

Frecuencia de hipertensión de bata blanca y sus factores de riesgo en pacientes hipertensos recién diagnosticados

Raúl Aguirre-Ramos,* Benjamín Trujillo-Hernández,* Miguel Huerta,** Xóchitl Trujillo,**
Clemente Vásquez,** Rebeca O. Millán-Guerrero*

Recepción versión modificada: 18 de marzo de 2001

aceptación: 4 de septiembre de 2001

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de la hipertensión arterial de bata blanca (HABB) y sus factores de riesgo asociados en pacientes hipertensos recién diagnosticados.

Material y métodos: De enero de 1997 a diciembre de 1998 se realizó un estudio transversal analítico. La población de referencia fue de 195 pacientes con hipertensión arterial (HTA) de diagnóstico reciente -menos de un mes de evolución- y sin tratamiento médico. Utilizando los criterios del Comité Nacional Conjunto (JNC VI) se seleccionaron 100 individuos con HAS estadio 1, 2 y 3 a los cuales se les realizó lo siguiente: historia clínica y exploración física, electrocardiograma, creatinina sérica, examen general de orina y Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA).

Resultados: El 54% de los pacientes fue portador de HABB y 46% fueron hipertensos sostenidos (HS). El antecedente familiar de HTA estuvo presente en 37 y 63% de HABB y HS, respectivamente. El 19.7 y 39.2% de los pacientes con HABB y HS respectivamente, presentaron retinopatía grado I. La hipertrofia ventricular izquierda estuvo ausente en pacientes con HABB y presente en 21.7% de HS. Cambios electrocardiográficos se presentaron en 31 y 50% de HABB y HS, respectivamente.

Conclusiones: La HABB se presentó en 54% de los casos. Los perfiles clínico-epidemiológicos entre hipertensos sostenidos y aquéllos portadores de HABB son diferentes.

Palabras clave: Hipertensión arterial, hipertensión sostenida, hipertensión de "bata blanca".

Summary

Objective: To determine the frequency of white-coat hypertension (WCH) and associated risk factors in recently diagnosed hypertensive patients.

Material and Methods: A cross-sectional study was carried out from January 1997 to December 1998. The reference population consisted of 195 patients presenting with systemic arterial hypertension (SAH) of less than 1-month evolution and receiving no medical treatment. According to Joint National Committee (JNCVI) criteria, 100 individuals with Stages I, II, and III SAH underwent the following procedures: clinical history; physical examination; electrocardiogram, serum creatinine; urinalysis, and ambulatory monitoring of arterial pressure (AMAP).

Results: A total of 54% of patients were WCH carriers and 46% presented sustained hypertension (SH); 37% of WCH patients and 63% of SH patients had a family history of SAH, while 19.7% of WCH patients and 39.2% of SH patients presented with stage I retinopathy. Left ventricular hypertrophy was absent in all WCH patients and present in 21.7% of SH patients. A total of 31% of WCH patients and 50% of SH patients presented electrocardiographic changes. *Conclusions:* A total of 54% of patients presented WCH. Clinical/epidemiologic profiles of WCH carriers and SH patients are different.

Key words: Arterial hypertension, sustained hypertension, white-coat hypertension.

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1, IMSS, Colima, Col.

** Centro Universitario de Investigación Biomédica, Universidad de Colima, Colima, Col.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Benjamín Trujillo Hernández, Colibrí # 65, Colonia Colinas de Santa Bárbara, CP 28000, Colima, Col. Correo electrónico: trujillobenjamin@hotmail.com

Introducción

La hipertensión arterial de bata blanca (HABB) es un fenómeno frecuente que se presenta en pacientes hipertensos y en la población en general.¹

La HABB se define como una elevación de la presión arterial en presencia de un ambiente clínico y/o médico, pero con presión arterial ambulatoria normal.¹⁻³ Dentro de los mecanismos para la generación de este fenómeno, se ha descrito una respuesta simpática exagerada a la medición de la presión arterial, especialmente cuando ésta se realiza por un médico o una enfermera.^{4,5}

La Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) es el auxiliar clínico más comúnmente usado para detectar pacientes con sospecha de HABB, además ayuda a la detección de eventos como eficacia o resistencia terapéutica, crisis hipertensivas, hipotensión y disfunciones autonómicas.⁶⁻⁹ La prevalencia reportada para HABB varía de acuerdo con las cifras tensionales utilizadas como normales; sin embargo, por medio de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se han encontrado prevalencias entre 12.1 y 73%.⁷⁻⁹

Por otra parte, es importante la diferenciación entre pacientes portadores de HABB y los hipertensos sostenidos: estudios previos han mostrado que estos dos grupos tienen distintos perfiles metabólicos. Los primeros no parecen tener resistencia a la insulina como los enfermos con hipertensión sostenida de reciente diagnóstico y, por tanto, probablemente presenten menor riesgo de morbilidad cardiovascular.¹⁰⁻¹² Weber y colaboradores encontraron que los pacientes con HABB difieren en los hallazgos metabólicos, neuroendocrinos y cardíacos de los sujetos normotensos y sugieren esta condición como una variante de la hipertensión.¹⁰ Sin embargo, estudios de seguimiento hasta por 7.5 años no han mostrado diferencia en la morbilidad cardiovascular entre los pacientes normotensos y los que presentan HABB,¹³ y la mayoría de las publicaciones coinciden en que no requieren tratamiento farmacológico. Motivados por lo anterior realizamos el presente trabajo, que nos permitirá determinar la frecuencia de HABB y comparar las características clínicas entre estos pacientes y los hipertensos sostenidos, en nuestro medio.

