993; López, Aranda, Ramos y López, 1990; Honorato, López de Ocariz y Sadaba, 1993) y, en mucho menor medida, higiénico-dietéticas o cognitivo-conductuales (Amigo, Buceta, Becoña y Bueno, 1991; Amigo, González y Herrera, 1997; Del Río, Rodríguez-Villamil, López-Campos y Carrera, 1990). Estas últimas despertaron un gran interés entre los psicólogos clínicos y de la salud durante los años 70 y aún hoy siguen haciéndolo. Y esto por al menos dos razones.

Hipertensión esencial y entrenamiento en control de estrés

La primera razón tiene que ver con el hecho de que en el 90-95% de las personas que padecen HTA, las elevaciones de la presión arterial (PA) no pueden atribuirse directamente a ninguna anomalía o disfunción orgánica. En estos casos se habla de hipertensión arterial esencial, y existen datos suficientes para afirmar que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en su desarrollo, bien a través de los comportamientos asociados con ciertos factores físicos relacionados con la HTA como, por ejemplo, la obesidad, la falta de ejercicio físico, el abuso de alcohol y el consumo excesivo de sal en la dieta (véase Blanchard, Martin y Dubbert, 1988), o bien a través de los efectos que el estrés tiene sobre el sistema cardiovascular (véase Stainbrook, 1988). Así, pues, el comportamiento de las personas y su grado de activación ante diferentes situaciones provocan incrementos de la PA que, en función de variables individuales de predisposición, podrían prolongarse en el tiempo desencadenando una HTA esencial.

La segunda razón está relacionada con el hecho de que la utilización de tratamientos farmacológicos para los pacientes con HTA esencial ligera está en entredicho ya que el balance de costes, riesgos y beneficios no justifica plenamente su puesta en marcha, al contrario de lo que ocurre en el caso de los pacientes con HTA esencial moderada, grave o muy grave (Schechter, 1990). Por ejemplo, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC, 1981, 1985) realizó un estudio en el que 18.000 hipertensos con niveles de presión diastólica entre 90 y 109 mmHg (HTA esencial ligera) fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento con fármacos o con placebo. Los resultados fueron decepcionantes. La medicación antihipertensiva no mostró ningún efecto positivo sobre la incidencia de las cardiopatías coronarias y únicamente una ligera reducción del riesgo de infarto cerebral aterotrombótico (se calculó que 850 pacientes tendrían que recibir tratamiento durante un año para prevenir un único caso de infarto). Además, al margen del elevado coste económico que acarrearía la medicación, este tipo de tratamiento tuvo consecuencias negativas graves para los participantes. Un 20% de los pacientes que recibieron el tratamiento farmacológico sufrió efectos secundarios tales como impotencia, letargo o vértigo, y, además, falleció un mayor número de mujeres en el grupo de pacientes que recibió medicación antihipertensiva que en el que recibió placebo (MRC, 1981).

En resumen, la presencia de elementos comportamentales en la etiología de la HTA esencial así como las dudas sobre la conveniencia de administrar fármacos antihipertensivos a los pacientes con HTA esencial ligera, los cuales representan el 67-81% del total de personas con HTA (García-Vera y Sanz, 1999), justifican el que muchos profesionales e investigadores

del ámbito de la psicología clínica y de la salud hayan volcado sus esfuerzos en el desarrollo y puesta en marcha de programas cognitivo-conductuales antihipertensivos y, dentro de éstos, desde los años 80, fundamentalmente programas de entrenamiento en control de estrés. Los programas de entrenamiento en el control o manejo de estrés tratan de enseñar a los pacientes hipertensos estrategias y técnicas para que puedan afrontar las situaciones estresantes que se encuentran en su vida diaria o sus consecuencias negativas, bien cambiando la percepción que tienen de dichas situaciones o bien adoptando soluciones adaptativas y/o eficaces ante ellas o ante sus consecuencias negativas. Así, estos programas suelen incluir alguna técnica de desactivación fisiológica para reducir la respuesta de activación ante las situaciones estresantes —habitualmente el entrenamiento en relajación progresiva, autógena o respiración—, pero, además, contienen técnicas como el entrenamiento en habilidades sociales o en asertividad, la reestructuración cognitiva, las técnicas de autocontrol, diferentes modalidades de biofeedback, el entrenamiento en habilidades de administración del tiempo, y el entrenamiento en solución de problemas. Aunque diversas revisiones señalan que hoy en día el entrenamiento en control de estrés es el tratamiento psicológico más efectivo contra la HTA esencial (Jacob, Chesney, Williams, Ding y Shapiro, 1991; Linden y Chambers, 1994), tales revisiones también indican la necesidad de llevar a cabo nuevos ensayos clínicos que corroboren su eficacia ante los problemas metodológicos que presentan la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha (García-Vera, Labrador y Sanz, 1997; García-Vera y Sanz, 1999; Jacob et al., 1991). Uno de tales problemas es el que abordaremos en el presente estudio.

Ensayos clínicos antihipertensivos e hipertensión clínica aislada o de bata blanca

Un ensayo clínico es “cualquier forma de experimento planificado que incluye pacientes y que está diseñado para elucidar el tratamiento más apropiado para futuros pacientes con una condición médica determinada” (Cainzos e Idoate, 1992, p. 2). En el campo de la HTA esencial, la finalidad de estos ensayos clínicos es evaluar de forma objetiva la respuesta de una muestra de pacientes con HTA esencial correctamente diagnosticada a un tratamiento determinado. Dada la variabilidad inherente a la propia PA, para seleccionar pacientes realmente hipertensos los ensayos clínicos suelen establecer unos criterios estrictos de admisión respecto a la presencia continuada de niveles elevados de PA. En la mayoría de estos estudios la decisión de incluir o excluir a un paciente se toma atendiendo a la anomalía o normalidad de tres promedios de PA que se obtienen en tres ocasiones diferentes a lo largo de un periodo de entre dos y tres meses. En cada ocasión, el promedio de PA se calcula a partir de las medidas de PA efectuadas en una situación clínica por un médico o una enfermera siguiendo un procedimiento estándar consistente en tomar dos lecturas de PA y promediar los valores si la diferencia entre ambas no rebasa los 5 mmHg; si la diferencia es mayor se hace una tercera determinación pasados unos minutos y se calcula el promedio de las medidas (American Society of Hypertension, 1992; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure —JNC—, 1988, 1997; Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990; Organización Mundial de la Salud, 1993).

El motivo de que estos promedios sirvan de criterio diagnóstico es que supuestamente son representativos del nivel habitual de PA del paciente (JNC, 1988). Sin

embargo, datos cada vez más numerosos coinciden en señalar que este procedimiento estándar de evaluación-selección y el planteamiento teórico que subyace tras él son simplistas y conllevan un gran número de errores diagnósticos, en especial una sobrestimación del número de hipertensos. Esta sobrestimación se produce, en parte, porque los valores clínicos de PA suelen ser más elevados que los valores registrados fuera de la clínica (James, Pickering, Yee, Harshfield, Riva y Laragh, 1988; Kleinert, Harshfield, Pickering, Devereux, Sullivan, Marion et al., 1984; Mancía, Segá, Milesi, Cesana y Zanchetti, 1997; O'Brien, Fitzgerald y O'Malley, 1988; Palatini, Mormino, Santonastaso, Mos, Dal Follo, Zanata et al., 1998). En muchos casos, esa diferencia se debe a la confluencia de dos factores: (1) algunos pacientes responden ante la situación de medida en el contexto clínico con una elevación de la PA («efecto de bata blanca»), elevación que se supone parte de una respuesta general de activación, y (2) en muchas ocasiones los pacientes no se ven sometidos a un número suficiente de exposiciones a la situación de medida clínica que permita la habituación de dicha respuesta. Sin embargo, en otros casos, la diferencia entre medidas clínicas y no clínicas no desaparece, a pesar de haberse repetido la medición clínica varias veces y en distintas ocasiones siguiendo los protocolos estándar de diagnóstico de la HTA a los que antes se aludía. En estos casos, pues, bien por que la habituación no llega a producirse pese a las repetidas exposiciones o bien debido a otras causas aún no totalmente esclarecidas, los pacientes presentan medidas de PA tomadas fuera de la consulta que son normales, mientras que las clínicas se muestran constantemente elevadas y, por tanto, en absoluto son representativas de su PA habitual en otras situaciones. Este fenómeno altamente especí-

fico ante la situación clínica es conocido como «hipertensión de bata blanca» o «hipertensión clínica aislada»¹ (O'Brien, Fitzgerald y O'Malley, 1988; Pickering y Friedman, 1991; Pickering, 1995).

