



Universitat de Girona

LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL A LA PRÀCTICA: OPTIMITZACIÓ DE LA MESURA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL I DE L'AVALUACIÓ DE L'AFECTACIÓ DELS ÒRGANS DIANA

Gabriel COLL DE TUERO

ISBN: 978-84-693-6122-1

Dipòsit legal: GI-876-2010

<http://www.tesisenxarxa.net/TDX-081110-113024/>

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

**LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL A LA
PRÀCTICA: OPTIMITZACIÓ DE LA
MESURA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL i
DE L' AVALUACIÓ DE L'AFECTACIÓ
DELS ÒRGANS DIANA**

GABRIEL COLL DE TUERO. ANY 2009



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

**HIPERTENSIÓ ARTERIAL A LA PRÀCTICA:
OPTIMITZACIÓ DE LA MESURA DE LA
PRESSIÓ ARTERIAL i DE L' AVALUACIÓ DE
L'AFECTACIÓ DELS ÒRGANS DIANA**

GABRIEL COLL DE TUERO

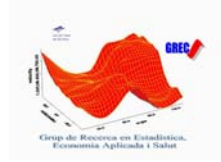
2009

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN CIÈNCIES EXPERIMENTALS
I SOSTENIBILITAT**

DIRIGIDA PER: Prof. Dr. MARC SAEZ ZAFRA

Memòria presentada per a optar al títol de Doctor per la Universitat de Girona





El doctor **Marc Saez Zafra**, Catedràtic d'Universitat del Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut (GRECS), del Departament d'Economia de la Universitat de Girona,

AUTORITZA:

La presentació de la Tesis Doctoral amb títol '**La hipertensió arterial a la pràctica: optimització de la mesura de la pressió arterial i de l'avaluació de l'afectació dels òrgans diana**', realitzada pel Sr. **Gabriel Coll de Tuero**, sota la meua immediata direcció i supervisió i que presenta per obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Girona.

Girona, 19 de març de 2009

Dr. Marc Saez Zafra
Director

Gabriel Coll de Tuero
Doctorand

Agraïments

Hi ha moltes persones a les qui haig d'agrair la meva trajectòria de recerca, sense el seu estímul i col·laboració aquesta no hagués estat possible.

Al Professor Dr. Marc Saez que ha estat i és, l'ànima del grup de recerca. La forma casual com ens vam conèixer és una raó per creure que probablement la teoria del caos és certa, és a dir, que les casualitats no existeixen. La seva extraordinària activitat i mestratge m'ha permès aprendre que la recerca és com una formula magistral amb els ingredients de curiositat, paciència i treball a parts iguals.

Al Dr. Antonio Rodriguez, amic i metge, amb qui he tingut i encara tinc, el privilegi de compartir una gran part de la meva trajectòria clínica i de recerca. La seva tasca i suport ha estat de gran importància per una part dels treballs que s'han presentat.

Al Dr. Ramón Creus, també amic i metge, que amb la seva col·laboració aparentment discreta però ferma i insistent, ha resultat un determinant per assolir els objectius de la recerca.

Al Dr. Quintí Foguet, autèntic motor dels treballs publicats. La seva aportació al treball de camp i discussió de resultats, amb la rigurositat pròpia dels autèntics investigadors, ha estat d'un gran valor.

A tots els coautors dels articles presentats i a tots els investigadors col·laboradors, associats i becaris. Sense el seu treball i il·lusió, la tasca hagués estat pràcticament impossible. Una menció especial a la Sra. Maria Sanmartín per la seva amistat i pel seu suport en el desenvolupament de les tècniques de retinografia.

És obligat esmentar que els treballs sobre l'automesura de la pressió arterial han estat suportats per les Beques del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Ministerio de Sanidad; Proyectos 03/0436 i 07/0140, aquesta darrera encara en curs i també de les Xarxes de Recerca de l'Instituto Carlos III, CIBER d'Epidemiología i Salut Pública (CIBERESP).

La recerca és una tasca engrescadora amb l'objectiu final d'incrementar el fons de coneixement que permeti millorar la pràctica clínica i l'assistència als malalts. La recerca clínica, malgrat els ajuts i beques, comporta una dedicació intensa fora de l'horari pròpiament assistencial. El treball de recerca que es presenta a la Tesi, no hagués estat possible sense el recolzament i la paciència quasi infinita de la meva esposa i les meves filles, Núria, Montserrat i Alba. A totes elles un agraïment que no es pot descriure amb les paraules.

DEDICATÒRIA

A la meva mare, per creure que estudiar era possible

Al meu oncle Josep que va procurar sempre un entorn equilibrat de confiança i exigència

Al meu germà Manel que ben segur avui hagués estat aquí amb la seva energia i alegria

A la Teresa, per tot allò que les paraules no poden expressar.

ÍNDIX

ÍNDEX D'ABREVIATURES

AMPA	Automesura de la pressió arterial
AOD	Afectació als òrgans diana de la HTA
AVC	Accident vascular cerebral
CV	Cardiovascular
ECG	Electrocardiograma
ESCA	Enquesta de Salut de Catalunya
GIM	Gruix íntima-mèdia de caròtida
FU	Fons d'ull
HAA	HTA ambulatoria aïllada
HCA	HTA clínica aïllada
HDL	Lipoproteïna d'alta densitat
HTA	Hipertensió arterial
HVE	Hipertròfia del ventricle esquerre
IM	Infart de miocardi
IMC	Índex de massa corporal
IT	Incapacitat laboral transitòria
IMVI	Índex de massa ventricular esquerra
MAPA	Monitorització ambulatoria de la pressió arterial
MAO	Microalbuminúria a l'orina
MmHg	Mil·límetres de Mercuri
OMS-SIH	Organització Mundial de la Salut- Societat Internacional de HTA
PA	Pressió arterial
PAC	Pressió arterial obtinguda a la consulta
PACM	Pressió arterial obtinguda a la consulta pel metge
PACI	Pressió arterial obtinguda a la consulta per la infermera
PAS	Pressió arterial sistòlica
PAD	Pressió arterial diastòlica
Rx	Radiografia de tòrax
SEH	Societat Europea de HTA
TGC	Triglicèrits
VE	Ventricle esquerre
VPP	Valor predictiu positiu
VPN	Valor predictiu negatiu

INDEX DE TAULES

Taula 1. Prevalença de hipertensió arterial a Girona i Catalunya	31
Taula 2. Morts i incapacitat-ajustada-als-anys-de-vida atribuïble a la pressió arterial elevada.....	32
Taula 3. Costos directes, indirectes i totals atribuïbles a la hipertensió arterial a Espanya.....	34
Taula 4. Normes per la mesura de la pressió arterial clínica.....	37
Taula 5. Estudis realitzats amb la pressió arterial a la consulta de infermeria..	44
Taula 6. Estudis transversals realitzats amb AMPA.....	54
Taula 7. Estudis prospectius realitzats amb AMPA.....	55
Taula 8. Estudis transversals que mostren la correlació MAPA i alteració d'òrgans diana.....	60
Taula 9. Estudis prospectius realitzats amb MAPA.....	65
Taula 10. Estudis transversals de hipertensió clínica aïllada i risc cardiovascular o alteració d'òrgan diana.....	75
Taula 11. Estudis prospectius de hipertensió clínica aïllada segons diferents estudis.....	76
Taula 12. Prevalença de hipertensió ambulatoria aïllada segons diferents estudis.....	79
Taula 13. Hipertensió ambulatoria aïllada i associació amb alteracions d'òrgan diana.....	80
Taula 14. Hipertensió ambulatoria aïllada i associació amb morbi-mortalitat cardiovascular.....	80
Taula 15. Comparació característiques de l'AMPA i MAPA.....	89
Taula 16. Estudis realitzats per obtenir el valor de normalitat per l'AMPA.....	97
Taula 17. Estratificació del risc cardiovascular dels hipertensos segons la Societat Europea de Hipertensió.....	101

Taula 18. Factors de risc i condicions clíniques per estratificar el risc cardiovascular dels hipertensos.....	102
Taula 19. Taules d'estratificació del risc cardiovascular dels hipertensos segons la OMS i les 'essencials' per països pobres.....	106
Taula 20. Classificació de les lesions al fons d'ull de Keith-Wegener i Scheie..	116
Taula 21. Classificació de les lesions del fons d'ull de Dodson.....	117
Taula 22. Classificació de les lesions del fons d'ull de Wong.....	117
Taula 23. Relació entre lesions del fons d'ull i alteració dels òrgans diana.....	118
Taula 24. Relació entre lesions del fons d'ull i la malaltia coronària.....	123
Taula 25. Relació entre lesions del fons d'ull i la malaltia cerebrovascular.....	124
Taula 26. Relació entre lesions al fons d'ull i la malaltia cardiovascular.....	124

INDEX DE FIGURES

Figura 1. Nivells de pressió arterial estandarditzada per edat.....	29
Figura 2. Estudi Ohasama. Valor pronòstic de l'automesura de la pressió arterial per la mortalitat total.....	50
Figura 3. Valor predictiu afegit de les diferents tècniques de mesura.....	53
Figura 4. Risc cardiovascular absolut a 10 anys de la pressió arterial clínica i la MAPA de dia.....	65
Figura 5. Relació entre la pressió arterial sistòlica de la MAPA de dia i esdeveniments cardiovasculars.....	66
Figura 6. Algorisme per diagnosticar la hipertensió clínica aïllada.....	87
Figura 7. Valor predictiu de les dues taules d'estratificació del risc de la OMS i l'essencial per països pobres.....	107

ÍNDIX

1. Introducció.....	28
1.1. Introducció.....	29
1.2. Mètodes de mesura de la pressió arterial.....	34
1.2.1. Importància de la mesura de la pressió arterial.....	34
1.2.2. Pressió arterial mesurada pel professional d'infermeria.....	37
1.2.3. Automesura de la pressió arterial.....	45
1.2.4. Monitorització ambulatoria de la pressió arterial.....	56
2. Diagnòstic i classificació de la hipertensió arterial.....	67
2.1. Hipertensió clínica aïllada.....	69
2.1.1. Prevalença.....	69
2.1.2. Risc cardiovascular dels malalts amb hipertensió clínica aïllada.....	70
2.2. Hipertensió ambulatoria aïllada.....	77
2.2.1. Prevalença.....	77
2.2.2. Risc cardiovascular del malalts amb hipertensió ambulatoria aïllada.....	79
3. Mesures ambulatories en el seguiment dels hipertensos.....	81
3.1. Hipertensió arterial amb resistència clínica aïllada.....	81
3.1.1. Prevalença.....	81
3.1.2. Risc cardiovascular associat a la condició de resistència aïllada a la consulta.....	81
3.2. Hipertensió arterial amb resistència ambulatoria aïllada.....	83
3.2.1. Prevalença.....	83
3.2.2. Risc cardiovascular associat a la condició de resistència aïllada ambulatoria.....	83
3.3. Valor de l'automesura i de la monitorització ambulatoria de la pressió arterial en el diagnòstic de la hipertensió clínica aïllada, hipertensió ambulatoria aïllada i de la condició de resistència clínica i ambulatoria aïllades.....	84

3.4. Automesura de la pressió arterial: aspectes pràctics, qüestions	
pendents i línies de recerca.....	87
3.4.1. Monitors adequats per a la pràctica de l' automesura	87
3.4.2. Variabilitat i reproduïbilitat.....	89
3.4.3. Protocol de mesures de l'automesura.....	90
3.4.4. Valors de normalitat de l'automesura.....	91
4. Estratificació del risc cardiovascular en els malalts hipertensos.....	98
4.1. Concepte de risc cardiovascular.....	98
4.2. Estimació del risc cardiovascular dels malalts hipertensos.....	99
4.3. Alteracions d'òrgans diana.....	103
4.4. Seqüenciació de les exploracions per detectar les alteracions d'òrgan diana.....	105
5. Les alteracions del fons d'ull en els malalts hipertensos.....	109
5.1. Descripció, fisiopatologia i significat.....	109
5.1.1. Classificació de les lesions del fons d'ull a l'hipertens.....	110
5.1.2. Significat de les lesions al fons d'ull.....	114
5.2. Relació de les lesions del fons d'ull amb altres alteracions d'òrgan diana....	116
5.3. Lesions del fons d'ull i morbimortalitat cardiovascular.....	118
5.4. Posició actual de l'exploració del fons d'ull als malalts hipertensos.....	122
5.5. Línies futures de recerca: qüestions pendents de resposta.....	126
6. Hipòtesi.....	127
7. Objectius.....	132
8. Resultats.....	135
9. Discussió.....	172
10. Conclusions.....	188
11. Bibliografia.....	194

RESUM
RESUMEN
ABSTRACT

RESUM

La hipertensió arterial (HTA) és una malaltia molt prevalent, de distribució mundial i amb gran impacte sobre la salut de les poblacions. El diagnòstic de HTA es realitza amb la mesura de la pressió arterial (PA) a l'entorn clínic, a les consultes dels professionals sanitaris (pressió arterial a la clínica- PAC-) i aquest fet ens dona una idea de la importància de l'adequada mesura d'aquest paràmetre. Els estudis epidemiològics i assaigs clínics que han mostrat la relació de la PA amb la morbiditat cardiovascular (CV) i els beneficis obtinguts amb la reducció de la PA s'han realitzat amb la mesura convencional de la PAC. Tanmateix hi ha evidència que altres mètodes de mesura de la PA com ara la PA a la consulta de l'infermera (PACI), la automesura de la PA (AMPA) i la monitorització de la PA (MAPA) tenen millor valor pronòstic de la morbiditat cardiovascular a mig termini que la PAC obtinguda a la consulta del metge. Una vegada confirmat el diagnòstic de HTA, és important estratificar el risc cardiovascular del pacient. Per aquest procés, la identificació de les diverses alteracions als òrgans diana (AOD), és essencial, atès que la presència d'alguna AOD permet assegurar que el risc cardiovascular del pacient és elevat o molt elevat.

Objectius dels treballs presentats a la Tesi: a) avaluar la utilitat de la mesura de la pressió arterial a la consulta pel diplomad d'infermeria considerant com a 'patró-or' l'automesura de la pressió arterial; b) establir, a partir de la prevalença d'AOD en el moment del diagnòstic, quin és el punt de tall pel valor normal de l'automesura de la pressió arterial al domicili del propi malalt; y c) determinar si l'exploració del fons d'ull als malalts hipertensos permet una millor

estratificació del risc cardiovascular una vegada efectuada l'avaluació amb anàlisi (colesterol i fraccions, triglicèrits, creatinina, proteïnuria i/o microalbuminuria) i electrocardiograma.

Disseny. Es tracta d'estudis observacionals transversals realitzats a l'àmbit d'atenció primària.

Pacients i mètodes.

Pel primer objectiu es van estudiar hipertensos tractats als que se'ls hi va mesurar la PAC per part del metge i la infermera de manera seqüencial i alterna, seguit d'una AMPA amb el mateix monitor amb el es va medir la PAC.

Pel segon objectiu es van estudiar hipertensos de nou diagnòstic no tractats als que se'ls hi va practicar AMPA, exploració física, determinacions analítiques incluint la microalbuminuria, electrocardiograma i una retinografia per avaluar les lesions del fons d'ull.

Pel tercer objectiu es van considerar hipertensos de recent diagnòstic que reunien les següents condicions: anamnesi i exploració física orientades a HTA segons protocol; analítica incluint proteïnuria i/o microalbuminuria; registre ECG i exploració del fons d'ull amb oftalmoscòpia directe.

Resultats. Els resultats del primer estudi, amb 55 malalts hipertensos, mostren que els valors de la PAC de la infermera són molt similars a l'AMPA, amb diferències mitges no significatives de 0.4 mmHg per la PAS i de 0.02 mmHg per la PAD mentre que les diferències entre la PA obtinguda pel metge a la consulta i l'AMPA es més elevada i significativa; 4.66 mmHg per la PAS i 0.70 mmHg per la PAD. El valor predictiu positiu per tenir la HTA controlada de la

PAC metge i la PACI son similars (64.3% vs. 65.7%) mentre que pel valor predictiu negatiu hi ha una gran diferència (90% vs. 74.1%).

Els resultats més rellevants dels dos estudis corresponents al segon objectiu (realitzats amb 95 i 250 pacients respectivament), mostren que el risc de presentar alguna AOD en els hipertensos recent diagnosticats amb hipertensió clínica aïllada (HCA) passa de forma progressiva d'una OR de 2.5 per un punt de tall de <125/80 mmHg a una OR de 4.0 pel punt de tall <135/85 mmHg. El risc relatiu de patir alguna lesió avançada al FU en el moment del diagnòstic, és mínim pels pacients amb HCA definida amb un punt de tall <130/80 mmHg (RR 0.59; IC 90%,0.36-0.96;p=0.06). També mostren que el major risc relatiu de presentar alguna AOD pels malalts diagnosticats de HTA establerta és per un punt de tall d'AMPA >130/85 mmHg (RR 12.04;IC 90%, 1.03-140.28; p=0.09).

Pel tercer objectiu, realitzat en 57 hipertensos, els resultats mostren que 9 pacients (15,8%; p<0.001) segons els criteris de la Organització Mundial de la Salut i 12 (21%; p<0.001) segons els criteris del JNC-7, canvien de grup de risc quan es consideren els resultats de l'exploració del fons d'ull.

Conclusions.

Objectiu 1: amb l'AMPA com a 'patrò-or' de tenir la PA controlada, el valor predictiu negatiu de tenir controlada la pressió arterial amb la mesura de PA obtinguda a la consulta d'infermeria és superior a la obtinguda pel metge i per aquest motiu, és útil per decidir que un hipertens tractat no està ben controlat i permet obviar la condició de 'resistència aïllada a la clínica' o 'efecte de bata blanca'.

Objectiu 2: els estudis presentats mostren que el punt de tall per definir la hipertensió clínica aïllada és inferior a 130 mmHg per la pressió arterial sistòlica, mentre que per la pressió arterial diastòlica està entre 80 i 85 mmHg.

Objectiu 3: L'exploració del fons d'ull a malalts hipertensos als que se'ls hi ha practicat una anàlisi (creatinina, proteïnuria o microalbuminuria) i electrocardiograma, permet una reestratificació del risc cardiovascular al 21% dels hipertensos segons les Taules del Joint National Committee i al 15.8% dels hipertensos segons les Taules de la Organització Mundial de la Salut.

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad muy prevalente, de distribución mundial y con gran impacto sobre la salud de las poblaciones. El diagnóstico de HTA se realiza mediante la medida de la presión arterial (PA) en el entorno clínico, en las consultas de los profesionales sanitarios (presión arterial en la clínica- PAC-). Esto nos da una idea de la importancia de la medida adecuada de la PA. Los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que han mostrado la relación de la PA con la morbimortalidad cardiovascular (CV) y los beneficios obtenidos con la reducción de la PA se han efectuado mediante la medida de la PAC de forma convencional. Sin embargo, hay evidencia de que otros métodos de medida de la PA como la PA en la consulta de enfermería (PACI), la automedida de la PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) tienen un mejor valor pronóstico de la morbimortalidad CV a medio plazo que la PAC obtenida en la consulta del médico. Una vez efectuado el diagnóstico de HTA, es importante estratificar el riesgo CV del paciente. En este proceso, la identificación de las diversas lesiones de órganos diana (LOD) es esencial puesto que la presencia de alguna LOD permite asegurar que el riesgo CV del paciente es elevado o muy elevado.

Objetivos de los artículos presentados a la Tesis: a) evaluar la utilidad de la medida de la PA en la consulta del diplomado/a de enfermería, considerando como 'patrón-oro', la automedida de la presión arterial; b) establecer, a partir de la prevalencia de las LOD en el momento del diagnóstico cual es el punto de corte para el valor normal de la automedida de la presión arterial en el domicilio

del propio paciente; y c) determinar si la exploración del fondo de ojo en los pacientes hipertensos permite una mejor estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes a los que ya se les ha efectuado una analítica (colesterol y fracciones, triglicéridos, creatinina, proteinuria y/o microalbuminuria) y electrocardiograma.

Diseño. Estudios observacionales transversales realizados en el ámbito de la atención primaria.

Pacientes y métodos. Para el primer objetivo se han estudiado hipertensos tratados a los que se determinó la PAC por parte del médico y la enfermera de forma secuencial y contrabalanceada, seguido de una AMPA con el mismo monitor con el que se efectuó la PAC.

Para el segundo objetivo se han estudiado hipertensos de nuevo diagnóstico no tratados a los que se les ha practicado AMPA, exploración física, analítica incluyendo microalbuminuria, electrocardiograma y retinografía para valorar las lesiones del fondo de ojo.

Para el tercer objetivo se han seleccionado hipertensos de reciente diagnóstico que reunían las condiciones siguientes: anamnesis y exploración física orientadas a la hipertensión según protocolo, analítica incluyendo proteinuria y/o microalbuminuria, electrocardiograma y exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa.

Resultados. Los resultados del primer estudio, con 55 pacientes hipertensos, muestran que la PAC medida por la enfermera es muy similar a la PA obtenida por AMPA, con diferencias medias no significativas de 0.4 mmHg para la PAS y de 0.02 mmHg para PAD mientras que las diferencias entre la PA obtenida por

el médico en la consulta y la AMPA es más elevada y significativa; 4.66 mmHg para la PAS y 0.70 mmHg para la PAD. El valor predictivo positivo de la PAC del médico y la enfermera para tener la HTA controlada, son similares (64.3% vs. 65.7%) mientras que existe una diferencia importante para el valor predictivo negativo (90%. vs. 74.1%)

Los resultados más relevantes de los dos artículos que corresponden al segundo objetivo (realizados con 95 y 250 pacientes respectivamente), muestran que el riesgo de presentar alguna LOD en los hipertensos de reciente diagnóstico con hipertensión clínica aislada (HCA) aumenta desde una odd ratio de 2,5 para el punto de corte de AMPA < 125/80 mmHg hasta una odd ratio de 4,0 para el punto de corte <135/85 mmHg. El riesgo relativo de presentar alguna lesión avanzada en el fondo de ojo en el momento del diagnóstico es mínimo en los pacientes con HCA definida con un punto de corte <130/80 mm (RR 0.59; IC 90%,0.36-0.96;p=0.06). También muestran que el mayor riesgo relativo de presentar alguna LOD en los pacientes con HTA establecida es para un punto de corte >130/85 mmHg.

Los resultados del tercer artículo, realizado en 57 hipertensos, muestran que 9 pacientes (15,8%; p<0,001) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y 12 pacientes (21%; p<0,001) según los criterios del JNC-7, cambian de grupo de riesgo cuando se consideran los resultados de la exploración del fondo de ojo.

Conclusiones.

Objetivo 1: considerando la AMPA como 'patrón-oro' de tener la PA controlada, el valor predictivo negativo de la PA medida en la consulta de enfermería es superior a la obtenida por el médico y por esto mismo, es útil

para decidir que un hipertenso tratado no está bien controlado permitiendo obviar la condición de 'resistencia aislada en la consulta' o 'efecto de bata blanca'.

Objetivo 2: los artículos presentados muestran que el punto de corte para definir la hipertensión clínica aislada es inferior a 130 mmHg para la PA sistólica, mientras que para la PA diastólica se sitúa entre 80 y 85 mmHg.

Objetivo 3: la exploración del fondo de ojo en los pacientes hipertensos a los que se ha practicado una analítica (colesterol y fracciones, triglicéridos, creatinina, proteinuria y/o microalbuminuria) y electrocardiograma, permite una reestratificación del riesgo cardiovascular del 21% de los hipertensos según las Tablas del JNC-7 y del 15,8% , según las Tablas de la Organización Mundial de la Salud.

ABSTRACT

Hypertension is a very prevalent worldwide disease with a high impact in population health. Hypertension diagnosis is carry out with a blood pressure measurement (BP) in the clinical sites (clinic BP). Thus the correct BP measurement is a very important question. Epidemiological studies and randomized trials which show the relation within BP and cardiovascular morbidity and benefits obtained with BP reduction, have been carry out with clinical conventional BP measurement.

However BP measurement in the nurse office, home blood pressure measurement (HBPM) and ambulatory blood pressure measurement have a better morbi-mortality prognostic value at medium period, that clinic BP measured in the doctor's office.

Cardiovascular risk stratification should be made after hypertension diagnosis. The target organ damage (TOD) is an essential component in this risk stratification process thus the presence of any TOD permit to affirm that the cardiovascular risk is high or very high.

Goals of published papers.

- a) to evaluate the utility of BP measurement in the nurse office, considering 'gold-standard' a HBPM.
 - b) to determine the normal 'cut-off' of HBPM at the moment of diagnosis based in TOD prevalence in each patient.
 - c) to determine if fundus eye examination permit a better cardiovascular risk stratification in hypertensive patients who were subjected to blood analisys
-

(cholesterol and fractions, tryglicerids, creatinine, proteinuria and/or microalbuminuria) and electrocardiogram.

Design. Observational studies made in primary care setting.

Pacients and methods.

For the first goal, treated hypertensives were included. Clinic BP was measured by the physician and nurse in alternative order. HBPM was practiced with the same monitor of the previous clinic BP measurement.

The second goal included recently diagnosed and never treated hypertensive patients who were subjected to HBPM, physical examen, blood analysis and urine analysis including microalbuminuria, electrocardiogram and retinography for the fundus eye lesions evaluation.

The third goal included recently diagnosed hypertensives who had anamnesis and physical examen, blood and urine analysis with proteinuria and/or microalbuminuria, electrocardiogram and eye fundus examen with direct ophtalmoscopy.

Results.

First paper shows that clinic BP measured in the nurse office is very similar to HBPM-BP figures (mean difference 0.4 mmHg for systolic BP and 0.02 mmHg for dyastolic BP). The differences within clinic BP in the doctor office and the HBPM-BP figures were 4.66 mmHg for systolic BP and 0.70 mmHg for dyastolic BP. The positive predictive value of the clinic BP measured by nurse and physician for 'controlled BP' were similar (64.3% vs. 65.7%) while the negative predictive value show an important difference (90% vs. 74 %)

The main results of two papers (made with 95 and 250 patients) corresponding second goal, show that risk of TOD in recently diagnosed hypertensive patients have increased from an odds ratio of 2.5 for HBPM cut-off <125/80 mmHg to odds ratio of 4.0 for HBPM cut-off <135/85 mmHg. The minimum relative risk of advanced eye fundus lesion in the hypertensives at the moment of diagnosis is for the HBPM cut-off <130/80 mmHg (RR 0.59; IC 90%,0.36-0.96;p=0.06). The maximum relative risk of any TOD is for the HBPM cut-off >130/85 mmHg.

Fourth paper (third goal) show risk group change in 9 patients (15.8%; p<0,001) according to World Health Organization criteria and 12 patients (21%; p<0,001) according to JNC-7 criteria when eye fundus examen results are considered.

Conclusions.

Goal 1: considering HBPM like 'gold standard' for 'controlled BP', the negative predictive value of clinic BP in the nurse office is higher to clinic BP measured by physician. Thus, the clinic BP in the nurse office is useful to know non controlled hypertensive patients. This permit to rule out the 'white coat effect'.

Goal 2: the papers show that normal HBPM cut-off is <130 mmHg for the systolic BP and between 80-85 mmHg for dyastolic BP.

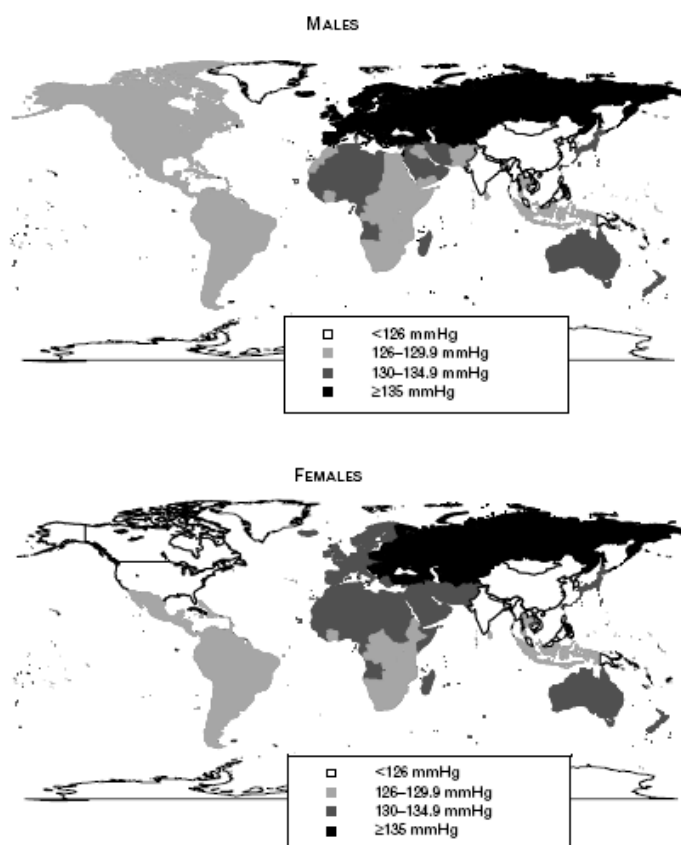
Goal 3: Eye fundus examen in hyertensive patients who were subjected to blood and urine analysis (cholesterol and fractions, tryglicerides, creatinine, proteinuria and/or microalbuminuria) and electrocardiogram, permit a cardiovascular risk stratification in 21% of hipertensives like JNC-7 criteria and in 15,8%, like World Health Organization criteria.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

La hipertensió arterial (HTA) és una malaltia molt prevalent a pràcticament tot el mon. El 45% de la població mundial té xifres de pressió arterial sistòlica (PAS) ≥ 140 mmHg, amb una major prevalença entre les dones (53%) que en els homes (37%)¹. La prevalença de la HTA augmenta amb l'edat des d'un 11% entre els 45 a 59 anys fins al 82% en les persones de més de 70 anys. Europa i Àfrica occidental tenen de forma consistent xifres més elevades de pressió arterial (PA) mentre que Índia i Xina tenen els menors nivells.

Figura 1. Nivells de PA estandarditzada per edat



Nivells de pressió arterial sistòlica estandarditzada per edat a les subregions de la Organització Mundial de la Salut. S'ha utilitzat la estandardització directa de cada subregió, ponderada per l'estandar poblacional de la Organització Mundial de la Salut.

Font: referència 1.

S'observen diferències entre les societats més desenvolupades com la subregió Europa occidental versus les que tenen un menor grau de desenvolupament com les subregions del Pacífic Oest i el Sud-est asiàtic. La **Figura 1** mostra la estimació global de les xifres de PA estandarditzades per edat i gènere a les diferents regions del planeta en la que s'observa una variabilitat geogràfica considerable entre regions. També hi ha diferències entre les poblacions amb un grau de desenvolupament similar però situades a diferents continents, així, Amèrica del Nord amb un grau de desenvolupament similar a Europa occidental presenta una prevalença clarament inferior (28% als Estats Units versus 44% a Europa Occidental)².

És conegut que les diferències de PA entre els membres d'una mateixa ètnia que viuen a àrees diferents son superiors a les diferències entre els diversos grups ètnics que viuen a la mateixa àrea³. De forma resumida les dades anteriors posen de manifest que la HTA depèn principalment dels factors ambientals i en menor grau, dels condicionants genètics.

A Catalunya la prevalença oscil·la entre el 13.9 i 18.1% pel gènere femení i el 13.1 i 16.9 pels homes en funció de la metodologia emprada^{4,5}.

La **Taula 1** mostra les dades estratificades per edats que procedeixen de l'ESCA (Enquesta de Salut de Catalunya) i del registre de l'estació clínica informatitzada de l'Institut Català de la Salut (e-cap) de Girona⁴.

La HTA és responsable de 7.6 milions de morts prematures al mon (13.5% del total global de morts) i de 92 milions d'incapacitat ajustada als anys de vida (DALYs ; 6.0% del total d'incapacitat ajustada global).

Taula 1. Prevalença de HTA a Girona i Catalunya

Edat en anys	≥ 15	≥ 45	≥ 65	General
% HTA				
ESCA	19.7	36.4	48.4	16.9
Girona	15.6	31.1	48.3	13.1

Font: el.laboració pròpia. Referència 4.

Per al càlcul d'aquestes magnituds i les que segueixen s'ha utilitzat el concepte de risc atribuïble poblacional que és equivalent a la càrrega atribuïble poblacional. Consisteix en la reducció del risc mig de patir una malaltia en un interval de temps determinat en el que es redueix l'exposició de la població a un determinat factor de risc i es considera que la resta de factors de risc permaneixen sense canvis⁶. Aproximadament el 54% dels ictus i el 47% de la malaltia isquèmica cardíaca son atribuïbles a la PA, encara que només la meitat son hipertensos, la resta tenen la PA elevada (≥ 115 mmHg). Globalment, el 80% de la càrrega poblacional atribuïble a la PA elevada es dona a països poc desenvolupats o en vies de desenvolupament i més de la

meitat de la càrrega (56%) afecta a població activa entre els 45 i 69 anys d'edat^{7,8}. Es a dir, malgrat que als països desenvolupats la càrrega de morbimortalitat poblacional atribuïble a la PA té un percentatge més elevat en relació a les altres causes, globalment, atès el pes de la població als països no desenvolupats o en vies de desenvolupament, la càrrega mundial de morbimortalitat atribuïble a la PA és més elevada en aquests països. La **Taula 2** mostra les dades de la mortalitat i dels DALYs atribuïbles a la PA elevada.

A Espanya⁹, un total de 44.401 morts de causa cardiovascular són atribuïbles a la PA elevada, que equival al 54% de la mortalitat cardiovascular (CV) en la població de més de 50 anys de les que el 38.9% ho son per malaltia isquèmica cardíaca, el 35.1% per ictus i el 25.8% per altres malalties CV.

Taula 2. Morts i incapacitat-ajustada-als-anys-de-vida atribuïble a la PA elevada a l'any 2001

	Morts	DALYs
Àsia Est i Pacífic	13.6%	6.5%
Europa i Àsia Central	35.0%	19.6%
Amèrica Llatina i Carib	13.0%	5.1%
Mig Est i Nord Àfrica	16.5%	6.1%
Àsia Sud	9.6%	4.3%
Àfrica Subsahariana	4.0%	1.7%
Economies d'ingressos baixos y mitjans	12.9%	5.6%
Economies d'ingressos elevats	17.6%	9.3%
Mon	13.5%	6.0%

Font: El.laboració a partir de referència 6

A totes les dades anteriors cal afegir que es preveu un increment de la prevalença de la HTA en els propers anys¹⁰, degut a la major esperança de vida que ocasionarà un envelliment de la població i també a l'adopció de l'estil de vida occidental per part de les poblacions de països no desenvolupats.