En conclusión, algunos pacientes que forman parte de los ensayos clínicos de los tratamientos antihipertensivos no son personas que en verdad padezcan HTA esencial ("HTA mantenida o estable"), sino que son personas con HTA clínica aislada para las cuales los valores de PA, tal y como son registrados en la situación clínica, no resultan representativos de sus promedios habituales de PA en otras situaciones, sino que en general son más elevados que éstos. Es más, como muestra la Tabla 1, las diferencias entre pacientes con HTA mantenida y pacientes con HTA clínica aislada se extiende a otras características relacionadas directamente con la PA. La implicación más directa de estas diferencias es que el procedimiento estándar de evaluación-selección de pacientes utilizado en los ensayos clínicos supone una amenaza a la validez de los mismos. Además, puesto que numerosos datos parecen indicar que la HTA clínica aislada es una condición que no entraña riesgo cardiovascular (Cavallini, Roman, Pickering, Schwartz, Pini y Devereux, 1995; Gosse, Promax, Durandet y Clementy, 1993; Hoegholm, Kristensen, Bang, Nielsen, Nielsen y Madsen, 1993), o al menos éste es menor que el asociado a la

¹ Aunque la denominación de HTA de bata blanca es la más frecuente en la literatura científica y en la práctica profesional, recientemente varios investigadores (p. ej., Mancía y Zanchetti, 1996) y la propia Organización Mundial de la Salud (1996) han propuesto el nombre de HTA clínica aislada para subrayar el hecho de que no se conoce con exactitud la etiología de este fenómeno y para distinguirlo del efecto de bata blanca que, como se ha visto, es una condición con la que presenta grandes similitudes, propuesta a la que nos unimos en el presente artículo

HTA estable o mantenida (Palatini, Mormino, Santonastaso, Mos, Dal Follo, Zana-ta et al., 1998; Palatini, Penzo, Canali, Dorigatti y Pessina, 1997), el procedimiento

de evaluación-selección de los ensayos clínicos podría implicar la administración de un tratamiento más agresivo del requerido o, en muchos casos, innecesario.

Tabla 1. Comparación entre hipertensión clínica aislada o de bata blanca e hipertensión mantenida (basada en parte en Pickering et al., 1990)

	HTA clínica aislada o de bata blanca	HTA mantenida	Referencias básicas
Presión arterial			
Clinica	Elevada	Elevada	Palatini et al. (1998); Pickering et al. (1988)
Ambulatoria	Normal	Elevada	Palatini et al. (1998); Pickering et al. (1988)
Automedida	Normal	Elevada	Juhus et al. (1990); Nakao et al. (1998)
Variabilidad	_Mayor?	_Menor?	Palatini et al. (1998); Floras et al. (1981); Pickering et al. (1988)
Reactividad	_Mayor?	_Menor?	Cardillo et al. (1993); Gerardi et al. (1985); Nakao et al. (1998); Stegel et al. (1990)
Frecuencia cardíaca			
Clinica	Elevada	Elevada	Juhus et al. (1990); Palatini et al. (1998)
Ambulatoria	_Más baja?	_Más alta?	Hernández et al. (1996); Vinoyoles y de la Figuera (1995)
Automedida	_Más baja?	_Más alta?	Nakao et al. (1997); este estudio
Función Autonómica			
Sensibilidad barorrefleja	Normal	Deteniorada	Floras et al. (1981)
NE en plasma	Ninguna diferencia		Floras et al. (1981)
NE y epinefrina en orina	Normal	Elevada	Saito et al. (1990)
Pronóstico			
Afección de órganos-diana	No (o menor)	Sí (o mayor)	White et al. (1989); Palatini et al. (1998)
Riesgo de morbilidad CV	_Más bajo?	_Más alto?	Perloff et al. (1989); Pickering (1991)

Nota. HTA: Hipertensión arterial esencial, NE: Norepinefrina, CV: Cardiovascular.

Tabla 2. Características clínicas, demográficas y psicosociales de la muestra de pacientes

	N	Media	DT	Mín.	Máx.
Edad (años)	41	45,37	8,87	26	69
Duración de la hipertensión (meses)	43	67,42	67,26	2	240
Observancia de la medicación (%)	32	95,69	13,36	25	100
Nº de tratamientos previos	43	0,98	1,10	0	4
Nº de cigarrillos diarios	43	3,30	7,99	0	30
Regularidad en las comidas (escala 0-10)	43	7,70	2,61	0	10
Malestar por la medicación (escala 0-10)	32	0,13	0,71	0	4
Nº horas semanales de ejercicio físico	42	2,52	4,46	0	20
Promedios clínicos de PA					
Sistólica	43	150,3	8,4	137	170
Diastólica	43	99,4	6,9	86	122
Promedios automedidos de PA					
Sistólica	43	130,2	10,8	111	153
Diastólica	43	84,1	7,6	69	100
Gravedad de la hipertensión (JNC, 1997)					
Estadio 1 (140-159/90-99)	26				
Estadio 2 (160-179/100-109)	13				
Estadio 3 (^s 180/ ^s 110)	4				
Medicación					
Sin medicación	11				
IECA	14				
Antagonista del calcio	8				
Betabloqueante	6				
Diurético	1				
Combinación de fármacos	3				

El presente trabajo pretende (a) estimar el porcentaje de pacientes con HTA clínica aislada que inadvertidamente se piden que se obtienen en función del tipo de HTA —mantenida frente clínica aislada—. Para cubrir estos objetivos, se analizan los datos de un estudio previo, controlado, sobre la eficacia antihipertensiva del entrenamiento en control de estrés (García-Vera et al., 1997). En ese ensayo clínico se seleccionó una muestra de pacientes con HTA esencial según el procedimiento estándar y se les pidió, antes y después del tratamiento, que se automidieran la PA durante 16 días en casa y en el trabajo.

Método

Sujetos

En esta investigación participaron 43 varones con un diagnóstico de HTA esencial realizado por sus médicos de atención primaria y que se encontraban de forma estable bajo algún tipo de tratamiento médico. Todos los pacientes pertenecían a los centros de salud de Pozuelo de Alarcón y de Monterrozas, ambos situados en la Comu-

nidad de Madrid, y fueron remitidos por sus respectivos médicos para que se les llevase a cabo una evaluación más exhaustiva de su PA dado que ésta permanecía incontrolada a pesar de las terapias aplicadas hasta la fecha. De los pacientes remitidos, solamente se incluyeron en el estudio los que cumplían los siguientes criterios: (A) confirmación diagnóstica de la HTA (PA sistólica \geq 140 mmHg o PA diastólica \geq 90 mmHg) a partir de tres promedios obtenidos en la clínica a lo largo de un período de 2 a 3 meses de acuerdo con el procedimiento estándar de evaluación-selección; (B) mantenimiento durante el tiempo de la investigación de la misma medicación y dieta alimenticia que hubiera prescrito su médico, y (C) no padecimiento de ningún trastorno psiquiátrico. Las principales características clínicas, demográficas y psicosociales de la muestra de este estudio se recogen en la Tabla 2.

Procedimiento

La investigación constaba de tres fases: (1) evaluación psicofisiológica pretratamiento; (2) asignación aleatoria de un grupo de pacientes a un entrenamiento en control de estrés de dos meses de duración y de otro grupo de pacientes a una lista de espera (grupo de control), y (3) evaluación psicofisiológica postratamiento. Los pacientes participaron de forma voluntaria en todas las fases del estudio completando para cada una de ellas sendas hojas de consentimiento.

Tras la evaluación clínica de la PA, la cual fue realizada por dos enfermeras mediante un esfigmomanómetro de mercurio REISTER, la evaluación pretratamiento se inició con una entrevista clínica y un entrenamiento en la automedición y autorregistro de la PA. Para esto último, se entregó a los pacientes un monitor digital portátil de PA, modelo OMRON HEM-403C. Este esfigmomanómetro digital, con inflado ma-

nual del manguito, utiliza un método oscilométrico para la medida de la PA sistólica y diastólica, proporcionando una lectura digital de ambas en un intervalo de 20-280 mmHg y con una exactitud de \pm 3 mmHg; asimismo, ofrece por el mismo método de medida una lectura digital de la frecuencia cardíaca en un intervalo de 40-200 pulsaciones por minuto con una exactitud de \pm 5%. La exactitud de todos los monitores fue revisada oportunamente por los miembros del Servicio Técnico de Omron en España. También se entregaron a los pacientes hojas de autorregistro de la PA diseñadas para su utilización conjunta con los monitores digitales de PA. Cada hoja, elaborada en forma de tríptico, servía para el autorregistro de ocho días. En la cara posterior aparecían claramente visibles las normas básicas a seguir para tomarse la PA de forma adecuada con el monitor digital; en la cara central del tríptico se presentaban tres preguntas que servían de recordatorio para comprobar si la situación reunía las condiciones idóneas para la evaluación de la PA (reposo durante al menos cinco minutos antes de la evaluación, posición relajada y colocación del brazo a la altura del corazón), y, finalmente, en las hojas laterales se encontraban unas casillas para que el paciente registrara el día y la hora de la evaluación así como los valores de PA (García-Vera, Labrador y Arribas, 1993). Siguiendo un criterio conservador (Llabre, Ironson, Spitzer, Gellman, Weidler y Schneiderman, 1988a,b), se pidió a los pacientes que realizaran durante un período de 16 días tres medidas de PA diarias, dos en casa (por la mañana antes de ir a trabajar y por la noche al volver del mismo) y una durante el trabajo. Terminada esta fase de autorregistro de la propia PA, 21 de los 43 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a una condición de lista de espera (grupo de control) y los restantes 22 a un pro-

grama de entrenamiento en control de estrés (grupo experimental). Este programa, que se detalla sesión por sesión en García-Vera et al. (1997), se componía de información, entrenamiento en relajación progresiva (siguiendo el procedimiento de Berstein y Borkovec, 1983) y entrenamiento en solución de problemas (siguiendo el procedimiento de D'Zurilla, 1986). El programa se llevó a cabo en 7 sesiones de hora y media de duración cada una, las cuales se desarrollaron a lo largo de dos meses a razón de una sesión por semana, excepto las dos últimas que tuvieron lugar con dos semanas de intervalo entre ellas. Al finalizar el tratamiento, a todos los pacientes se les practicó una nueva evaluación clínica de su PA siguiendo el procedimiento estándar ya mencionado y se les pidió que volvieran a automedirse la PA de la misma forma que en el pretratamiento.

Análisis estadísticos

Atendiendo a sus medidas clínicas y automedidas de PA los pacientes fueron clasificados en los siguientes cuatro grupos: HTA mantenida (tanto para las medidas clínicas como automedidas, PA sistólica o diastólica \geq valores normativos), HTA clínica aislada (PA clínica sistólica o diastólica \geq valores normativos, pero PA automedida sistólica y diastólica $<$ valores normativos), normotensión (tanto para las medidas clínicas como automedidas, PA sistólica y diastólica $<$ valores normativos), y pseudonormotensión (PA automedida sistólica o diastólica \geq valores normativos, pero PA clínica sistólica y diastólica $<$ valores normativos).

Mientras que existe un acuerdo internacional sobre el valor normativo de la PA clínica (140/90 mm Hg), no se ha llegado aún a un consenso sobre el valor normativo de la PA automedida. En otro trabajo (García-Vera, Sanz y Labrador, 1999), hemos efectuado una revisión de los estudios rea-

lizados al respecto. En total, en estos estudios han participado 4.023 personas de muy diversos países (Alemania, EE. UU., Francia, Italia, Japón) y la media ponderada (por el número de participantes) de las medias y las desviaciones típicas de dichos estudios son, respectivamente, 118/73 mm Hg y 13/10 mm Hg. Teniendo en cuenta estos datos y la distribución normal que suelen adoptar los valores automedidos de PA, en el presente trabajo se han utilizado dos criterios normativos para la PA automedida: (1) una desviación típica por encima de la media, criterio ya utilizado en algunos estudios sobre automedición de la PA (Mejia, Julius, Jones, Schork y Kleisley, 1990) y que, en función de los datos anteriores, correspondería al valor de 131/83 mmHg (percentil 84), y (2) el propuesto por el Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure de los EE. UU. (JNC, 1997), 135/85 mmHg, valor que el propio comité no justifica pero que se corresponde más o menos con el percentil 90 de la distribución anteriormente mencionada (135/86 mmHg). El percentil 90 ha sido un criterio muy utilizado en el área de la medida ambulatoria continuada de la PA (Pickering, 1995).

Para cada uno de estos dos criterios, se calcularon los porcentajes de prevalencia de cada uno de los diagnósticos tanto en el pretratamiento como en el postratamiento. En este último caso, sólo se tuvieron en cuenta, obviamente, los pacientes del grupo de control. Además, los grupos de HTA mantenida e HTA clínica aislada así definidos fueron comparados en las medidas clínicas efectuadas en el pretratamiento para así comprobar el sistema clasificatorio propuesto. Para ello se efectuaron pruebas t de comparación de medias independientes, las cuales fueron calculadas con varianzas separadas o combinadas según fueran significativas o no,

respectivamente, las pruebas de Levene para la homogeneidad de las varianzas.

Finalmente, se calcularon las reducciones de PA clínica y automedida obtenidas en el postratamiento (valores medios de PA en el pretratamiento menos valores medios de PA en el postratamiento) y sobre cada medida de reducción de PA se llevaron a cabo sendos ANOVAs de 2 (grupo experimental frente a grupo de control) por 2 (HTA mantenida frente a HTA clínica aislada).

Resultados

Prevalencia de la HTA clínica aislada o de bata blanca

La Tabla 3 recoge los porcentajes de pacientes diagnosticados de HTA mantenida y de HTA clínica aislada, antes y después del tratamiento, según el procedimiento estándar y según el procedimiento alternativo que combina los promedios clínicos y automedidos de PA en función de los dos criterios de normalidad para la PA automedida mencionados anteriormente.

Tabla 3. Porcentajes (frecuencias entre paréntesis) de pacientes con diagnóstico de hipertensión según el procedimiento estándar de evaluación-selección (promedios clínicos) y según un procedimiento que combina los promedios clínicos y automedidos de PA en función de distintos criterios de normalidad para la PA automedida

	Pretratamiento (N = 43)			Postratamiento (sólo grupo de control; n = 21)		
	Promedios clínicos	Promedios clínicos + automedidos		Promedios clínicos	Promedios clínicos + automedidos	
		M + 1 DT 131/83	JNC-VI 135/85		M + 1 DT 131/83	JNC-VI 135/85
Hipertensión mantenida	100 (43)	58,1 (25)	44,2 (19)	90,5 (19)	61,9 (13)	47,6 (10)
Hipertensión clínica aislada o de bata blanca		41,9 (18)	55,2 (24)		28,6 (6)	42,9 (9)
Normotensión				9,5 (2)	4,8 (1)	9,5 (2)
Pseudonormotensión					4,8 (1)	

Nota. M + 1 DT: Criterio de una media más una desviación típica de la distribución de PAs automedidas en 4023 personas de la población general (García-Vera et al., 1999), es decir, 131/83 mmHg; JNC-VI: Criterio de 135/85 mmHg del Sexto Informe del JNC (1997).

A partir de la clasificación ofrecida por el procedimiento alternativo en el pretratamiento, en la Tabla 4 se muestran los valores medios de los grupos de pacientes con HTA mantenida e HTA clínica aislada en las distintas variables clínicas medidas en el estudio. Como era de esperar, las pruebas t corroboraron el sistema de clasificación propuesto para ambos criterios: los pacientes con HTA clínica aislada mostraron automediciones de la PA sistólica y diastólica significativamente más bajas que los pacientes con HTA mantenida, mientras que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes para las PAs clínicas (véase la Tabla 4). Es más, también en el caso de la frecuencia cardíaca, los pacientes con HTA

clínica aislada, sea cual fuera el criterio para su diagnóstico, mostraron automediciones significativamente más bajas que los pacientes con HTA mantenida (véase la Tabla 4).

Eficacia del tratamiento e HTA clínica aislada o de bata blanca

En la Tabla 5 se presentan las reducciones medias en PA clínica y automedida conseguidas en el postratamiento en función del tipo de intervención recibida (entrenamiento en control de estrés frente a lista de espera) y del tipo de HTA definida según diversos criterios de normalidad de la PA automedida (HTA mantenida frente a HTA clínica aislada).

Tabla 4. Comparación entre pacientes con hipertensión mantenida y pacientes con hipertensión clínica aislada (definidas según diversos criterios de normalidad de la PA automedida) en características clínicas medidas en el pretratamiento

	Criterio M + 1 DT		t (41)	Criterio del JNC-VI		t (41)
	HTA mantenida (n = 25)	HTA clínica aislada (n = 18)		HTA mantenida (n = 19)	HTA clínica aislada (n = 24)	
Edad§	45,8 ± 7,9	44,7 ± 10,4	0,38	45,6 ± 8,8	45,1 ± 9,1	0,17
PAS clínica	150,9 ± 8,9	148,8 ± 7,6	0,79	151,4 ± 9,1	148,9 ± 7,8	0,99
PAD clínica	99,9 ± 6,6	98,8 ± 6,9	0,56	99,9 ± 6,9	99,1 ± 6,9	0,43
PAS automedida	136,3 ± 9,4	121,8 ± 5,8	6,22***	139,0 ± 8,9	123,3 ± 6,1	6,53***
PAD automedida	89,0 ± 5,3	77,3 ± 4,5	7,62***	91,0 ± 4,2	78,6 ± 4,6	9,17***
FC automedida	74,9 ± 8,9	68,1 ± 8,9	2,46*	76,6 ± 9,7	68,7 ± 7,9	2,91**

Nota. Valores expresados como medias ± desviaciones típicas. M + 1 DT: Criterio de una media más una desviación típica de la distribución de PAS automedidas en 4.023 personas de la población general (García-Vera et al., 1999), es decir, 131/83 mmHg; JNC-VI: Criterio de 135/85 mmHg del Sexto Informe del JNC (1997); t: Valor del estadístico t de Student comparando las medias de los dos grupos para cada criterio (entre paréntesis los grados de libertad); HTA: Hipertensión arterial; PAS y PAD: Presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente; FC: Frecuencia cardíaca.