El cost associat a la HTA és elevat. Recentment s'ha calculat que els costos directes a l'any 2006 per cada hipertens controlat¹¹ son de 1.183.55 € i de 1.202.13 € per cada hipertens no controlat. Aquest cost només inclou el cost de les consultes efectuades, les exploracions complementàries realitzades i les derivacions associades però no el cost de les hospitalitzacions per les complicacions associades a la HTA ni la incapacitat laboral. A l'any 1985 (**Taula 3**) el cost de la HTA¹² fou de 668.19 milions d'euros que es reparteixen com segueix; 43.9% a la despesa de l'assistència primària i hospitalària i de farmàcia; 34.24% a la mortalitat i 31.84% a la morbiditat (IT) i incapacitat permanent. En cap cas s' inclou l'enorme impacte personal, familiar i social dels anys de vida perduts o, encara més, de l'incapacitat- ajustada-als-anys-de-vida. Es calcula¹³ que, de manera independent del gènere, els hipertensos majors de 50 anys al comparar-los amb els normotensos, tenen una menor expectativa de vida (els normotensos viuen 5.1 anys més de mitjana i les normotenses 4.9 anys), una menor expectativa de vida lliure de malaltia CV , infart de miocardi (IM) o ictus i per tant, més anys de vida viscuts amb aquestes malalties (els normotensos viuen 7.2 anys més sense malaltia CV respecte als hipertensos i viuen 2.1 anys menys amb alguna malaltia CV) .

Taula 3. Costos directes, indirectes i totals atribuïbles a la HTA a Espanya (Any 1985, en milions d'euros).

	Coste*	% gasto directo	% Total
Asistencia primaria	157,88	53,79%	23,63%
Asistencia hospitalaria	56,22	19,16%	9,41%
Farmacia	79,40	27,05%	11,88%
<i>Subtotal</i>	<i>293,50</i>		<i>43,93%</i>
Mortalidad	228,78		34,24%
<i>Subtotal</i>	<i>522,29</i>		<i>78,16%</i>
Morbilidad (ILT)	5,95		0,89%
Incapacidad	139,96		20,95%
Total	668,19		

Font: ref 12

* Les dades exposades corresponen a l'escenari de cost mitg segons l'anàlisi de sensibilitat realitzat a l'estudi.

Mètodes de mesura de la Pressió Arterial

Importància de la mesura de la PA

El diagnòstic de HTA es realitza amb la mesura de la PA a l'entorn clínic, a les consultes dels professionals sanitaris (pressió arterial a la clínica- PAC-) i aquest fet ens dona idea de l'importància de la adequada mesura d'aquest paràmetre. Els estudis epidemiològics i assaigs clínics que han mostrat la relació de la PA amb la morbimortalitat CV i els beneficis obtinguts amb la reducció de la PA s'han realitzat amb la mesura convencional de la PAC

. La PAC tot i ser un mètode àmpliament acceptat i recomanat per les Guies¹⁴, encara que es realitzi en unes condicions òptimes, (**Taula 4**), presenta algunes limitacions¹⁵: a) diferents errors i biaixos¹⁶ atribuïbles a l'observador, com ara l'efecte d'arrodoniment de les xifres als dígits zero o cinc, mala posició en relació a la columna de mercuri, errors deguts a dèficits visuals o auditius o mala tècnica del propi observador; a la situació ambiental inadequada per excés de soroll o temperatura no òptima; a la mala preparació del pacient o a una posició que augmenta el to muscular del pacient; b) variabilitat pròpia de la PA que pot ocasionar diferències de PA de fins a 15 mmHg de PA diastòlica entre dues mesures efectuades en el mateix pacient en l'interval d'un mes^{17,18}; c) el 'fenomen de bata blanca' que provoca una reacció d'alerta a un percentatge elevat de pacients i així s'obtenen valors més elevats en la mesura efectuada a l'entorn clínic que quan es determina en ambients no sanitaris o quan és el propi pacient qui es mesura la PA al seu domicili o en altres ambients¹⁹.

Per aquest motiu, s'han introduït tècniques de mesura de la PA que son complementàries a la PAC i que permeten caracteritzar millor el comportament de la PA en un pacient determinat i facilitar la presa de decisions per part del professional responsable del pacient. En general, aquestes tècniques de mesura ambulatoria (automesura de la PA -AMPA- i monitorització de la PA -MAPA-) permeten reduir les limitacions de la PAC encara que no d'una forma absoluta.

Com es descriurà a continuació, l'AMPA i la MAPA obtenen múltiples mesures de la PA i per aquest motiu, redueixen en gran part la variabilitat. També permeten eliminar una gran part de la reacció d'alerta del pacient deguda a la

Taula 4. Normes per la mesura de la PA clínica

1. Els pacients han d'estar assentats a una sala tranquil·la varis minuts abans d'iniciar la mesura de la PA
2. Realitzar al menys dues mesures, amb un interval de 1-2 minuts, i mesures addicionals si hi ha grans discordàncies entre les dues primeres.
3. Utilitzar habitualment un braçal estàndar (12-13 cm de llarg per 35 cm d'ample), però disposan de braços més grossos i més petits per a braços gruixuts i prims, respectivament. Pels nens, calen braços més petits.
4. Mantenir el braçal a l'alçada del cor, amb independència de la posició del pacient.
5. Utilitzar les fases I i V (desaparició) dels sorolls de Korotkoff per identificar les pressions sistòlica i diastòlica, respectivament.
6. A la primera visita cal mesurar la pressió arterial als dos braços, per detectar possibles diferències degudes a malaltia vascular perifèrica. En aquest cas, considerar el valor més elevat com el de referència.
7. Efectuar mesures un i cinc minuts després de posar-se drets en els vells, diabètics i altres condicions a les que sigui freqüent o es sospiti hipotensió postural.
8. Mesurar la freqüència cardíaca mitjançant la palpació del pols (al menys durant 30 segons), després de la segona mesura assentat.

Font: ref. 14 y E.Vinyoles,MA Vila, JM Pepió,L Mengual , J Bayó. Validez de los diversos instrumentos de medida de la presión arterial. FMC 2003 ;10 :233-242. Elaboració pròpia.

presència del professional sanitari i al fet de poder obtenir les mesures en un ambient diferent del sanitari. La Directiva 93/42/CEE de la Unió Europea²⁰, de 14 de Juny de 1993, relativa als productes sanitaris, que limita l'ús dels aparells de mercuri a la pràctica clínica, entre els que hi ha els esfigmomanòmetres, ha obligat a introduir de forma generalitzada els monitors de PA electrònics automàtics que permeten obviar molts dels errors i biaixos assenyalats amb anterioritat.

Tanmateix, tot i les limitacions abans esmentades, la mesura de la PAC encara és essencial per al diagnòstic i seguiment dels pacients hipertensos al tractar-se d'una tècnica accessible, fàcil, amb poc cost, acceptable pel pacient i amb evidència del seu valor pronòstic independent^{21,22}, per tan la mesura correcta de la PAC és una activitat de la màxima importància pel diagnòstic i seguiment dels hipertensos.

PAC mesurada pel professional d'infermeria

Segons les Guies més utilitzades com són la de la OMS-SIH (Organització Mundial de la Salut- Societat Internacional de hipertensió)²³, el Setè Informe del Joint National Committee²⁴ i la de la Societat Europea de hipertensió (SEH)¹⁴, la PAC pot ser mesurada per metge o pel professional d'infermeria. La utilitat i el valor afegit de la mesura de la PA per la infermera (PACI) es pot estudiar de tres formes:

- a) Diferències entre la PACI i la PA mesurada a la consulta del metge (PACM).** Aquest abordatge té la limitació de no tenir cap 'patró-or' de referència (AMPA o MAPA) per comparar la bondat de les mesures obtingudes i poder interpretar el sentit de les diferències de forma adequada. A l'any 1971, Richardson et al²⁵ van estudiar 372 homes i van trobar que la PACM era de 140.14 mmHg per la PAS i 85.02 mmHg per la PAD, mentre que la PACI era de 128.55mmHg i 82.16 mmHg respectivament. En un altra estudi, les diferències entre PACM i PACI es van estudiar en 1062 hipertensos no tractats amb els resultats següents²⁶: la diferència de PACI-PACM sistòlica fou de -6 mmHg i de -8 mmHg per la diastòlica. Els autors conclouen que les decisions clíniques respecte als hipertensos no s'haurien de prendre segons la PACM inicial. Tanmateix aquest estudi presenta una greu limitació metodològica atès que els metges van mesurar la PA amb un esfigmomanòmetre de mercuri mentre que les infermeres ho feien amb un monitor validat que, com ja s'ha comentat permeten obviar gran part dels problemes de la PAC. A més, els anteriors estudis no tenen cap patró (AMPA o MAPA) de referència en la línia assenyalada a l'inici de l'apartat.
- b) Correlació de les mesures PACM, PACI amb les mesures ambulatories d'AMPA o MAPA i la seva capacitat per fer el diagnòstic de HTA clínica aïllada (HCA- HTA de 'bata blanca') o de HTA ambulatoria aïllada (HAA-HTA emmascarada o 'de bata blanca inversa-) en comparació amb aquestes tècniques de mesura ambulatoria.** Veerman DP et al.²⁷ avaluen la relació entre la PACM, la
-

PACI i la MAPA de dia en 110 hipertensos remesos a una consulta de HTA, dels que la meitat aproximadament ja estaven tractats amb antihipertensius. Els resultats mostren que la diferència entre les mesures del metge i la infermera respecte a la MAPA de dia és de 12 mmHg i 11 mmHg respectivament per la PAS i de 3 mmHg i 0 mmHg per la PAD. Si és considera significativa una diferència ≥ 10 mmHg entre la PAC diastòlica de cada professional i la PA diastòlica per MAPA de dia ²⁸; la sensibilitat és de 0.32 i l'especificitat de 0.92, amb un valor predictiu positiu (VPP) pel control aïllat a la clínica de 0.53 i un valor predictiu negatiu (VPN) de 0.82. Els autors conclueixen que quan la PACI mostra que no hi ha control aïllat a la clínica, és molt probable que sigui així però que això no és cert per la situació contrària i per tant la PACI no és un substitut adequat de la MAPA de dia pel diagnòstic del control aïllat a la clínica.

Un estudi de 2385 hipertensos²⁹, 919 en tractament antihipertensiu i 1466 sense tractament, va mostrar que les diferències entre la PACI i la MAPA de dia eren de 4.02 mmHg per la PAS i 1.75 mmHg per la PAD en els hipertensos tractats i de 1.68 mmHg i 0.68 mmHg respectivament pels no tractats, tot i que les dades globals de tots els pacients tractats i no tractats va mostrar unes diferències mínimes de 0.52 per la PAS i de 1.11 per la PAD. Amb els valors de normalitat de MAPA de dia més acceptats (veure més endavant), la sensibilitat de la PACI per diagnosticar la HTA mantinguda fou 0.89, l'especificitat 0.45, el VPP 0.88

i el VPN 0.49. Els autors conclouen que la PACI no és un substitut de la MAPA amb els valors de normalitat més exigents acceptats actualment.

El treball publicat al Blood Pressure 2004 pel nostre grup (Coll de Tuero G, Sanmartin Albertos M, Vargas Vila S, Tremols Iglesias S, Saez Zafra M, Barceló Rado A. Does blood pressure change in treated hypertensive patients depending on whether it is measured by a physician or a nurse? Blood Pressure 2004; 13: 164-168) es va fer amb la intenció d'estudiar aquest aspecte amb una metodologia rigorosa; especialment per conèixer la capacitat de d'avaluar la 'resistència clínica aïllada' o 'control aïllat al domicili' i utilitzant com a 'patró-or' l' AMPA que fins el moment no havia estat avaluada en relació a la PA de la infermera als hipertensos en tractament. Els resultats son similars als obtinguts al utilitzar com a 'patró-or' la MAPA en el primer estudi²⁷; es a dir, un valor predictiu negatiu molt elevat que fa a la PACI especialment útil per detectar als pacients amb HTA no controlada. (Veure apartat Objectiu i següents).

- c) **Correlació de les mesures PACM, PACI, MAPA o AMPA amb diferents manifestacions d'alteració del òrgans diana (AOD).** Al 1991, de Block et al³⁰ estudien 31 pacients no tractats amb sospita de HTA. A tots s'els hi efectua una mesura de la PACM, PACI i la PA basal amb un Dinamap® que efectua de forma automàtica 5 mesures en una hora. Els resultats van mostrar una correlació significativa entre la PACI i la hipertròfia del ventricle esquerra (HVE) tant per la PAS com per la
-

PAD, mentre que per la PACM només es va trobar amb la PAD. Totes les tres mesures van presentar una correlació significativa amb la presència de microalbuminúria (MAO).

Un estudi realitzat amb 62 hipertensos³¹, als que suspenen el tractament els tres mesos anteriors, troben les següents correlacions entre la PAS a la consulta del metge i de l'infermera, MAPA i HVE per ecocardiograma; PACM: 0.04 (p= ns); PACI: 0.11 (p<0.05); MAPA de dia: 0.13 (p<0.05) i MAPA de nit: 0.17 (p<0.001). La conclusió dels autors és que la PACI s'ha de considerar un millor predictor de l'aparició de HVE que la PACM.

Martinez MA et al³². al nostre país estudien 122 hipertensos (al menys sense tractament les 4 setmanes prèvies) de forma consecutiva, als que se'ls hi practica mesura de la PACM i PACI de forma reglada: qüestionari epidemiològic; estudi analític segons el protocol habitual; electrocardiograma (ECG); MAPA i ecocardiograma; aquesta darrera exploració només a 58 pacients. Les diferències de la PAS i PAD entre PACM i PACI va ser de 3.9 mmHg i 2.6 mmHg respectivament; entre PACM i MAPA de dia, de 14.3 mmHg i 9.7 mmHg; i, entre PACI i MAPA de dia, de 10.4 mmHg i 7.1 mmHg. Les diferències van ser sistemàticament més elevades en tots els casos, per les hipertenses. La correlació entre les mesures de PA i la massa del ventricle esquerra (gr./m²) van ser: PACM sistòlica 0.11 (ns); PACI sistòlica 0.27 (<0.05); MAPA de dia sistòlica 0.29 (<0.05); PACM diastòlica 0.03 (ns); PACI

diastòlica 0.25 (<0.05) i MAPA de dia diastòlica 0.18 (ns). Els autors conclouen que la PA mesurada per la infermera a la consulta es inferior a la registrada pels metges i es relaciona més estretament amb la MAPA de dia i la massa del ventricle esquerra com a mesura de repercussió orgànica de la HTA. Aconsellen explícitament que les mesures de PA a les consultes han de ser fets pels professionals d'infermeria, al menys pel diagnòstic de la HTA.

La reacció d'alerta al mesurar la PA es caracteritza per un augment transitori de la PA i de la freqüència cardíaca. Aquesta resposta augmenta amb l'edat³³ i la PAC³⁴ i no és exactament el mateix que la diferència entre la PAC i la PA ambulatoria que molts autors han utilitzat com a mesura de l' 'efecte de bata blanca'. Parati et al³⁵ van mostrar amb un registre continuat (batec a batec) de la PA que no hi ha relació entre el pic de PA produït per la mesura a la consulta i la diferència entre PAC i PA ambulatoria. La reacció d'alerta també mostra diferències segons si la mesura l'efectua el metge o la infermera. Mancina et al.³⁶ van mostrar, al estudiar amb monitorització intraarterial continua les variacions de la PA, abans i durant la consulta, que la mesura per la infermera provoca una elevació de la PAS, PAD i freqüència cardíaca un 44%, 50% i 42% inferiors respectivament a la provocada pel metge. Aquesta resposta d'alerta no s' acaba amb el temps i és persistent. El gènere del metge també influeix en la reacció d'alerta del pacient quan se li mesura la PA. De forma independent al gènere del pacient, un estudi³⁷ mostra que quan el metge és de gènere masculí troba la PA més elevada que quan és de gènere femení i atès que la majoria

dels professionals d'infermeria son dones, una part dels resultats de la PACI podrien ser no només atribuïbles al rol professional sinó també al gènere.

A la **Taula 5** es resumeixen les característiques i els principals resultats dels estudis realitzats per avaluar la PACI versus la PACM. A la majoria dels estudis^{26,27,32} la PACI és inferior a la PACM tan per la PA sistòlica (PAS) com per la PA diastòlica (PAD) i en un estudi la diferència és més gran en els hipertensos tractats²⁶, malgrat que altres autors³⁸ no ho confirmen al trobar que en els hipertensos tractats, la reacció d'alerta es redueix per efecte dels fàrmacs. Els estudis realitzats^{27,29} que comparen la PACI amb la MAPA per avaluar la capacitat de diagnosticar la HTA establerta o descartar la HCA mostren un millor comportament de la PACI que la PACM, però que no és suficient per substituir a les mesures ambulatories, tanmateix l'elevat valor predictiu negatiu d'un d'aquests estudis²⁷ permet afirmar que la PACI és molt útil i fiable per fer el diagnòstic de HTA establerta malgrat que no ho és per descartar la HCA o la situació de 'control aïllat a la clínica'. Cal destacar la correlació significativa^{31,32} que la PACI té amb l'afectació als òrgans diana (AOD), especialment amb la HVE. Aquest fet aporta més arguments favorables a que la presa de decisions respecte al pacient hipertens s'haurien de basar en la PACI.

Taula 5. Estudis realitzats amb la PA a la consulta d'infermeria.

Autor	n	Tractats o no	PACM mmHg	PACI mmHg	Mètode mesura a consulta	Gold standard / valor en mmHg	Resultats	Conclusions
Richardson ²⁵	110	NO	140/85	128/82	Sfigmo de Mercuri	NO		Diferències substancials entre la PACM i la PACI
De Block K ³⁰	31	NO	151/99	148/97	Random-zero sfigmo	Dinamap ¹ / 143/94	Correlació PAS i HVE PACM 0.19 PACI 0.30 Dinamap 0.34	La PACI és similar a la PA basal mesurada amb Dinamap
Veerman D ²⁷	110	50% en tractament	151/96	149/94	Random-zero sfigmo	MAPA de dia/ 139/94	S,E,VPP,VPN ² 0.32/0.92/0.57/0.82	PACI millor que PACM però no equival a MAPA de dia. Útil per detectar HTA clínica establerta.
Veerman D ³¹	62	NO	152/100	148/97	Random-zero sfigmo	Dinamap/146/95 MAPA-dia / 141/96	Correlació PAS i HVE PACM 0.04 PACI 0.11 Dinamap 0.13 MAPA dia 0.13	PACI millor que PACM per predir HVE especialment en homes
Martinez MA ³²	122	NO ³	149/94	145/92	Sfigmo de mercuri	MAPA-dia/ 135/85	Correlació PAS i HVE PACM 0.11 PACI 0.27 MAPA dia 0.29	PACI millor que PACM en el diagnòstic de la HTA
Gerc V ²⁹	2385	35% en tractament		143/92	Sfigmo de mercuri	MAPA-dia/ 142/90	S,E,VPP,VPN ⁴ 0.80/0.70/0.85/0.69	PACI útil per excloure als pacients que no necessiten tractament
La Batide ²⁶	1062	66% en tractament	162/97	155/88	PACM sfigmo de mercuri PACI monitor electrònic	NO		PACI superior a PACM; les decisions han de basar-se en la PACI

Font: elaboració pròpia: ¹ Monitor que permet mesurar la PA de forma programada durant un període de temps. No és mòbil, si no fixe. ² Valors referits a la capacitat per detectar HTA clínica aïllada. ³ Sense tractament les 4 setmanes prèvies a l'estudi. ⁴ Valors referits a la capacitat per detectar HTA establerta, per aixó els resultats van en el mateix sentit que els de Veerman DP²⁷.

Automesura de la PA

La mesura de la PA efectuada pel propi pacient al seu domicili (AMPA) té una sèrie d'avantatges com ara: fàcil accessibilitat, comoditat pel pacient, possibilitat de múltiples lectures en un entorn no sanitari i especialment una correlació significativa amb la presència de les AOD i la morbimortalitat CV.

L'anàlisi del valor pronòstic de l'AMPA s'ha realitzat amb tres grans tipus d'estudis;

a) Estudis transversals de correlació entre AMPA i AOD.

Al 1984, Kleinert et al.³⁹ troben en un estudi realitzat en 93 hipertensos no tractats amb HTA lleugera, que la correlació (r) entre l'AMPA el gruix de la paret del ventricle esquerra és significativament superior a la que mostren la PACM i la MAPA de 24h. Per la PAS, les dades son (AMPA,PAC i MAPA): $r= 0.45,0.22$ i 0.26 mentre que per la PAD son: $r= 0.40,0.07$ i 0.24 respectivament.

Abe et al.⁴⁰ al 1987, troben que l'AMPA discrimina millor la presència d'un agregat d'AOD en malalts hipertensos que la PACM. La PACM té bona correlació amb les AOD però els pacients amb la PA segons la PACM elevada i controlada segons l'AMPA, tenen significativament menys AOD.

Al nostre país, Divisón et al.⁴¹, al 2000, mesuren la PA a 64 pacients amb diferents tècniques: PACI, AMPA de tarda a domicili (20 mesures), AMPA de matí a la consulta (20 mesures) i MAPA. A tots els pacients se'ls hi va practicar examen de fons d'ull, MAO i ecocardiograma. No es va trobar correlació entre qualsevol mesura de la PA (PACI, AMPA a consulta o al domicili, MAPA) i la presència de lesions al fons d'ull ni MAO. La PACI i l'AMPA a la consulta tampoc mostren correlació significativa amb l'índex de massa del ventricle esquerra. L'AMPA al domicili i la MAPA de dia i de 24 h. mostren correlació amb l'índex de massa del ventricle esquerra, concretament un coeficient de correlació de Pearson de 0.37 per la AMPA sistòlica, de 0.41 per la MAPA de dia sistòlica i 0.44 per la MAPA de 24h sistòlica.

Mulé et al.⁴², al 2002, estudien 38 pacients amb HTA essencial (26% tractats; rentat previ durant 2 setmanes) als que mesuren la PA amb PAC, AMPA i MAPA. A tots els pacients els hi van practicar un ECG, ecocardiograma, MAO i exploració del fons d'ull. Els resultats mostren que la correlació entre les mesures de la PA i la severitat de l'AOD (obtinguda per un sistema de puntuació de gravetat per cada tècnica d'avaluació d'AOD) és significativa per tots els tipus de mesura però clarament superior per l'AMPA (p Spearman's , 0.60) i MAPA (0.73) respecte la PAC (0.41). Cal destacar que en aquest estudi la AMPA es va obtenir amb 3 lectures al dia durant 2 dies.

El grup MAPA-Madrid, al 2006, en un estudi transversal⁴³ de 225 hipertensos tractats i no controlats segons la PAC als que els hi practiquen (en un subgrup) ecografia de caròtida, MAO i ecocardiograma, troben que la PAS per AMPA i MAPA correlacionen bé i significativament amb la HVE ($r=0.33$ i 0.32) i amb la MAO (0.24 i 0.24 respectivament) mentre que la PAC no mostra cap correlació significativa (0.19 i 0.19). Cal destacar que l'associació de l'AMPA és idèntica a la que es mostra amb la MAPA.

Un altra estudi transversal⁴⁴ realitzat amb 325 hipertensos (70% tractats) als que s'els hi practica ECG, ecocardiograma, gruix íntima-mitja (GIM) i MAO, troba que la millor correlació amb les AOD la té l'AMPA (programa de tres dies) seguit de la MAPA. La PAC no mostra correlació.

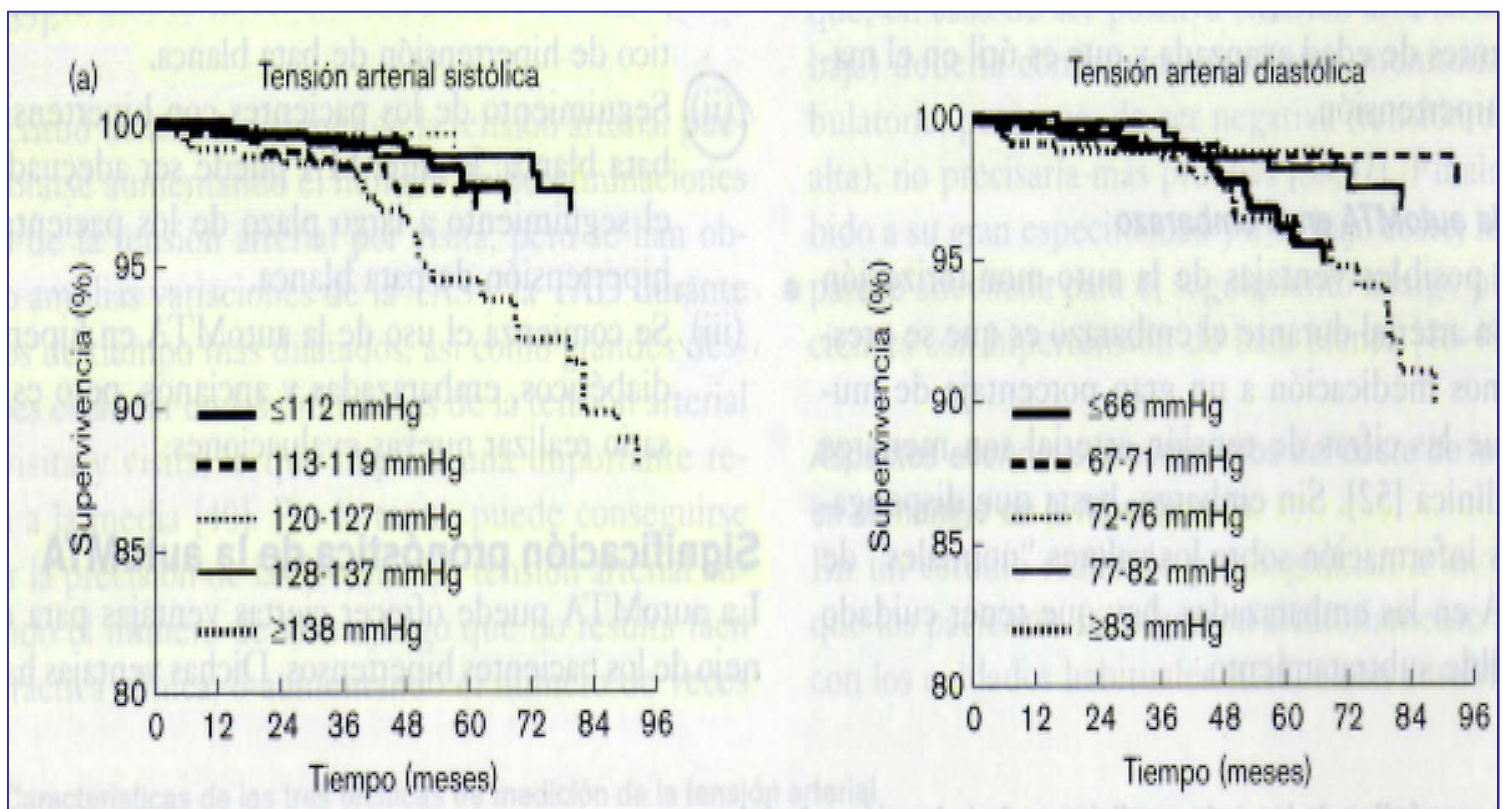
- b) Estudis longitudinals (prospectius) de relació entre l'AMPA i la incidència / evolució de les AOD. Ibahim et al.⁴⁵, al 1977 estudien una cohort de 50 hipertensos tractats durant 9 anys i avaluen la correlació entre els canvis de PA per AMPA i PACM i la regressió de la HVE per ECG (criteris de Sokolow-Lyon). La correlació entre el control de la PA per AMPA i la regressió de la HVE fou millor per l'AMPA (PAS 0.480, PAD 0.312) que per la PAC (PAS 0.369, PAD 0.175).
-

Tsunoda et al⁴⁶., al 2002, segueixen una cohort de 209 hipertensos tractats durant 5 anys. No es troba cap relació entre la PACM i l'índex de massa ventricular esquerra mentre que aquesta es positiva per l'AMPA, de tal manera que els pacients ben controlats (AMPA <135/85 mmHg) no experimenten canvis ecocardiogràfics mentre que els que tenen valors de 135/85 mmHg o superiors, experimenten augment de la massa ventricular.

- c) Estudis longitudinals (prospectius) de relació entre AMPA i morbimortalitat CV i mortalitat total. El grup pioner que mostra el valor predictiu de l'AMPA en mortalitat total i morbimortalitat CV ha estat el constituït a la ciutat japonesa d'Ohasama. El primer estudi⁴⁷, publicat al 1996, inclou un seguiment de 1789 individus de la població general durant 5 anys. A tots ells se'ls hi va practicar AMPA (20 mesures en total, 2 cada matí); al agrupar els valors per quintils, s'observa que l'AMPA discrimina la mortalitat CV segons el quintil del pacient, mentre que això no succeeix amb la PAC. El mateix grup publica resultats similars amb la variable final de mortalitat total⁴⁸ (**Figura 2**) i accidents vasculars cerebrals (AVC) no mortals⁴⁹. És important remarcar que els punts de tall de l'AMPA que discriminen de forma significativa son diferents per la mortalitat total (138/83 mmHg) que per la morbilidad per AVC (133/81 mmHg). Posteriorment es
-

publiquen els resultats de mortalitat total i cardiovascular amb un seguiment de 6.6 anys⁵⁰ que mostren que l'AMPA obtinguda amb múltiples mesures es correlaciona bé amb la mortalitat CV però que, per la mortalitat total amb dues mesures també hi ha bona correlació. Més recentment⁵¹, amb un seguiment de 10.6 anys els resultats mostren que per cada 10/5 mmHg d'augment de la PAS/PAD per AMPA, hi ha un 30/20% respectivament d'augment del risc dels AVC. Aquesta relació és molt similar per tots els tipus d'AVC : hemorràgic, isquèmic i accident isquèmic transitori.

Figura 2. Estudi de Ohasama. Valor pronòstic de l'AMPA en la mortalitat total *.



Font: ref. 48. * Només es mostra la figura que correspon als diferents valors d'AMPA, que són els únics que van discriminar el risc de mortalitat total. La PAC, en aquest estudi no va tenir valor discriminatori

Al 2005, es van publicar les dades que corresponen a l'estudi PAMELA amb un seguiment d'onze anys⁵² a una població de 2051 individus entre 25 a 74 anys d'edat. El principal resultat és que totes les tècniques de mesura efectuades (PAC, AMPA i MAPA de dia, de 24 h. i de nit) tenen un valor predictiu similar sobre la mortalitat CV i la mortalitat total. Les conclusions més importants dels autors son: a) les diferents tècniques de mesura de la PA son complementàries i permeten, si s'utilitzen conjuntament, millorar la predicció del risc CV. Així, la 'bondat de l'ajust' de la PAC és de 46.573, de 15.039 –afegit a l'anterior- per la PAC+AMPA -, de 3.095 per la PAC+MAPA 24 h. , de 0.657 per la PAC+ MAPA-dia, i de 8.593 per la PAC+MAPA-nit; b) cal destacar l'elevat rendiment de l'AMPA malgrat que a l'estudi PAMELA únicament es van efectuar 2 mesures de PA pel propi pacient (una al matí i una al vespre); i c) la PAS de totes les tècniques de mesura obté una millor correlació amb el risc de mortalitat que la PAD. d) els valors obtinguts amb la MAPA-nit son superiors als de la MAPA-24 h i la MAPA-dia. Per la transcendència de les conclusions cal fer una sèrie de consideracions al respecte. Primer, el nombre d'esdeveniments CV és baix atès que només inclou la mortalitat total i CV sense tenir en compte la morbiditat que és més freqüent, especialment la menys greu. Els tractament actuals de la HTA han reduït la mortalitat i han desplaçat la morbiditat clàssica cap a formes de menor gravetat clínica. Segon, els resultats només estan ajustats per edat i gènere però no per altres factors com l'índex de massa corporal (IMC) que s'han relacionat amb

diferències entre la PAC i les mesures ambulatòries com l'AMPA i la MAPA. Tercer, l'estudi s'ha realitzat en població general i no en una població específica de hipertensos i aquest fet pot haver ocasionat que les diferències de la PA segons les diferents tècniques es trobin en uns intervals de poc recorregut. Posteriorment, al 2006, aquest mateix resultat es publiquen⁵³ i detallen de forma gràfica la contribució de cada tècnica de mesura de la PA a la predicció de la mortalitat total i CV (**Figura 3**).

L'estudi SHEAF⁵⁴ (self-measurement in elderly treated hypertensive patients), realitzat amb una cohort de 4939 pacients hipertensos de més de 60 anys tractats i seguits durant 3.2 anys, mostra que, per cada increment de 10 mmHg de la PAS per AMPA, s'associa un increment de risc CV del 17.2%. El model multivariant mostra que els pacients amb PA controlada (normal per AMPA i PAC) tenen un risc d'esdeveniments CV de 1.00; els pacients amb PA no controlada (AMPA i PAC elevades) el tenen de 1.96; aquells amb PA no controlada només al domicili el tenen de 2.06 i els que presenten una PA no controlada només a la consulta el tenen de 1.18 (no diferències respecte als controlats). Els autors afirmen que la PA ha de ser mesurada sistemàticament pel propi pacient a domicili quan reben un tractament.