§ Para la variable Edad, los n de los grupos de HTA clínica aislada fueron 16 y 22, y, por tanto, los grados de libertad de los estadísticos t correspondientes fueron, en ambos casos, 39.

† Los grados de libertad para la variable PAS automedida fueron 40,14 ya que las varianzas no fueron iguales.

‡ Los grados de libertad para la variable PAS automedida fueron 30,47 ya que las varianzas no fueron iguales.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Como era de esperar de los resultados presentados en García-Vera et al. (1997), los ANOVAs realizados sobre las distintas reducciones de PA revelaron en todos los casos un efecto significativo del tipo de intervención [para el criterio 131/83, $F_s(1,39) = 7,81, 9,02, 7,84$ y $6,14$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y las medidas clínicas sistólica/diastólica; todas significativas con $p < 0,05$; para el criterio 135/85, $F_s(1,39) = 9,25, 9,33, 8,99$ y $4,64$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y las medidas clínicas sistólica/diastólica;

todas significativas con $p < 0,05$], confirmando, pues, la eficacia del entrenamiento en control de estrés para reducir las PAS sistólicas y diastólicas tanto clínicas como automedidas. Por el contrario, el efecto del tipo de HTA sólo fue estadísticamente significativo en el caso de las reducciones de la PA clínica sistólica, tanto si la HTA clínica aislada fue definida en función del criterio de 131/83 mmHg [$F(1,39) = 8,74, p < 0,01$] como si fue definida en función del criterio de 135/85 mmHg [$F(1,39) = 12,01, p < 0,001$].

Tabla 5. Comparación entre hipertensión mantenida e hipertensión clínica aislada (definidas según diversos criterios de normalidad de la PA automecida) en las reducciones medias en PA conseguidas en el postratamiento

	Reducciones en PA Sistólica		Reducciones en PA Diastólica		n
	Clínica	Automecida	Clínica	Automecida	
Criterio M + 1DT					
Control de estrés					
HTA mantenida	12,7	5,4	9,4	3,5	12
HTA clínica aislada	20,6	5,0	15,6	3,1	10
Lista de espera					
HTA mantenida	4,2	-1,1	6,1	-0,2	13
HTA clínica aislada	13,1	1,5	5,4	-0,9	8
Criterio del JNC-VI					
Control de estrés					
HTA mantenida	10,7	7,2	7,9	3,8	9
HTA clínica aislada	20,1	3,9	15,2	3,0	13
Lista de espera					
HTA mantenida	2,7	-0,9	6,2	0,1	10
HTA clínica aislada	11,9	0,5	5,6	-1,1	11

Nota. Los valores representan la diferencia entre la media de la PA pretratamiento menos la media de la PA postratamiento, por tanto los valores negativos representan un incremento de la PA postratamiento en comparación a la pretratamiento. HTA: Hipertensión arterial; M + 1 DT: Criterio de una media más una desviación típica de la distribución de PAs automecidas en 4.023 personas de la población general (García-Vera et al., 1999), es decir, 131/83 mmHg; JNC-VI: Criterio de 135/85 mmHg del Sexto Informe del JNC (1997).

Para ambos criterios, los grupos de pacientes con HTA clínica aislada manifestaron en el postratamiento mayores reducciones de la PA clínica sistólica que los pacientes con HTA mantenida, independientemente del tipo de intervención que hubieran recibido —entrenamiento en control de estrés o lista de espera—. Así, en el grupo de entrenamiento en control de estrés, los pacientes con HTA clínica aislada consiguieron unas reducciones de PA clínica sistólica de aproximadamente 20 mmHg, mientras que los pacientes con HTA mantenida alcanzaron unas reducciones que oscilaban entre 10,7 mmHg y 12,7 mmHg; en cuanto al grupo de control en lista de espe-

ra, los pacientes con HTA clínica aislada mostraron unas reducciones de PA clínica sistólica al postratamiento que oscilaban entre 11,9 mmHg y 13,1 mmHg, mientras que las reducciones de los hipertensos estables de dicho grupo fluctuaban entre 2,7 mmHg y 4,2 mmHg. Es más, respecto a las reducciones en PA sistólica clínica, no existen apenas diferencias entre las reducciones conseguidas por los pacientes con HTA mantenida que recibieron el entrenamiento en control de estrés y las manifestadas por los pacientes con HTA clínica aislada que estaban en lista de espera (12,7 frente a 13,1 y 10,7 frente a 11,9 para los

criterios de 131/83 mmHg y 135/85 mmHg, respectivamente).

En relación a las demás medidas de PA consideradas en este estudio, el efecto del tipo de HTA sobre las reducciones mostradas en el postratamiento no fue estadísticamente significativo en ningún caso [para el criterio de 131/83, $F_s(1,39) = 0,33, 0,19$ y $1,05$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y la medida clínica diastólica; todas no significativas con $p > 0,20$; para el criterio de 135/85, $F_s(1,39) = 0,24, 0,62$ y $1,67$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y la medida clínica diastólica; todas no significativas con $p > 0,20$]. Los resultados de los ANOVAs también revelaron que los efectos de las interacciones entre tipo de intervención y tipo de HTA para cualquiera de las medidas de PA examinadas en el presente trabajo tampoco fueron estadísticamente significativos [para el criterio de 131/83, $F_s(1,39) = 0,61, 0,01, 0,03$ y $1,67$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y las medidas clínicas sistólica/diastólica; todas no significativas con $p > 0,15$; para el criterio de 135/85, $F_s(1,39) = 1,54, 0,03, 0,01$ y $2,24$, para, respectivamente, las automedidas sistólica/diastólica y las medidas clínicas sistólica/diastólica; todas no significativas con $p > 0,15$].

Discusión

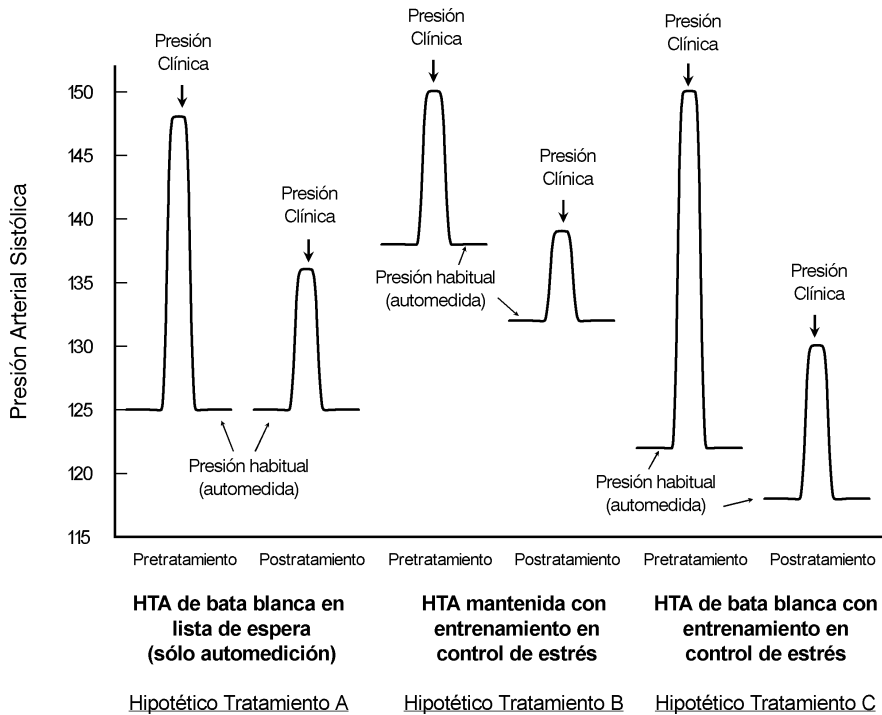
Los resultados obtenidos indican que el procedimiento habitual de evaluación-selección de pacientes que se sigue en buena parte de los ensayos clínicos sobre tratamiento de la HTA esencial, diagnóstica como hipertensos verdaderos o estables pacientes que en realidad muestran una HTA clínica aislada. En el presente estudio, ese error diagnóstico osciló en la evaluación pretratamiento entre un 42% y un 56%, dependiendo del criterio utilizado para definir la HTA clínica aislada. Es más, cuando se tuvieron en cuenta las medidas de PA rea-

lizadas dos meses después, en el postratamiento, el porcentaje de errores diagnósticos debido a la inclusión de pacientes con HTA clínica aislada seguía manteniéndose en cifras igualmente altas (entre 29% y 43%), pero, al mismo, había que sumar el porcentaje de errores diagnósticos debido a la no detección de pacientes con “pseudonormotensión” (que podríamos también denominar “normotensión clínica aislada” o “normotensión de bata blanca”): aproximadamente un 5% de pacientes que aparentemente eran normotensos según sus PAs clínicas, pero cuyas automediciones excedían de forma consistente el valor de PA correspondiente a una desviación típica por encima de la media poblacional.