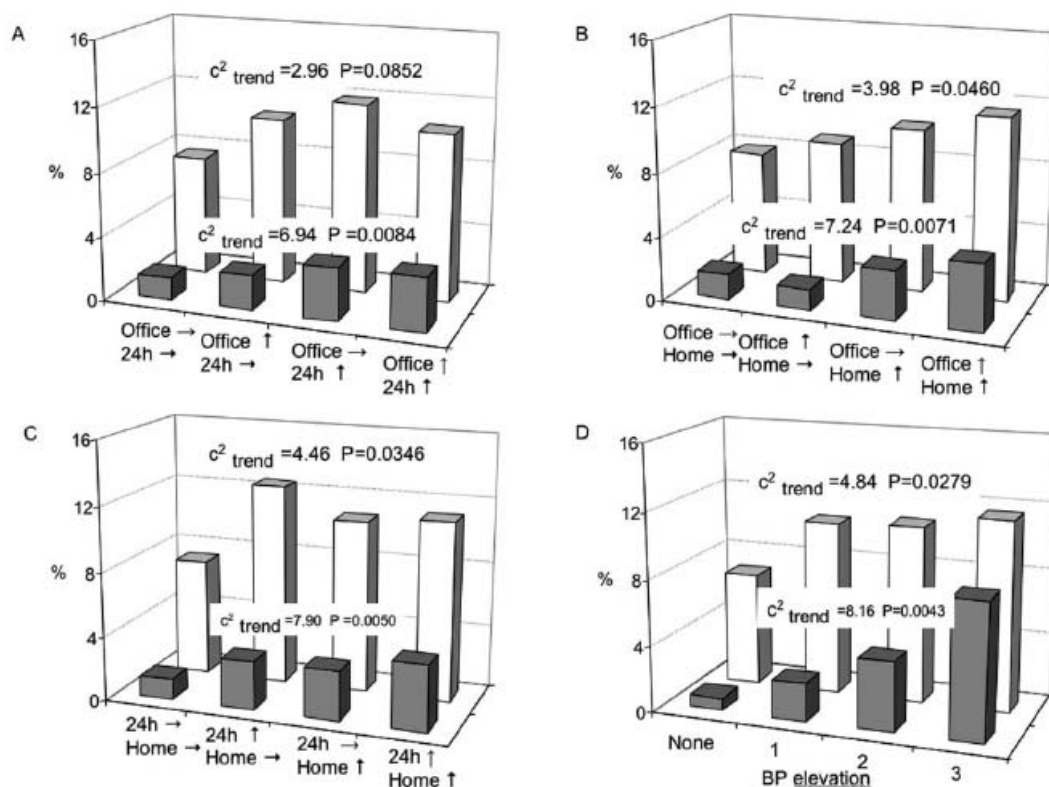
A una cohort Belga⁵⁵ de 391 pacients majors de 60 anys, seguits durant 10.9 anys, l'anàlisi dels 86 esdeveniments CV mostra els

següents *Hazard Ratio* de morbimortalitat CV per cada unitat de desviació estàndard i per tècnica de mesura: 1.13 per la PAC sistòlica (ns), 1.32 per la AMPA sistòlica, 1.33 per la MAPA-dia sistòlica, i 1.42 per la MAPA-nit sistòlica. La MAPA-nit va mostrar un valor predictiu independent.

Contràriament, els resultats de l'estudi Didima⁵⁶, amb una cohort de 662 pacients seguits durant 8.2 anys, no mostren diferències en la capacitat de predicció de morbimortalitat CV entre la PAC i l'AMPA (3 dies); per cada mmHg d'augment de PAS/PAD el *Hazard Ratio* és de 1.034/1.037 per l'AMPA; i, 1.035/1.021 per la PAC. Quan s'afegeix l'AMPA al model, no millora la capacitat de predicció. Tanmateix, aquest estudi presenta dues limitacions; primer, l'escàs nombre de pacients inclosos; i, segon, la PAC va ésser mesurada pel metge de família habitual de la població que previsiblement va provocar una reacció d'alerta inferior a la d'altres estudis en els que la mesura l'efectua un professional no conegut pel pacient. Aquest fet podria haver limitat el rendiment de l'AMPA.

La **Taula 6** mostra els principals estudis transversals i la **Taula 7** els prospectius realitzats amb AMPA

Figura 3. Valor predictiu afegit de les diferents tècniques de mesura a l'estudi PAMELA.



Incidència en percentatge de mort CV (en negre) i mort per totes les causes (en blanc) en un seguiment mig de 148 mesos en subjectes amb varies combinacions de normalitat (→) o elevació (↑) de la PA a la consulta, al propi domicili i de MAPA-24 hores. Els resultats estan ajustats per edat i gènere. Els nombres és refereixen a un χ^2 per la tendència i el p valor.

Font: ref.53.

Taula 6. Estudis transversals realitzats amb AMPA

Estudi	Població	N	Ttment	AMPA dies	AM	PM	Variables finals	Resultats	Conclusions
Kleinert ³⁹	Hipertens.	93	48%	21	1	1	Gruix paret VE	AMPA r=0.45 PAC r=0.22 MAPA-24 r=0.26	AMPA millor que PAC i que MAPA
Abe ⁴⁰	Hipertens.	100						AMPA r=0.42/0.33 PAC r=0.42/0.34	AMPA igual a PAC
División ⁴¹	Hipertens.	64	NO	1	20 ¹	20 ²	ECO,MAO,FU	AMPA r= 0.37 MAPA-dia r=0.41 MAPA-24h.r=0.44	AMPA similar a MAPA i millor que PAC
Mulé ⁴²	Hipertens.	38	26%	2	2 ³	1	ECO,MAO,FU	PAC sp 0.02 AMPA sp 0.60 MAPA24h sp 0.73	AMPA millor que PAC i útil pel seguiment.
Martinez MA ⁴³	Hipertens	44	SI	3	6 ⁴	3	ECO,,MAO,GIM	r= rECO/rMAO AMPAr=0.33/0.24 MAPA r=0.32/0.24	AMPA millor que PAC . Alternativa a MAPA
Gaborieau ⁴⁴	Hipertens.	325	70%	3	3	3	ECO,ECG,MAO, GIM		AMPA igual a MAPA per correlació AOD

Font: elaboració pròpia. ¹ AMPA a la consulta ² AMPA al domicili ³ En realitat, 3 determinacions al dia
ECO: Ecocardiograma; **FU:** Fons d'ull; **r:** correlació de Pearson; **sp:** coeficient d'Spearman;

Taula 7. Estudis prospectius realitzats amb AMPA: AOD, morbimortalitat CV i mortalitat total

Estudi	Població	N	Ttment	Seguiment	AMPA dies	AM	PM	Variables finals	Resultats	Conclusions
Ibrahim ⁴⁵	Hipertens	50	SI	9 a.	7	1	1	HVE x ECG	AMPA r 0.480/0.312 PAC r 0.369/0.175	AMPA útil pel seguiment dels hipertensos tractats
Tsumada ⁴⁶	Hipertens	209	SI	5 a.	7	1	1	ECG, ECO, MAO	HVE: ECO i ECG r 0.27/0.29 PAC r 0.369/0.175 MAO i Alb PAC r 0.09/0.09 AMPA r 0.25/0.07	AMPA millor que PAC per la HVE
Imai Y ⁴⁷	General	1789	NO	5 a.	10	2	2	Mortalitat CV	AMPA millor predictor que PAC per mortalitat total, CV i per AVC total, mortal o no mortal. AMPA millor predictor de AVC de tots els tipus: isquèmic, hemorràgic i AIT.	
Tsuji ⁴⁸	General	1789	NO	5 a.	10	2	2	Mortalitat total		
Sakuma ⁴⁹	General	1789	NO	5 a.	10	2	2	AVC no mortal		
Ohkubo ⁵⁰	General	1789	NO	6.6 a.	10	2	2	Mortalitat CV i total		
Ohkubo ⁵¹	General	1789	NO	10.6 a.	10	2	2	AVC total		
PAMELA ⁵²	General	2051	NO	11 a.	1	1	1	Mortalitat CV i total	PAC, AMPA i MAPA son importants predictors de mortalitat CV però la PAC + AMPA son superiors, seguit de PAC + MAPA-nit	
SHEAF ⁵⁴	Hipertens tractats	4939	SI	3.2 a.	4	3	3	Mortalitat total i morbimortalitat CV	AMPA té un valor pronòstic superior a la PAC en hipertensos tractats.	
Belga ⁵⁵	General >60 a.	391	%	10.9 a.	1*	3	0	Morbimortalitat CV	AMPA similar a MAPA-dia i superiors a PAC. MAPA-nit superior a totes les altres mesures.	
Didima ⁵⁶	General	662	%	8.2 a.	3	2	2	Morbimortalitat CV	AMPA no superior a PAC en la predicció de morbimortalitat CV	

Font: elaboració pròpia . **AM:** abans del mitgdia; **PM;** després del mitgdia; **r:** coeficient de correl.lació de Pearson; **Alb:** Albuminuria > 300 mg/24 h.; **AIT:** accident isquèmic transitori.

* La mesura domiciliaria va ser efectuada per professionals sanitaris i no pel propi pacient

Monitorització ambulatoria de la PA.

La mesura de la PA efectuada amb un monitor de la PA durant 24 h. (MAPA) té una sèrie d'avantatges com ara: possibilitat de múltiples lectures en un entorn no sanitari i en les situacions habituals del pacient, l'obtenció de mesures de la PA durant el període de son i per tant, la possibilitat de conèixer el patró nocturn de la PA i, especialment una correlació significativa amb la presència de les AOD i la morbimortalitat CV. Tanmateix és una tècnica poc accessible, no còmoda i molesta pel pacient. En aquests moments, és el 'patró-or' de les mesures ambulatories de la PA. L'anàlisi del valor pronòstic de la MAPA s'ha realitzat amb tres grans tipus d'estudis;

- a) Estudis transversal de correlació entre MAPA i AOD. Hi ha quatre estudis amb aquest disseny . El primer va ser de Sokolow et al.⁵⁷, al 1966, amb un monitor portàtil validat que efectuava només mesures diürnes i per tant, els resultats es refereixen a MAPA-dia. Els resultats dels 124 hipertensos mostren una correlació millor per MAPA amb l'índex de severitat global (HVE per ECG o Radiografia de tòrax i retinopatia) que la PAC; coeficient de correlació-, PAS/PAD de 0.475/0.508 per la PAC i 0.625/0.649 per la MAPA-dia.
-

Verdecchia et al.⁵⁸, al 1990 van estudiar 137 hipertensos no tractats als que va practicar ecocardiograma i MAPA. Els coeficients de correlació (r) obtinguts entre índex de massa ventricular esquerra i mesura de la PA foren (PAS/PAD) ; MAPA-nit, $r= 0.51/0.35$; MAPA-dia, $r= 0.38/0.20$; i, PAC, $r= 0.33/0.27$. Els autors conclouen que la MAPA-nit té millor correlació amb la massa del ventricle esquerra que MAPA-dia i que la PAC.

Al 1996, Redon et al.⁵⁹, al estudiar 150 hipertensos no tractats als que se'ls hi practica ecocardiograma i determinació de l'excreció d'albúmina a orina, troba que la MAPA correlaciona significativament amb l'índex de massa ventricular esquerra mentre que la PAC, no mostra relació. Per l'excreció d'albúmina a orina, ambdues tècniques de mesura-PAC i MAPA, mostren correlació significativa. Finalment, Fagard et al.⁶⁰, al 1997, practiquen un ecocardiograma a 74 hipertensos als que se'ls hi mesura l'índex de massa ventricular esquerra i el gruix de la paret. A tots els pacients es mesura la PA a la clínica (10 lectures en 2 dies, 5 amb monitor semiautomàtic i 5 de forma convencional) i amb MAPA. La correlació (coeficient de correlació-r-) del gruix de paret amb la PA (PAS o PAD, la millor) fou; PAC, $r=0.58$ i MAPA, $r=0.61$. L'estudi mostra que la PAC efectuada de forma acurada, correlaciona bé amb el gruix de la paret del ventricle esquerra. La MAPA afegeix un 7% de capacitat explicativa

del gruix de paret a la PAC efectuada de forma molt protocolitzada.

La **Taula 8** mostra una comparació dels estudis i dels resultats.

- b)** Estudis prospectius (longitudinals) de correlació entre la MAPA i l'aparició/evolució de les AOD. Els dos estudis que s'han fet han estat útils per mostrar el valor predictiu de la MAPA envers la regressió/progressió de la massa del ventricle esquerra (VE). Fagard et al.⁶¹, segueixen durant 6 mesos a 54 hipertensos tractats i mesuren la regressió de la massa del VE amb ecocardiograma. Els resultats mostren que la MAPA-24 h. (també la MAPA-dia i la MAPA-nit) correlaciona millor que la PAC amb la regressió de la massa del VE ($r = 0.61$ vs. 0.58) i afegeix un 7.4% de valor explicatiu a la regressió de la massa del VE. L'elevat rendiment de la PAC en aquest estudi és atribuïble a una molt bona protocolització de la mesura i a l'elevat nombre de les mateixes (10 en dos dies). Al 1997, Mancía et al.⁶², segueixen 206 hipertensos amb HVE, tractats, durant 12 mesos als qui se'ls hi mesura la massa del VE per ecocardiograma. Els resultats no mostren cap relació entre PAC i regressió de massa VE mentre que per la MAPA hi ha una correlació significativa de 0.42/0.38 per la PAS/PAD respectivament.

- c)** Estudis prospectius (longitudinals) de correlació entre la MAPA i la morbimortalitat CV i mortalitat total. El primer estudi, realitzat en
-

població general que va mostrar el valor pronòstic de morbimortalitat CV i mortalitat total fou el d'Ohasama⁴⁷ que va trobar que la MAPA i l'AMPA tenien un poder predictiu similar i superior al de la PAC. Més d'una dècada abans, Perloff et al.⁶³, van seguir durant 5 anys una cohort de 1076 hipertensos als que se'ls hi va practicar una MAPA. Es va dividir als pacients en tres grups en funció de les mesures inicials de PAC i MAPA; aquells amb PAS ambulatoria superior en 10 mmHg o més a la calculada per regressió a partir de la PAC i amb PAD ambulatoria superior en 6 mmHg, tenien significativament major mortalitat total i morbimortalitat CV que els que tenien una PAS/PAD ambulatoria 10 mmHg/ 6 mmHg o més inferior a la calculada per regressió. El grup amb diferències de PA ambulatoria observada i prevista entre zero i nou mmHg per la PAS i zero i cinc per la PAD, van tenir una morbimortalitat CV i mortalitat total intermèdia. Posteriorment, els mateixos autors⁶⁴ publiquen els resultats del seguiment de la cohort a 10 anys. Els resultats son similars als anterior però, en aquest cas estratifiquen el risc d'esdeveniments CV per una PAC sistòlica constant de 180 mmHg, en tres grups segons la PAS per MAPA. Els pacients amb més risc foren aquells amb MAPA-sistòlica ≥ 180 mmHg i els de menys risc aquells amb MAPA-sistòlica ≥ 140 -159 mmHg i amb un risc intermig es situen els pacients amb MAPA-sistòlica de 160 a 179 mmHg.

Taula 8. Estudis transversal que mostren la correlació entre MAPA i AOD

Estudi	Població	N	Ttment	Variables finals	Resultats	Conclusions
Sokolow ⁵⁷	Hipertens.	124	SI	HVE x ECG i Rx tòrax, FU	r de severitat global PAS/PAD PAC 0.475/0.508 MAPA-dia 0.625/0.649	MAPA-dia correlaciona millor amb les AOD globals que la PAC
Verdecchia ⁵⁸	Hipertens.	137	NO	Ecocardiograma	MAPA-nit 0.51/0.35 MAPA-dia 0.38/0.20 PAC 0.33/0.27	MAPA-nit millor correlació que MAPA-dia i PAC
Redón ⁵⁹	Hipertens.	150	NO	Ecocardiograma Albúmina i MAO	MAPA correlaciona significativament amb índex massa VE MAPA i PAC corelacionan amb Alb/MAO	
Fagard ⁶⁰	Hipertens.	74		Ecocardiograma	r per gruix paret VE PAC * 0.58 MAPA 0.61	PAC (10 mesures) correlaciona bé amb índex de massa VE i gruix de paret VE. MAPA aporta un 4-7% més de poder explicatiu en relació a la PAC

Font: elaboració pròpia. **VE:** ventricle esquerra; **r:** coeficient de correl·lació de Pearson; **HVE:** Hipertròfia del ventricle esquerra; **FU:** exploració del fons d'ull. * Es van practicar 10 mesures en dos dies, 5 amb tècnica convencional i 5 amb monitor semiautomàtic.

Redón et al.⁶⁵, al 1998, segueixen una cohort de 86 pacients amb HTA refractària durant 4 anys. Els pacients amb MAPA-dia-dia diastòlica en el tercil inferior (<88mmHg) tenen menys incidència (2.2 per 100 pacients-

any) de nous esdeveniments CV que aquells al tercil mig (88 a 97 mmHg) amb una incidència de 9.5 per 100 pacients-any. Els pacients del tercil superior (>97 mmHg) tenien la incidència més elevada d'esdeveniments CV, 13.6 per 100 pacients-any. L'estudi mostra que la MAPA té valor predictiu en el seguiment dels pacients amb hipertensió refractària.

Verdecchia et al.⁶⁶, amb una cohort de 1187 hipertensos i 205 normotensos seguits durant 7.5 anys mostren que les variables finals de morbimortalitat CV correlacionan bé amb la MAPA de manera independent de la PAC i altres variables com les AOD.

Staessen et al.⁶⁷, al 1999, realitzen un assaig clínic (Syst-Eur) amb 808 hipertensos majors de 60 anys no tractats durant 4.4 anys. En el grup placebo un augment de 10 mmHg de MAPA-24 hores sistòlica es va associar a un *Hazard Ratio* de 1.23 per la mortalitat total i de 1.34 per la mortalitat CV. La MAPA-nit va tenir millor valor predictiu que la MAPA-dia.

L'estudi OvA⁶⁸ (Office vs. Ambulatory) va seguir 1963 hipertensos tractats durant 5 anys. El risc relatiu d'esdeveniments CV associat a un increment de la PAS d'una desviació standard (ajustat per múltiples variables incluint la PAC) va ser de 1.34 per MAPA-24 hores; de 1.30 per MAPA-dia; i, de 1.27 per la MAPA-nit. El relatiu menor valor pronòstic de la MAPA-nit, pot ser degut a que a l'estudi es van excloure

les mesures obtingudes entre 6 am. i 8 am. que reflecteixen l'increment matutí de PA que s'ha associat a un risc CV augmentat.

Al 2005, es van publicar tres estudis de cohorts amb resultats similars. Dolan⁶⁹, amb una cohort de 5292 hipertensos sense tractament inicial, seguits durant 8.4 anys, mostra que la MAPA és millor predictor de la mortalitat CV que la PAC i que la MAPA-nit és la mesura amb millor capacitat predictiva. Per cada 10 mmHg de PAS d'augment, les OR respecte a la PAC foren de 1.12 (1.06-1.18) per la MAPA sistòlica de dia i de 1.21 (1.15-1.27) per la MAPA sistòlica de nit.

Hansen⁷⁰, amb una cohort de 1700 subjectes de la població general als que segueix durant 9.5 anys mostra que la PAC no té valor pronòstic una vegada ajustats els resultats per altres variables mentre que la MAPA prediu bé la mortalitat CV i la mortalitat total. Per cada 10 mmHg d'increment de la PAS –MAPA-24 hores, l' OR de la mortalitat CV és de 1.51 (1.28-1.77) i de 1.18 (1.06-1.31) per la mortalitat total. En darrer lloc, Saito et al.⁷¹, amb la cohort de l'estudi Ohasama de 1332 subjectes de població general als qui segueix durant 10.8 anys, troba que la MAPA té un bon valor pronòstic de la mortalitat CV però que la MAPA-nit és la mesura que té el millor valor pronòstic. De fet, quan ajusta per totes les variables, de totes les mesures, només la PAS de la MAPA té valor pronòstic significatiu i independent mentre que la PAD només el té per la

MAPA-nit. En aquest estudi no es va observar correlació entre PAC o MAPA i mortalitat total.

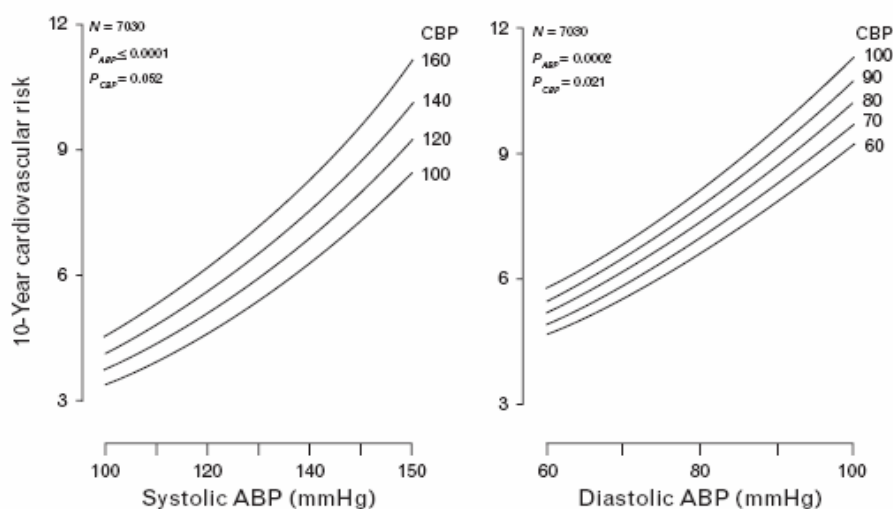
El darrer estudi publicat ha estat de Salles et al⁷², que segueixen una cohort de 556 hipertensos resistents al tractament antihipertensiu durant 4.8 anys. Els resultats mostren que tan la MAPA-dia com MAPA-nit son bons predictors de morbimortalitat CV en aquest grup d'hipertensos tot i que la MAPA-nit és superior a la MAPA-dia (OR per cada DE d'increment de la PAS; MAPA-dia 1.26(1.04-1.53) i MAPA-nit 1.38 (1.13-1.68). No troba que la PAC tingui valor pronòstic sobre la morbimortalitat CV així com ni la PAC ni la MAPA la tenen sobre la mortalitat total.

La **Taula 9** mostra els estudis longitudinals realitzats amb la MAPA amb variables finals de AOD o de diferents combinacions de morbimortalitat CV i total. Es pot observar que hi ha més nombre d'estudis realitzats amb la MAPA que amb l'AMPA tot i que els resultats amb ambdues tècniques van en el mateix sentit de mostrar un millor valor pronòstic per la mortalitat total i la morbimortalitat CV amb aquestes tècniques de mesura de la PA ambulatoria.

Recentment, dues metanàlisi analitzen totes les dades dels estudis anteriors i mostren que la MAPA té millor poder predictiu dels esdeveniments CV que la PAC però no de la mortalitat no CV o la total ⁷³; de fet per qualsevol valor de PAC, la MAPA aporta un valor pronòstic adicional tal com mostra la **Figura 4**.

Els resultats ajustats pel valor de la PAC mostren que per cada increment de 10 mmHg de la MAPA-24 hores sistòlica, el HR és 1.21 (1.10-1.33) tal com mostra la **Figura 5**⁷⁴. En relació a quina mesura de la MAPA té un millor valor predictiu, la MAPA-dia i la MAPA-nit tenen una capacitat similar per predir les variables CV combinades, els AVC o els esdeveniments cardíacs. Tanmateix la MAPA-nit sembla ser millor predictor de la mortalitat CV i total⁷⁴.

Figura 4. Risc CV absolut a 10 a. de la PA segons MAPA-dia i PAC.



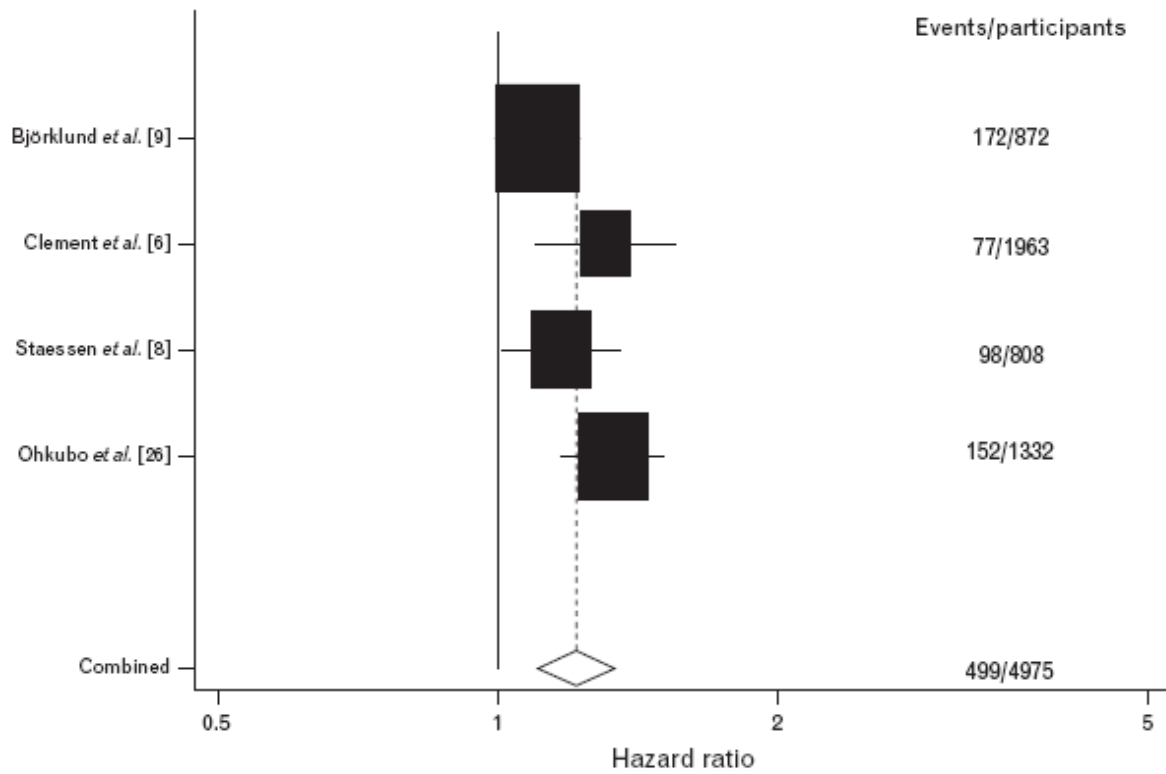
Font: modificat de ref. 74 . Valors ajustats per cohort, sexe, index de massa corporal, colesterol sèric, tabac, alcohol, antecedents de malaltia CV, diabetis, i tractament antihipertensiu. CBP: PAC; ABP: MAPA

Taula 9. Estudis prospectius realitzats amb MAPA: AOD , morbimortalitat CV i mortalitat total.

Estudi	Població	N	Ttment	Seguiment	Variables finals	Resultats
Fagard ⁶¹	Hipertensos	54	SI	6 mesos	Ecocardi: HVE+e Gruix paret	PAC r= 0.39/0.20 MAPA r=0.45/0.43
Mancia ⁶²	Hipertensos amb HVE	206	SI	12 mesos	Ecocardi: Regressió HVE	PAC ns MAPA-24h r= 0.42/0.38
Imai ⁴⁷	General	1789	NO	5 a.	Mortalitat CV i mortalitat total	MAPA i AMPA tenen bona capacitat de predicció de la mortalitat total i CV
Perloff ⁶³	Hipertensos	1076	SI	5 a.	Mortalitat CV i total	MAPA prediu el risc CV millor que PAC
Perloff ⁶⁴	Hipertensos	1076	SI	10 a.	Mortalitat CV	Per una mateixa PAS de la PAC, la MAPA permet estratificar millor el risc CV
Redón ⁶⁵	Hipertensos refractaris	86	SI	4 a.	Morbimortalitat CV	MAPA té un valor predictiu addicional a la PAC en la HTA refractària
Verdecchia ⁶⁶	Hipertensos Normotensos	1187 205	SI	7.5 a.	Morbimortalitat CV	MAPA estratifica el risc CV de forma independent de la PAC i d'altres variables com HVE
Staessen ⁶⁷	Hipertensos > 60 a.	808	NO	4.4 a.	Morbimortalitat CV Mortalitat total	MAPA correlaciona bé amb morbimortalitat CV. MAPA nit estratifica millor Que MAPA-dia
Clement ⁶⁸	Hipertensos	1963	SI	5 a.	Morbimortalitat CV	MAPA-24 h prediu els esdeveniments CV fins i tot ajustant per PAC
Dolan ⁶⁹	Hipertensos	5292	NO	8.4 a.	Mortalitat CV Mortalitat total	MAPA és millor predictor de mortalitat CV que la PAC. MAPA-nit és la mesura més potent
Hansen ⁷⁰	General	1700	NO	9.5 a.	Mortalitat CV Mortalitat total	MAPA prediu mortalitat CV i total. PAC no valor predictiu
Saito ⁷¹	General	1332	NO	10.8 a.	Mortalitat CV	MAPA prediu mortalitat CV. MAPA-nit té superior valor pronòstic
Sega (PAMELA) ⁵²	General	2051	NO	11 a.	Mortalitat CV Mortalitat total	PAC,AMPA i MAPA son importants per la mortalitat CV però la PAC+AMPA superiors seguits de PAC + MAPA-nit
Salles ⁷²	Hipertensos resistents	556	SI	4.8 a.	Morbimortalitat CV Mortalitat total	MAPA nit superior a MAPA –dia PAC no valor predictiu

Font: elaboració pròpia. AOD: afectació d'òrgan diana; HVE: hipertròfia del ventricle esquerra; r: coeficient de correlació; CV: cardiovascular; AMPA: automesura de la pressió arterial; MAPA: monitorització de la pressió arterial; PAC: pressió arterial a la consulta

Figura 5. Relació entre PAS de la MAPA-dia i esdeveniments CV per cada 10 mmHg d'increment de la PAS.



Font: ref. 74

Diagnòstic i classificació de la HTA

El diagnòstic de HTA s'efectua quan la mitjana de, al menys dues mesures de PAC (separades per més d'un minut), efectuades en tres ocasions diferents, és igual o superior a 140/90 mmHg¹⁴.

La HTA es classifica;

a) Segons els valors de la PA (en mmHg):

Categoría	Sistòlica		Diastòlica
Òptima	<120	i	<80
Normal	120-129	i/o	80-84
En el límit de la normalitat	130-139	i/o	85-89
HTA de grau 1	140-159	i/o	90-99
HTA de grau 2	160-179	i/o	100-109
HTA de grau 3	≥180	i/o	≥110
HTA sistòlica aïllada	≥140	i	<90

Font: modificat de ref. 14

El grau de HTA es classifica sempre pel component de màxim valor, ja sigui el sistòlic o el diastòlic. La HTA sistòlica aïllada es gradua d'acord amb els valors de PA sistòlica en els intervals assenyalats, sempre que els valors de PAD siguin <90 mmHg. Els graus 1,2 i 3 corresponen als antics noms de HTA

lleugera, moderada i greu. Actualment la tendència és a no utilitzar-los per evitar confusions amb la quantificació del risc CV total.

b) Segons el comportament de la PA en funció del mètode emprat (PAC, AMPA o MAPA) a un mateix pacient^{75,76}

b.1) No tractat

	PAC	PA ambulatoria (AMPA o MAPA-dia)
Normotens	<140/90	<135/85
HTA establerta ^a	≥140/90	≥135/85
HTA clínica aïllada ^b	≥140/90	<135/85
HTA ambulatoria aïllada ^c	<140/90	≥135/85

^a coneguda també com a HTA sostinguda

^b coneguda també com a HTA 'de bata blanca'

^c coneguda també com a HTA emmascarada o 'de bata blanca inversa'.

b.2) En tractament

	PAC	PA ambulatoria ^a
HTA controlada	<140/90	<135/85
HTA no controlada	≥140/90	≥135/85
HTA amb resistència clínica aïllada	≥140/90	<135/85
HTA amb resistència ambulatoria aïllada	<140/90	≥135/85

^a Obtinguda per AMPA o MAPA-dia. **Font:** modificat de ref. 75 i 76.

HTA clínica aïllada

Prevalença

La prevalença de la HCA és variable segons la població estudiada, el mètode de mesura ambulatori utilitzat i el punt de tall que es considera normal. A la població general adulta està al voltant del 15% i pot arribar al 30% en els majors de 70 anys⁷⁷. Entre els hipertensos, la prevalença oscil·la entre el 10% i el 53%^{78,79,129}. Un recent estudi al nostre país de Vinyoles et al⁸⁰, troba una prevalença en 6176 hipertensos no tractats entre el 15% i el 29% en funció dels criteris de MAPA emprats. La majoria d'estudis s'ha realitzat amb MAPA, utilitzant els valors diürns però hi ha tres estudis que han emprat l'AMPA amb unes prevalences entre el 23% i el 30%. Un dels primers estudis identifica que l'edat jove, el gènere femení, el baix pes i el diagnòstic recent s'associen a una major probabilitat de presentar HCA¹⁹. Tanmateix, altres estudis posteriors coincideixen en que la HCA és més freqüent a les dones però es diferencien en l'associació a edats més avançades³² i l'IMC⁸¹ més elevat. També s'han associat a HCA altres variables com el tabac, el tractament antihipertensiu⁸⁰, HTA grau 1⁸², menor afectació d'òrgans diana⁸³, xifres de PA ambulatories mitges i càrrega nocturna menors⁸³, baix nivell educatiu³² i variabilitat de la PAC i de la MAPA-dia⁸⁴.

La prevalença de HCA segons l'ús d'AMPA o MAPA és molt similar⁸⁰. Pel diagnòstic de la HCA, l'AMPA està menys influïda per les variables com ara el gènere, l'edat, l'IMC, consum de tabac i el tractament antihipertensiu⁸⁰ que la MAPA.

Risc CV dels pacients amb HTA clínica aïllada

Les implicacions clíniques i econòmiques del diagnòstic de certesa de la HCA son moltes i importants. Si s'accepta que el risc CV dels pacients amb HCA és idèntic al dels normotensos, la detecció de la HCA permet identificar un subgrup de pacients amb PAC elevada però que degut al menor risc CV no precisa el mateix nivell d'intervenció. Tanmateix la qüestió de si la HCA és una situació benigna que no s'ha de tractar no té encara una resposta definitiva en el moment actual i constitueix una de les àrees de recerca més activa en HTA.

El risc CV associat a la HCA s'ha avaluat de dues formes; primer, relacionat amb les AOD mitjançant estudis transversals i; segon, amb estudis prospectius que mesuren l'aparició d'esdeveniments CV. Una altra forma podria ser l'avaluació de l'incidència i progressió o regressió de les AOD en els pacients amb HCA en el context d'un estudi longitudinal. *Aquesta forma, en la que les variables avaluades son intermèdies, no ha estat publicada fins el moment actual, tot i que hi ha algun estudi en curs, l'estudi VAMPAHICA, que es presenta a aquesta tesi, a l'apartat de resultats (Coll de Tuero G, Boreu QF, Rodríguez-Poncelas A, Creus R, Sanmartín M, Salleras N, Saez M, Barceló MA; VAMPAHICA Study Group. Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension. Blood Press. 2006;15:227-363).*

Estudis transversals sobre HCA, risc CV i AOD

Al 1990, Julius et al⁸⁵, estudien 737 subjectes de la població general. Els que van presentar HCA definida per MAPA, tenien un perfil de risc similar als que

tenien HTA mantenida i superior als normotensos, amb més risc d'esdevenir hipertensos (xifres passades de PA i antecedents familiars de HTA), més risc d'aterosclerosi (HDL més baixes, TGC i insulina més elevades) i paràmetres hemodinàmics (més resistència perifèriques). La conclusió va ser que la HCA no és una categoria útil per establir el risc CV dels pacients. Posteriorment, al 1993, Gosse et al⁸⁶, troben en 204 hipertensos (no tractats o sense tractament antihipertensiu els 7 dies previs) que la HVE per ecocardiograma és relacionada amb la MAPA-24 h. però no amb l'efecte de "bata blanca" i conclouen que la HCA és una condició benigna. Palatini et al, al 1998⁸⁷, troben en els 942 pacients de l'estudi HARVEST, que la prevalença de HVE dels pacients amb HCA definida per MAPA, és superior a la dels normotensos i inferior a la dels hipertensos mentre que no troben diferències per la MAO entre els normotensos i aquells amb HCA. La conclusió dels autors és que la HCA és una condició de risc intermedi entre la normotensió i la HTA mantenida. Owens et al⁸⁸, també al 1998, en un estudi cas-control amb 33 pacients per branca, mostra que els pacients amb HCA tenen major IMVI que els normotensos (101.1 gr/m² vs 81.0 gr/m²; p< 0.02) amb els resultats ajustats per MAPA-24 h. Un subgrup de 1637 hipertensos no tractats de l'estudi PAMELA⁸⁹, mostra que els pacients amb HCA definida per AMPA i/o MAPA tenen significativament major IMVI que els normotensos, i que per tant, la HCA no és una condició benigne. Pose et al⁹⁰, publiquen un original estudi transversal, realitzat amb MAPA en 51 normotensos i 51 hipertensos, que mostra que la presència d'AOD (IMVI i retinopatia), segons la definició utilitzada habitualment, és similar entre la HCA i la HTA establerta. Només si es defineix la HCA amb un valor MAPA-24 hores inferior a 121/78 mmHg, la presència d'AOD a la HCA es

similar a la dels normotensos. Un darrer estudi publicat a l'any 2008⁹¹, amb 1535 hipertensos no tractats mostra que els pacients amb HCA definida per MAPA presenten un IMVI idèntic al dels normotensos (101.5 gr/m² vs 101.4 gr/m²) i significativament inferior al dels pacients amb HTA establerta. També s'ha vist que la HCA és una condició amb més risc de presentar arteriosclerosi carotídea en un estudi transversal japonès⁹² que mostra que els pacients amb HCA definida per MAPA i els que tenen HTA mantenida tenen significativament més gruix íntima-media de caròtida que els normotensos. La relació de la HCA amb la disfunció endotelial ha mostrat resultats discordants; mentre que alguns autors han mostrat que la HCA s'associa a major disfunció endotelial^{93,94}, d'altres no confirmen aquesta relació⁹⁵. Un estudi mostra que la homocisteïna circulant és inferior en els pacients amb HCA respecte als que tenen HTA establerta.

Tal com mostra la **Taula 10**, la majoria dels estudis mostren que la HCA és una condició amb un risc CV mesurat per variables intermèdies més elevat respecte a la normotensió, que es situa entre aquesta i la HTA establerta⁹⁶.

Estudis longitudinals de HCA i morbimortalitat CV i total.

No hi ha estudis longitudinals del diagnòstic de HCA efectuats amb AMPA, tots han utilitzat la MAPA. Verdecchia et al⁹⁷, al 1994, amb un seguiment de 1187 hipertensos durant 7.5 anys i 205 normotensos sans, va trobar que els pacients amb HCA tenien la mateixa morbimortalitat CV que els normotensos i significativament inferior als hipertensos amb patró 'dipper', RR 3.70 (IC 95%;

1.13-12.5) i sobre tot als que tenen un patró 'non-dipper', RR 6.26 (IC 95%;1.92-20.32). Cal esmentar que els punts de tall per definir la HCA en aquest estudi van ser diferents dels utilitzats habitualment; així, es va considerar una MAPA-dia <131/86 mmHg per les dones i <136/87 mmHg pels homes. Un estudi de Khattar⁹⁸, amb un seguiment de 479 hipertensos durant 10 anys mostra uns resultats similars. El punt de tall per definir la HCA va ser la MAPA-24 hores <140/90 mmHg, amb la particularitat que fou obtinguda per monitorització intraarterial. Els hipertensos amb HCA van presentar una mortalitat no-cardíaca de 3.2%, una morbimortalitat per malaltia cerebrovascular de 0.8% i una morbimortalitat cardiovascular de 7.9% versus el 3.7 (n.s.), 3.7 (p<0.001) i 15.3% (p<0.001) dels pacients amb HTA establerta, respectivament. D'aquest estudi cal remarcar el punt de tall per definir la HCA, que és idèntic a la PAC i l'absència d'una cohort de normotensos de referència per poder comparar el risc CV dels diferent grups d'hipertensos. Kario et al.⁹⁹ a una població de 958 japonesos d'edat avançada, dels que 147 eren normotensos, seguits durant 3.5 anys va trobar que la incidència d'AVC era idèntica en els normotensos que als pacients amb HCA (2.0% vs 2.1%) i significativament inferior a la dels pacients amb HTA establerta.

Recentment una anàlisi individual¹⁰⁰ de 4406 hipertensos i 1549 normotensos sans, procedents de 4 cohorts de Nort-amèrica, del Japó i d'Itàlia, seguits durant 5.4 anys després d'haver patit el primer AVC, amb un període mig de 14 anys mostra unes dades controvertides. A l'anàlisi multivariant, el *hazard ratio*, HR, per AVC va ser 1.15 (IC 95%; 0.61-2.16) per la HCA i 2.01 (IC 95%;1.31-3.08) per la HTA establerta. Tanmateix, el risc de patir un AVC per part dels

pacients amb HCA segueix una línia ascendent i divergent a partir dels 6 anys, que creua la dels pacients amb HTA establerta a partir dels 9 anys de seguiment. Malgrat que el risc total és superior en la HTA establerta, els autors creuen que la HCA no és una condició clínica benigna a llarg plaç, al menys pel que fa referència als AVC. Una metanàlisi recent¹⁰¹, amb 11.502 pacients seguits durant 8 anys mostra els resultats següents favorables a la tesi de que el risc CV de la HCA és similar al dels normotensos; RR d'esdeveniments CV respecte als normotensos de 1.12 (IC95%; 0.84-1.50), de 2 (1.58-2.52) per la Hipertensió ambulatoria aïllada (HAA) i de 2.28 (1.87-2.78) per la HTA establerta.

Tots els estudis longitudinals mostren que el risc CV a mig plaç dels pacients amb HCA és similar al dels normotensos i inferior als que presenten HTA establerta tot i que el risc a llarg termini (per sobre de 10 anys de seguiment) sembla ser similar entre la HCA i la HTA establerta. La **Taula 11** mostra els estudis prospectius realitzats per avaluar la morbimortalitat CV en els pacients amb HCA.

La utilitat clínica del diagnòstic d'HCA encara està en discussió tal com s'ha vist als apartats anteriors. Els estudis transversals mostren, en la seva majoria, que la HCA no és una situació sense risc; així els pacients amb HCA tenen el mateix grau d'afectació d'òrgan diana (IMVI) que aquells amb HTA establerta o estan en una situació intermèdia entre aquesta i els normotensos.

Taula 10. Estudis transversals de hipertensió clínica aïllada i risc cardiovascular o lesions d'òrgans diana.

Estudio	Població	N	Tècnica	Variables principals	Resultats
Julius ⁸⁵	General	737	MAPA	Risc CV	HCA=HTAe > NT
Gosse ⁸⁶	Hipertensos	204	MAPA	IMVI	HCA=NT
Palatini ⁸⁷	Hipertensos	942	MAPA	IMVI	NT<HCA<HTAe
Owens ⁸⁸	Hipertensos	99	MAPA	IMVI	HCA=HTAe>NT
	HCA i NT				
PAMELA ⁸⁹	General	1637	MAPA	IMVI	HTAe>HCA=NT
Pose ⁹⁰	Hipertensos	51 HTA	MAPA	IMVI	HCA=HTAe>NT segons definició habitual
	i NT	51 NT		Retinopàtia	HTAe>HCA=NT si valors més baixos per definir HCA.
Kostis ⁹¹	Hipertensos	1535	MAPA	IMVI	HTAe>HCA=NT
Nakashima ⁹²	Hipertensos	90	MAPA	GIM, Àrea secció caròtida	HCA=HTAe>NT
	HCA i NT				

Font: elaboració pròpia. N: nombre de subjectes inclosos; MAPA: monitorització ambulatoria de la PA; CV: cardiovascular; HCA: hipertensió clínica aïllada; HTAe: hipertensió arterial establerta; NT: normotensió; IMVI: índex de massa ventricular esquerra; GIM: gruix íntima-media de la paret arterial. El signes > i < indiquen major o menor probabilitat de patir la variable final. El signe = indica la mateixa probabilitat de patir la variable final.

Taula 11. Estudis prospectius de hipertensió clínica aïllada i morbimortalitat total o cardiovascular .

Estudi	Població	N	Seg.	Tècnica	Variable final	Resultats
Verdecchia ⁹⁷	General	1187 HTA 295 NT	7.5 a.	MAPA	Morbimortalitat CV	HTAe>HCA=NT
Khattar ⁹⁸	Hipertensos	497	10 a.	MAPA intra arterial	Mortalitat no cardiaca Morbimortalitat CV	HTAe>HCA No normotensos per comparar
Kario ⁹⁹	General	811 HTA 147 NT	3.5	MAPA	AVC	HTAe>HCA=NT
Verdecchia ¹⁰⁰	General	4406 HTA 1549 NT	14 a.	MAPA	AVC	HTAe>HCA=NT A partir de 9 a. HCA=HTAe

Font: elaboració pròpia. HTA: hipertensió arterial establerta; CV: cardiovascular; HCA: hipertensió clínica aïllada; NT: normotensió; AVC: accident vascular cerebral. El signe > indica un major risc de patir la variable final.

Contràriament, els estudis longitudinals mostren que el risc CV a mig termini de la HCA és similar al dels normotensos però quan el seguiment supera els 10 anys, el risc d'AVC s'igualava o supera al dels pacients amb HTA establerta.

Hi ha varies possibles explicacions a aquest fet: primer, que la HCA provoca lesions als òrgans diana de manera similar a la HTA establerta però amb un creixement més lent i per tant, l'aparició d'esdeveniments CV també es retarda en relació a la HTA establerta; segon, que els punts de tall emprats per definir

la HCA, no discriminen entre la HCA i la HTA establerta o bé que sigui necessari buscar altres mètodes diagnòstics de la HCA com ara el proposat per Owens¹⁰², que considera que els valors de PA>140/90 mmHg a la primera o darrera hora de la MAPA, identifica un subgrup de pacients amb HCA amb PA més elevada i de major risc CV; tercer, que, al llarg del seguiment, una proporció significativa de pacients amb HCA, evolucionin a HTA establerta. De fet, estudis a 1 any¹⁰³ i a 8 anys¹⁰⁴ mostren que la HCA té un risc relatiu significatiu de progressar a HTA establerta entre el 2.86 i el 4.63 respecte als normotensos, tot i que un altra estudi mostra que el risc de desenvolupar HTA ambulatoria és similar entre ambdues condicions clíniques¹⁰⁵; i, quart, que els pics freqüents de PA que pateixen els pacients amb HCA en moltes situacions quotidianes d'estrès o d'alerta poden accelerar el creixement de les plaques d'ateroma a llarg termini, com ja s'ha descrit a la bibliografia¹⁰⁶.

HTA ambulatoria aïllada

Prevalença

No és fàcil conèixer la prevalença de la HTA ambulatoria aïllada (HAA) atès que, al tractar-se de població general asimptomàtica, no hi ha raons pel seu estudi en el context clínic. Malgrat que la HTA amb resistència ambulatoria aïllada o 'efecte de bata blanca inversa' es coneix des de l'any 1964, com veurem més endavant, no és fins a finals de la dècada del 1990 que es tenen dades de la població general. Al nostre país, al 1995¹⁰⁷, es troba una prevalença en població general de més de 65 anys del 17%. La **Taula 12**, adaptada d'una revisió recent de Pickering¹⁰⁸, mostra la prevalença de HAA segons diferents estudis. Una altra recent revisió¹⁰⁹ mostra que la prevalença

de HAA oscil·la entre el 8% i el 20%. Cal fer notar, que als estudis realitzats en població general, la prevalença es situa al voltant del 10% i només quan es consideren els estudis realitzats amb voluntaris sans, la prevalença és superior al 20%. És evident que en aquests darrers estudis no es poden descartar determinats biaixos que provoquin aquesta major prevalença de HAA, i probablement la prevalença real estigui a prop del 10% de la població general.

Malgrat que en un dels primers estudis amb normotensos (voluntaris sans), Liu et al¹¹⁰. troben que els pacients amb HAA tenen més edat, major IMC, majors nivells de creatinina i glucèmia plasmàtiques i un percentatge més elevat de fumadors, posteriorment la majoria d'autors¹⁰⁸ mostren algunes diferències; així els pacients amb HAA son relativament més joves, sexe masculí, amb estrès o activitat física elevada durant el dia, fumadors i amb consum d'alcohol. Els pacients als qui s'hauria de practicar una mesura ambulatoria de PA per descartar la HAA son : aquells amb PA ambulatoria ocasional elevada però amb PAC normal; els fumadors i els que tenen una PAC normal-alta. També es podria considerar els pacients amb elevat risc CV com ara els diabètics.

Taula 12. Prevalença de la HTA ambulatoria aïllada segons diferents estudis .

Estudi	Població	N	Criteri MAPA (mmHg)	Prevalença (%)
Imai	General	969	133/78	10
Ohasama				
Sega	General	3.200	125/79	9
PAMELA				
Björklund	General	578	135/85	14
	Homes > 70 a.			
Ben-Dov ¹¹¹	Població general amb MAPA	1494	135/85	11%
Liu	Voluntaris sans	234	135/85	21
Selenta	Voluntaris sans	319	135/85	23

Font: modificada de ref. 108. S'ha afegit l'estudi de Ben-Dov.

Risc CV dels pacients amb HTA ambulatoria aïllada

Sembla evident que si les mesures de PA ambulatories tenen una millor capacitat de pronosticar el risc CV dels pacients, aquells que presenten HAA també tenen un major risc CV, agreujat pel fet que, la majoria d'aquests pacients, no es coneixen com a hipertensos i no se'ls hi recomana cap mesura terapèutica. També en aquest cas, els estudis dissenyats per contestar aquesta qüestió han estat: a) estudis transversals que avaluen l'associació entre HAA i presència d' AOD; i b) estudis longitudinals que avaluen l'associació entre HAA i els esdeveniments CV. Les **Taules 13 i 14**, adaptades d'una revisió de

Cuspidi et al¹¹². mostren les dades més importants al respecte. Tots els estudis coincideixen en que els pacients amb HAA tenen un major risc de presentar AOD i de morbiditat CV i d'AVC que els normotensos i que aquells amb HTA establerta

Taula 13. Hipertensió ambulatoria aïllada i associació amb alteració d'òrgans diana

Estudi	Població	Resultats
Liu	Normotensos i hipertensos	HAA > HVE
Sega	Població general	HAA > HVE
Lurbe	Normotensos joves	HAA > HVE
Hara	Població general	HAA > ateromatosi carotídea
Matsui ¹¹³	Població general	HAA > GIM i VOP

Font: adaptada de ref.112. S'ha afegit el treball de Matsui et al. HAA: hipertensió ambulatoria aïllada; HVE: hipertròfia del ventricle esquerra; GIM: gruix intima-media; VOP: velocitat de l'ona del pols. El signe > indica un major risc de patir la variable alteració d'òrgan diana.

Taula 14. Hipertensió ambulatoria aïllada i associació amb morbiditat cardiovascular

Estudi	Població	Resultats
Björklund	Cohort masculina	RR de morbiditat CV 2.8
Okhubo	Població general	RR de mortalitat CV i AVC 2.1
Mancia	Població general	RR mortalitat CV
		MAPA 2.1
		AMPA 2.2

Font: adaptada de ref 112. RR : Risc relatiu; CV : cardiovascular; AVC : accident vascular cerebral ; MAPA : monitorització ambulatoria de la pressió arterial; AMPA : automesura de la pressió arterial.

Mesures ambulatòries en el seguiment dels hipertensos.

Hipertensió amb resistència clínica aïllada o 'amb efecte de bata blanca'

Prevalença

Aquesta és una qüestió important atès que diversos estudis mostren que el nombre d'hipertensos amb bon control de la PA augmenta si es consideren únicament les xifres de PA ambulatòria. Al nostre país, un estudi amb dades del registre CARDIORISC¹¹⁴, amb 12.897 hipertensos tractats, mostra les següents dades: 23.6% HTA controlada segons PAC i 51.6% HTA controlada segons MAPA-dia. De forma similar a la HCA i HAA, la prevalença de resistència clínica aïllada va ser del 33.4% i la de resistència ambulatòria aïllada, del 5.4%. La condició de resistència aïllada a la consulta es va associar amb l'edat més avançada, gènere femení, obesitat o amb la mesura de PAC efectuada al matí. La condició de resistència ambulatòria aïllada es va associar amb edat jove, gènere masculí, no obesos, fumadors o amb la mesura de la PAC efectuada a la tarda.

Risc CV associat a la condició de resistència aïllada a la consulta

El pronòstic CV dels pacients amb HTA amb resistència clínica aïllada, és a dir, dels que malgrat tenir xifres de PA ambulatòries normals, presenten valors de PA elevats a la consulta, és objecte de controvèrsia. L'estudi PAMELA⁵³, ja va mostrar que totes i cadascuna de les mesures de la PA (PAC, AMPA i MAPA)

tenen valor pronòstic independent i per aquest motiu, cal pensar que els pacients amb només elevació de la PAC, també tenen el risc CV augmentat.

Cuspidi et al¹¹⁵, en un estudi amb 72 hipertensos troben que la prevalença de HVE en els pacients amb resistència clínica aïllada (es a dir, amb valors de MAPA normals) és superior als que tenien la PAC normal (15.1% vs 2.8%; $p < 0.01$). Contràriament, Verdecchia et al¹¹⁶, mostren, en una cohort de 6371 hipertensos seguits durant 4.2 anys, que 'l'efecte de bata blanca' (diferència entre PAC i MAPA-dia) no s'associa amb la morbimortalitat CV. Al 2008, un estudi de Ben-Dov¹¹⁷, realitzat en 2285 hipertensos tractats (15.8% HTA controlada, 12.1% amb resistència clínica aïllada, 11.8 % amb resistència ambulatoria aïllada i 60.3 HTA no controlada) i seguits durant 14 anys, troba que, comparat amb la resistència clínica aïllada, la HTA controlada presenta un *hazard ratio* de 1.42 (0.81-2.51); 1.88 (1.08-3.27) per la resistència ambulatoria aïllada o emmascarada i 2.02 (1.30-3.13) per la HTA no controlada. Els autors conclueixen que en els hipertensos tractats, la resistència clínica aïllada (o 'efecte de bata blanca') és benigne comparat amb la resistència ambulatoria aïllada ('efecte bata blanca inversa') que té pitjor pronòstic. Amb les dades disponibles fins el moment actual, es pot afirmar que la condició de resistència aïllada a la consulta ('efecte de bata blanca') és una situació benigna a curt termini. No es coneix si un seguiment més prolongat de més de 10 anys, seguiria mostrant els mateixos resultats, de forma similar al que succeeix als pacients amb HCA.

Hipertensió amb resistència ambulatoria aïllada

Prevalença

L'anteriorment esmentat estudi CARDIORISC¹¹⁴ mostra una prevalença de HTA amb resistència ambulatoria aïllada del 5.4% i es va associar amb edat jove, gènere masculí, no obesos, fumadors o amb la mesura de la PAC efectuada a la tarda. Altres estudis mostren una gran variació en els resultats que arriben fins a una prevalença de 36% ó el 49% amb la MAPA^{118,119} i el 49% ó el 55% amb l'AMPA^{120,121}.

Risc CV associat a la condició de resistència ambulatoria aïllada

Hi ha poca informació respecte al risc CV de la condició de resistència ambulatoria aïllada o 'efecte bata blanca inversa'. Hi ha tres estudis transversals que correlacionan la resistència ambulatoria aïllada amb una presència significativa de diferents AOD: HVE concèntrica¹²², MAO¹²³ i de forma conjunta HVE, MAO i gruix intima –media¹²⁴.

Hi ha dos estudis prospectius que mostren la relació entre la resistència ambulatoria aïllada i la morbimortalitat CV. El primer, de Bobrie et al.⁵⁴, realitzat amb AMPA, segueix 4939 hipertensos de més de 60 a. tractats durant 3.2 anys. El *hazard ratio* de morbimortalitat CV respecte a la HTA controlada va ser de 1.18 (IC 95%; 0.67-2.10) per la resistència aïllada a la consulta; 1.96 (1.27-3.02) per la HTA no controlada; i de 2.06 (1.22-3.47) per la resistència

ambulatòria aïllada. Aquest estudi mostra que l'AMPA és útil pel seguiment dels hipertensos a la pràctica, de tal manera que l'hipertens amb bon control ambulatori segons l'AMPA té un risc similar a l'hipertens amb bon control, encara que la PAC sigui elevada i al contrari, el risc CV dels hipertensos amb mal control ambulatori és similar al dels hipertensos mal controlats. L'altre estudi de Pierdomenico et al.¹²⁵, realitzat amb MAPA a 742 hipertensos tractats, seguits durant 5 anys, mostra que el risc de patir un esdeveniment CV (morbimortalitat CV) va ser del 2.28 (IC 95%;1.1-4.7) per la resistència ambulatòria aïllada, de 2.94 (1.02-8.41) per la HTA no controlada, mentre que no va ser significatiu per la HTA controlada ni per la resistència clínica aïllada.

Valor de la MAPA i de l'AMPA pel diagnòstic de la HCA, HAA, de la resistència clínica aïllada i la resistència ambulatòria aïllada.

Ambdues tècniques de mesura ambulatòria de la PA (AMPA i MAPA) han mostrat un valor pronòstic superior a la PAC tan per la presència d'AOD com per la predicció d'esdeveniments CV (veure **Taules 6, 7, 8 i 9**). Tanmateix per les diferents situacions de HCA, HAA, de resistència ambulatòria o clínica aïllada, no hi ha disponibles el mateix nombre d'estudis i per tan, el grau d'evidència no és el mateix. Pel diagnòstic de HCA, tots els estudis transversals i prospectius s'han efectuat amb la MAPA i per aquest motiu, el 'patró-or' és aquesta tècnica. Pel diagnòstic de HAA, els estudis transversals i prospectius han utilitzat ambdues tècniques. Respecte a les condicions de resistència clínica i ambulatòria aïllada, ambdues tècniques disposen d'un

nombre d'estudis similar i amb resultats coincidents que fan pensar que son igualment útils.

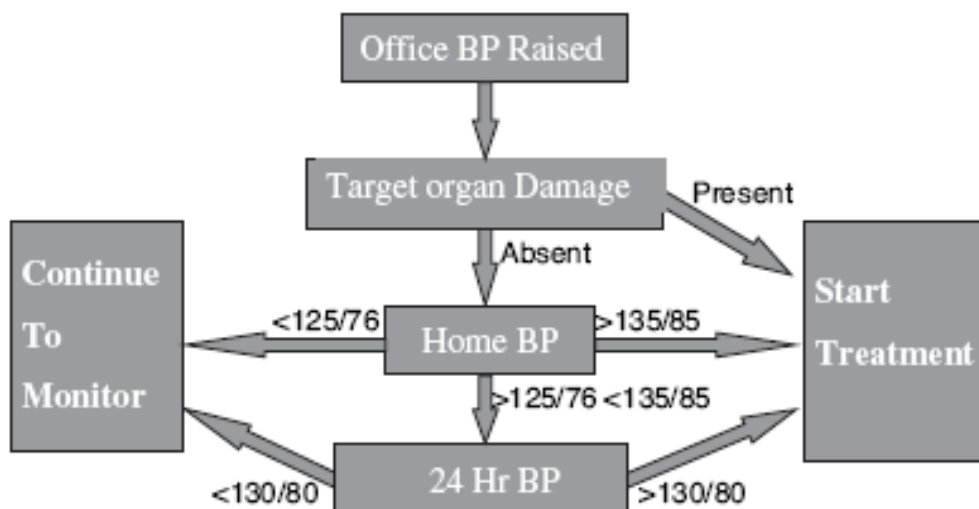
Quan es compara la sensibilitat, especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de l'AMPA respecte a la MAPA pel diagnòstic de HCA, s'observa que la majoria dels estudis coincideixen en que l'AMPA té un valor predictiu negatiu molt elevat mentre que el valor predictiu positiu per la condició de HCA és baix . Aquest fet ha ocasionat que s'observin discrepàncies en el diagnòstic de HCA d'aproximadament el 20%, quan s'utilitza l'AMPA en relació a la MAPA com a 'patró-or'. Diferents estudis han mostrat els següents valors de sensibilitat (S), especificitat (E) , VPP i VPN de l'AMPA pel diagnòstic de HCA amb el punt de tall habitual de 135/85 mmHg; Nesbitt¹²⁶ , S 43%, E 93%; Stergiou¹²⁷ S 42%, E 94%, VPP 50%, VPN 92%; l'estudi THOP¹²⁸, S 68.4%, E 88.6%, VPP 33.3%, VPN 97.1%; i, Bayó et al.¹²⁹, S 50.0%, E 75.7%, VPP 58.7%, VPN 68.6%. Mansoor et al.¹³⁰ en un estudi realitzat amb 48 hipertensos sense tractament mostra que amb un punt de tall de l'AMPA de 125/76 mmHg, la sensibilitat és del 80% i millora el VPP de HCA. Per aquest motiu, hi ha consens, que es reflecteix en unes recomanacions recents¹³¹, de que l'AMPA és útil per confirmar el diagnòstic de HTA establerta però que, per descartar la HCA, és necessari practicar una MAPA, al menys per valors d'AMPA entre >125/76 mmHg i <135/85 mmHg (**Figura 6**). D'aquesta forma, al millorar el valor predictiu positiu de l'AMPA, s'eviten falsos diagnòstics de HCA.

El diagnòstic de HCA obliga a una acurada avaluació del pacient per conèixer el risc CV i detectar la presència d'AOD. En qualsevol d'aquests casos es recomana instaurar mesures terapèutiques. També cal esmentar que alguns autors^{103,104} assenyalen que la HCA és una condició de risc per desenvolupar HTA establerta, tot i que no hi ha unanimitat en aquest aspecte¹⁰⁵. Probablement per tal que el diagnòstic de HCA pugui tenir implicacions a la pràctica, caldrà conèixer amb major grau de certesa el pronòstic a llarg plaç de la HCA amb els valors de normalitat actuals i establir uns criteris de normalitat més restrictius com ja han proposat varis autors (veure apartat de 'valors de normalitat').

A la pràctica clínica és important detectar les condicions de resistència clínica o ambulatoria; en el primer cas, perquè es tracta d'una situació 'benigna' o amb escàs risc CV i permet un seguiment sense modificació immediata del tractament; i, en el segon cas, perquè s'associa a un risc CV similar al de la HTA no controlada i obliga a ajustar o incrementar el tractament antihipertensiu al mateix temps que, a insistir en les modificacions de l'estil de vida.

Pel diagnòstic de la HAA i de les condicions de resistència clínica o ambulatoria aïllades, tan la Guia Americana¹³¹ com la Europea⁷⁵ accepten l'ús de l'AMPA. Es pot afirmar que l'AMPA és útil pel diagnòstic de la HAA i pel seguiment dels hipertensos. La **Taula 15** compara les principals característiques de l'AMPA i de la MAPA.

Figura 6. Algorisme per diagnosticar la hipertensió clínica aïllada.



Font: ref. 131. Office BP: pressió arterial a la consulta; Home BP: automesura de la pressió arterial al domicili; 24-hr-BP : monitorització ambulatoria de la pressió arterial

AMPA: aspectes pràctics, qüestions pendents i línies de recerca

Monitors aptes per a la pràctica d'AMPA

Hi ha una gran varietat d'equips que els pacients poden utilitzar per l'AMPA però no tots son aptes per a recomanar. L'esfigmomanòmetre de mercuri no és recomanable per tres raons; primer, per la dificultat tècnica de la mesura que requereix una habilitat adquirida per entrenament; segon, necessiten una revisió i calibració anual; i, tercer, per la Directiva 93/42/CEE de la Unió

Europea²⁰ que limita la disponibilitat i utilització dels esfigmomanòmetres de mercuri per la toxicitat individual i ambiental. Els aparells aneroides tampoc son recomanables per l'AMPA perquè també requereixen una habilitat per efectuar la mesura, son menys precisos i necessiten una revisió i calibració cada 6 mesos.

Taula 15. Comparació de les característiques de l'AMPA i de la MAPA.

Característica	MAPA	AMPA
PA període diürn (activitat)	++	++
PA període nocturn (descans)	++	-
PA matutina	++	+
Variabilitat de PA-24 h	++	+
Variabilitat de PA a llarg termini	+	++
Diagnòstic de HCA i HAA ¹	++	++
Reproducibilitat	++	++
Valor pronòstic	++	++
Implicació del pacient	-	++
Entrenament del pacient	+/-	++
Entrenament del metge	++	+
Acceptació del pacient	+/-	++
Efectes sobre la monitorització del tractament	Informació extensa sobre la PA diürna, però no es pot repetir freqüentment.	Apropiat per seguiment a llarg termini. Informació més limitada sobre el perfil de PA.
Millora del control de la PA	+	++
Cost	Elevat	Baix
Disponibilitat	Baixa	Elevada

Font: adaptada de ref. 75. MAPA: monitorització ambulatoria de la PA; AMPA: automesura de la PA; PA: pressió arterial; HCA: hipertensió clínica aïllada; HAA: hipertensió ambulatoria aïllada

¹ Extensible a la condició de resistència clínica i ambulatoria aïllades.

Els monitors electrònics de mesura son els més recomanables en el moment actual¹³² per la facilitat d'ús, fiabilitat, característiques tècniques (pantalla digital, memòria, impressora o adaptable a l'ordinador) i cost. Es recomanen els

monitors oscil·lomètrics del braç, tinguen cura que el braçal sigui l'adequat pel perímetre. En cas d'arítmia (habitualment fibril·lació auricular) els monitors oscil·lomètrics no poden efectuar la mesura i en aquest cas, son recomanables els monitors auscultatoris o mixtes, o bé l'esfigmomanòmetre de mercuri⁷⁵. Els monitors de canell amb sistema de detecció de la posició correcte del braç a l'alçada del cor, si estan validats, es poden recomanar en obesos⁷⁵.

Els monitors que s'apliquen als dits no es recomanen per la enorme influència que tenen la posició de la mà i l'estat de la circulació perifèrica sobre les lectures efectuades⁷⁵. En tot cas, els monitors recomanats han d'estar validats segons els protocols a l'ús. Un llistat actualitzat dels monitors validats per la pràctica clínica i per l'AMPA es pot trobar a les webs :www.bhsoc.org o www.dableducational.org

Variabilitat i reproducibilitat

La variabilitat de la PA s'ha relacionat amb un major risc CV i també té una correlació positiva amb la PAS i l'edat¹³³. L'AMPA ha mostrat ser una tècnica excel·lent per avaluar la variabilitat¹³⁴. La reproducibilitat de l'AMPA és similar a la de la MAPA en diferents estudis^{135,136,127,128}.

Protocol de mesures de l'AMPA

El protocol de mesures de l'AMPA és un aspecte que ha experimentat recomanacions diverses. Una metanàlisi¹³⁷ mostra la disparitat enorme del nombre de mesures dels estudis inclosos al mateix, que van des de les 2 lectures al dia a l'estudi PAMELA, fins a 263 lectures efectuades en períodes de temps diversos de fins a 63 dies. Al 1998, Stergiou et al.¹³⁸, mostren que un protocol mínim i fiable d'AMPA és el següent: 2 lectures al matí i al vespre, separades per un interval mínim d'un minut, durant tres dies laborables. Pel càlcul es rebutgen les mesures del primer dia. L'estudi mostra que, al incloure les mesures del primer dia, s'incrementa el valor de la mitjana final i que al incorporar les mesures fins al sisè dia, no es modifica aquest. Un protocol similar; tres mesures al matí i a la nit, durant dos dies, també s'ha mostrat útil pel diagnòstic de la resistència ambulatoria aïllada¹³⁹. Ohkubo et al.¹⁴⁰ en un estudi prospectiu amb 1491 subjectes de la població general seguits durant 10.6 a. troben els següents resultats : a) a partir de 2 mesures d'AMPA el valor predictiu de l'AMPA és superior al de la PAC; b) No hi ha un dintell clar respecte al mínim de lectures necessàries, fins a 14 mesures per incrementar el valor pronòstic; a partir de 14 mesures s'incrementa la capacitat de l'AMPA per pronosticar el risc d'AVC; c) atès que les lectures del primer dia ja tenen valor pronòstic els autors creuen que no s'han d'excloure aquestes. Les dades de l'estudi PAMELA⁵², amb només dues mesures al primer dia, mostren una capacitat pronostica excel·lent, al igual que l'estudi SHEAF⁵⁴, realitzat amb mesures durant 4 dies, però sense excloure les del primer dia. De fet, Ohkubo

opina que la decisió de Stergiou¹³⁸ d'excloure les mesures del primer dia respon més a criteris de variabilitat i reproduïbilitat que a criteris epidemiològics. Al nostre país, Bayó et al. mostren que els paràmetres de validesa de l'AMPA no experimenten variacions al incloure o no les lectures del primer dia o la primera de cada grup matí-nit dels tres dies¹⁹¹. Una revisió recent¹⁴¹ recomana efectuar entre 8 i 15 mesures, descartant les del primer dia, per obtenir el valor de l'AMPA. Per unificar criteris, en espera de més informació, les Societats Americanes de Hipertensió arterial, de Cardiologia i l'Associació Americana d'infermeria per la prevenció cardiovascular¹³¹ i el segon Consens Internacional per l'Automesura de la Pressió Arterial⁷⁵ (avalat per la Societat Europea de HTA), coincideixen en el següent protocol: al menys una doble lectura al matí i a la nit, durant 7 dies, descartant per al càlcul del valor mig, les del primer dia. Amb aquest protocol, Stergiou et al.¹⁴² mostren que l'AMPA detecta una proporció de pacients amb HAA similar a la MAPA.