La presencia de pacientes con HTA clínica aislada en un ensayo clínico que *a priori* ha sido diseñado para evaluar la eficacia de un tratamiento contra la HTA mantenida tiene importantes repercusiones para la validez interna del ensayo, ya que nuestros resultados indican que los pacientes con HTA mantenida y los pacientes con HTA clínica aislada difieren de forma significativa respecto a la respuesta terapéutica que manifiestan. Efectivamente, en relación a la PA sistólica clínica, los pacientes con HTA clínica aislada de nuestro estudio muestran mayores reducciones de PA al postratamiento que los pacientes con HTA mantenida, independientemente de si han recibido un tratamiento específicamente dirigido a bajar su PA (entrenamiento en control de estrés) o por el contrario se encuentran en lista de espera y tan sólo han pasado por una evaluación inicial que incluía la medición clínica y el autorregistro de su PA. Esta diferencia, en cambio, no aparece en relación a las PAs automedidas, lo que implica que buena parte de la reducción de la PA sistólica clínica es un artefacto debido a la poca fiabilidad de las medidas clínicas de PA, artefacto que podría es-

tar relacionado en parte con la desaparición de la HTA clínica aislada. En consecuencia, sólo si se dispone de una medida de PA tomada fuera de la clínica como, por ejemplo, las que se obtienen por autorregistro del propio paciente o por un registro ambulatorio continuo, es posible dilucidar si las reducciones en PA sistólica clínica que manifiesta un paciente con HTA son debidas a un decremento de su nivel habitual de PA o a una disminución de la HTA

clínica aislada. Por tanto, y tal y como se muestra en la Figura 1, la utilización exclusiva de medidas clínicas de PA y la imposibilidad consecuente de detectar la presencia de pacientes con HTA clínica aislada puede tener efectos distorsionantes muy graves en las conclusiones a las que se llegue sobre la eficacia antihipertensiva de los tratamientos que se pongan a prueba en los ensayos clínicos.



Los datos obtenidos en el presente estudio sobre la prevalencia de la HTA clínica aislada o de bata blanca en los ensayos clínicos antihipertensivos son consistentes con los obtenidos en trabajos previos con medición ambulatoria continua de la PA. En estos estudios se ha estimado que el porcentaje de personas erróneamente diagnosticadas de HTA en los ensayos clínicos oscila entre un 24% y un 30% (Conway,

Johnston, Coats, Somers y Sleight, 1988; Gradman, Pangan y Germain, 1989), mientras que la misma estimación en la población general de pacientes supuestamente hipertensos atendidos en consulta varía entre 21% y 61% (García-Vera et al., 1999; Pickering, 1995). Por supuesto, los porcentajes fluctúan en función de los criterios utilizados para definir la HTA clínica aislada o de bata blanca, de la gravedad de los pacientes hipertensos

pacientes hipertensos evaluados, del procedimiento de selección de pacientes, y de los procedimientos e instrumentos utilizados en la medición de la PA incluyendo, en estas dos últimas categorías, no sólo las diferencias debidas al uso de procedimientos ambulatorios frente a procedimientos de automedición, o las debidas al uso de diferentes aparatos de medida de la PA, sino también las diferencias debidas a las variaciones en el número de automedidas o medidas ambulatorias consideradas y en la forma de llevar a cabo la propia automedición o la medición ambulatoria.

De hecho, en este estudio la diferencia media entre valores de PA clínicos y auto-medidos rondaba los 20 mmHg para la PA sistólica y los 15 mmHg para la PA diastólica, diferencias superiores a las encontradas en la literatura sobre automedición de la PA que se aproximan a los 16 mmHg para la PA sistólica y a los 6 mmHg para la PA diastólica (p. ej., Bätig, Steiner, Jeck y Vetter, 1989; James, Pickering, Yee, Harshfield, Riva y Laragh, 1988; Kleinert et al., 1984; Laughlin, Fisher y Sherrard, 1979; Mengden, Bätig, Edmonds, Jeck, Huss, Sachindis et al., 1990). Dejando al margen las diferencias en los aparatos de automedición utilizados, al menos los siguientes tres factores, no excluyentes entre sí, podrían explicar esta discrepancia con la literatura científica previa.

Primero, en este estudio se definió el nivel de PA automedida a partir de la media de 48 automediciones realizadas en 16 días a razón de 3 diarias (dos en casa y una en el trabajo), mientras que en otros estudios las estimaciones partieron de tan sólo 14 ó 28 automediciones realizadas únicamente en casa a razón de 2 diarias (p. ej., Bätig et al., 1989; Mengden et al., 1990).

Segundo, en este estudio se hizo un gran hincapié en la automedición correcta de la PA, para lo cual, aparte de la sesiones

de entrenamiento, se utilizaron hojas de autorregistro que recordaban a los pacientes las condiciones estándar para la correcta medición de la PA (p. ej., estar tranquilamente sentados durante cinco minutos antes, colocar el brazo sobre una superficie lisa a la altura del corazón, guardar silencio). En investigaciones previas no parece que se haya utilizado este tipo de hojas de autorregistro, aunque sí sesiones de entrenamiento.

Tercero, en este estudio todos los pacientes habían recibido previamente medicación antihipertensiva, o bien seguían recibéndola durante el mismo, sin que dicha medicación hubiera resultado efectiva para controlar su PA clínica; en estudios previos, por el contrario, los pacientes o bien no habían recibido antes terapia farmacológica (Mengden et al., 1990), o no la estaban recibiendo durante el estudio (Kleinert et al., 1984), o bien no fue una variable que se tuviera en cuenta (Bätig et al., 1989). Como existen datos que indican que la HTA de bata blanca no parece beneficiarse de los tratamientos farmacológicos (véase la revisión de Mallion, Baguet, Siche, Tremel y De Gaudemaris, 1999), es probable que entre la población de pacientes que responden mal a los tratamientos farmacológicos haya un mayor grupo de pacientes con HTA clínica aislada y/o con diferencias importantes entre su PA clínica y no clínica y, por lo tanto, las discrepancias entre este estudio y la literatura previa en cuanto a las diferencias entre mediciones clínicas y automediciones de la PA y en cuanto a la presencia de pacientes con HTA clínica aislada podrían deberse parcialmente a sesgos en la selección de la muestra. En este sentido, se debe recordar que el objetivo de este estudio era estimar la prevalencia de la HTA clínica aislada en un ensayo antihipertensivo y, como se discutirá más adelante, si ese ensayo es sobre un tratamiento psicológico, hay muchas po-

sibilidades de que la muestra utilizada en dicho ensayo no haya respondido bien a los tratamientos farmacológicos pasados o actualmente en curso; por el contrario, los estudios previos que han comparado medidas clínicas y automedidas de la PA han tratado de estimar la prevalencia de la HTA clínica aislada en la población general de personas con HTA, no en la que se selecciona para los ensayos clínicos.

Por otro lado, dado que en este estudio tan sólo han participado varones, se podría pensar que este factor podría también explicar en parte las discrepancias encontradas con la literatura previa. Sin embargo, esta posibilidad es poco probable ya que la variable sexo no suele estar relacionada con la presencia de HTA clínica aislada (p. ej., Hernández del Rey et al., 1996; López et al., 1997; Márquez et al., 1996) y, aunque existen algunos datos que contradicen esa ausencia de relación, tales datos señalan que, en todo caso, habría una menor prevalencia de HTA clínica aislada entre los varones (véase una revisión en Pickering, 1991).

A pesar de esas discrepancias con la literatura previa, los resultados del presente estudio subrayan la necesidad de que la medición clínica de la PA se complemente con medidas tomadas fuera de la consulta (automediciones o registros ambulatorios continuos) en los ensayos clínicos sobre tratamientos antihipertensivos, sean éstos psicológicos o farmacológicos, sobre todo en aquellos casos en que el procedimiento de selección-evaluación sea menos riguroso que el procedimiento estándar aquí utilizado (p. ej., cuando la línea base para la selección definitiva de pacientes se hace con las lecturas obtenidas en una sola sesión clínica de medida de la PA). En la medida en que los pacientes con HTA clínica aislada, en comparación con los pacientes con HTA mantenida, difieren en una serie de características hemodinámicas, autonómicas

y de pronóstico (véase la Tabla 1 y la Tabla 4) y en su respuesta terapéutica (véase la Tabla 5 y los resultados de los estudios farmacológicos revisados por Pickering, 1995), y en la medida en que además puedan diferir en relación a su etiología y patofisiología (Pickering, 1995), su inclusión en los ensayos clínicos supone una amenaza importante a la validez de éstos, máxime cuando tales ensayos aportan la mayor parte de la información disponible hoy en día sobre la dosis de medicamento, el número de sesiones de tratamiento psicológico, la duración de los efectos y la eficacia de los tratamientos antihipertensivos.