Pel seguiment⁷⁵, es recomana efectuar el mateix protocol de 7 dies, abans d'efectuar la consulta amb el professional sanitari. En el període entre les consultes es pot efectuar un protocol d'un dia: 2 mesures al matí i 2 a la nit, amb una periodicitat no determinada de 7 a 15 dies.

Valors de normalitat de l'AMPA

Malgrat que l'AMPA ha mostrat una molt bona correlació amb la presència d'AOD i la morbimortalitat CV, és de la màxima importància establir un valor de PA que permeti prendre decisions a la clínica, tan pel diagnòstic de HTA com

pels objectius del tractament. Hi ha dos formes d'establir els valors de normalitat de l'AMPA:

a) A través d'estudis transversals que, a partir de les distribucions de la PAC i de l'AMPA, permetin identificar les equivalències dels valors entre elles. Una metanàlisi de Thijs et al.¹³⁷, va ser el primer intent de fixar uns valors de normalitat. Els punts de tall proposats segons les diferents opcions van ser:

- a. 2 desviacions estàndard : 137/89 mmHg
- b. Percentil 95: 135/86 mmHg
- c. Regressió, correspondència amb PAC 140/90 mmHg : 125/79 mmHg
- d. Percentil 95, correspondència amb PAC 140/90 mmHg: 136/85 mmHg

Una segona metanàlisi¹⁴³ del mateix grup anterior amb les dades individuals de cada pacient mostra un punt de tall de normalitat de 136/85 mmHg al matí ;139/86 mmHg (nit) i 137/85 mmHg (tot el dia) segons el percentil 95. Staessen et al.¹³⁷ recomanen el valor de 135/85 mmHg com a punt de tall de normalitat per l'AMPA.

L'estudi PAMELA¹⁴⁴, realitzat en població general, mostra una molt estreta correlació entre la PAC, AMPA i MAPA i per aquest motiu, tot i que calculen la mitja i la desviació estàndard amb l'interval de confiança corresponent i la línia de regressió que correspon al valor 140/90 mmHg de la PAC, el valor límit màxim de normalitat per l'AMPA i la MAPA-dia és de 120-130/75-81 mmHg, amb petites diferències en funció de l'edat i sexe.

Al nostre país, l'estudi PURAS¹⁴⁵, amb una mostra de població general analitzada de forma similar a l'estudi PAMELA, troba uns valors de 130.7/81.6 mmHg segons la regressió i de 134.2/84.5 mmHg segons el mètode del percentil.

La discordància entre els diferents estudis pot explicar-se per varis mecanismes: a) els valors d'AMPA es distribueixen al voltant de la línia de regressió i per aquest motiu, cadascun s'hauria d'expressar amb la seva desviació estandar; b) l'anàlisi de regressió assumeix que la PAC és una variable independent, quan a la realitat hi molts factors que la modifiquen (errors de lectura, elevacions puntuals,...); c) la pendent de la línia de regressió a causa de l'efecte de bata blanca pot ser diferent en els pacients normotensos dels hipertensos; i, d) a l'estudi PAMELA, els resultats s'obtenen per regressió basada en la mitja i desviació estandar, mentre que la metanàlisi de Thijs dona preferència al càlcul del percentil 95 i així no ha d'assumir que la distribució de la PA és normal.

- b) Correlació, en estudis transversals, entre diferents punts de tall de normalitat de l'AMPA i la presència d'AOD. No es coneixen estudis d'aquest tipus realitzats amb AMPA excepte els del nostre grup (veure més endavant). Utilitzant la MAPA, hi ha un estudi de Pose et al.⁹⁰ amb 51 hipertensos i 51 normotensos com a grup control, que mostra que, pels punts de tall de 135/85 mmHg, la presència d'AOD dels hipertensos amb HCA és intermèdia entre aquells amb HTA
-

establerta i els normotensos. Tanmateix, amb un punt de tall de MAPA-24h de 121/78 mmHg, la prevalença d'AOD és similar a la dels normotensos. Aquest grup conclou que per avaluar bé a l'hipertens cal tenir en compte la PAC i les mesures ambulatòries i que el valor de normalitat de les mesures ambulatòries hauria de ser més baix que els actuals.

Al 2008, Gaborieau et al.⁴⁴ amb 325 hipertensos (70% tractats), troba que el grup amb valors AMPA >135/85 mmHg té una AOD molt similar als dels pacients amb HTA establerta, fins i tot quan la MAPA-dia o de 24 h. és normal. Proposa que el punt de tall d'AMPA sigui de 140/90 mmHg que equivaldria al 135/85 mmHg de la MAPA-dia. En realitat l'estudi avalua el valor predictiu positiu de l'AMPA per diagnosticar la condició de HTA establerta i no la capacitat diagnòstica referent a la HCA que, com s'ha vist anteriorment, requereix valors de punt de tall per AMPA més baixos. Aquest estudi mostra que hi ha una tendència a que la HCA per AMPA (amb els dos punts de tall proposats) correlacioni millor amb les AOD que la HCA diagnosticada per MAPA.

- c) Correlació, en estudis longitudinals, entre diferents punts de tall de normalitat de l'AMPA i canvis en les AOD. Hi ha un estudi de Tsunoda et al.⁴⁶, amb 209 hipertensos tractats i seguits durant 5 anys que mostra una major i significativa regressió de l'IMVI en aquells hipertensos amb valors d'AMPA <135/85 mmHg. Els autors no fan
-

cap anàlisi del valor predictiu de diferents punts de tall I per tan, no es coneix si amb valors inferiors, la correlació amb l'IMVI hagués estat millor.

- d) Valor pronòstic de diferents punts de tall per l'AMPA per la morbimortalitat CV. El primer estudi que va proposar uns valors de normalitat per l'AMPA a partir de dades de mortalitat total va ser el d'Ohasama⁴⁸. Es va seguir una cohort de població general de > 40 anys (60.8 anys) i es van efectuar mesures domiciliàries al matí durant 28 dies. Els resultats mostren (**Figura 2**) que el punt de tall de <137/84 mmHg discrimina de forma significativa la incidència de mortalitat total a la cohort. Les dades de la cohort de l'estudi PAMELA²² mostren el punt de tall d'AMPA <122.5/76 mmHg com a òptim per discriminar la mortalitat CV, però també mostren que un punt de tall per l'AMPA <135/83 mmHg té un valor pronòstic independent de mortalitat CV, inclús ajustat per la PAC i la MAPA⁵². No es va assajar en aquest treball, si d'altres punts de tall inferiors tenen valor pronòstic independent. Un estudi recent¹⁴⁶, a l'àrea rural japonesa amb 461 subjectes de la població general, d'edat >75 anys i un programa de mesures durant 5 dies consecutius, va mostrar que aquells que tenien un valor d'AMPA \geq 135/85 mmHg i una variabilitat matutina-nocturna >15 mmHg, tenen un major risc de desenvolupar dependència però no va mostrar diferències de mortalitat total ni d'esdeveniments CV.
-

Una metanàlisi¹⁴⁷ amb les dades de morbimortalitat CV de varis estudis que inclouen 5682 participants amb un seguiment de 9.7 anys, proposa uns punts de tall per la MAPA inferiors als actualment acceptats (MAPA-24, <125/75 mmHg; MAPA-dia, <130/85 mmHg; MAPA-nit, <110/70 mmHg). La **Taula 16** mostra els estudis realitzats amb diferents mètodes per obtenir un punt de tall de normalitat per l'AMPA.

Taula 16. Estudis realitzats per obtenir el valor de normalitat per l'AMPA

Estudi/ any	N	Població	Mètode	Valor AMPA (mmHg)
Tecumseh, 1990 ⁸⁵	608	General	Mitjana + 2 DE	D: <131/85 H: <142/92
Imai, 1993 ¹⁴⁸	871	General	Mitjana + 2DE Percentil 95	<144/89 <143/85
Dübendorf, 1994 ¹⁴⁹	503	General	Perc 95 equiva 140/90	<133/86
De Gaudemaris, 1994 ¹⁵⁰	390	Subjectes sans	Regressió	<130/81
PAMELA, 1995 ¹⁴⁵	1438	General	Regressió	<130/81
Didima, 2000 ¹⁵¹	562	General	Perc 95 equiv 140/90 Regres. equiv 140/90	<140/86 <137/83
Divison, 2004 ¹⁴⁵	1411	General	Perc 95 equiv 140/90 Regres. equiv 140/90	<134/85 <131/82
Thijs, 1997 ¹³⁷	5422	Metanàlisi: Normotensos i Hipertensos no tractats	Mitjana + 2 DE Percentil 95 Perc 95 equiv 140/90 Regres equiv 140/90	<137/89 <135/86 <125/79 <136/85
PAMELA, 1996 ⁵²	2051	General	Mortalitat CV	<135/83
Tsuji, 1997 ⁴⁸	1789	General	Mortalitat total	<137/84
Nishinaga, 2005 ¹⁴⁶	461	General >75 a.	Nivell de dependència	<135/85
OMS-SIH, 1999 ¹⁵²	Guia			<125/80
JNC-7, 2003 ²⁴	Guia			<135/85
SEH, 2007 ^{14,75}	Guia			<135/85
SAH, 2008 ¹³¹	Guia			<135/85

Font: elaboració pròpia. N: nombre de subjectes o pacients inclosos; AMPA : automesura de la PA ; DE : desviació estàndard;

Estratificació del risc CV dels pacients hipertensos.

Concepte de risc CV

De forma genèrica, un factor de risc és una característica de l'individu o del seu entorn, que quan està present, indica un risc més elevat de patir una malaltia.

En el cas dels factors de risc CV, la seva presència indica una major probabilitat de patir una malaltia CV.

Els resultats del seguiment de la cohort de Framingham¹⁵³ i del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹⁵⁴ mostren que el risc CV està determinat per la presència de varis factors, l'efecte dels quals sobre el risc és exponencial. Els hipertensos tenen més factors de risc que la població general¹⁵⁴, de tal manera que menys del 20% dels hipertensos no tenen cap dels següents factors de risc CV: elevació dels triglicèrids i colesterol LDL, descens del colesterol HDL, intolerància a la glucosa, hiperinsulinèmia, obesitat i HVE; mentre que l'associació de tres o més d'aquests factors de risc està present amb una freqüència quatre vegades superior a la esperada.

Un estudi recent¹⁵⁵ mostra que els factors de risc CV tenen més importància en els hipertensos < 55 a. que en els d'edat ≥ 55 a., en els que el factor de risc més important és la pròpia hipertensió. La cohort del Chicago Heart Association Project in Industry¹⁵⁶ mostra que el principal predictor de mort per cardiopatia isquèmica a la població d'edat entre 18 i 39 anys és el nivell de colesterol; mentre que per l'edat entre 40 i 59 anys, el principal factor predictiu és la PAS.

La HTA és el factor de risc més freqüent i important de les malalties CV però no és l'únic factor a considerar atès que els altres factors de risc, la presència d'AOD i els antecedents personals o familiars de malaltia CV, també influeixen de forma significativa en el pronòstic.

Estimació del risc CV dels hipertensos.

Hi ha varies raons per considerar els altres factors de risc CV i les situacions clíniques a l'hora d'estimar el risc CV dels hipertensos¹⁵⁷:

- a) increment del risc CV, en proporció geomètrica amb la presència d'altres factors de risc CV o d'AOD.
 - b) l'estimació del risc CV global de cada hipertens serà útil per la presa de decisions respecte a l'inici del tractament o a la intensitat del mateix.
 - c) permet una visió global de la situació CV del pacient i efectuar un abordatge integral.
 - d) aconseguir una major reducció del risc CV al actuar sobre tots els factors de risc modificables. El risc CV residual que tenen els malalts hipertensos tractats i controlats respecte als normotensos no només és degut al control insuficient de la PA sinó també a la manca de tractament dels altres factors de risc concomitants, especialment el tabac i la hiperlipèmia¹⁵⁸.
-

Hi ha varis models per estimar el risc CV. Els més coneguts per a la població general son els basats en l'estudi Framingham¹⁵⁹, les diferents versions del mateix i les calibracions per adaptar-les a un país concret com ara les Taules de l'estudi REGICOR¹⁶⁰. També a Europa s'ha desenvolupat el projecte SCORE¹⁶¹ que està recomanat per la Guia Europea de prevenció cardiovascular a la pràctica clínica, que calcula el risc de mortalitat CV fins els 65 anys i poden ser aplicables al nostre país.

La Guia conjunta de les Societats europees de Cardiologia i de Hipertensió arterial¹⁴ proposa un model semiquantitatiu que assumeix que el risc CV de referència és de la població amb PA normal (PAS: 120-129; PAD:80-84 mmHg) sense altres factors de risc ni malaltia CV. A partir d'aquesta situació, introdueix el concepte de risc CV afegit, en funció de les xifres de PA, de la presència d'altres factors de risc, de les AOD i de les malalties CV o renals. La **Taula 17** mostra l'estratificació del risc de les Societats Europees de Cardiologia i de hipertensió arterial i la **Taula 18** tots els factors de risc i condicions clíniques que permeten estratificar el risc CV dels hipertensos. No totes les organitzacions recomanen la estratificació del risc CV ni totes les que ho recomanen utilitzen aquestes Taules.

La Guia Americana del Joint National Committee 7²⁴, considera el tractament de la hipertensió com un element aïllat de prou importància per ell mateix i no recomana l'ús específic de cap sistema d'estimació del risc CV global per decidir l'inici del tractament antihipertensiu tot i que aconsella avaluar els factors de risc i les AOD associades. Contràriament la Guia de la Organització

Mundial de la Salut²³ utilitza el mateix sistema d'estimació de risc que la Societat Europea amb petites diferències com ara agrupar els grups de risc CV afegit elevat i molt elevat en un de sol.

La Guia de la Societat Britànica de Hipertensió¹⁶² recomana calcular el risc CV a 10 anys dels hipertensos amb HTA grau 1 que no siguin diabètics o no presentin AOD; i només si el risc és > 20%, s'inicia el tractament amb fàrmacs.

Taula 17. Estratificació del risc CV dels hipertensos segons la Societat Europea de Hipertensió arterial

Pressió arterial (mm Hg)					
Altres factors de risc, AOD o malaltia	Normal PAS: 120-129 i/o PAD:80-84	Normal-alta PAS: 130-139 i/o PAD:85-89	HTA grau 1 PAS: 140-159 i/o PAD:90-99	HTA grau 2 PAS: 160-179 i/o PAD:100-109	HTA grau 3 PAS≥ 180 i/o PAD:≥110
Sense altres factors de risc	Risc mitjà	Risc mitjà	Risc afegit baix	Risc afegit moderat	Risc afegit alt
1-2 factors de risc	Risc afegit baix	Risc afegit baix	Risc afegit moderat	Risc afegit moderat	Risc afegit molt alt
≥ 3 factors de risc, Sde. Metabòlica, AOD o diabetis	Risc afegit moderat	Risc afegit alt	Risc afegit alt	Risc afegit alt	Risc afegit molt alt
Malaltia càrdio vascular o nefropatia establerta	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt

Font: ref. 14. HTA: hipertensió arterial; PAS: pressió arterial sistòlica; PAD: pressió arterial diastòlica. El risc baix, moderat, alt o molt alt es refereix al risc als 10 anys de presentar un episodi cardiovascular mortal o no. El terme "afegit" indica que, en totes les categories, el risc és major que el risc mig. AOD: Alteració d'òrgan diana.

Taula 18. Factors de risc i condicions clíniques per estratificar el risc CV dels hipertensos.

<p>Factors de risc</p> <ul style="list-style-type: none">• Xifres de PA sistòlica i diastòlica• Edat (H>55 anys; D>65 anys)• Tabaquisme• Dislipèmia (colesterol>190 mg/dl o LDL>115 mg/dl o HDL (H<40 mg/dl; D<46 mg/dl) o TG>150 mg/dl.• Glucèmia en dejú alterada (102-125 mg/dl)• Obesitat abdominal (perímetre de cintura > 102 cm en H;>88 cm en D)• Antecedents de malaltia cardiovascular prematura a familiars primer grau (H<55 anys;D < 65 anys)
<p>Lesió d'òrgan diana</p> <ul style="list-style-type: none">• HVE (per ECG o ecocardiograma)• Índex turmell/braç < 0,9• Enguiximent de la paret carotídea (GIM >0.9 mm o placa d'ateroma)• Augment lleuger de la creatinina plasmàtica (H: 1,3-1,5 mg/dl; D:1,2-1,4 mg/dl)• Filtrat glomerular estimat baix per MDRD o Cockcroft-Gault (<60 ml/min)• Microalbuminúria (30-300 mg/24 h) o Quocient albúmina-creatinina alterat (H ≥22 ; D≥31 mg/g creatinina)
<p>Diabetis mellitus</p> <ul style="list-style-type: none">• Glucèmia en dejú alterada ≥126 mg/dl en determinacions repetides o• Glucèmia després de sobrecàrrega >198 mg/dl.
<p>Malaltia cardiovascular o nefropatia establerta</p> <ul style="list-style-type: none">• Malaltia cerebrovascular: ictus isquèmic, hemorràgia cerebral, accident isquèmic transitori• Cardiopatia: infart de miocardi, angina, revascularització coronària, insuficiència cardíaca• Nefropatia: nefropatia diabètica, insuficiència renal (H>1,5 mg/dl; D>1,4 mg/dl), proteinúria (>300 mg/24 h.)• Arteriopatia perifèrica• Retinopatia avançada: hemorràgies, exsudats, edema de papil·la.

Font: adaptada de ref. 14 H: home; D: dona; TG: triglicèrids; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. HVE: hipertròfia del ventricle esquerra; GIM: Gruix intima-media
Nota: el conjunt de 3 criteris dels cinc següents, permet fer el diagnòstic de Sdrme metabòlica: obesitat abdominal, alteració de la glucèmia en dejú, PA≥130/85 mmHg, HDL-c baix i TGC elevats.

Alteració d'òrgan diana

La presència d'una alteració d'òrgan diana en un malalt hipertens indica un risc CV elevat o molt elevat, al poder considerar-la com una variable intermèdia en el 'continuum' de la malaltia CV. No totes les AOD (**Taula 18**) tenen el mateix valor pronòstic, encara que totes han mostrat en els diversos estudis la seva associació a un risc CV > 20% a 10 anys¹⁴.

Els aspectes més importants derivats de la presència d'AOD son:

- a) la capacitat d'individualitzar el pronòstic CV. Quan hi ha AOD vol dir que aquest malalt hipertens en concret, presenta una vulnerabilitat individual objectivable a l'acció de la HTA i d'altres factors de risc CV, que li confereix un valor pronòstic individual ;
 - b) facilitar l'elecció del fàrmac antihipertensiu en funció de l'òrgan afectat;
 - c) efectuar un seguiment de l'evolució de les AOD. La reducció de la HVE, la proteïnuria i la MAO indiquen una disminució del risc CV amb el tractament, mentre que la persistència o increment orienta a un control insuficient de la PA (incloent la 'resistència ambulatoria aïllada') o d'altres factors de risc.
 - d) també es coneix que quan més AOD presenta un malalt hipertens major és el risc CV probablement perquè tradueix una afectació orgànica més extensa¹⁶³.
-

La detecció d'AOD és un element molt important per la estratificació individual del risc del malalt hipertens, però és evident que té una dependència elevada de la cura amb que es realitza l'avaluació de l'hipertens i de les exploracions complementàries disponibles. Un repte important per la detecció d'AOD és la seva aplicabilitat a la pràctica, en funció de la disponibilitat i del cost¹⁴. Quan més disponible sigui una exploració i menor sigui el cost, més aplicable i generalitzable serà a la pràctica clínica. Amb l'aparició recent d'unes Taules¹⁶⁴ 'essencials' per estratificar el risc dels hipertensos aplicables a països amb baix nivell de renda, es posa de manifest aquest problema. Aquestes Taules, es validen amb una cohort de 504 hipertensos seguits durant 6.7 anys, agafant com a 'patró-or' les Taules de la Guia de la Organització Mundial de la Salut (OMS) de l'any 1999²³. Les Taules únicament contempnen les següents condicions: a) factors de risc: l'edat (H>55a ; D >65 a) i el consum de tabac ; b) presència de diabetis; c) Antecedents de malaltia CV; i, d) els Grups segons el nivell de PA. A la mateixa cohort, per les Taules de la OMS , es considera com a factor de risc, el colesterol sèric, a part dels ja esmentats i com AOD, la HVE per ECG, el nivell de creatinina sèrica i la proteïnuria a orina. Els resultats mostren una sensibilitat i especificitat pràcticament idèntiques per ambdues Taules, si bé les proposades pels autors permeten el tractament d'un malalt hipertens durant dos anys amb el cost de les proves mínimes assenyalades per les Taules de la OMS (colesterol sèric, ECG, proteïnuria i creatinina sèrica). A la **Taula 19** i **Figura 7** es mostren l'estratificació del risc segons la OMS i el mètode 'essencial' i els resultats prospectius reals de la estratificació. Cal dir que hi ha alguns elements a considerar: a) percentatge important de pacients

d'alt risc CV (20%); b) baixa sensibilitat per detectar AOD de l'ECG, creatinina i proteïnúria en relació a altres exploracions; i, c) dades de morbiditat CV poc fiables per la manca de registre i la pròpia pràctica clínica de l'entorn de l'estudi, tot i que les dades de mortalitat s'han obtingut acuradament. Aquestes reflexions fan pensar que hi ha poca diferència en la capacitat de predicció del risc CV si s'utilitzen mètodes amb poca sensibilitat, però al mateix temps, altres exploracions amb bona sensibilitat i especificitat com ara l'ecocardiograma tenen poca disponibilitat a la pràctica, fins i tot als països desenvolupats. Sembla necessari trobar i validar tècniques sensibles, acceptables, amb bon valor pronòstic CV, disponibles i amb un cost assumible que permetin aplicar l'estratificació individual del risc CV a la gran població de malalts hipertensos.

Seqüenciació de les exploracions per detectar AOD

Per raons de comoditat i qualitat de vida dels hipertensos però també per raons de cost i sostenibilitat del sistema sanitari, sembla lògic avaluar el rendiment de diverses estratègies esglaonades per detectar la presència d'AOD als malalts hipertensos, de tal manera que una vegada s'hagin practicat les exploracions bàsiques i disponibles (analítica, ECG, funció renal- MAO, estimació del filtrat glomerular-, índex turmell-braç) es recomanin determinades tècniques en algun subgrup d'hipertensos per estratificar millor el risc CV.

Schillaci et al.¹⁶⁵ mostren que , al avaluar la HVE per ecocardiograma en 792 hipertensos classificats com de risc CV baix o mig segons les Taules de la OMS, un 29% canvia a risc elevat, permeten així, iniciar les actuacions

terapèutiques més adequades a la nova situació de risc. Viazzi et al.¹⁶⁶ seleccionen 405 hipertensos, als qui una vegada realitzades les exploracions habituals per avaluar la presència d'AOD, se'ls hi practica la determinació de proteïnuria, la detecció de HVE per ecocardiograma i la mesura del GIM de caròtida per ultrasons. Les prevalences i sensibilitat van ser respectivament de: MAO, 13% i 20%; HVE , 49% i 65%; GIM,32% i 41%.

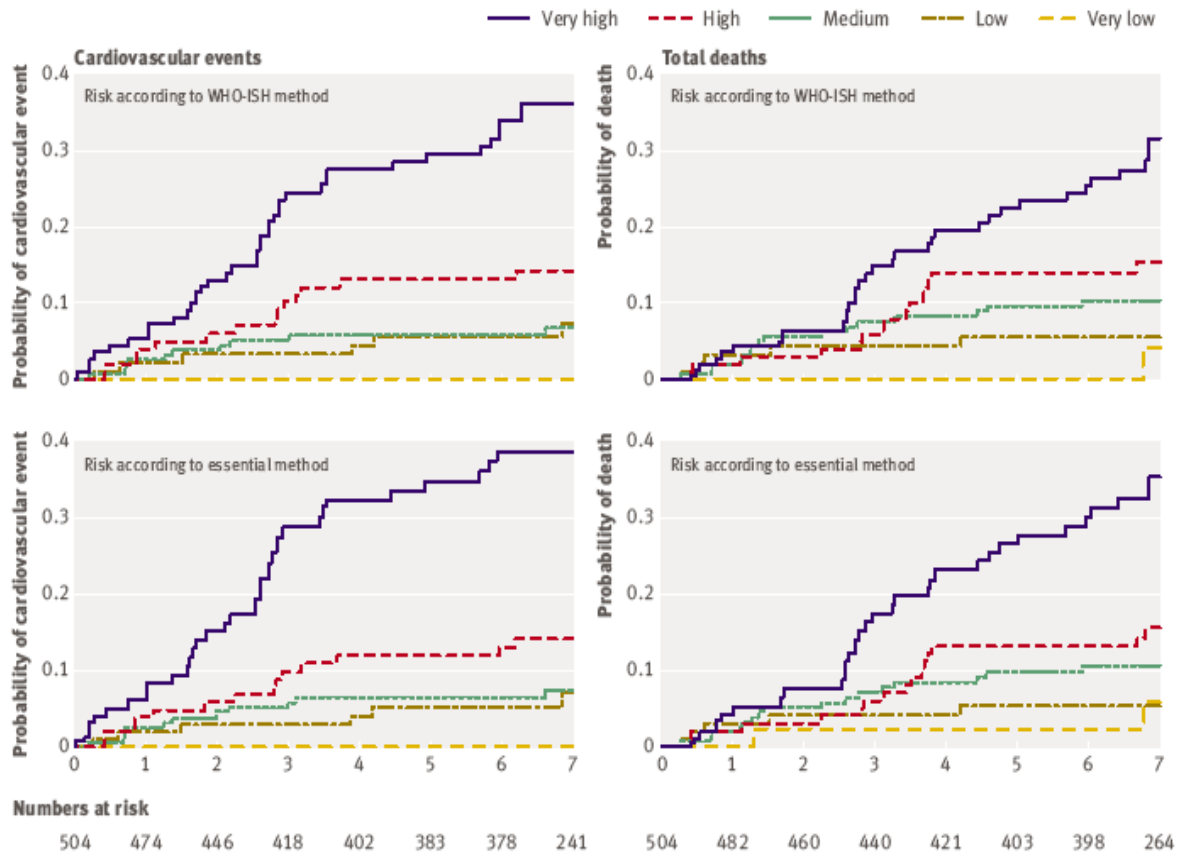
Taula 19. Taules d'estratificació del risc CV dels hipertensos segons la Organització Mundial de la Salut i les 'essencials' per països pobres .

	PA (mmHg)			
	<140/90	140-159/ 90-99	160-179/ 100-109	≥ 180/110
Mètode OMS				
No altres factors de risc o història de malaltia CV	Risc molt baix	Risc baix	Risc mig	Risc elevat
1-2 factors de risc (1)	Risc baix	Risc mig	Risc mig	Risc molt elevat
≥3 factors de risc o AOD (2) o diabetis	Risc mig	Risc elevat	Risc elevat	Risc molt elevat
Condicions clíniques associades (3)	Risc elevat	Risc molt elevat	Risc molt elevat	Risc molt elevat
Mètode 'essencial'				
No altres factors de risc o història de malaltia CV	Risc molt baix	Risc baix	Risc mig	Risc elevat
Edat (4) o tabac	Risc baix	Risc mig	Risc mig	Risc molt elevat
Diabetis	Risc mig	Risc elevat	Risc elevat	Risc molt elevat
Condicions clíniques associades	Risc elevat	Risc molt elevat	Risc molt elevat	Risc molt elevat

Font: modificada de ref. 164.

- (1) Edat (home > 55 anys; dona > 65 anys), tabac o colesterol total > 6.47 mmol/l.
- (2) HVE per ECG, proteïnuria o creatinina plasmàtica elevada (106.08-176.80 micromol/l)
- (3) Passats o actuals símptomes de malaltia coronària, insuficiència cardíaca, malaltia cerebrovascular, malaltia vascular perifèrica, malaltia renal
- (4) Edat , homes > 55 anys, dones > 65 anys.

Figura 7. Valor predictiu de les dues Taules d'estratificació del risc de la OMS i la 'essencial'



Font: ref. 164

L'aplicació addicional d'aquestes tècniques va permetre que una part significativa dels hipertensos fos estratificada a grups de risc CV més elevats en relació a la assignació inicial abans de practicar-les. El càlcul de l'eficiència mostra que la seqüència adequada és realitzar la MAO en primer lloc, seguida de la detecció de HVE per ecocardiograma i posteriorment la mesura del GIM

per ultrasons, amb el ben entès que la seqüència s'atura quan apareix la primera exploració demostrativa d'AOD. Tanmateix, un estudi¹⁶⁷ en relació a l'eficiència de la detecció sistemàtica de la HVE per ecocardiograma mostra que aquesta exploració només és eficient en els pacients majors de 50 anys i que el cost és de 290€ (any 2006) per cada cas detectat. A més, la variabilitat interobservador¹⁶⁸ és molt ampla i limita l'ecocardiograma com a mètode per avaluar no només la presència de HVE sinó també l'evolució de la mateixa. Un article recent¹⁶⁹ mostra que, atesa la seva eficiència, la primera exploració complementària en l'avaluació dels malalts hipertensos ha de ser l'avaluació de la malaltia renal definida com la presència de MAO i/o la disminució del filtrat glomerular, quines prevalences són del 24% ,12% i 13%, respectivament. Aquest article és rellevant perquè mostra que la detecció de malaltia renal permet una re-estratificació addicional del 10% dels malalts hipertensos, de forma idèntica a les dades obtingudes amb l'exploració simultània de la HVE per ecocardiograma i el GIM per ultrasons als mateixos pacients.

Una publicació recent del nostre grup¹⁷⁰ mostra que l'estratificació del risc CV mitjançant l'utilització de la retinografia (afegida a l'ECG, MAO, creatinina i funció renal estimada) permet obtenir un resultat similar als anteriors, es a dir, una re-estratificació del risc CV del 10% dels hipertensos, similar a l'obtinguda amb l'estratègia anterior (ecocardiograma i GIM).

Les alteracions del fons d'ull en els pacients hipertensos

Descripció, fisiopatologia i significat

Els vasos de la retina¹⁷¹ estan formats per a) una capa de cel·lules endotelials que envolten la llum del capil·lar ; b) una capa de pericits que son l'equivalent capil·lar de les cel·lules musculars llises per les seves propietats contràctils; i, c) una membrana basal que té les funcions de suport estructural i les de suport de l'endoteli, adhesió cel·lular i filtrat de macromolècules.

Las arterioles retinianes tenen unes característiques especials: a) absència de regulació nerviosa autonòmica; b) mecanisme d'auto-regulació del flux sanguini que permet mantenir el flux constant dins d'un ample marge de variació de la PA. La resistència vascular, regulada per les cel·lules musculars llises i els pericits, juga un paper determinant en el manteniment del flux, aconseguint mantenir l'auto-regulació.; i ,c) presència de la barrera hemato-retiniana. La seva funció és protegir les cèl·lules especialitzades de la retina dels productes tòxics exògens, de les variacions homeostàtiques de la sang i restringir el pas de petites molècules hidrofíliques, de molècules grans i de diverses cel·lules sanguínies.

La retina i el cervell comparteixen varis aspectes. Ambdós son òrgans amb un metabolisme molt actiu i amb gran demanda de substrats metabòlics a través de la sang. Embriològicament la retina és una prolongació del diencèfal i el model de vascularització durant el desenvolupament és similar. Finalment, el mecanisme d' autorregulació del flux sanguini és similar.

Classificació de les lesions del fons d'ull a l'hipertens

Les lesions que apareixen al fons d'ull (FU) es diferencien en lesions dels vasos retinians i en lesions de la pròpia retina.

Les lesions dels vasos retinians son :

- a) *Alteració de la relació arteria-vena (RAV)* Normalment el gruix de les vénules retinianes es major que el de les arterioles, essent aquesta relació de $\frac{3}{4}$; i es considera que hi ha una alteració de la RAV quan és inferior a $\frac{2}{3}$.
- b) *Canvis venosos*. Les vénules retinianes dels hipertensos presenten canvis que afecten al gruix i a l'aspecte. Els canvis són deguts a la pròpia hipertensió i a la hipoxia, que provoquen una dilatació de la vénula.
- c) *Espasmes focals*. Els espasmes focals de les arterioles retinianes son deguts a la constricció dels segments poc afectats mentre que els segments més afectats perden la funció autorreguladora i tenen tendència a dilatarse de forma passiva amb l'increment de la pressió arterial. Els espasmes s'observen sobre tot a les arterioles a una distància a la papil·la equivalent a $\frac{1}{2}$ diàmetre papil·lar¹⁷².
- d) *Creuaments arteriovenosos*. A l'ull normal l'artèria i la vena es creuen seguint cadascuna el seu camí de forma indiferent. En el 70% dels casos, l'artèria passa per sobre de la vena i en el 30% restant, és la vena la que passa per sobre de l'artèria. En el creuament amb l'artèria afectada, el tronc venós mostra 2 zones més pàl·lides amb

afilament dels dos extrems de la vena que sembla partida (signe de Gunn).

e) *Alteracions del reflex lluminós en la paret arterial.*

- a) Augment del reflex parietal. Indica una pèrdua de la transparència del vas per engruiximent de la paret.
- b) Artèria en fil de coure. Amb l'augment del gruix arteriolar, el reflex lluminós és més ample i ocupa la major part del vas amb augment de la tortuositat del trajecte.
- c) Artèria en fil de plata. La pèrdua de transparència es total, amb un reflex blanc degut a l'acumul de material hialí. També pot ésser secundari a fibrosis post-oclusió del vas arterial.

Afectació de la retina

L'afectació de la retina és deguda a l'alteració de la barrera hemato-retiniana, necrosi de les cel.lules endotelials i musculars, exsudació de sang i lípids i isquèmia retiniana. Aquesta fase s'anomena exsudativa¹⁷³, i es manifesta com:

- a) *FIPTs (Focal intraretinal periarteriolar transudates)*. Son lesions que durant molt temps s'han confós amb els exsudats tous. Tenen en comú que ambdues apareixen en el curs d'una HTA severa i de ràpida evolució però les característiques oftalmoscòpiques,
-

fluoresceïniques, evolutives i patogèniques son diferents. Els FIPTs es localitzen a les capes retinianes més fondes que els exsudats tous i s'observen invariablement prop de les artèries retinianes de major tamany i de les seves branques principals, mentre que els exsudats tous es localitzen als capil·lars radials de menor tamany i més superficials. Tenen forma rodona o oval, de tamany inferior a $\frac{1}{4}$ del diàmetre papil·lar i de color blanc grisós. Es tracta de lesions típicament exsudatives causades per la ruptura de la barrera hemato-retiniana del vasos profunds de la retina, secundària a la dilatació de las arterioles por la pèrdua del mecanisme d'autorregulació.

b) *Exsudats tous*. Aquestes imatges blanques, arrodonides i d'aspecte cotonós, corresponen a àrees d'infart retinià, que provoquen isquèmia de les fibres nervioses. Un estudi experimental¹⁷⁴ amb models animals als que s'ha provocat hipertensió renovascular, confirma el mecanisme anterior. Aquest estudi mostra una relació directa entre la severitat de la HTA i la incidència de les lesions i la rapidesa d'aparició.

b) *Exsudats durs*. Son imatges blanc-groguenques, de contorns nets i irregulars, petites i amb tendència a confluir formen plaques, estrelles o rodets. Son de localització profunda. Corresponen a dipòsits de

les lipoproteïnes extravasades que són fagocitades per macròfags. Les lipoproteïnes procedeixen del contingut intravascular extravasat per augment de la permeabilitat o de les restes d'hemorràgies retinianes. En els hipertensos, l'extravasació es produeix quan la pressió de perfusió sobrepassa el nivell d'autorregulació de les artèries retinianes i coroïdals i provoca disrupció de la barrera hemato-retiniana. Un estudi experimental¹⁷⁵ amb models mostra que corresponen a un procés degeneratiu neuronal o exsudatiu.

- c) *Hemorràgies*. Poden ser prerretinianes (extenses i ben delimitades) i intrarretinianes superficials (aspecte de flama) o profundes (arrodonides i petites, excepte a la màcula que adopten forma d'estrella).
- d) *Edema de papil·la*. Es tracta d'una tumefacció no inflamatòria del cap del nervi òptic degut a un augment de la pressió intracranial i la obstrucció al flux venós ocular. No existeix afectació inicial de la visió i aquest fet, junt amb l'absència de dolor, permet distingir-lo de la neuritis del nervi òptic.

Dades procedents d'un model animal amb hipertensió secundària provocada¹⁷⁶, mostren que les lesions del FO més precoces als pacients amb hipertensió severa de curta evolució (accelerada) són els FIPTs, l'edema macular, l'edema de papil·la, seguits dels exsudats tous. Posteriorment apareixen els exsudats durs i les alteracions dels vasos retinians encara més tard.

Significat de les lesions del fons d'ull

Alteració de la RAV. L'alteració de la RAV en normotensos s'observa en el 11% de la població¹⁷⁷, i aquests tenen la PA ambulatoria més elevada¹⁷⁸ que els que no tenen la RAV alterada, al nivell de la PA normal-alta. Les dones tenen major prevalença d'alteració de la RAV que els homes^{177,179}. La RAV es relaciona de forma clara amb les xifres de PA, tant en la prevalença ajustada per edat i sexe¹⁷⁷, com en la incidència a 5 anys¹⁸⁰. La RAV guarda relació amb les xifres de PA en els darrers anys i amb les xifres actuals^{180,181}. La reducció de la RAV s'associa amb la futura aparició de HTA^{182,183}, diabetis^{184,185} i síndrome metabòlica¹⁸⁶.

Espasmes focals. La prevalença dels espasmes focals a la població general no seleccionada oscil·la entre el 4,7% y el 14,9% segons els diferents estudis^{178,187,188,189}. La presència d'espasmes focals varia segons la presència de HTA i de si la PA està controlada (5,1%), no controlada (16%) o no tractada (24%). La presència d'espasmes focals es relaciona amb la PA actual¹⁷⁸ però no amb la PA prèvia. L'incidència de HTA als tres anys¹⁸² és superior en els pacients que presenten espasmes focals en relació als que no els tenen (25,1% vs 13,0%). Els espasmes focals s'associen a la presència de la síndrome metabòlica¹⁸⁶.

Creuaments arteriovenosos. Es troben creuaments arteriovenosos entre el 2,2% i el 14,3% de la població general¹⁷⁸. Els hipertensos¹⁷⁹ tenen un 87% més de probabilitat de presentar creuaments que els normotensos. La presència de

creuaments augmenta amb l'edat i és més freqüent a les dones^{178,179}. Els creuaments es correlacionan amb la PA actual i prèvia^{178,181}. També han mostrat una discreta correlació amb la síndrome metabòlica¹⁸⁶.

Hemorràgies. La presència de hemorràgies en el FU de la població general oscil·la entre el 1,2% en homes d'edat < 60 anys i el 13,6% en dones majors de 80 anys¹⁹⁰ i s'associa amb les xifres de PA, de tal manera que els hipertensos no controlats tenen major prevalença que els controlats. Tanmateix, un estudio experimental en animals amb HTA accelerada¹⁷⁶, mostra que les hemorràgies del FU no son una manifestació freqüent ni temprana malgrat la seva associació clara amb les xifres de PA en el moment de l'exploració^{180,191}. Les hemorràgies també es relacionan amb la síndrome metabòlica¹⁸⁶.

Exsudats. És difícil averiguar la prevalença d'exsudat tous i durs a la població de forma aïllada, atès que els estudis agrupen els exsudats d'ambdós tipus amb d'altres lesions com les hemorràgies, microaneurismes i FIPTs; però es pot estimar la presència d'exsudats a la població general al voltant del 7%, si es considera que la prevalença d'exsudats i hemorràgies està entre el 7% i el 9,9%^{178,192} i que les lesions hemorràgiques son escasses, entre l' 1%-2%. Els exsudats durs correlacionen amb la PA actual i prèvia^{181,193} i amb la síndrome metabòlica¹⁸⁶.

Edema de papil·la. No hi ha dades de prevalença de l'edema de papil·la en els malalts hipertensos. La presència d'edema de papil·la s'ha considerat un criteri essencial pel diagnòstic de la HTA maligna, però els estudis clínics i experimentals han dubtat del valor diferencial d'aquesta lesió¹⁹⁴ i hi ha una tendència a considerar-la com una manifestació més de retinopatia severa.

La classificació d'aquestes lesions del FU ha evolucionat des de que Keith-Wagener¹⁹⁵ van publicar el seu original. Les Taules 20, 21 i 22 mostren les diferents classificacions que s'han proposat.

Relació de les lesions del FU amb altres alteracions d'òrgan diana

Les lesions del FU correlacionan de forma significativa amb les diverses AOD.

La **Taula 23** mostra aquesta relació.

TAULA 20. Classificació de les lesions del fons d'ull de Keith-Wagener i Scheie

Keith-Wagener-Barker		Scheie	
Grau	Lesions	Grau	Lesions
		0	Sense canvis
I	Espasme generalitzat arterioles retinianes de grau lleu.	1	Espasme arteriolar poc detectable
II	Espasme focal i creuaments AV	2	Espasme arteriolar clar amb espasme focal i augment del reflex parietal.
III	Lesions anteriors més hemorràgies exsudats durs i tous	3	Grau 2 més artèries en fil de coure i hemorràgies i exsudats
IV	Grau III sever i edema de papil·la	4	Grau 3 més artèries en fil de plata i edema de papil·la

Font: adaptada de ref. 195 i 198. La classificació de Scheie introdueix les lesions relacionades amb l'arteriosclerosi i les separa de les que depenen de la HTA

Taula 21. Classificació de les lesions del fons d'ull de Dodson

Grau	Canvis a la retina	Tipus de HTA	Pronòstic
A No maligna	Espasme arteriolar generalitzat Espasme focal	Establerta (1,2)	Depen de la PA, però altres factors de risc com l'edat son factors igualment importants
B Maligna	Hemorràgies, exsudats durs, exsudats tous, edema de papil·la (3)	Accelerada o maligna	La majoria dels casos moren en 2 anys si no es tracten

Font: adaptada de ref. 196

(1)No es valora l'existència dels creuaments AV.

(2)Presentes en un 6% de normotensos, però amb xifres de PA normal-alta.

(3)Els canvis han d'estar a ambdós ulls. L'estenosi de caròtida unilateral degut a la disminució del flux pot produir asimetria i emascarar les lesions a l'ull ipsilateral.

Taula 22. Classificació de les lesions del fons d'ull de Wong

Grau	Signes retinians	Associació sistèmica
No	Sense signes detectables	No
Lleu	Espasme arteriolar generalitzat, espasme arteriolar focal, creuaments arteriovenosos, arteries en fil de coure o una combinació d'aquests signes.	Associació modesta amb risc d'AVC clínic i subclínic, malaltia coronària i mort.
Moderada	Hemorràgies, microaneurismes exsudats tous, exsudats durs o una combinació d'aquests signes	Forta associació amb risc d'AVC clínic i subclínic, deteriorament cognitiu i mort de causa CV.
Maligna	Signes de retinopatia moderada més edema de papil·la	Forta associació amb mort

Font: adaptada de ref. 197

Associació modesta: es defineix com una OR entre 1 i 2.

Associació forta: es defineix com una $OR \geq 2$

TAULA 23. Relació entre lesions del FU i alteracions d'òrgans diana.

Lesió FU	HVI	FR	MAO	GIM	Placa carotídea
Retinopatia	+	+	+	+	+
Alt. RAV	+	+	+	+	+
Reflex parietal	+				
Totes les lesions	+	+	+		

Font : elaboració pròpia

Retinopatia: presència de exsudats, hemorràgies o edema de papil·la.

El signe + , indica que diversos estudis han mostrat una correlació positiva entre les lesions del FU i altres alteracions als òrgans diana.

HVE: Hipertròfia del ventricle esquerre; FR: Funció renal; MAO: microalbuminúria; GIM: gressor íntima-mèdia; Alt RAV: Disminució de la relació artèria/vena.

Lesions del FU i morbimortalitat cardiovascular (CV)

El primer estudi que avalua la supervivència dels hipertensos amb diferents lesions al FU i les correlaciona amb les troballes histopatològiques de la biòpsia de les artèries del múscul pectoral major dels mateixos pacients, és el clàssic de Keith-Wagener^{195,198} que identifica 219 hipertensos que es van hospitalitzar per estudi i efectua un seguiment entre 5 i 9 anys, incloent biòpsia muscular en 138 casos. L'anàlisi histopatològic mostra de forma consistent un increment del gruix de la paret arteriolar amb disminució de la relació entre la llum del vas i el gruix de la paret. La supervivència dels pacients va correlacionar de forma clara amb les lesions del FU. Al 1966, Breslin et al.¹⁹⁹ publiquen un estudi que es va dissenyar per clarificar les implicacions pronostiques de les lesions del FU a una cohort de 540 hipertensos que van ser seguits durant un període mig de 20

anys. Els pacients es van agrupar segons els criteris de Keith-Wagener. Les dades mostren una relació clara entre la supervivència dels hipertensos i la severitat de les lesions del FU, passant d'una supervivència a 10 anys del 75% i 86% per els homes i dones respectivament, a una supervivència del 4% i 14% respectivament en les formes més avançades d'afectació del FU. Una anàlisi posterior²⁰⁰ mostra que les lesions del FU tenen un valor pronòstic de mortalitat independent de la presència d'altres AOD, dit en paraules dels autors: "el pronòstic va ser millor pels pacients que van presentar cardiomegalia, anomalies a l'ECG, angor pectoris o proteïnúria amb lesions al FU de Grau 1 que aquells amb idèntiques complicacions però amb FU Grau 3".

Aquests estudis clàssics, s'han qüestionat recentment per varies raons : primer, l'avaluació del FU es va fer mitjançant oftalmoscòpia directa que mostra una gran variabilitat interobservador (20% a 42%) e intraobservador (10% a 33%) per les lesions dels vasos de la retina; segon, els resultats s'expressen com a mortalitat total sense avaluar les causes de mortalitat ni, específicament, les causes cardiovasculars i; finalment, que en general, els resultats no es van ajustar per les diferents variables que poden influir en els resultats (colesterol sèric, consum de tabaco,etc...). A partir de la dècada de 1990, es publiquen els resultats de varis estudis que obvien els problemes que s'han esmentat amb la utilització d'imatges fotogràfiques de la retina que ,en general son analitzades amb aplicatius informàtics, amb la definició prèvia de les variables finals i l'anàlisi dels resultats ajustats per altres factors de risc CV.

En general aquest estudis mostren que les lesions més severes del FU s'associen de forma clara amb la morbimortalidad CV, especialment amb els accidents vasculars cerebral (AVC). Pel que fa a la malaltia coronaria, Duncan et al.²⁰¹ a una cohort de 560 homes hipertensos i hiperlipèmics, de edat entre 35 i 59 anys, seguits un promig de 7,8 anys, mostren un risc augmentat de malaltia coronaria en els pacients amb retinopatía respecte als que no la tenen (OR 2,0; IC 95%, 1,0-4,3), essent el risc significatiu també per l'alteració de la RAV (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,9). El Cardiovascular Health Study²⁰², un estudi transversal amb 2050 pacients de edat entre 69 a 97 anys, mostra una associació significativa entre els pacients amb retinopatía i la malaltia coronaria (RR 1,7; IC 95%, 1,2-2,6). L'estudi ARIC²⁰³ mostra la mateixa associació per la retinopatía a una cohort de 9648 individus entre 51 i 72 anys, a les dones (RR 1,83; IC 95%,1,0-3,38) però no en els homes (RR 0,84; IC 95%,0,46-1,42). També es troba associació entre l'alteració de la RAV i EC a les dones (RR 1,37; IC 95%,1,08-1,72) però no en els homes (RR 1,08; IC 95%,0,85-1,38).

En el cas dels AVC, l'estudi ARIC²⁰⁴, amb una cohort de 10358 individus seguits durant 3,5 anys, mostra una associació clara entre la retinopatía, l'alteració de la RAV i els AVC (RR 2,58; IC 95%, 1,59-4,20 i RR 1,60; 1,03-2,47) respectivament. El Cardiovascular Health Study³⁶ també troba una relació significativa entre retinopatía i AVC (RR 2,0; IC 95%, 1,1-3,6). El Blue Mountain Study²⁰⁵, que segueix una cohort de 3654 individus d'edat superior a 49 anys durant 7 anys, mostra que els pacients amb retinopatía tenen un 70%

més de risc de patir un AVC que els que no la presenten (RR 1,7; IC 95%, 1,0-2,8). També els espasmes focals s'associen a un risc elevat d'AVC. La retinopatia s'associa amb la incidència d'insuficiència cardíaca (ICC) a la cohort de l'estudi ARIC²⁰⁶ (RR 1,96; IC 95%, 1,51-2,54).

Dos estudis valoren la relació entre lesions del FU i malaltia CV; l'estudi Wiscosin²⁰⁷ amb una cohort de 4926 pacients entre 43 i 84 anys, seguits durant 10 anys no mostra relació entre la alteració de la RAV i la malaltia CV. El Beaver Dam Eye Study²⁰⁸, amb un disseny de cas-control a 1611 individus entre 43 i 84 anys, mostra una relació significativa entre retinopatia i malaltia CV (OR 1,8; IC 95%, 1,2-2,7) i entre alteració de la RAV i malaltia CV (OR 1,5; IC 95%, 1,1-2,1).

L'estudi ARIC²⁰⁹ ha trobat relació entre l'afectació del FU i la prevalença d'AVC silencis, definits com a lesions de tamany ≥ 3 mm, en pacients sense antecedents clínics d'AVC. La relació és positiva per tots els pacients de la població general amb retinopatia, creuaments arteriovenosos i espasmes focals, mentre que pels hipertensos és positiva per la presència de retinopatia, creuaments arteriovenosos, espasmes focals i alteració de la RAV.

També existeix relació²¹⁰ entre la prevalença de retinopatia i l'atròfia cerebral definida pel tamany dels ventricles i l'amplitud dels solcs cerebrals (OR 1,9; IC 95%, 1,2-3,0); essent la relació independent de la presència de HTA.

Finalment, s'ha descrit²¹¹ l'associació entre lesions del FU (retinopàtia, creuaments arteriovenosos, espasmes focals) i la incidència a 5 anys de lesions en la substància blanca cerebral valorada per RMN. En aquest estudi la incidència d'AVC a 5 anys, es major en els pacients amb lesions de substància blanca que en els que no en tenen (RR 3,4; IC95%, 1,5-7,7) i la presència de retinopatia dona un risc d'AVC molt superior (RR 18,1; IC95%, 5,9-55,0) respecte als que no tenen lesió de substància blanca ni retinopatia. Un darrer estudi, realitzat en 179 pacients mostra una correlació entre qualsevol lesió vascular del FU i la presència d'AVC lacunar i/o lesió de substància blanca ($p=0,01$) tant a pacients normotensos com als hipertensos²¹². Les **Taules 24, 25 i 26** mostren els principals resultats dels estudis disponibles sobre la relació entre lesions del FO i malaltia coronària, AVC i morbidimortalidad CV.

Posició actual de l'exploració del FU als malalts hipertensos

Les principals Guies internacionals mantenen posicions diferents sobre el significat de les lesions del FU a l'hora d'avaluar a l'hipertens. El Sèptim informe del JNC²⁴ i la Guia Canadenca²¹³, consideren totes les lesions del FU com a AOD mentre que el document de la Societat Europea de HTA de l'any 2007¹⁴, i el de la Societat Britànica²¹⁴ només considera les lesions que s'associen a malaltia de la retina (exsudats, hemorràgies i edema de papil·la) i les cataloga com a malaltia associada. El document de la OMS²³ de 1999 considera les alteracions de la RAV i els espasmes com a AOD mentre que la

Guia de la OMS de 2003²¹⁵ només considera les lesions pròpies de la malaltia retiniana però com a AOD.

TAULA 24. Relació entre lesions del fons d'ull i la malaltia coronària

Estudi	Disseny	N	Seguiment	Retinopatia	Alteració RAV	Espasme focal	Creuament AV
ARIC ²⁰⁴ (1)	Cohort	9648 51 a.-72 a.	3,5 a.	H 0,84 (0,46;1,42) D 1,83 (1,0;3,38)	H 1,08 (0,85;1,38) D 1,37 (1,08;1,72)		
Duncan ²⁰¹ (2)	Cohort	560 Només homes 35 a-59 a.	7,8 a.	2,0(1,0;4,3) (4)	2,5(1,1;5,9)	2,9(0,7;12,1)	2,1(0,6;6,9)
Cardiovascular Health Study ²⁰³ (3)	Transversal	2050 69 a.-97 a.		1,7(1,2;2,6)	0,8(0,6;1,0)	0,9(0,6;1,4)	1,1(0,7;1,6)

Font : elaboració pròpia

Retinopatia: hemorràgies, exsudats tous i durs, microaneurismes i edema de papil·la. (en negreta els valors significatius amb l' interval de confiança del 95%)

V: Homes; H: Dones

Alteració RAV: Disminució de la relació del diàmetre arteria/vena

- (1) Malaltia coronària: infart agut de miocardi, malaltia coronària fatal, infart de miocardi silent, revascularització coronària.
- (2) Malaltia coronària: mort per malaltia coronària, infart agut de miocardi, qualsevol esdeveniment coronari.
- (3) Malaltia coronària: infart agut de miocardi o mort per malaltia coronària.
- (4) Retinopatia: inclou totes les lesions excepte l'augment del reflex parietal

Taula 25. Relació entre les lesions del fons d'ull i la malaltia cerebrovascular

Estudi	Disseny	n	Seguiment	Retinopatia	Alt RAV	Espasme focal	Creuaments AV
ARIC ²⁰⁵	Cohort	10358 51 a-72 a.	3,5 a.	2,58(1,59;4,20)	1,24(0,66;2,31)	1,15(0,71;1,85)	1,6(1,03;2,47)
Cardiovascular Health Study ²⁰³	Transversal	2050 69 a- 97 a.		2,0(1,1;3,6)	1,0(0,7;1,8)	1,2(0,6;2,4)	1,4(0,7;2,6)
Blue Mountains ²⁰⁹	Cohort	3654 > 49 a.	7 a.	1,7(1,0;2,8)		1,7(1,0;2,9)	1,6(0,9;3,0)
ARIC ²¹⁰ (1)	Transversal	1684 55 a-74 a.		4,04(1,11;14,90)	3,74(1,51;9,24)	2,30(1,35;3,93)	2,53(1,54;4,16)
ARIC ²¹¹ (2)	Transversal	1684		1,9(1,2;3,0)			
ARIC ²¹² (3)	Cohort	1684 51 a- 72 a.	5 a	2,5(1,5;4,0)	1,2(0,8;1,9)	2,1(1,4;3,1)	2,1(1,4;3,2)

Font: elaboració pròpia

n: nombre d'individus; RAV: relació arteria/vena; AV: arteria-vena; (en negreta els valors significatius amb l'interval de confiança del 95%)

(1) AVC isquèmic assintomàtic de tamany ≥ 3 mm. a pacients hipertensos.

També estan disponibles els resultats de la població general.

(2) Atròfia cerebral: tamany ventricular i amplada dels soles cerebrals

(3) Lesions de substància blanca cerebral

Taula 26. Relació entre les lesions del fons d'ull i malaltia cardiovascular

Estudi	Disseny	Seguiment	Variable final	Retinopatia	Alt RAV	Espasmes	Creuaments
ARIC ²⁰⁷	Cohort	7 a.	ICC severa	1.96 (1.51-2.54)	1.18 (0.90-1.48)	1.16 (0.90-1.48)	1.18 (0.93-1.48)
Wiscosin ²⁰⁸	Cohort	10 a.	MC,AVC, malaltia arterial		0.92 (0.74-1.14)		
Beaver Dam Eye Study ²⁰⁹	Cas-control	10 a.	Mortalitat per MC o AVC	1.8 (1.2-2.7)	1.5 (1.1-2.1)	1.4 (0.8-2.5)	1.0 (0.5-1.9)

Font: elaboració pròpia

(en negreta els valors significatius amb els intervals de confiança del 95%). RAV : relació arteria-vena ; ICC : insuficiència cardíaca ;MC: malaltia coronària;AVC: accident vascular cerebral;

Els principals arguments de la Guia conjunta de les Societats Europees¹⁴ de HTA i Cardiologia per excloure les lesions vasculars de les AOD son: prevalença molt elevada de les lesions dels vasos retinians (alteració de la RAV, espasmes i creuaments), al voltant del 78%, que provoca que un nombre molt elevat d'hipertensos canviïn de grup de risc; aquestes dades contrasten segons el mateix document, amb el 43% per les plaques de caròtida, el 22% de la HVE i del 14% de MAO; i, absència de correlació clara entre aquestes lesions vasculars del FU i la morbimortalitat CV i, encara més, d'evidència sobre el benefici obtingut amb la regressió de les lesions.

A banda de la consideració de les lesions vasculars del FU (principalment l'alteració de la RAV) com AOD, que probablement tradueixen un major risc CV en els malalts que les presenten, en funció de les dades presentades anteriorment, hi ha altres raons per a considerar l'exploració inicial del FU als malalts hipertensos: primer, la prevalença valorable d'exsudats i hemorràgies en el FU dels hipertensos, que oscil·la entre el 7% i el 9,9% i que identifiquen a un grup de pacients amb malaltia hipertensiva de risc molt elevat²¹⁶; segon, la presència d'alteracions de la RAV s'associa amb un major risc de desenvolupar una hipertensió més severa¹⁸², insuficiència cardíaca²⁰⁷ i diabetis^{184,185}. De fet, Wong¹⁹⁸ proposa que la presència d'alteracions de la RAV permeti catalogar al pacient com de risc CV elevat; i, tercer, la creixent disponibilitat de retinògrafs que permeten obtenir imatges digitalitzades del FU de gran qualitat que faciliten la identificació de les lesions de la retina, especialment els exsudats i hemorràgies, tot i que amb aplicatius informàtics també és pot quantificar la

RAV²¹⁷. La retinografia és una tècnica accessible, de bona acceptació pels pacients, especialment amb les cameres no midriàtiques, de baix cost si es té en compte que l'adquisició de la imatge pot ser efectuada per un tècnic i que ocupa poc temps, i amb bon valor pronòstic quan es detecten lesions de la retina (exsudats o hemorràgies).

Línies futures de investigació: qüestions pendents de resposta

L'afectació dels vasos retinians, especialment l'alteració de la RAV, és un marcador de risc CV, sense que, actualment es pugui considerar una AOD mentre que les lesions de la pròpia retina es consideren una malaltia CV. És important mostrar el valor de les lesions dels vasos retinians, atesa la major prevalença (del 17% al 85%)^{218,219} que permetria estratificar el risc CV dels malalts hipertensos amb una prova sensible, disponible i de baix cost. Les línies de recerca sobre aquest aspecte son:

- a) Desenvolupar aplicatius informàtics que permetin quantificar la RAV, degudament validats i aplicables a les imatges del FU obtingudes amb la majoria de cameres (midriàtiques, no midriàtiques, digitals o analògiques) i amb la màxima automatització possible per disminuir la variabilitat deguda a l'operador.
 - b) Definir els valors de normalitat de la RAV per a diferents subgrups de la població.
-

- c) Efectuar estudis longitudinals suficients per establir el valor pronòstic de l'alteració de la RAV i poder efectuar la comparació amb altres AOD com la HVE, el GIM, les plaques d'ateroma a les parets arterials o la MAO.

 - d) Finalment, esbrinar si el tractament antihipertensiu redueix l'alteració de la RAV i si aquesta reducció s'associa a un millor pronòstic CV. Hi ha evidència de la primera condició²²⁰ però no de la segona.
-

HIPÒTESI

HIPÒTESI

1.- La mesura de la pressió arterial a la consulta del diplomad d'infermeria és més útil que la mesura efectuada pel metge, en el seguiment del pacient hipertens, especialment per diagnosticar les situacions de 'resistència aïllada a la consulta' i de hipertensió amb mal control.

1 a) La pressió arterial a la consulta del diplomad d'infermeria té una correlació significativament millor que la mesura efectuada pel metge amb l'automesura de la pressió arterial al domicili del pacient.

1 b) La pressió arterial a la consulta del diplomad d'infermeria permet identificar la condició de 'resistència aïllada a la consulta' i la hipertensió amb mal control i té millor validesa diagnòstica d'aquestes situacions que la pressió arterial mesurada pel metge.

2.- La hipertensió clínica aïllada en els malalts hipertensos de nou diagnòstic, diagnosticada per automesura de la pressió arterial al domicili del pacient, identifica un subgrup d'hipertensos nombrós, amb poc risc de presentar alteració dels òrgans diana.

2 a) El perfil del pacient diagnosticat de hipertensió clínica aïllada mitjançant l'automesura de la pressió arterial al domicili del propi malalt és similar al dels pacients diagnosticats de la mateixa condició mitjançant la monitorització de la pressió arterial

2 b) Amb el punt de tall establert pel diagnòstic de hipertensió clínica aïllada mitjançant l'automesura de la pressió arterial, la prevalença d'alteracions d'òrgans diana en aquest pacients serà similar a la dels normotensos.

2 c) Punts de talls inferiors als establerts pel diagnòstic de hipertensió clínica aïllada, diferenciaran millor la prevalença de l'afectació dels òrgans diana d'aquests pacients en relació als normotensos i als malalts amb hipertensió establerta.

3.- L'exploració del fons d'ull a la consulta, amb oftalmoscòpia directa, permetrà una millor estratificació del risc cardiovascular dels malalts hipertensos de nou diagnòstic no diabètics.

3 a) La prevalença de les lesions al fons d'ull amb oftalmoscòpia directa és elevada, en els malalts hipertensos no diabètics de nou diagnòstic.

3 b) L'exploració del fons d'ull dels malalts hipertensos no diabètics de nou diagnòstic a la consulta, permetrà una millor estratificació del risc cardiovascular una vegada efectuada l'avaluació amb les anàlisi (creatinina, proteïnuria o microalbuminuria) i electrocardiograma.

3 c) És possible determinar algunes variables associades a la presència de lesions al fons d'ull dels malalts hipertensos no diabètics de nou diagnòstic.

3 d) És possible determinar quins malalts hipertensos són els que es beneficiaran de l'exploració del fons d'ull a l'avaluació inicial, amb un canvi de grup de risc cardiovascular segons les Taules de la Societat Europea de Hipertensió .

OBJECTIUS

OBJECTIUS

1.- Avaluar la utilitat de la mesura de la pressió arterial a la consulta pel diplomad d'infermeria considerant com a 'patró-or' l'automesura de la pressió arterial

1 a) Determinar la correlació entre la mesura de la pressió arterial a la consulta pel metge, pel diplomad d'infermeria i l'automesura de la pressió arterial al domicili del pacient

1 b) Determinar la validesa diagnostica de la mesura de la pressió arterial a la consulta pel diplomad d'infermeria en relació a l'automesura de la pressió arterial pel diagnòstic de la condició de 'resistència aïllada a la clínica' i de hipertensió mal controlada.

2.- Avaluar l'automesura de la pressió arterial en el diagnòstic de la HCA en els malalts hipertensos de nou diagnòstic.

2 a) Determinar el perfil del pacient diagnosticat d'HCA mitjançant l'automesura de la pressió arterial al domicili del propi malalt.

2 b) Establir, a partir de la prevalença d'AOD en el moment del diagnòstic, quin és el punt de tall pel valor normal de l'automesura de la pressió arterial al domicili del propi malalt.

3.- Avaluar la utilitat de l'exploració del fons d'ull a la consulta mitjançant les variacions a l'estratificació del risc cardiovascular en els malalts hipertensos de nou diagnòstic no diabètics.

3 a) Determinar la prevalença de les lesions relacionades amb la hipertensió arterial al fons d'ull en una mostra de malalts hipertensos.

3 b) Identificar quins malalts hipertensos es beneficien de l'exploració del fons d'ull a l'avaluació inicial.

3 c) Determinar les variables associades a la presència de lesions al fons d'ull dels malalts hipertensos no diabètics de nou diagnòstic.

3 d) Determinar si l'exploració del fons d'ull als malalts hipertensos permet una millor estratificació del risc cardiovascular una vegada efectuada l'avaluació amb anàlisi (creatinina, proteïnúria o microalbuminúria) i electrocardiograma.

RESULTATS

RESULTATS

Objectiu 1

Coll de Tuero G, Sanmartin Albertos M, Vargas Vila S, Tremols Iglesias S, Saez Zafra M, Barceló Rado A. Does blood pressure change in treated hypertensive patients depending on whether it is measured by a physician or a nurse? *Blood Pressure* 2004; 13: 164-168. Factor d'impacte: 1,6

Objectiu 2

Coll de Tuero G, Boreu QF, Rodríguez-Poncelas A, Creus R, Sanmartín M, Salleras N, Saez M, Barceló MA; VAMPAHICA Study Group. Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension. *Blood Press.* 2006;15:227-363. Factor d'impacte: 1,6

Coll-de-Tuero G, Foguet-Boreu Q, Rodriguez-Poncelas A, Creus-Bosch R, Sanmartín-Albertos M, Saez-Zafra M, Barceló-Radó MA, Salleras-Marcó N; VAMPAHICA study group. Normal values in self-blood pressure measurement in relation to the presence of target organ disease. Data from the VAMPAHICA study [Article in Spanish] . *Med Clin (Barc)*. 2008 ;130:321-6. Factor d'impacte: 1,3

Objectiu 3

Coll de Tuero G, Foguet Boreu Q, Vargas Vila S, Saez Zafra M, Barceló Rado MA. The usefulness of ophthalmoscopy in risk evaluation of hypertensive patients. *Blood Press.* 2002;11:263-9. Factor d'impacte: 1,6

RESULTATS

Objectiu 1

Coll de Tuero G, Sanmartin Albertos M, Vargas Vila S, Tremols Iglesias S, Saez Zafra M, Barceló Rado A. Does blood pressure change in treated hypertensive patients depending on whether it is measured by a physician or a nurse? *Blood Pressure* 2004; 13: 164-168.

G. Coll de Tuero, M. Sanmartín Albertos, S. Vargas Vila, S. Trèmols Iglesias, M. Sáez Zafra, A. Barceló Rado. "Does blood pressure change in treated hypertensive patients depending on whether it is measured by a physician or a nurse?". *Blood pressure*. Vol. 13, n° 3 (2004) : p. 164-168

<http://dx.doi.org/10.1080/08037050410033286>

Anglès Community Health Centre, Girona, Spain

Research Group on Statistics, Applied Economics and Health (GRECS), University of Girona, Spain

Abstract

Objectives: To determine whether there are differences between blood pressure (BP) measured by the nurse (NBP), BP measured by the physician (PBP) and self-measured BP in treated hypertensive patients and, if found, to evaluate their clinical importance. *Method:* An observational study is carried out with hypertensive patients recruited from two village-based community health centres in Catalonia (Spain) serving an area with a total population of 2800 inhabitants. All patients treated for hypertension visiting the health centre on a specific day of the week and during the same timetable between October 2000 and May 2001 were included. *Results:* The difference between physician-systolic BP and nurse-systolic BP was 5.16 mmHg (95% CI 2.62–7.7; $p < 0.001$). The difference between physician-systolic BP and self-measured systolic BP was 4.67 mmHg (95% CI 0.89–8.44; $p = 0.016$). The differences between nurse-systolic BP and self-measured systolic BP were not significant (0.49 mmHg; 95% CI 3.71–2.71; $p = 0.758$). With regards to diastolic BP, no significant differences were found between the different ways of measurement. NBP gave the following values: sensitivity (Sn) of 92% and specificity (Sp) of 60%; positive predictive value (PPV) of 65.7% and negative predictive value (NPV) of 90% with a positive coefficient of probability (CP+) of 2.3 and a negative coefficient of probability (CP-) of 0.133. PBP gave the following results: Sn = 72%; Sp = 66.7%; PPV = 64.3%; NPV = 74.1%; CP+ = 2.16 and CP- = 0.420. *Conclusion:* Systolic BP measured by the nurse in treated hypertensive patients is significantly lower than the readings obtained by the physician, and are almost identical to ambulatory BP monitoring. Blood pressure determination by the nurse is desirable not only for diagnosis but also to evaluate the level of control of blood pressure during the follow-up of treated hypertensive patients.