Podría pensarse que, dado que en los ensayos controlados se realizó una asignación aleatoria de pacientes a los distintos grupos de tratamiento y de control, la presencia de pacientes con HTA clínica aislada debería de distribuirse por igual entre los distintos grupos y, por tanto, afectar de forma similar a la evolución de tales grupos, de suerte que las diferencias encontradas podrían atribuirse sin ningún problema a la intervención específica objeto del ensayo. Sin embargo, este razonamiento se basa en al menos dos suposiciones que de no demostrarse empíricamente ciertas claramente amenazan la validez interna del ensayo. En primer lugar, la asignación aleatoria no garantiza la equivalencia de los grupos en la presencia de HTA clínica aislada, sino que ésta debería demostrarse empíricamente bien *a posteriori* —y de no ser cierta tal equivalencia introducir dicha variable en el diseño bien como un factor de variación más o bien como una covariable— o bien *a priori*, para lo cual se habría de utilizar una asignación aleatoria de grupos apareados. En ambos casos es obvio que se necesita una medida de PA no clínica para poder detectar a los pacientes con HTA clínica aislada. En segundo lugar, la asignación aleatoria tampoco garantiza, por

supuesto, que no se puedan dar efectos de interacción entre el tipo de tratamiento y el tipo de HTA (mantenida frente a clínica aislada) que confundan los resultados. Por ejemplo, en la medida que la HTA clínica aislada pueda estar relacionada en parte con el fenómeno de la bata blanca, cabría la posibilidad de que algunos tipos de tratamientos psicológicos que implicaran un aumento en las habilidades de relajación en diversas situaciones potencialmente estresantes incluyendo, entre ellas, la situación de medida clínica, afectarían en mayor grado a los pacientes con HTA clínica aislada que otros tipos de tratamientos psicológicos o farmacológicos, por lo que aquéllos parecerían más eficaces que éstos últimos para reducir la PA de los pacientes con HTA esencial en su conjunto si entre éstos no se han diferenciado los que padecen HTA mantenida de los que tienen HTA clínica aislada. A tenor de los resultados revisados por Pickering (1991), la existencia de efectos de interacción tipo de tratamiento por tipo de HTA es incluso posible al comparar diferentes tipos de tratamiento farmacológicos. Por ejemplo, Coats et al. (1989, citado por Pickering, 1991, p. 7.12) encontraron que el fenómeno de bata blanca quedaba atenuado en los pacientes que habían recibido medicación antihipertensiva betabloqueante, pero no en aquéllos que habían recibido un antagonista del calcio. En cualquier caso, aunque tales supuestos fueran ciertos empíricamente, parece lógico suponer que la fiabilidad de los resultados de cualquier ensayo clínico sobre HTA esencial se ha de beneficiar de la exclusión de cualquier paciente que no cumpla esa condición, sea porque tenga HTA clínica aislada o porque tenga una HTA secundaria, ya que los datos procedentes de tales pacientes, en cuanto responden a distinta etio-

logía y están asociados a distintas características físicas y clínicas, tan sólo pueden introducir “ruido” en los resultados.

En resumen, la utilización de medidas no clínicas de PA en los ensayos clínicos antihipertensivos parece una necesidad importante para poder detectar la presencia de HTA clínica aislada y, por tanto, poder salvaguardar la validez de dichos ensayos. Es más, los resultados aquí presentado subrayan también la necesidad de utilizar medidas de PA tomadas fuera de la consulta en la práctica médica cotidiana, puesto que es esperable que los porcentajes de pacientes mal diagnosticados sean superiores en las condiciones habituales de trabajo de los centros de salud que, por lo general, suelen ser menos controladas.

Para finalizar, parece conveniente señalar algunas limitaciones de este estudio respecto a las generalizaciones que se puedan hacer a partir de sus resultados, particularmente en lo concerniente a la cifras reales de prevalencia de HTA clínica aislada en los ensayos clínicos antihipertensivos. Parece obvio que la posibilidad de generalizar tales resultados depende del grado en que las características del presente estudio, en especial de su muestra de pacientes, sean representativas de los ensayos antihipertensivos farmacológicos o psicológicos que se han venido realizando hasta la fecha. Para que el lector pueda valorar este último extremo, en la Tabla 6 se presentan las características más sobresalientes de las muestras de pacientes que han participado en 18 ensayos antihipertensivos de tratamientos psicológicos encontrados en la literatura científica previa y se comparan con las características de la muestra examinada en este trabajo.

Tabla 6. Características de las muestras de pacientes participantes en ensayos clínicos antihipertensivos de tratamientos psicológicos

Referencia	N	% Varones	Edad media*	% Medicados	Duración media HTA (años)*	PAS media*	PAD media*	n medio por grupo
Adsett et al. (1989)	47	100	46,5	61,7	—	145,4	96,24	12
Aivazyan et al. (1988)	117	100	35,8	0	8,8	149	97,2	23,5
Amigo et al. (1991)	16	43,7	—	—	—	139,5	89,5	8
Bali (1979)	18	100	37,3	0	—	158	104,5	9
Blanchard et al. (1984)	52	54,8	49,8	100	—	controlada	controlada	21
Blanchard et al. (1986)	37	59,8	49,5	100	—	controlada	controlada	22
Blanchard et al. (1987)	18	72,2	48	100	—	controlada	controlada	9
Blanchard et al. (1988)	59	100	38,2	—	6,6	144,5	96,6	10
Blanchard et al. (1996)	42	66,7	50,5	50	8,3	142	94,5	21
Engel et al. (1981)	127	68,5	45,7	50	—	142	93,4	63,5
Goldstein et al. (1984)	58	79,3	53	70,7	8,6	147	99,2	14,5
Hatch et al. (1985)	42	40,4	51,1	100	6,7	138,3	87,7	13
Irvine y Logan (1991)	110	81,8	46,2	—	—	136,8	93,8	55
Jacob et al. (1985)	50	54	54	0	—	143,8	85,5	25
Jacob et al. (1992)	19	68,4	48,9	100	9,6	174,7	107	9,5
Jurek et al. (1992)	30	63,3	48,7	83,3	—	139,2	90,7	15
Lehnert et al. (1987)	189	78,3	41,2	63,4	5,7	169	104,6	94,5
McGrady (1994)	101	38,6	48,3	77,2	8,3	132	85,7	50,5
Media de estudios previos =	65,7	70,5	46,6	63,8	7,8	146,7	95,1	26,4
DT de estudios previos =	47,1	20,4	5,4	37,6	1,3	11,9	6,7	23,8
Este estudio =	43	100	45,4	74,4	5,6	150,3	99,4	21,5

Nota. PAS/PAD = Presión arterial sistólica/diastólica en mm/Hg. HTA = Hipertensión arterial. * Para cada estudio, media ponderada por el número de pacientes de cada grupo.

En general, esta última muestra y la muestra media que participa en los ensayos antihipertensivos psicológicos son semejantes en cuanto a su tamaño, la edad media de sus componentes, su PA sistólica y diastólica media, y el porcentaje de paciente

medicados que incluye (en todos los casos las diferencias no superaron una desviación típica alrededor de la media de los 18 ensayos de referencia), mientras que existen ligeras diferencias en cuanto a la duración

media de la HTA de los pacientes y el porcentaje de varones participantes.

Al menos en el caso de la PA sistólica y diastólica y del tamaño medio de los grupos de pacientes, la similaridad entre la muestra de este trabajo y la muestra típica de los ensayos antihipertensivos psicológicos no es debida a la particular selección de estudios que se recoge en la Tabla 6. Efectivamente, analizando los estudios meta-analíticos de Jacob et al. (1991) y Linden y Chambers (1994), que incluyen 75 y 90 grupos de tratamiento psicológicos, respectivamente, se puede calcular que el tamaño medio de tales grupos era 17,2 y 18,3 pacientes, respectivamente, y que, en el pretratamiento, las PAs sistólicas/diastólicas medias de esos grupos fueron, respectivamente, 145,6/94,1 y 145,7/94,2 mmHg, valores, todos ellos, muy similares a los presentados en la Tabla 6.

Respecto a la generalización a los ensayos antihipertensivos farmacológicos, el estudio meta-analítico de Linden y Chambers (1994) también presenta datos sobre 30 grupos de pacientes con HTA esencial sometidos a diversos tratamientos farmacológicos. En este caso, el tamaño medio de tales grupos era de 48,4 pacientes mientras que sus PAs sistólicas/diastólicas medias en el pretratamiento fueron 153,1/101,5, valores estos últimos que se asemejan mu-

cho a las PAs sistólicas/diastólicas medias encontradas en el presente estudio en el pretratamiento (150,3/99,4 mmHg).