Keywords: Ambulatory monitoring; Blood pressure; Self-measurement; White-coat hypertension

RESULTATS

Objectiu 2

Coll de Tuero G, Boreu QF, Rodríguez-Poncelas A, Creus R, Sanmartín M, Salleras N, Saez M, Barceló MA; VAMPAHICA Study Group. Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension. *Blood Press.* 2006;15:227-236

Coll-de-Tuero G, Foguet-Boreu Q, Rodriguez-Poncelas A, Creus-Bosch R, Sanmartín-Albertos M, Saez-Zafra M, Barceló-Radó MA, Salleras-Marcó N; VAMPAHICA study group. Normal values in self-blood pressure measurement in relation to the presence of target organ disease. Data from the VAMPAHICA study [Article in Spanish] . *Med Clin (Barc).* 2008 ;130:321-6.

G. Coll de Tuero, Q. Foguet Boreu, A. Rodríguez-Poncelas, R. Creus, M. Sanmartín, N. Salleras, M. Saez, M. A. Barceló and on Behalf of the Vampahica Study Group. "Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension". *Blood pressure*. Vol. 15, n° 4 (2006) : p. 227-236

<http://dx.doi.org/10.1080/08037050600912203>

Basic Health Area Anglès, Institut d'Assistència Sanitària, Spain

Basic Health Area Camprodon, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Basic Health Area Sarrià de Ter, Institut Català de la Salut, Spain

Basic Health Area Montilivi, Institut Català de la Salut, Spain

Research Group on Statistics, Applied Economics and Health (GRECS), University of Girona, Spain

Abstract

Background. There are no studies assessing cardiovascular morbidity/mortality in patients with isolated clinical hypertension (ICH) with self-blood pressure monitoring (SBPM). *Objectives.* To determine the value of SBPM in the diagnosis of ICH. *Methods.* Cohort study. New hypertensive and normotensive patients 15–75 years, without cardiovascular events history. *Variables.* Oriented anamnesis hypertension; blood pressure measurements (BP): clinical BP, SBPM and ambulatory BP monitoring (ABPM); evaluation of target organ damage (TOD); electrocardiogram; retinography and microalbuminuria (MA). *Results.* One hundred and thirty-five patients, 95 hypertensive (62.1% males; mean age 59.08±16.8 years), 40 normotensive (37.5% males; mean age 56.32±10.22 years). BP measurements (mmHg) in normotensives vs hypertensives: clinical BP, 125.36/76.74 vs 149.81/87.86 mmHg ($p<0.0001$) and SBPM, 114.90/69.96 vs 142.06/86.31 ($p<0.0001$). Twenty-four-hour ABPM: 135.41/81.74. Prevalence of TOD in hypertensive: 23.10% left ventricular hypertrophy (LVH), 8.42% haemorrhage or exudates, 3.15% MA; 30.53% of hypertensives had ICH. The BP measurements in ICH vs sustained hypertension (SH): clinic BP, 149.88/86.34 vs 152.51/89.55 ($p>0.10$); SBPM: 147.895/88.95 vs 128.17/79 ($p<0.0001$) and ABPM, 141.72/88.22 vs 131.66/80 ($p = 0.053$ for systolic). TOD in SH vs ICH: LVH, 24.6% vs 19.2% ($p = 0.814$); exudates or haemorrhages, 7.7% vs 9.8% ($p = 0.580$). The risk of an occurrence of any TOD in ICH patients is lower for 125/80 (OR = 2.5). *Conclusions.* VAMPAHICA will provide information about value of SBPM in the diagnosis of ICH. Advanced retinopathy is relative frequent in ICH patients. If TOD is accepted as a surrogate endpoint, the diagnostic values of ICH will be probably decreased.

Keywords: Ambulatory blood pressure monitoring; Isolated clinical hypertension; Self-blood pressure monitoring; Target organ damage

G. Coll-de-Tuero, Q. Foguet-Boreu, A. Rodríguez-Poncelas, R. Creus-Bosch, M. Sanmartín-Albertos, M. Saez-Zafra, M. A. Barceló-Radó, N. Salleras-Marcó i en representació del grup del estudi VAMPAHICA. "Valores de normalidad de la automedida de la presión arterial en relación con la presencia de lesión en los órganos diana. Datos del estudio VAMPAHICA". *Medicina Clínica*. Vol. 130, issue 9 (March 2008) : p. 321-326

<http://dx.doi.org/10.1157/13117348>

ABS Anglés. Institut d'Assistència Sanitària. Girona. Espanya

Hospital de Campdevàrol. Girona. Espanya

ABS Sarrià de Ter. Institut Català de la Salut. Girona. Espanya

ABS Montilivi. Institut Català de la Salut Girona. Espanya

GRECS, Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut. Universitat de Girona. Girona. España

Received 8 January 2007; accepted 28 March 2007. Available online 3 December 2008.

Abstract

Fundamento y objetivo

Las guías internacionales de hipertensión arterial (HTA) recomiendan valores de automedida de la presión arterial (AMPA) con un punto de corte de 135/85 mmHg para diagnosticar hipertensión clínica aislada (HCA). En este artículo se defiende un punto de corte inferior.

Pacientes y método

Estudio prospectivo protocolizado con 378 pacientes que incluyó a 250 hipertensos de nuevo diagnóstico sin tratamiento. Se efectuó AMPA y monitorización de la presión arterial a todos los pacientes. Se evaluaron los factores de riesgo y la lesión en órganos diana (LOD) mediante electrocardiograma, función renal, microalbuminuria y retinografía.

Resultados

El punto de corte de 135/85 mmHg sólo muestra diferencias en los valores de creatinina sérica (78,67 en HCA frente a 83,98 $\mu\text{mol/l}$ en HTA mantenida [HTAM]; $p = 0,03$), en las lesiones grado I/II del fondo de ojo (FO) (el 44,7 frente al 62,8%; $p = 0,009$) y en la presencia de cualquier lesión en el FO (el 48,2 frente al 67,4%; $p = 0,005$). Con menor significación estadística, el menor riesgo de lesiones grado III/IV en el FO se observó en los HCA, con un punto de corte de 130/80 mmHg (riesgo relativo [RR] = 0,59; intervalo de confianza [IC] del 90%, 0,36-0,96; $p = 0,06$). El mayor riesgo de cualquier LOD se observó en los pacientes con HTAM con un punto de corte de 130/85 mmHg (RR = 12,04; IC del 90%, 1,03-140,28; $p = 0,09$).

Conclusiones

El punto de corte de 135/85 mmHg no muestra diferencias en la presencia de LOD entre pacientes con HCA y HTAM. Para un punto de corte de 130 mmHg de presión arterial sistólica, aquellos por debajo de 130 mmHg presentan menor riesgo de lesiones grado III/IV en el FO. Aquellos por encima de 130 mmHg presentan mayor riesgo de cualquier LOD. Si se define la HCA por la probabilidad de presentar LOD, cabe plantearse un punto de corte de AMPA inferior a 130 mmHg de presión arterial sistólica.

Background and objective

International guides of hypertension (HT) recommend self-blood -pressure-measurement (SBPM) values higher than 135/85 mmHg to determine isolated clinical hypertension (ICH). This paper suggests a lower cut-off.

Patients and method

This prospective, protocol-based study included 378 patients, 250 new hypertensive patients without previous treatment. Both SBPM and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

were measured in all patients. Risk factors and target organ disease (TOD) were evaluated by electrocardiography, renal function, microalbuminuria and retinography.

Results

With a 135/85 mmHg ICH cut-off, only differences in serum creatinine levels (78.67 ICH vs 83.98 $\mu\text{mol/l}$ sustained HT -SHT-; $p = 0.03$), grade I/II fundus oculi (FO) lesions (44.7 vs 62.8%; $p = 0.009$) and any FO lesions (48.2 vs 67.4%; $p = 0.005$) were found. With a ICH cut-off of 130/80 mmHg, a lower risk of grade III/IV FO lesions was found (RR = 0.59; 90% confidence interval [CI], 0.36-0.96; $p = 0.06$). Any TOD risk was related to SHT with a 130/85 mmHg cut-off (RR = 12.04; 90% CI, 1.03-140.28; $p = 0.09$).

Conclusions

Taking a 135/85 mmHg ICH cut-off, no differences in TOD between ICH and SHT were found. Taking a 130 mmHg ICH systolic blood pressure (SBP) cut-off, those who are below 130 mmHg have a lower risk of grade III/IV FO lesions. Those who are above this value have a higher TOD risk. Looking at TOD risk, we should consider a < 130 mmHg SBP cut-off for ICH diagnosis.

Palabras clave: Automedida de la presión arterial; Hipertensión clínica aislada; Lesión de órgano diana

Key words: self-blood-pressure-measurement; Isolated clinical hypertension; Target organ disease

RESULTATS

Objectiu 3

Coll de Tuero G, Foguet Boreu Q, Vargas Vila S, Saez Zafra M, Barceló Rado MA. The usefulness of ophthalmoscopy in risk evaluation of hypertensive patients. *Blood Press.* 2002;11:263-9.

G. Coll De Tuero, Q. Foguet Boreu, S. Vargas Vila, M. Saez Zafra i M. A. Barcelo Rado. "The Usefulness of Ophthalmoscopy in Risk Evaluation of Hypertensive Patients". *Blood pressure*. Vol. 11, nº 5 (2002) : p. 263-269.

<http://dx.doi.org/10.1080/080370502320779467>

Anglès Community Health Centre, Girona, Spain

Statistics , Applied Economics and Health Research Group, Department of Economics, University of Girona, Spain

Abstract

Objectives: The main objective was to assess whether systematic ophthalmoscopy in the baseline evaluation of hypertensive patients results in a change in the therapeutic attitude as a result of the discovery of target organ damage. A secondary objective was to find the relationship between fundus lesions and other target organ manifestations in patients with hypertension. **Results:** 73.6% of the patients studied had damage to the optic fundus, 35% of the patients had fundus lesions attributable to hypertension, 21% of patients ($p < 0.001$) (JNC-VI) and 15.8% ($p < 0.001$) (WHO/ISH) changed group of risk. Patients who were more likely to change group of risk after ophthalmoscopy were those with moderate hypertension (Grade II). Patients with a level of creatinine $<85 \mu\text{mol/l}$ (WHO/ISH and JNCVI), female and middle-aged patients (WHO/ISH) and patients older than 63 (JNC-VI) were also more likely to change groups. Hypertension grades II/III, creatinine $>85 \mu\text{mol/l}$ and body mass index increase the risk of fundus lesions. Females are less at risk and alcohol intake seems to have a protective effect. **Conclusion:** Ophthalmoscopy in the baseline evaluation of patients with hypertension permits a better stratification of risk

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

Objectiu 1

La pressió arterial mesurada a la consulta d'infermeria (PACI) és important per efectuar el diagnòstic de HTA establerta (en hipertensos no tractats) pel seu elevat valor predictiu negatiu. No hi ha estudis que mostrin el valor de la PACI en els hipertensos en tractament actiu malgrat que moltes actuacions en el seguiment d'aquests malalts les efectua el professional d'infermeria²²¹. De fet, al haver-se descrit³⁸ que el tractament antihipertensiu redueix l' 'efecte de bata blanca', es podria pensar que la PACI és similar a la PA mesurada pel metge a la consulta i que ambdues son igualment útils en el seguiment dels hipertensos tractats i per la presa de decisions.

Els resultats de l'estudi mostren que els valors de PA de la PACI és molt similar a l'AMPA, amb diferències mitges no significatives de 0.4 mmHg per la PAS i de 0.02 mmHg per la PAD mentre que les diferències entre la PA obtinguda pel metge a la consulta i l'AMPA es més elevada i significativa; 4.66 mmHg per la PAS i 0.70 mmHg per la PAD. S'ha assenyalat que els fàrmacs antihipertensius redueixen l'efecte de bata blanca'. Possiblement per aquest motiu el nostre estudi no troba diferències entre la PACI i l'AMPA però la diferència de l'AMPA amb la PA obtinguda a la consulta del metge persisteix significativament elevada.

Les correlacions obtingudes entre la PACI, la PA del metge i l'AMPA (PAS/PAD; PA metge-PACI, 0.861/0.874; PA metge-AMPA, 0.683/0.621; PACI-AMPA, 0.739/0.677) son totes significatives però més elevades per la PACI que per la PA del metge i son similars a les obtingudes per altres estudis com el PAMELA¹⁴⁵ (0.70/0.70) i el Dubendorf¹⁴⁹ (0.76/0.77). Cal ressaltar que la correlació trobada al nostre estudi és similar a la obtinguda entre la PACI i la MAPA-dia en un altre estudi realitzat en hipertensos tractats²⁹ (0.75/0.65).

Els resultats mostren que el valor predictiu positiu per HTA controlada de la PA metge i la PACI son similars (64.3% vs. 65.7%) mentre que pel valor predictiu negatiu hi ha una gran diferència (74.1% vs. 90%). Aquest elevat valor predictiu negatiu de la PACI permet afirmar que aquesta és molt fiable per catalogar a un malalt hipertens tractat com a 'no controlat', es a dir, que les xifres de PA estan per sobre els valors de normalitat. En aquest sentit, el valor predictiu positiu intermedi de la PACI per a la condició de 'HTA controlada', fa que pel diagnòstic de certesa absoluta d'aquesta condició, sigui necessari practicar una AMPA, per descartar la presència de 'HTA ambulatoria aïllada'.

La PA mesurada per la infermera a la consulta en els malalts hipertensos tractats és significativament més baixa que la obtinguda a la consulta del metge i, és molt similar a l'AMPA. Aquestes diferències, especialment en la PA sistòlica, son molt importants en el seguiment dels hipertensos, atès que una PA elevada a la consulta de la infermera informa que es tracta d'un malalt amb

mal control de la HTA i obliga a efectuar les modificacions del tractament oportunes.

S'ha descrit que els metges de gènere masculí indueixen una resposta d'alerta més intensa que les metgesses. Al nostre estudi el gènere dels dos metges investigadors era diferent, malgrat això, la diferència entre les mesures de PA aparellades segons el gènere del metge, va ser de 1.64 mmHg i no sembla que aquesta diferència tingui influència en els resultats a la pràctica habitual.

Es pot afirmar que la tasca del professional d'infermeria en relació al malalt hipertens és fonamental pel diagnòstic (detecció, protocol diagnòstic i exploracions complementàries) i pel seguiment (modificacions de l'estil de vida i control de la PA), especialment si es té en compte que la poca credibilitat de les xifres obtingudes a la consulta és una de les principals causes de la inèrcia terapèutica per part dels metges²²². És important pel metge i pel seguiment del malalt que les decisions per ajustar la intensitat del tractament amb fàrmacs antihipertensius es prenguin segons les mesures de la infermera a la consulta, atès que aquestes tenen una millor correlació amb les obtingudes per AMPA i permeten establir amb certesa la situació de mal control de la PA.

Objectiu 2

En general, el perfil del malalt amb hipertensió clínica aïllada (HCA) s'ha descrit utilitzant la MAPA com a tècnica de mesura de la PA ambulatoria. Aquests estudis han mostrat que el pacient amb HCA en relació a aquells amb HTA establerta, té més edat³³, predomina el gènere femení³³, no és fumador⁸⁰, té un IMC més elevat⁸¹, les xifres de pressió arterial a la consulta (PAC) son més baixes⁸², tenen menor afectació del òrgans diana (AOD)⁸³, un nivell educatiu inferior³² i les xifres de MAPA de 24 h i la càrrega nocturna de PA son inferiors⁸².

El perfil de l'hipertens amb HCA al nostre estudi és diferent atès que no s'han trobat diferències d'edat, gènere, consum de tabac, IMC o xifres de PA basal a la consulta. Les dades del nostre estudi únicament mostren diferències significatives entre els hipertensos amb HCA i aquells amb HTA establerta en el perfil lipídic, així, els pacients amb HCA tenen menys colesterol total, l'HDL colesterol més elevat i la fracció de LDL més baixa. Aquesta diferència és similar a la que troba un altra autor en una cohort de pacients amb HCA segons la MAPA²²³. Una explicació possible per aquesta discrepància és la diferència del mètode de mesura ambulatoria emprat pel diagnòstic de HCA; la majoria dels estudis han utilitzat la MAPA mentre que, al nostre estudi, s'han realitzat les mesures ambulatories amb l'AMPA. Aquest fet diferencial en el perfil de l'hipertens amb HCA permet especular sobre si es tracta de dos subgrups diferents d'hipertensos, amb un perfil de risc diferent, atès que els hipertensos

amb HCA segons MAPA son menys fumadors, amb menor IMC i amb PA a la consulta més baixa respecta a aquells amb HTA establerta. En aquest sentit cal recordar que l'estudi PAMELA⁵³ mostra que la PA a la consulta també té un valor predictiu independent de l'AMPA i MAPA i per tant, en aquest sentit els subjectes amb HCA segons MAPA, al presentar xifres de PA basal a la consulta més baixos, tenen menys risc CV que la cohort del nostre estudi diagnosticats amb l'AMPA. Cal plantejar-se si el valor pronòstic de l'AMPA o la MAPA respecte als pacients diagnosticats de HCA, és el mateix. No es disposa de cap estudi que compari el valor pronòstic d'ambdues tècniques en aquests malalts a la mateixa cohort de pacients.

La prevalença de la HCA varia en funció de la població en la que s'ha estudiat, del mètode de mesura ambulatoria utilitzat i el punt de tall adoptat. En els hipertensos, la prevalença presenta grans variacions, entre el 10% i el 53%^{78,79}. Un estudi recent al nostre país de Vinyoles et al.⁸⁰, troba una prevalença del 29% amb un punt de tall de 135/85 mmHg de la MAPA de dia. Els estudis que han utilitzat l'AMPA com a tècnica de mesura ambulatoria de la PA mostren una prevalença de HCA entre el 23% i el 43%^{129,224}. Els resultats del dos estudis que es presenten mostren una prevalença de HCA entre els hipertensos del primer tall amb un nombre de 90 hipertensos, del 30.53% i del 39.72% en el segon tall amb un nombre de 250 hipertensos inclosos. Cal pensar que aquest darrer és el valor més consistent atés el major tamany de la mostra. En tot cas, ambdós valors estan en els marges d'oscil·lació de la prevalença de HCA diagnosticada per AMPA.

No hi ha estudis de seguiment dels hipertensos amb HCA diagnosticada per AMPA en termes de morbimortalitat o de l'evolució de les AOD. L'estudi SEAHF⁵⁴ es refereix a pacients amb 'efecte de bata blanca', es a dir, a pacients amb la condició de 'HTA amb resistència clínica aïllada', en el que mostra que les xifres d'AMPA tenen un molt bon valor pronòstic en aquests pacients. És pot pensar que atès el bon valor pronòstic que l'AMPA ha mostrat sobre la morbimortalitat i l'evolució de les AOD en els hipertensos, el diagnòstic de la condició de hipertensió clínica aïllada, també comporta un valor pronòstic similar al de la MAPA, però tots els estudis s'han efectuat amb la MAPA.

Actualment hi ha estudis en curs que volen respondre a aquesta qüestió amb el seguiment de cohorts i avaluant la incidència de morbimortalitat CV²²⁵ o l'evolució de les AOD i la morbimortalitat CV²²⁶. Caldrà esperar els resultats d'aquests estudis per tenir informació addicional sobre el valor de l'AMPA pel diagnòstic de la HCA. Mentre tant, els estudis transversals realitzats amb hipertensos de nou diagnòstic i no tractats amb fàrmacs antihipertensius poden ser una aproximació al tema. En aquests malalts hipertensos diagnosticats de nou, es pot establir la condició de HCA amb l'AMPA i correlacionar-la amb la presència d'alteracions d'òrgan diana. Aquesta és la estratègia inicial que s'ha desenvolupat en els estudis presentats. No es troben, a cap dels dos estudis, diferències en relació a la presència de les AOD acceptades per la Societat Europea de Hipertensió Arterial entre els hipertensos amb HCA i aquells amb

HTA establerta. La prevalença de HVE i de microalbuminúria és similar en ambdós grups així com el filtrat glomerular estimat segons la fórmula de Cockcroft-Gault o la de l'MDRD. Tanmateix la presència de lesions vasculars a la retina (alteració de la relació arteria-vena i/o espasmes arteriolars) o de qualsevol lesió a la retina (incloent les lesions avançades com exsudats o hemorràgies) sí és significativament més freqüent en els pacients amb HTA establerta respecte als que presenten HCA. Malgrat que aquestes lesions no estan incloses a la Guia de la SEH com alteració d'òrgan diana, la seva presència s'ha associat en estudis transversals i longitudinals amb l'evolució a formes més severes de HTA en el futur¹⁸³, amb la síndrome metabòlica¹⁸⁶ i l'aparició de diabetis^{184,185}, amb major incidència de insuficiència cardíaca²⁰⁷ i de lesions tipus leucoaraiosi a la substància blanca cerebral²¹². En aquest sentit es podria afirmar que els hipertensos amb HTA establerta tenen una major probabilitat de presentar lesions a la microcirculació retiniana que són predictores d'un major risc CV.

En una situació ideal, el diagnòstic de hipertensió clínic aïllada hauria d'anar associat a una evolució positiva de les AOD i a una baixa probabilitat de patir esdeveniments CV. D'aquesta forma, el clínic responsable del malalt tindria la certesa d'estar davant una condició clínic benigna que únicament requeriria un seguiment acurat del malalt, incloent l'aparició o evolució de les AOD. Malgrat que una metanàlisi recent¹⁰¹ mostra que el risc CV dels pacients amb HCA és similar al dels normotensos; hi ha dades que mostren que l'HCA o bé és una condició de risc intermedi entre la normotensió i la HTA establerta⁹⁶ o

bé s'associa a un risc elevat de patir un AVC a llarg termini¹⁰⁰. Tanmateix, hi ha alguns treballs que assenyalen que amb punts de tall de normalitat per AMPA i per MAPA més baixos, la presència d'AOD o la morbidimortalitat CV és similar a la dels normotensos. Amb aquest criteri de la presència d'AOD, Pose et al.⁹⁰ proposen un valor per la MAPA de 24 hores inferior a 121/78 mmHg. Amb el criteri de mortalitat CV, l'estudi PAMELA²² mostra un punt de tall per AMPA inferior a 122.5/76 mmHg com a òptim tot i que el punt de tall inferior a 135/83 mmHg també té un valor pronòstic independent de mortalitat CV, bé que inferior a l'anterior, més baix.

Els resultats dels nostres estudis, mostren que el risc de presentar alguna AOD en els hipertensos recent diagnosticats amb HCA, passa de forma progressiva d'una OR de 2.5 per un punt de tall de <125/80 mmHg a una OR de 4.0 pel punt de tall <135/85 mmHg. El risc relatiu de patir alguna lesió avançada al FU en el moment del diagnòstic, és mínim pels pacients amb HCA definida amb un punt de tall <130/80 mmHg (RR 0.59; IC 90%,0.36-0.96;p=0.06). També mostren que el major risc relatiu de presentar alguna AOD pels malalts diagnosticats de HTA establerta és per un punt de tall d'AMPA >130/85 mmHg (RR 12.04;IC 90%, 1.03-140.28; p=0.09). Amb les precaucions pròpies derivades del nombre de pacients inclosos i de les característiques d'estudi transversal, hi ha certa evidència que el punt de tall per definir la HCA per AMPA és inferior a 130 mmHg. per la sistòlica, mentre que per la diastòlica oscil·la entre 80 mmHg i 85 mmHg.

Objectiu 3

L'estratègia d'estratificar el risc CV dels hipertensos en funció de les xifres de PA i dels factors de risc, presència d'AOD o de malaltia CV o renal, ha millorat significativament el tractament de la HTA²²⁷. S'ha descrit amb anterioritat la importància de disposar d'exploracions eficients, accessibles i ben acceptades pels hipertensos per poder avaluar la presència de les diferents AOD i poder estratificar adequadament el risc CV dels hipertensos. Al món occidental en general, i al nostre país en concret, les exploracions practicades habitualment al malalt hipertens per avaluar la presència d'AOD són: la valoració de la funció renal (creatinina plasmàtica, filtrat glomerular estimat i microalbuminuria) i la detecció de hipertròfia de ventricle esquerra per ECG. A alguns pacients de risc elevat, especialment als diabètics, també se'ls hi efectua la mesura de l'índex turmell-braç.

L'exploració del fons d'ull ha passat de ser una exploració bàsica recomanada a la Guia de la OMS²³ de 1999 i al 7é Informe del Comitè Conjunt Nord-americà²⁴, a ser una exploració recomanada però no de rutina, com també l'ecocardiograma, la velocitat d'ona del pols o l'ecografia de caròtida. Les principals raons per aquest canvi de posició de l'exploració del fons d'ull son :

a) Prevalença molt elevada de les lesions vasculares dels vasos retinians (alteració de la RAV, espasmes i creuaments), al voltant del 78%, que ocasiona que un nombre molt elevat d'hipertensos canviïn de grup de risc al

aplicar les taules d'estratificació de risc CV; aquestes dades contrasten, amb una prevalença del 43% per les plaques de caròtida, del 22% de la HVE i del 14% de MAO; b) Absència de correlació clara entre les lesions vasculars del FU i la morbimortalitat CV i, encara més, d'evidència sobre el benefici obtingut amb la regressió d'aquestes lesions ; i, c) a l'actualitat les lesions avançades del FU son escasses. No totes les series coincideixen amb les afirmacions anteriors, així, s'han mostrat prevalences del 49% de HVE per ecocardiograma¹⁶⁷, del 36% de HVE per ECG a l'estudi que es comenta a la present Tesi, del 32% d'augment del gruix íntima-media¹⁶⁶ i entre el 8.7% i el 13% de MAO¹⁶⁶. A l'estudi que es comenta a la present Tesi, la prevalença d'alteracions retinianes és del 73.6%, però si s'exclouen els creuaments arteriovenosos, la prevalença es situa al 35%. La discordància referent a la prevalença de les AOD en els malalts hipertensos molt probablement està relacionada amb les característiques de cada cohort, com ara l'edat dels pacients, els anys d'evolució, les xifres de PA, i altres variables com la presència dels factors de risc CV.

El valor pronòstic sobre la morbimortalitat CV de les lesions avançades de FU és una dada confirmada per tots els estudis de cohorts realitzats fins el moment com s'ha vist anteriorment (veure **Taules 23, 24 i 25**). Tanmateix, el valor pronòstic de les lesions vasculars de la retina (alteració de la relació arteria-vena i espasmes) és més incert en aquest moment tot i que la presència d'alteracions de la relació arteria-vena s'associa amb la possibilitat de desenvolupar una HTA més severa¹⁸³, de desenvolupar insuficiència

cardíaca²⁰⁷ i diabetis^{184,185} i configura un subgrup d'hipertensos amb risc CV elevat. La prevalença de lesions avançades a l'exploració del FU oscil·la entre el 7% i el 9.9 en diferents cohorts²¹⁷, xifra que és similar o discretament superior a la que s'ha descrit per la prevalença de la MAO en malalts hipertensos.

El nostre estudi mostra que un 35% dels hipertensos inclosos presenta lesions del fons d'ull que es poden considerar secundàries a la hipertensió, es a dir, alteració de la RAV, espasmes focals, exsudats tous o durs, hemorràgies o edema de papil·la. L'exploració del fons d'ull als malalts hipertensos de l'estudi, va permetre reestratificar el risc CV al 21% dels pacients segons els criteris del JNC-VI²⁴ i al 16% segons els criteris de la OMS-1999²³. Cal recordar que, a aquest grup d'hipertensos, se'ls hi va practicar de forma basal; analítica amb creatinina i perfil lipídic, l'avaluació de la funció renal (creatinina plasmàtica i proteïnúria i/o MAO, no necessàriament ambdues) i un ECG. Es a dir, no es va determinar de forma sistemàtica la MAO ni es va estimar el filtrat glomerular, que s'ha descrit que, de forma conjunta, permeten una reestratificació aproximada del 10% dels hipertensos¹⁶⁹. Basats en aquests resultats, es pot especular si, en el present treball, l'exploració del fons d'ull hauria permès una reestratificació addicional del 6% a l'11% dels hipertensos als que prèviament se'ls hi haguès practicat una MAO i una estimació del filtrat glomerular.

L'anàlisi multivariant mostra quins son els subgrups de malalts hipertensos que es beneficien més de l'exploració del fons d'ull, mesurat com la probabilitat que els resultats de l'exploració provoquin un canvi de grup de risc CV segons les Taules de risc de la OMS-1999 i el JNC-VI. Una HTA Grau 2 en relació a una HTA Grau 1, té una OR de 13.62 (IC 90%;2.94-63.07; p< 0.10) segons la OMS i de 11.85 (2.40-58.44; p<0.10) segons el JNC-VI, de canviar de grup de risc. El gènere femení s'associa a una molt major probabilitat de canviar de grup de risc amb l'exploració del FU; 219.86 (IC 90%; 4.14-11676;p<0.10) segons la OMS i 31.94 (2.47-411.53;p<0.10) segons el JNC-VI. Tenir més de 54 anys segons les Taules de la OMS (OR 6.94; 1.20-39.97;p<0.10) o més de 63 anys segons les del JNC-VI (OR 23.10 ;2.78-191.64 ;p<0.10) també s'associa una major probabilitat de canvi de grup de risc. Una creatinina > 84.54 mmol/l (0.95 mg/dl) s'associa a una major probabilitat de canviar de grup de risc amb l'exploració del FU, segons les taules de la OMS (OR 9.22; 1.24-68.36;p<0.10) i les del JNC-VI (OR 11.45; 1.73-75.76;p<0.10). Les característiques dels malalts hipertensos amb més probabilitat de presentar les diferents lesions al fons d'ull van ser : patir una HTA Grau 2 versus Grau 1, per qualsevol lesió del FU i presència d'exsudats; edat de més de 63 anys per la presència de creuaments arteri-venosos, els valors de creatinina > 84.54 mmol/l per la presència de qualsevol lesió o d'exsudats;i l'índex de massa corporal com a variable continua amb la presència de qualsevol lesió al FU, de espasmes, de creuaments i d'exsudats.

Ja s'ha assenyalat anteriorment que la determinació de la MAO i de la funció renal estimada permeten reestratificar el risc CV d'un percentatge significatiu de malalts hipertensos¹⁶⁹, de forma equivalent a la pràctica d'altres exploracions menys accessibles i molt més costoses com ara l'ecocardiograma i l'ecografia de caròtida per avaluar la presència de plaques d'ateroma o el gruix íntima-media. Es a dir, la pràctica addicional d'aquestes exploracions per ultrasons només permet una millora marginal i no significativa en la reestratificació del risc CV. Un estudi del nostre grup¹⁷⁰ mostra que l'exploració del fons d'ull amb retinografia, només considerant les lesions avançades del FU com ara els exsudats i hemorràgies, permet reestratificar el risc CV d'un 10% dels malalts hipertensos als que ja se'ls hi havia practicat l'avaluació de la funció renal amb la determinació de la creatinina plasmàtica, l'estimació del filtrat glomerular i la MAO. Tot i que, es tracta d'estudis diferents i per tant, els resultats no son trasladables, és interessant fer notar que, en un grup de pacients en el que altres estudis han mostrat que l'ecocardiograma i l'ecografia de caròtida només permeten una millora marginal de l'estratificació del risc CV, en els pacients als qui ja se'ls hi havia realitzat l'exploració de la funció renal; l'exploració del FU permet una reestratificació adicional a la realitzada amb l'ús d'aquelles exploracions .

A part de les raons aportades per la Guia de la Societat Europea de Hipertensió Arterial, per situar l'exploració del fons d'ull com a prova recomanada però no sistemàtica en l'avaluació inicial dels malalts hipertensos, hi ha d'altres factors que han influït en el progressiu abandonament d'aquesta tècnica. Per una

banda, es pot esmentar que és una tècnica que requereix un cert grau d'expertesa, d'una habitació amb possibilitat de reduir la llum i de prou temps per practicar-la. Per altra banda, malgrat que les lesions avançades s'identifiquen de forma clara i reproduïble²⁰⁰ (concordança, $k= 0.80$ a 0.99), la concordança pels espasmes ($k=0.3$ a 0.4) i pels creaments arteri-venosos ($k=0.4$ a 0.79) és molt inferior²¹⁷. En el cas de les alteracions de la RAV s'ha descrit una bona concordança intraobservador ($K=0.95$) però molt baixa concordança interobservador²²⁸. Per obviar aquest problema s'han desenvolupat diferents tècniques de tractament de la imatge obtinguda amb retinògraf, que van començar per la projecció de la imatge a una pantalla mitjançant l'ús de diapositives, fins a la moderna digitalització de les imatges que permet la lectura acurada de les lesions del fons d'ull i la quantificació semiautomàtica de la RAV. Amb els diferents mètodes semiautomàtics s'ha aconseguit una concordança interobservador fins el 0.95 ²¹⁸.

La retinografia permet obtenir imatges del fons d'ull i guardar-les en diferents formats d'arxiu d'imatges. L'exploració pot ser efectuada per un tècnic optometrista o per un diplomad d'infermeria entrenats i dura uns 10'. És una tècnica ben acceptada pel pacient, especialment la que no requereix midriasi que comporta un període de visió borrosa. La recent adquisició i distribució de retinògrafs a gran part del territori de Catalunya com a part del programa de cribatge de la retinopatia diabètica permet que en molts àmbits sigui una tècnica accessible a la que, la pràctica de retinografies a alguns malalts hipertensos pot contribuir a la seva amortització, atès que les despeses de

personal son inferiors a d'altres tècniques com l'ecocardiograma o la ecografia de caròtida.