Por último, indicar que la muestra que participó en este estudio mostraba, en comparación con la población general de su misma edad y sexo, un bajo porcentaje de fumadores y un nivel alto de practica regular de ejercicio físico (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992). Esta dos últimas características podrían estar relacionadas con el mayor nivel socioeconómico y cultural de las ciudades donde se realizó el estudio, lo que supone un aspecto añadido a tener en cuenta en la interpretación de los datos aquí presentados.

Agradecimientos

Este trabajo forma parte de la tesis doctoral realizada por el primer autor bajo la dirección del tercero, y con el apoyo de una beca FPI de la Comunidad Autónoma de Madrid. Queremos expresar nuestro agradecimiento al personal médico y de enfermería de los Centros de Salud de Monterozas y de Pozuelo de Alarcón, y en especial a José María Arribas Blanco, por entonces médico de familia de este último centro, por su ayuda en la obtención de la muestra.

Referencias bibliográficas

- Adsett, C.A., Bellisimo, A., Mitchell, A., Wilczynski, N. y Haynes, R.B. (1989). Behavioral and physiological effects of a beta blocker and relaxation therapy on mild hypertensives. *Psychosomatic Medicine*, 51, 523-536.
- Aivazyan, T.A., Zaitsev, V.P., Salenko, B.B., Yurenev, A.P. y Patrusheva, I.F. (1988). Efficacy of relaxation techniques in hypertensive patients. *Health Psychology*, 7(Supl.), 193-200.
- American Society of Hypertension (1992). Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *American*

- Journal of Hypertension*, 5, 207-209.
- Amigo, I., Buceta, J.M., Becoña, E., y Bueno, A.M. (1991). Cognitive behavioural treatment for essential hypertension: a controlled study. *Stress Medicine*, 7, 103-108.
- Amigo, I., González, A., y Herrera, J. (1997). Comparison of physical exercise and muscle relaxation in the treatment of mild essential hypertension. *Stress Medicine*, 13, 59-65.
- Bali, L.R. (1979). Long-term effect of relaxation on blood pressure and anxiety levels of essential hypertensive males: A controlled study. *Psychosomatic Medicine*, 41, 637-646.
- Bättig, B., Steiner, A., Jeck, T., y Vetter, W. (1989). Blood pressure self-monitoring in normotensive and hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 7 (Supl. 3), 59-63.
- Bernstein, D.A. y Borkovec, T.D. (1983). *Entrenamiento en relajación progresiva*. Bilbao: DDB.
- Blanchard, E.B., Eisele, G., Vollmer, A., Payne, A., Gordon, M., Cornish, P., y Gilmore, L. (1996). Controlled evaluation of thermal biofeedback in treatment of elevated blood pressure in unmedicated mild hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation*, 21, 167-190.
- Blanchard, E.B., Khamelashvili, V.V., McCoy, G.C., Aivazyan, T.A., McCaffrey, R.J., Salenko, B.B., Musso, A., Wittrock, D.A., Berger, M., Gerardi, M.A. y Pangburn, L. (1988). The USA-USSR Collaborative cross-cultural comparison of autogenic training and thermal biofeedback in the treatment of mild hypertension. *Health Psychology*, 7(Supl.), 175-192.
- Blanchard, E.B., Martin, J.E. y Dubbert, P.M. (1988). *Non-drug treatments for essential hypertension*. New York: Pergamon Press.
- Blanchard, E.B., McCoy, G.C., Andrasik, F., Acerra, M., Pallmeyer, T.P., Gerardi, R., Halpern, M. y Musso, A. (1984). Preliminary results from a controlled evaluation of thermal biofeedback as a treatment for essential hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation*, 9, 471-495.
- Blanchard, E.B., McCoy, G.C., McCaffrey, R.J., Berger, M., Musso, A.J., Wittrock, D.A., Gerardi, M.A. y Halpern, M. (1987). Evaluation of a minimal-therapist-contact thermal biofeedback treatment program for essential hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation*, 12, 93-103.
- Blanchard, E.B., McCoy, G.C., Musso, A.J., Gerardi, M.A., Pallmeyer, T.P., Gerardi, R.J., Cotch, P.A., Siracusa, K. y Andrasik, F. (1986). A controlled comparison of thermal biofeedback and relaxation training in the treatment of essential hypertension: I. Short-term and long-term outcome. *Behavior Therapy*, 17, 563-579.
- Cainzos, M.D. y Idoate, A. (1992). *Ensayos clínicos*. Servicio de Farmacia, Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra.
- Calvo, C., Lado, F., Gude, F., y Cinos, L. (1993). Nitrendipino en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial ligera-moderada. Estudio ambulatorio en Atención Primaria. *Anales de Medicina Interna*, 10, 333-336.
- Cardillo, C., De Felice, F., Campia, U., & Folli, G. (1992). Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. *Hypertension*, 21(6), 836-844.
- Cavallini, M.C., Roman, M.J., Pickering, T.G., Schwartz, J.E., Pini, R., y Devereux, R.B. (1995). Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension*, 26, 413-419.
- Conway, J., Johnston, J., Coats, A., Somers, V., y Sleight, P. (1988). The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *Journal of Hypertension*, 6, 111-116.
- Del Río, A., Rodríguez-Villamil, J.L., López-Campos, J.M., y Carrera, F. (1990). Influencia de la restricción salina moderada sobre la actividad antihipertensiva de la nifedipina: un estudio doble ciego. *Revista Clínica Española*, 186, 5-10.
- D'Zurilla, T.J. (1986). *Problem-solving therapy*. New York: Springer.
- Engel, B.T., Gaarder, K.R. y Glasgow, M.S. (1981). Behavioral treatment of high blood pressure I. Analyses of intra- and inter-daily variations of blood pressure during a one-month, baseline period. *Psychosomatic Medicine*, 43, 255-270.
- Floras, J.S., Jones, J.V., Hassan, M.O., Osikowska, B., Sever, P.S. y Sleight, P. (1981). Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet*, 2, 107-109.
- García-Vera, M.P., Labrador, F., y Arribas, J.M. (1993). El autorregistro de la presión arterial para el diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial. En J.M. Arribas y F. Caballero (Eds.), *Manual de cirugía menor y otros procedimientos en la consulta del médico de familia*, 2ª ed. (pp. 517-521). Madrid: Merck Sharp & Dohme.
- García-Vera, M.P., Labrador, F., y Sanz, J. (1997). Stress management training for essential hypertension: A controlled study. *Applied Psychophysiology*

- ogy and Biofeedback, 22, 261-283.
- García-Vera, M.P. y Sanz, J. (1999). Tratamientos cognitivo-conductuales para la hipertensión esencial. En L. Oblitas (Ed.), *Psicología de la salud*. México: Editorial Plaza y Valdés-Universidad Intercontinental.
- García-Vera, M.P., Sanz, J. y Labrador, F. (1999). Propuesta de un sistema de evaluación y diagnóstico de la hipertensión esencial en atención primaria. *Clínica y Salud, 10*, 83-123.
- Gerardi, R. J., Blanchard, E. B., Andrasik, F., & McCoy, G. C. (1985). Psychological dimensions of 'office hypertension'. *Behaviour Research and Therapy, 23*(5), 609-612.
- Germán, C., Heierle, C., Zunzuegui, M.V., Contreras, E., Blanco, P., Ruiz, E. et al. (1994). El control de la hipertensión arterial en atención primaria: evaluación de un programa de autocuidados. *Atención Primaria, 13*, 13-17.
- Goldstein, I.B., Shapiro, D., y Thananopavaren, C. (1984). Home relaxation techniques for essential hypertension. *Psychosomatic Medicine, 46*, 398-414.
- Gosse, P., Promax, H., Durandet, P., Clementy, J. (1993). "White coat" hypertension, no harm for the heart. *Hypertension, 22*, 766-770.
- Gradman, A.H., Pangan, P., y Germain, M. (1989). Lack of correlation between clinic and 24 hour ambulatory blood pressure in subjects participating in a therapeutic drug trial. *Journal of Clinical Epidemiology, 42*, 1049-1054.
- Hatch, J.P., Klatt, K.D., Supik, J.D., rios, N., Fisher, J.G., Bauer, R.L. y Shimotsu, G.W. (1985). Combined behavioral and pharmacological treatment of essential hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation, 10*, 119-138.
- Hernández, R., Armario, P., Sánchez, P., Castellsague, J., Pont, F., Cárdenas, G. y Pardell, H. (1996). Frecuencia de hipertensión arterial de bata blanca en la HTA leve. Perfil de riesgo cardiovascular y afectación orgánica temprana. *Medicina Clínica, 106*, 690-694.
- Hoegholm, A., Kristensen, K.S., Bang, L.E., Nielsen, J.W., Nielsen, W.B., y Madsen, N.H. (1993). Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *American Journal of Hypertension, 6*, 282-286.
- Honorato, J., López de Ocariz, A., y Sadaba, B. (1993). Eficacia y seguridad del quinapril a largo plazo en el tratamiento de la hipertensión esencial. *Hipertensión, 10*, 270-278.
- Irvine, M.J. y Logan, A.G. (1991). Relaxation behavior therapy as sole treatment for mild hypertension. *Psychosomatic Medicine, 53*, 587-597.
- Jacob, R.G., Chesney, M.A., Williams, D.M., Ding, Y., y Shapiro, A.P. (1991). Relaxation therapy for hypertension: design effects and treatment effects. *Annals of Behavioral Medicine, 13*, 5-17.
- Jacob, R.G., Fortmann, S.P., Kraemer, H.C., Farquhar, J.W. y Agras, W.S. (1984). Combining behavioral treatments to reduce blood pressure. *Behavior Modification, 9*, 32-54.
- Jacob, R.G., Shapiro, A.P., O'Hara, P., Portser, S., Kruger, A., Gatsonis, C., y Ding, Y. (1992). Relaxation therapy for hypertension: Setting-specific effects. *Psychosomatic Medicine, 54*, 87-101.
- James, G.D., Pickering, T.G., Yee, L.S., Harshfield, G.A., Riva, S., y Laragh, G.D. (1988). The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension, 11*, 545-549.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (1988). The 1988 Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine, 148*, 1023-1038.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (1997). *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)*. Washington, DC: National Institutes of Health; NIH Publication no. 98-4080.
- Julius, S., Mejia, A., Jones, K., Krause, L., Schork, N., van de Ven, C., Johnston, E., Petrin, J., Sekkarie, A.M., Kjeldsen, S.E., Schmoudt, R., Gupta, R., Ferraro, J., Nazzaro, P. y Weissfeld, J. (1990). "White coat" versus "sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension, 16*, 617-623.
- Jurek, I.E., Higgins, J.T. y McGrady, A. (1992). Interaction of biofeedback-assisted relaxation and diuretic in treatment of essential hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation, 17*, 125-141.
- Kleinert, H.D., Harshfield, G.A., Pickering, T.G., Devereux, R.B., Sullivan, P.A., Marion, R.M., et al. (1984). What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension, 6*, 574-578.
- Lehnert, H., Kaluza, K., Vetter, H., Losse, H., y Dorst, K. (1987). Long-term effects of a complex behavioral treatment of essen-

- tial hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 49, 422-430.
- Linden, W., & Chambers, L. (1994). Clinical effectiveness of non-drug treatment for hypertension: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*, 16, 35-45.
- Llabre, M.M., Ironson, G.H., Spitzer, S.B., Gellman, M.D., Weidler, D.J., y Schneiderman, N. (1988a). How many blood pressure measurements are enough?: An application of generalizability theory to the study of blood pressure reliability. *Psychophysiology*, 25, 97-106.
- Llabre, M.M., Ironson, G.H., Spitzer, S.B., Gellman, M.D., Weidler, D.J., y Schneiderman, N. (1988b). Blood pressure stability of normotensives and mild hypertensives in different settings. *Health Psychology*, 7 (Supl. 1), 127-137.
- Laughlin, K.D., Fisher, L., y Sherard, D.H. (1979). Blood pressure reductions during self-recording of home blood pressure. *American Heart Journal*, 98, 629-634.
- López, S., Aranda, P., Ramos, J., y López, E. (1990). Valoración comparativa de la eficacia y tolerancia de captopril frente a nifedipina en el tratamiento ambulatorio del hipertenso esencial ligero-moderado. *Hipertensión*, 7 (Supl. 1), 63-66.
- López, V., Arias, T., Tuero, M.R., Velasco, A.R., Pérez, R., Amigo, I., Hurtado, P., Villar, C. y Herrera, J. (1997). Prevalencia de hipertensión de bata blanca o hipertensión clínica aislada y del efecto de bata blanca en un consultorio de Atención Primaria del Área Sanitaria de Oviedo. *Hipertensión*, 14, 302-308.
- Mallion, J.M., Baguet, J.P., Siche, J.P., Tremel, F. y Gaudemaris, R. de (1999). Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 17, 585-595.
- Mancia, G. y Zanchetti, A. (1996). White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *Journal of Hypertension*, 14, 1049-1052.
- Mancia, G., Sega, R., Milesi, C., Cesana, G., y Zanchetti, A. (1997). Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet*, 349, 454-457.
- Márquez, E., Ruiz, R., Casado, J.J., Martín, J.L., Reposo, J.A. y Barquero, C. (1996). La hipertensión de "bata blanca" en atención primaria. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Atención Primaria*, 18, 373-377.
- McGrady, A. (1994). Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological and psychological variables in essential hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation*, 19, 51-66.
- Medical Research Council Working Party. (1981). Adverse reactions to benedrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet*, 2, 539-543.
- Medical Research Council Working Party. (1985). MRC trial of treatment in mild hypertension: Principal results. *British Medical Journal*, 291, 97-104.
- Mejia, A.D., Julius, S., Jones, K.A., Schork, N.J., y Kleisley, J. (1990). The Tecumesh blood pressure study: Normative data on blood pressure self-determination. *Archives of Internal Medicine*, 150, 1209-1213.
- Mengden, T., Bättig, B., Edmonds, D., Jeck, T., Huss, R., Sachindis, A., Schubert, M., Feltkamp, H. y Vetter, W. (1990). Self-measured blood pressures at home and during consulting hours: are there any differences? *Journal of Hypertension*, 8 (Supl. 3), 15-19.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (1990). *Consenso para el control de la hipertensión arterial en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (1992). *Estudio de los estilos de vida de la población adulta española*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Nakao, M., Shimosawa, T., Nomura, S., Kuboki, T., Fujita, T. y Murata, K. (1998). Mental arithmetic is a useful diagnostic evaluation in white coat hypertension. *American Journal of Hypertension*, 11(1), 41-45.
- O'Brien, E., Fitzgerald, D., y O'Malley, K. (1988). Comparison of clinic, home and ambulatory blood pressure measurements. *Journal Ambulatory Monitoring*, 1, 285-291.
- Organización Mundial de la Salud (1996). Hypertension control. *WHO Technical Report Series*, 862, 7-8.
- Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional para la Hipertensión (1993). 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *Journal of Hypertension*, 11, 905-918.
- Palatini, P., Mormino, P., Santonastaso, M., Mos, L., Dal Follo, M., Zanata, G. et al. (1998). Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension*, 31 (Parte 1), 57-63.
- Palatini, P., Penzo, M., Canali, C., Dorigatti, F., Pessina, A.C. (1997). Interactive action of the white coat effect and the blood pressure levels on cardiovascular complications in hyperten-

- sion. *American Journal of Medicine*, 103, 208-216.
- Perloff, D., Sokolow, M., Cowan, R. y Juster, R.P. (1989). Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *Journal of Hypertension*, 7 (Supl. 3), 3-10.
- Pickering, T.G. (1991). *Ambulatory monitoring and blood pressure variability*. London: Science Press.
- Pickering, T.G. (1995). White coat hypertension. En J.H. Laragh y B.M. Brenner (Eds.), *Hypertension: physiology, diagnosis, and management*, 2ª ed. New York: Raven Press.
- Pickering, T.G., y Friedman, R. (1991). The white coat effect: A neglected role for behavioral factors in hypertension. En P.M. McCabe, N. Schneiderman, T.M. Field y J.S. Skyler (Eds.), *Stress, coping and disease* (pp. 35-49). Hillsdale, NJ: LEA.
- Pickering, T.G., James, G.D., Boddie, C., Harshfield, G.A., Blank, S. y Laragh, J.H. (1988). How common is white coat hypertension? *Journal of the American Medical Association*, 259, 225-228.
- Saito, I., Takeshita, E., Hayashi, S. et al. (1990). Comparison of clinic and home blood pressure levels and the role of the sympathetic nervous system in clinic-home differences. *American Journal of Hypertension*, 3, 219-224.
- Schechter, C.B. (1990). Sequential decision making with continuous disease states and measurements. II. Applications to diastolic pressure. *Medical Decision Making*, 10, 256-265.
- Siegel, W. C., Blumenthal, J. a. A., y Divine, G. W. (1990). Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension*, 16(2), 140-146.
- Stainbrook, G. (1988). Stress management and hypertension. En M.L. Rusell (Ed.), *Stress management for chronic disease* (pp. 156-174). New York: Pergamon Press.
- Vinyoles, E. y de la Figuera, M. (1995). Características clínicas del hipertenso de bata blanca. *Medicina Clínica*, 105, 287-291.
- White, W.B., Schulman, P., McCabe, E.J. y Dey, H.M. (1989). Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *Journal of the American Medical Association*, 261, 873-882..