Segons els resultats de l'estudi que es presenta i el posterior del nostre grup¹⁷⁰, es pot recomanar formalment l'exploració del FU amb retinografia als malalts hipertensos amb alguna de les situacions que s'esmenten; diabètics o HTA Grau 2 (PA \geq 160/100 mmHg); i , en el cas que no presentin cap altre AOD; als de gènere femení; d'edat \geq 54 anys; i, creatinina plasmàtica $>$ 84.54 mmol/L (0.95 mg/dl), que son qui presenten més probabilitat de que l'exploració aportí informació adicional que permeti reestratificar el risc CV del malalt.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

OBJECTIU 1

La mesura de la pressió arterial a la consulta per el diplomat d'infermeria és molt similar a la automesura de la pressió arterial obtinguda pel propi pacient al seu domicili.

- a) La correlació de la pressió arterial obtinguda a la consulta del diplomat d'infermeria en relació a l'AMPA és significativa i més elevada que la obtinguda per el metge.

 - b) Amb l'AMPA com a 'patrò-or', el valor predictiu positiu de la pressió arterial obtinguda a la consulta d'infermeria per la pressió arterial controlada en els malalts hipertensos és similar a la obtinguda per el metge. El valor predictiu negatiu de la pressió arterial obtinguda a la consulta d'infermeria és superior a la obtinguda pel metge i per aquest motiu, és útil per decidir que un hipertens tractat no està ben controlat i permet obviar la condició de 'resistència aïllada a la clínica' o 'efecte de bata blanca'.
-

OBJECTIU 2

La prevalença de hipertensió clínica aïllada a la consulta per AMPA és del 39.72% en els estudis presentats.

- a) El malalt hipertens amb hipertensió clínica aïllada del nostre estudi, diagnosticat amb AMPA no mostra diferències comparat amb aquells que presenten hipertensió arterial establerta. Concretament no hi ha diferències d'edat, gènere, consum de tabac, índex de massa corporal ni en les xifres basals a la consulta.

- b) Amb un punt de tall de normalitat per l'AMPA inferior a 135/85 mmHg, no es troben diferències en la presència d'alteracions d'òrgan diana entre els que presenten hipertensió clínica aïllada dels que pateixen hipertensió establerta, en el moment del diagnòstic.

La probabilitat de presentar alguna alteració d'òrgan diana augmenta progressivament a mesura que es modifica el punt de tall de normalitat des de 125/80 mmHg fins a 135/85 mmHg.

El risc relatiu de patir alguna lesió avançada del fons d'ull en el moment del diagnòstic és mínima pels hipertensos amb hipertensió clínica aïllada definida amb un punt de tall inferior a 130/80 mmHg.

El risc relatiu de presentar alguna alteració d'òrgan diana pels malalts diagnosticats de hipertensió arterial establerta és dona per un punt de tall d'AMPA >130/85 mmHg.

Amb les precaucions pròpies derivades del nombre de pacients inclosos i de les característiques d'estudi transversal, els estudis presentats mostren que el punt de tall per definir la hipertensió clínica aïllada és inferior a 130 mmHg per la pressió arterial sistòlica, mentre que per la pressió arterial diastòlica està entre 80 i 85 mmHg.

OBJECTIU 3

Amb l' exploració del fons d'ull mitjançant oftalmoscòpia directa, el 73.6% dels malalts hipertensos presenten alguna lesió.

- a) El 35% dels malalts hipertensos presenten alguna lesió al fons d'ull relacionada amb la hipertensió (alteració de la relació arteria-vena, espasme focal, exsudats tous, exsudats durs, hemorràgies o edema de papil·la).

 - b) Els malalts hipertensos que es beneficien més de l'exploració del fons d'ull, en termes de probabilitat de canvi de grup de risc segons les Taules de la Organització Mundial de la Salut, son els que presenten hipertensió grau 2; les dones; els majors de 54 anys d'edat; i, els que tenen una creatinina plasmàtica superior a 84.54 mmol/l (0.95 mg/ml)

 - c) Els malalts hipertensos que es beneficien més de l'exploració del fons d'ull, en termes de probabilitat de canvi de grup de risc segons les Taules del Joint National Committee, son els que presenten hipertensió grau 2; les dones; l'edat superior als 63 anys ; i, els que tenen una creatinina plasmàtica superior a 84.54 mmol/l (0.95 mg/dl).
-

- d) Les variables associades a la presència de les diferents lesions al fons d'ull son; la hipertensió grau 2 per qualsevol lesió i pels exsudats; el gènere femení per presentar menys probabilitat de qualsevol lesió del fons d'ull, creuaments i exsudats; l'edat de més de 63 anys per la presència de creuaments; la creatinina plasmàtica superior a 84.54 mmol/l (0.95 mg/dl) per qualsevol lesió del fons d'ull i pels exsudats; i, l'índex de massa corporal (cada unitat d'increment) per la presència de qualsevol lesió del fons d'ull, d'espasmes focals, de creuaments i d'exsudats.
- e) L'exploració del fons d'ull a malalts hipertensos als que se'ls hi ha practicat una analítica (creatinina, proteïnuria i/o microalbuminuria) i electrocardiograma, permet una reestratificació del risc cardiovascular al 21% dels hipertensos segons les Taules del Joint National Committee i al 15.8% dels hipertensos segons les Taules de l'Organització Mundial de la Salut.
-
-

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

¹ Lawes CMM, Van der Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S and Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens*. 2006; 24:413–22

² Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289: 2363-9.

³ Ueshima H, Zhang XH, Choudhury SR. Epidemiology of hypertension in China and Japan. *J Hum Hypertens*. 2000;14:765-9

⁴ Saez M, Barceló M^a A, Coll de Tuero G. A selection-bias free method to estimate prevalence of hypertension from a population-based administrative primary care database in the Girona Health Region, Spain. *Comp Meth Progr Biom*. 2009;93:228-240

⁵ Servei del Pla de Salut.. Subdirecció General de Planificació Sanitària, Direcció General de Planificació i Avaluació, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, ESCA 2006.

⁶ Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9

⁷ Lawes CMM, Van der Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease,2001.Lancet 2008;371:1513-5

⁸ Lawes CMM, Van der Hoorn SV, Law MR, Elliott P, MacMahon S and Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 2: Estimates of attributable burden. J Hypertens. 2006; 24:423–30

⁹ Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, Leon-Muñoz LÑ. De la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. Med Clin (Barc). 2008;131:125-9

¹⁰ Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365: 217–23.

¹¹ Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Llopart-López JR, González-Rojas G, Clemente-Igeño CH y Navarro-Artieda R. Asociación entre el grado de control de la hipertensión arterial, la comorbilidad y los costes en personas de más de 30 años durante el año 2006. Rev Esp Salud Pública 2008; 82: 315-22

¹² López JM, Domínguez A. El coste de la prevención del riesgo cardiovascular. Rev Esp Econ Salud . 2002; 38-9.

¹³ Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy Wit Cardiovascular Disease in Men and Wome Life Course Analysis. Hypertension. 2005;46:280-6.

¹⁴ Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, R Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A. 2007 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). *J Hypertens*. 2007, 25:1105–87

¹⁵ Coll de Tuero G, Beltran Vilella M, Foguet Boreu Q, Salleras Marcó N. AMPA, una revisió crítica. *Aten Primaria* 2000;25:644-9

¹⁶ Pickering TG. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. Part 1. Londres: Science Press, 1990

¹⁷ Armitage P, Rose GA. The variability of measurements of casual blood pressure I. A laboratory study. *Clin Sci*. 1966;30:325-35

¹⁸ Armitage P, Fox W, Rose GA, Tinker CM. The variability of measurement of casual blood pressure II. Survey experience. *Clin Sci*. 1966;30:337-44

¹⁹ Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8

²⁰ Directiva 94/42/CEE del Consejo de la Unión Europea. Diario Oficial de las Comunidades Europeas nº L169, pp 0001-0043.

²¹ Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery M. Multiple standardized clinic blood pressure may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A metaanalysis of comparative studies. *Am J Hypertens*. 1995;8:533-40

²² Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.

²³ World Health Organization/International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-83.

²⁴ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72

²⁵ Richardson JF, Robinson D. Variations in the measurement of blood pressure between doctor and nurses. *J R Coll Gen Pract*. 1971;21:698-704

²⁶ La Batide-Alanore A, Chatellier G, Bobrie G, Fofol I, Plouin PF. Comparison of nurse-and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: implications for subsequent management. *J Hypertens*. 2000;18:391-8

²⁷ Veerman DP, Van Montfrans GA. Nurse-measured or ambulatory blood pressure in routine hypertension care. *J Hypertens.* 1993;11:287-92

²⁸ Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 1991;4:844-9

²⁹ Gerc V, Favrat B, Brunner HR, Burnier M. Is nurse-measured blood pressure a valid substitute for ambulatory blood pressure monitoring? *Blood Press Monit.* 2000;5:203-9

³⁰ de Block K, Veerman DP, Hoek F, de Koning H, van Montfrans GA. Relationship between blood pressure, as measured by a nurse, by a doctor and under basal conditions, and micro-albuminuria and left ventricular mass. *J Hypertens.* 1991; 9 (suppl 6): S106-7

³¹ Veerman DP, K de Blok, Delemarre DJM, Van Montfrans GA. Office, nurse, basal and ambulatory blood pressure as predictors of hypertensive target organ damage in male and female patients. *J Human Hypertens.* 1996;10:9-15

³² Martínez MA, Aguirre A, Sánchez M, Nevado A, Laguna I, Torre A, et al. Determinación de la presión arterial por médico o enfermera: relación con la presión ambulatoria y la masa del ventrículo izquierdo. *Med Clin (Barc)* 1999;113:770-4

³³ Maansor GA, McCabe EJ, White WB. Determinants of the 'white-coat effect' in hypertensive subjects. *J Human Hypertens.* 1996;10:87-92

³⁴ Pickering TG. Blood pressure monitoring and detection of hypertension. *Lancet* 1995;344:31-5

³⁵ Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Zanchetti A, Mancia G. The difference between clinic and ambulatory blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *J Hypertens.* 1996; 14 (suppl 1) S 262

³⁶ Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension.* 1987 ;9:209-15

³⁷ del Arco Galan C, Suarez Fernandez C. Influence of the sex of the physician in the alerting reaction blood pressure determination in the elderly. EPICARDIAN Working Group. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51:473-8

³⁸ Parati G, Ulian L, Sampieri L, Palatini P, Villani A, Vanasia A *et al.* Attenuation of the "white coat effect" by anti-hypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension* 2000; 35: 614–20.

³⁹ Kleinert HD, Hassfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM *et al.* What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984;6:574-8

⁴⁰ Abe H, Yokouchi M, Saitoh F, Deguchi F, Fimura G, Kojima S et al. Hypertensive complications and home blood pressure: comparison with blood pressure measured in the doctor's office. *J Clin Hypertens*. 1987;3:661-9

⁴¹ Divisón JA, Puras A, Aguilera M, Sanchís C, Artigao LM, Carrión M et al. Automedidas domiciliarias de presión arterial y su relación con el diagnóstico de la hipertensión arterial y con la afectación orgánica: estudio comparativo con monitorización ambulatoria. *Med Clin (Barc)* 2000;115:730-5

⁴² Mulé G, Caimi G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Piazza G, et al. Value of home blood pressure pressures as predictor of target organ amage in mild arterial hypertension. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:123-9

⁴³ Martinez MA, Sancho T, Garcia P, Rubio JM, Palau FJ, Anton JL et al. Home blood pressure in porly controlled hypertension: relationship with ambulatory blood pressure and organ damage. *Blood Press Monit*. 2006;11:207-13

⁴⁴ Gaborieau V, Delarche N and Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008, 26:1919–27

⁴⁵ Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP, Gifford RW. Electrocardiogram in evaluation of resistance to antihypertensive therapy. *Arch Intern Med*. 1977;137: 1125-9

⁴⁶ Tsunoda S, Kawano Y, Horio T, Okuda N, Takishita S. Relationship between home blood pressure and longitudinal changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2002;25:167-73

⁴⁷ Imai Y, Okhubo T, Tsuji I, Nagai K, Satoh H, Hisamichi S. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements in comparison to screening blood pressure measurements :a pilot study in Ohasama. *Blood Press Monit.* 1996;1 (suppl 2): S51-S58

⁴⁸ Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Okhubo T, Watanabe N, Minami N, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens.* 1997;10:409-18

⁴⁹ Sakuma M, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Okhubo T, Watanabe N, et al. Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res.* 1997;20:167-74

⁵⁰ Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998;16:971-5

⁵¹ Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Saito S et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press Monit.* 2004;9:315-20

⁵² Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83

⁵³ Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2006; 47:846-53.

⁵⁴ Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9

⁵⁵ 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 Oct;19(10):801-7.

⁵⁶ Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens*. 2007;25:1590-6

⁵⁷ Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-98

⁵⁸ Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990 ;81:528-36.

⁵⁹ Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 1996 ;55:S81-4.

⁶⁰ Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1997 ;29(1 Pt 1):22-9.

⁶¹ Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 1997 ;15(12 Pt 1):1493-502

⁶² Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997 ;95:1464-70

⁶³ Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983;243:2792-8

⁶⁴ Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurement: further analyses. *J Hypertens*. 1989; 7 (suppl 3):S3-S10

⁶⁵ Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension* 1998; 31:712-8

⁶⁶ Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801

⁶⁷ Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting Cardiovascular Risk Using Conventional vs Ambulatory Blood Pressure in Older Patients With Systolic Hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46

⁶⁸ Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15

⁶⁹ Dolan E, Stanton A, Thies L, Hinedi K, Atkins N, Mc Clory S, et al. Superioridad de la medición ambulatoria de la presión arterial sobre la realizada en la consulta para la predicción de la mortalidad. The Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005;46:156-61

⁷⁰ Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H and Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality: A Population-Based Study. *Hypertension* 2005;45:499-504

⁷¹ Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Kikuya M, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240-5

⁷² Salles GF; Cardoso CRL; Muxfeld ES. Prognostic Influence of Office and Ambulatory Blood Pressures in Resistant Hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168:2340-6

⁷³ Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens.* 2007 ;25:1554-64

⁷⁴ Conen D and Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2008, 26:1290–9

⁷⁵ Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2008;26:1505-30

⁷⁶ Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999 ;4:333-41.

⁷⁷ Staessen JA, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension. (Editorial review). J Hypertens. 1990;8:393-405

⁷⁸ Bayó J, Roca C, Dalfó A, Naberan KX. Importancia de la automedida de presión arterial domiciliaria en el diagnóstico de la hipertensión de "bata blanca". Hipertensión (Madr) 2003;20:361-7

⁷⁹ Marquez E, Casado JJ, Pardo J, Vazquez I, Guevara B, Rodriguez J. Prevalencia de la hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada en la población general, mediante automedición domiciliaria de la presión arterial. Aten Primaria 2006;38:392-8

⁸⁰ Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Durà R, del Rey RH et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. J Hypertens. 2008 ;26:438-45

⁸¹ Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. Blood Press Monit. 2003;8:37-40

⁸² Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R et al. White coat hypertension and white coat effect, similarities and differences. Am J Hypertens. 1995;8:790-8

⁸³ Vinyoles E, de la Figuera M. Características clínicas del hipertenso de bata blanca. Med Clin (Barc) 1995;105:287-91

⁸⁴ Manios E D, Koroboki E A, Tsigoulis G K, Spengos K M, Spiliopoulou I K, Brodie F G. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens* 2008; 21:153-8

⁸⁵ Julius S, Mejia A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C et al. "White-coat" versus "sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990;16:617-23

⁸⁶ Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J. « White coat » hypertension. No harm for the heart. *Hypertension* 1993;22:766-70

⁸⁷ Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, et al. Target-organ-damage in Stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension. Results from the HARVEST Study. *Hypertension* 1998; 31 (part1):57-63.

⁸⁸ Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes? *J Hum Hypertens*. 1998;12:743-8.

⁸⁹ Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001 ;104:1385-92.

⁹⁰ Pose-Reino A, Rodriguez-Fernandez M, Lopez-Barreiro L, Coleman IC, Estevez-Núñez JC, Méndez-Naya I. Diagnostic criteria of white-coat hypertension (WCH): consequences for the implications of WCH for target organs. *Blood Press*. 2002;11:144-50

- ⁹¹ Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis G, et al. Target Organ Damage in “White Coat Hypertension” and “Masked Hypertension”. *Am J Hypertens.* 2008; 21:393-9
- ⁹² Nakashima T, Yamano S, Sasaki R, Minami S, Doi K, Yamamoto J et al. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res.* 2004 ;27:739-45.
- ⁹³ Karter Y, Ertürk NT, Aydın S, Curgunlu A, Uzun H, Vehid S et al. Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:892.
- ⁹⁴ Gómez-Cerezo J, Ríos Blanco JJ, Suárez García I, Moreno Anaya P, García Raya P, Vázquez-Muñoz E et al. Noninvasive study of endothelial function in white coat hypertension. *Hypertension.* 2002 ;40:304-9.
- ⁹⁵ Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cuccurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:946-52.
- .
- ⁹⁶ Pickering TG. ¿Debería tratarse la hipertensión de bata blanca? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 1:35-9
- ⁹⁷ Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801
-

⁹⁸ Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10 years follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-1897

⁹⁹ Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshida S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:238-45.

¹⁰⁰ Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short-and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-8

¹⁰¹ Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8.

¹⁰² Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of White Coat Hypertension by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-72.

¹⁰³ Marquez Contreras E, Casado Martinez JJ, Fernandez Ortega A, Marquez Cabeza JJ. Evolución de la hipertensión de bata blanca a hipertensión mantenida. Seguimiento durante un año mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc)* 2001;116:251-5

¹⁰⁴ Ugajin T, Hozawa A, Okhubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension. The Ohasama study. Arch Intern Med 2005;165:1541-6

¹⁰⁵ Polonia JJ, Santos AR, Gama GM, Basto F, Bettencourt PM, Martins LR. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white-coat hypertensive patients (evaluation after 2.5 years). Blood Press Monit. 1997;2:289-95

¹⁰⁶ Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. J Hypertens 1997;15:49-55

¹⁰⁷ Suarez C, del Arco C, Garcia-Polo I, Sainz T, Blanco F, Gabriel R, et al. Bata blanca inversa en ancianos. Hipertensión(Madr) 1995;12 (extra):40-1

¹⁰⁸ Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: A Review. Hypertens Res. 2007; 30: 479–88

¹⁰⁹ Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2008 ;26:1715-25.

¹¹⁰ Liu JE ; Roman MJ; Pini R; Schwartz JE; Pickering TG; and Devereux RB. Cardiac and Arterial Target Organ Damage in Adults with Elevated Ambulatory and Normal Office Blood Pressure. Ann Intern Med. 1999;131:564-72.

¹¹¹ Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is a common as isolated clinic hypertension:predominance in younger men. *Am J Hypertens.* 2005;18:589-93

¹¹² Cuspidi C and Parati G. Masked hypertension: an independent predictor of organ damage. *J Hypertens.* 2007, 25:275–9

¹¹³ Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens.* 2007;20:385-91.

¹¹⁴ Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension.* 2007 ;49:62-8.

¹¹⁵ Cuspidi C, Michev I, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V et al. Left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients with good blood pressure control outside the clinic, but poor clinic blood pressure control. *J Hypertens.* 2003;21:1575-81

¹¹⁶ Verdecchia P; Schillaci G; Borgioni C; Ciucci A; Porcellati C. Prognostic Significance of the White Coat Effect . *Hypertension.* 1997;29:1218-22

¹¹⁷ Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. The white coat phenomenon is benign in referred treated patients: a 14-year ambulatory blood pressure mortality study. *J Hypertens.* 2008;26:699-70

¹¹⁸ Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Magrini F et al. Isolated ambulatory hypertension and changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2005; 19:471–7.

¹¹⁹ Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V et al. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension* 2004; 44:170–4.

¹²⁰ Bobrie G, Clerson P, Cuchet A, Mahmoudi A, Postel-Vinay N, Chatellier G. Prevalence and mechanism of masked hypertension: the Ol'mesures survey. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006; 99:760–3.

¹²¹ Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al., The J-HOME Study Group. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens*. 2005; 23:1653–60.

¹²² Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:212-9.

¹²³ Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 ;22:911-6.

¹²⁴ Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2006;19:880-6.

¹²⁵ Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18:1422-8

¹²⁶ Nesbitt SD, Amerena JV, Grant E, Jamerson KA, Lu H, Weder A et al. Home blood pressure as a predictor of future blood pressure stability in borderline hypertension. The Tecumesh Study. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 1270-80.

¹²⁷ Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Moutokalakis TD. A Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens.* 2000; 18: 1745-51.

¹²⁸ Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Leeman M, O'Brien E et al. Self-measured versus ambulatory blood pressure in the diagnosis of hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 717-22.

¹²⁹ Bayó J, Cos FX, Roca C, Dalfo A, Martin-Baranera MM, Albert B. Home blood pressure self-monitoring: diagnostic performance in white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2006 ;11:47-52

¹³⁰ Mansoor GA, White WB. Self-measured home blood pressure in predicting ambulatory hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 ;17(11 Pt 1):1017-22.

¹³¹ Pickering TG, Houston Miller N, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to Action on Use and Reimbursement for Home Blood Pressure Monitoring. A Joint Scientific Statement From the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008;52: 1-29

¹³² Flores Becerra I, Egocheaga Cabello I, Sanchis Domenech C, Pepió Vilaubí JM, Bonet Plá A, Dalfó Baque A, et al. Automedida de la presión arterial en atención primaria. Grupo de Trabajo en HTA. de la SEMFyC. *Aten Primaria* 2003;31:545-552

¹³³ Marquez CE, Casado JJ, Moreno JP, Cores E, Baquero C, Lopez M et al. Análisis de la variabilidad de la presión arterial entre individuos con hipertensión de bata blanca e hipertensión arterial esencial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Aten Primaria* 1998; 22:347-52

¹³⁴ Julius S. Home blood pressure monitoring: advantages and limitations. *J Hypertens*. 1991;9:41-6

¹³⁵ James G, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension* 1988;11:545-9

¹³⁶ Divison JA, Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Lopez Abril J, Lopez de Coca E et al. Exactitud y precisión en la medida de la presión arterial. Estudio comparativo de las automedidas domiciliarias con la medida en la consulta y la monitorización ambulatoria. *Aten Primaria* 2001;27:299-307

¹³⁷ Thijs L, Staessen JA, Celis H, de Gauderamis R, Imai Y, Julius E et al. Reference values for self-recorded blood pressure. A meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med.* 1998;158:481-8

¹³⁸ Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mourtokalis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens.* 1998;16:725-31.

¹³⁹ Mallion JM, Genès N, Vaur L, Clerson P, Vaïsse B, Bobrie G et al. Detection of masked hypertension by home blood pressure measurement: is the number of measurements an important issue? *Blood Press Monit.* 2004 ;9:301-5

¹⁴⁰ Okkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk ? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens.* 2004;22:1099-104

¹⁴¹ Verberck VJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurements : a systematic review. *J Am Col Cardiol.* 2005;46:743-51

¹⁴² Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias LG. Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: Is it the same phenomenon?. *Am J Hypertens*. 2005;18:772-8

¹⁴³ Thijs L, Staessen JA, Celis H, Fagard R, De Cort P, De Gauderamis R et al. The international database of self-recorded blood pressure in normotensive and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit*. 1999;4:77-86

¹⁴⁴ Mancia G, Sega R, Bravi C, de Vito G, Valagussa F, Cesana G et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995;13:1377-90

¹⁴⁵ Divison JA, Sanchis C, Artigao LM, Carbayo JA, Carrion-Valero L, Lopez de Coca E et al. Homebased self measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (The PURAS Study). *Blood Press Mon*. 2004;9:211-8.

¹⁴⁶ Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res*. 2005;28:657-63.

¹⁴⁷ Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-years cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 2145-52

¹⁴⁸ Imai Y, Satoh H, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Minami N et al. Characteristics of a community-based distribution of home blood pressure in Ohasama in northern Japan. *J Hypertens.* 1993 ;11:1441-9.

¹⁴⁹ Weisser B, Grüne S, Burger R, Blickenstorfer H, Iseli J, Michelsen SH et al. The Dübendorf Study: a population based investigation on normal values of blood pressure self measurement. *J Hum Hypertens.* 1994; 8: 227-31.

¹⁵⁰ de Gaudemaris R, Chau NP, Mallion JM. Home blood pressure: variability, comparison with office readings and proposal for reference values. Groupe de la Mesure, French Society of Hypertension. *J Hypertens.* 1994 ;12:831-8.

¹⁵¹ Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Home blood pressure normalcy: the Didima study. *Am J Hypertens.* 2000 ;13(6 Pt 1):678-85

.

¹⁵² Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17: 151-83.

¹⁵³ Kannel WB. Risk stratification in hypertension:new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S-10S.

¹⁵⁴ Kannel WB, Neaton JD, Wentworth, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J.* 1986;112:825-36

¹⁵⁵ Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-61

¹⁵⁶ Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med.* 2001 Mar 20;134:433-39.

¹⁵⁷ Coll de Tuero G, de la Figuera M. Importancia del control de la presión arterial en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. *Drugs Expert* 2006;Madrid.

¹⁵⁸ Andersson OK, Almgren T, Persson B. Survival in treated hypertension: follow-up study after two decades. *Br Med J* 1998;317:167-71

¹⁵⁹ D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multicentric ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-7

¹⁶⁰ Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7

¹⁶¹ Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G et al. Estimation of ten-years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003

¹⁶² Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. The BHS Guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society Guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *Br Med J*. 2004;328:634-40

¹⁶³ Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G et al. Heart Aortic Valve Sclerosis and Albuminuria Predict Cardiovascular Events Independently in Hypertension. A Losartan Intervention for Endpoint-reduction in Hypertension (LIFE) Substudy. *Am J Hypertens*. 2005; 18:1430–6.

¹⁶⁴ Montalvo G, Avanzini F, Anselmi M, Prandi R, Ibarra S, Marquez M et al. Diagnostic evaluation of people with hypertension in low income country: cohort study of "essential" method of risk stratification. *Br Med J*. 2008;337:a1387. doi: 10.1136/bmj.a1387

¹⁶⁵ Schillaci G, De Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens*. 2002 ;20:1519-25.

¹⁶⁶ Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, Vettoretti S, Ratto E, Vaccaro V et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. *J Hypertens*. 2004 ;22:907-13.

¹⁶⁷ Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Zanchetti A. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens*. 2006 ;24:1671-7.

¹⁶⁸ Muiesan ML, de Simone G, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Mancia G et al. Working Group on Heart and Hypertension of Italian Society of Hypertension. Inappropriate left ventricular mass: Reliability and limitations of echocardiographic measurement for risk stratification and follow-up in single patients. *J Hypertens.* 2006;24:2293-8

¹⁶⁹ Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Conti N, Falqui V, Parodi A et al. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens.* 2008 ;26:427-32.

¹⁷⁰ Foguet Q, Rodríguez A, Saez M, Ubieto A, Beltrán M, Barceló MA and Coll G; on Behalf of the VAMPAHICA Study Group. Usefulness of Optic Fundus Examination With Retinography in Initial Evaluation of Hypertensive Patients. *Am J Hypertens.* 2008; doi:10.1038/ajh.2008.3

¹⁷¹ Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening toll for cerebrovascular disease :a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005;206:319-48.

¹⁷² Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br. J. Ophtalmol.*2005;89:1646-54.

¹⁷³ Wagener HP. Spasm and organic arterial lesions in the retina. Trans. Am. Acad. Ophthal. 1958;62:357-93.

¹⁷⁴ Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. Ophthalmologica 1989;198:197-215.

¹⁷⁵ Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Retinal lipid deposits in malignant arterial hypertension. Ophthalmologica 1989;198:216-29.

¹⁷⁶ Hayreh SS. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. Ophthalmologica 1989;198:247-60

¹⁷⁷ Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Blood pressure, hypertension and retinopathy in a population. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1993;91:207-22.

¹⁷⁸ Cugini P, Cruciani F, Turri M, Regine F, Guerardi F, Petrangeli CM et al. Minimal-change hypertensive retinopathy and arterial pre-hypertension, illustrated via ambulatory blood-pressure monitoring in putatively normotensive subjects. Intern. Ophthalmol. 1992;22:145-9

¹⁷⁹ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. Arch Ophthalmol. 1994;112:92-8.

¹⁸⁰ Sharret AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol. 1999;150:263-70

¹⁸¹ Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens*. 2004;22:1543-9

¹⁸² Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Br Med J*. 2004; doi:10.1136/bmj.38124.682523.55

¹⁸³ Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtina E, Klein R, Leeder SR et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension. The Blue Mountain Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-7.

¹⁸⁴ Wong TY, Klein R, Sharret AR, Schmidt MI, Pankow JS, Cooper DJ et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002;287:2528-33

¹⁸⁵ Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005.165:1060-5

¹⁸⁶ Wong TY ,Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE et al. Associations between the Metabolic Syndrome and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2949–54

¹⁸⁷ Wong TY, Hubbard L D, Klein R, Marino EK, Kronmel P, Sharret AR et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. Br J Ophthalmol. 2002;86:1007–13

¹⁸⁸ Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Lancet 2001; 358: 1134-40

¹⁸⁹ Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains eye study. Hypertension 2003; 42: 531- 41.

¹⁹⁰ Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. Arch Ophtalmol. 1998;116:83-9

¹⁹¹ Bayó J, Roca C, Dalfó A, Martín-Baranera MM, Naberan KX, Botey A. Automedida de la presión arterial domiciliaria. Influencia del sistema de cálculo de la media en el diagnóstico de la hipertensión de bata blanca. Aten Primaria 2006;38:212-218

¹⁹² Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, Mc Keique PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Hypertension 1995;25: 1322-5

¹⁹³ Wong TY, Klein R, Duncan BB, Nieto FJ, Klein BE, Couper DJ et al. Racial Differences in the Prevalence of Hypertensive Retinopathy. Hypertension 2003;41:1086-91.

¹⁹⁴ Chatterjee S, Chattopahya S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye:changing perspectives. J Hum Hypertens. 2002 ;16 :667-75

¹⁹⁵ Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension:their course and prognosis. Am J Med Sci. 1939;197:332-43

¹⁹⁶ Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. J Human Hypertens. 1996; 10: 93–8.

¹⁹⁷ Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. NEJM. 2004;351:2310-2317

¹⁹⁸ Scheie HG. Evaluation of ophtalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. Arch Ophtalmol. 1953;49:117-38

¹⁹⁹ Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JE, Kearns TP. Prognostic importance of ophtalmoscopic findings in essential hypertension. JAMA 1966; 195:335-8

²⁰⁰ Gifford RW. The importance of retinal findings in essential hypertension. Bull N Y Acad. Med. 1969;45:922-32

²⁰¹ Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. Br J Ophtalmol. 2002;86:1002-6

²⁰² Wong TY, Klein R, Sharrett R, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK et al. The Prevalence and Risk Factors of Retinal Microvascular Abnormalities in Older Persons.The Cardiovascular Health Study. Ophthalmology 2003;110:658–66

²⁰³ Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ et al. Retinal arterial narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. JAMA 2002;287:1153-9

²⁰⁴ Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke :the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Lancet 2001;358:1134-40

²⁰⁵ Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. Neurology 2005;65:1005–9

²⁰⁶ Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. JAMA 2005; 293:63-9

²⁰⁷ Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD et al. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. Am J Epidemiol. 2004;159:819-25

²⁰⁸ Wong TY, Klein R, Nieto J, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM et al. Retinal Microvascular Abnormalities and 10-year Cardiovascular Mortality. A Population-based Case-control Study. Ophthalmology 2003;110:933–40

²⁰⁹ Cooper L, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD et al. Retinal Microvascular Abnormalities and MRI-Defined Subclinical Cerebral Infarction. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke 2006;37:82-6

²¹⁰ Wong TY, Mosley TH, Klein R, Klein BE, Sharrett AR, Couper DJ et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology* 2003; ;61:806–11

²¹¹ Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67-74

²¹² Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2002 59:1536-40.

²¹³ Hemmelgarn BR, McAlister FA, Myers MG, Mc Kay DW, Grover S, Wilson T et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I- Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol.* 2005; 21: 645-56

²¹⁴ British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. *Br Med J.* 2004;328:634–40

²¹⁵ 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. *J Hypertens.* 2003, 21:1983–92

²¹⁶ Van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JBL, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *Br Med J.* 2005; 331:73-7

²¹⁷ Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernández M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-González A et al. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:843-50.

²¹⁸ Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1646-54

²¹⁹ Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2004;22:2095-102

²²⁰ Pose-Reino A, Rodríguez-Fernández M, Hayik B, Gomez-Ulla F, Carrera-Nouche MJ, Gude-Sampedro F et al. Regression of alterations in retinal microcirculation following treatment for arterial hypertension. *J Clin Hypertens.* (Greenwich). 2006;8:590-5.

²²¹ Dalfó A, Gibert E, Vila MA, Sabartés T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial ¿es relevante el papel del personal de enfermería?. *Aten Primaria* 2000; 26: 180-3.

²²² Ferrari P. Reasons for therapeutic inertia when managing hypertension in clinical practice in non-Western countries. *J Hum Hypertens.* 2008; doi: 10.1038/jhh.2008.11

²²³ Bjorklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: A population based study of elderly men. *Circulation* 2002;106:63–8.

²²⁴ Helvaci MR, Seyhanli M. What a High Prevalence of White Coat Hypertension in Society ?. *Intern Med.* 2006;45: 671-4.

²²⁵ Aoki Y, Asayama K, Ohkubo T, Nishimura T, Kikuya M, Metoki H, et al. HOMED-BP Study Group, author. Progress report on the HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26:119–27.

²²⁶ Coll de Tuero G, Foguet Q, Rodríguez-Poncelas A, Sanmartín M, Saez M, Barceló MA, on behalf of the VAMPAHICA study group. Valoración de la Automedida de la Presión arterial en el diagnóstico de la Hipertensión Clínica Aislada. Estudio VAMPAHICA. *Aten Primaria* 2006; 37: 355-9.

²²⁷ Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000;35:539-43

²²⁸ Enström I, Burtscher IM, Eskilsson J, Holm K, Holtas S, Pennert K, et al. Organ damage in treated middle-aged hypertensives compared to normotensives: results from a crosssectional study in general practice. *Blood Press.* 2000;9:28-33.