Material y métodos

De enero de 1997 a diciembre de 1998 se realizó un estudio transversal en pacientes que acudieron a consulta externa de medicina familiar del Hospital General de Zona y Medicina Familiar 1 del IMSS de

Colima, Col. Este trabajo fue aprobado previamente por el comité de investigación local. Prolectivamente se analizaron pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de HTA —>140/90 mm Hg— de menos de un mes de evolución, sin tratamiento médico y sin patologías agregadas como diabetes mellitus, nefropatía o enfermedad cardiovascular.

Para confirmar la HTA, a todos los pacientes se les midió la presión arterial de la siguiente manera: posición sentado y brazo a la altura del área precordial. La medición se realizó con un esfigmomanómetro de mercurio. El primer sonido de la fase se utilizó para definir la presión arterial sistólica, mientras que su desaparición (fase 5) definió la presión arterial diastólica. Se determinaron dos mediciones separadas por 2 minutos de diferencia y después se promediaron. Se realizó una tercera medición cuando la diferencia fue mayor de 5 mm Hg entre las determinaciones previas.

Una vez que se confirmó la HTA y utilizando los criterios del Sexto Reporte del Comité Nacional Conjunto para Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC VI), se seleccionaron los pacientes en estadio 1, 2 ó 3 para la MAPA.

Al definir el número de individuos necesarios para detectar HABB por medio de la MAPA utilizamos la siguiente fórmula del paquete estadístico EPI INFO 6-04c:

$$n = \frac{N z^2 p (1-p)}{d^2 (N-1) + z^2 (1-p)}$$

donde:

p = porcentaje del 40%

d = precisión absoluta del 10%

z = 1.96

N = 318,095 adultos

Efecto de diseño = 1

El resultado fue de 93 pacientes; sin embargo, consideramos un porcentaje de pérdidas del 10 al 20% y el tamaño de la muestra final seleccionada fue de 100 individuos.

Además de la MAPA, a los pacientes seleccionados se les efectuó historia clínica, electrocardiograma de reposo, fundoscopia, creatinina sérica y examen general de orina.

La MAPA se realizó utilizando un monitor automático previamente validado^{1,4, 15-17} (Quiet Trak, Welch Allyn Tycos Instruments, Inc.) en un día de actividad laboral, y se aconsejó a los pacientes que realizaran sus actividades cotidianas. Durante la toma de presión arterial, se les solicitó a los pacientes que mantuvieran su brazo izquierdo relajado (en este brazo se

instaló siempre el brazalete). El registro inició a las 7 am, con 24 horas de registro, y se programó para una lectura de presión arterial cada 30 minutos (48 determinaciones en 24 horas), con insuflación de 20 mm Hg de la presión sistólica más alta registrada previamente y una velocidad de 3 mm Hg por segundo para desinflar el brazalete. Se eliminaron las lecturas erróneas según los siguientes criterios: a) presión del pulso inferior a 20 mm Hg o superior a 120 mm Hg; b) presión arterial sistólica (PAS) mayor de 270 mm Hg o menor de 60, y c) presión arterial diastólica (PAD) mayor de 140 mm Hg o menor de 40. Se consideró que los pacientes tenían HABB cuando la MAPA reportó promedios de PAS y PAD menores de 135 y 85 mm Hg respectivamente, y cuando estas cifras fueron iguales o mayores se les consideró como hipertensos sostenidos. La detección de lesiones en órganos diana fue realizada por un oftalmólogo y un cardiólogo, quienes efectuaron su reporte de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual divide el daño en tres fases: fase I, sin lesión; fase II, cuando hay hipertrofia en ventrículo izquierdo, estrechez tanto focal como generalizada de las arterias retinianas y proteinuria con o sin elevación de creatinina sérica; y fase III que se refiere a la insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y edema o hemorragia de fondo de ojo.

Análisis estadístico Se utilizaron proporciones, medias y desviaciones estándar. Para comparar los promedios de PAS y PAD entre las tres mediciones (consulta externa o primera medición, la confirmatoria o segunda medición y la MAPA o tercera medición) se utilizó ANOVA de una vía con comparaciones post hoc con el método de Scheffe. Previa prueba de Bartlett (para heterocidadidad de las varianzas), se utilizaron las pruebas t Student o U de Mann-Whitney para la comparación de medias. La prueba χ^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher se empleó para comparar los porcentajes entre los grupos. El riesgo fue determinado a través de razón de momios (OR). En todas las pruebas estadísticas se utilizó un IC del 95% y se consideró significativa cuando $P < 0.05$.

Resultados

De 195 pacientes enviados, se confirmó el diagnóstico de HTA en el 66.1% ($n=129$), que fueron los seleccionados para realizarles la MAPA. De estos 129 pacientes, se eliminaron 29 porque no aceptaron ingresar al estudio. Con respecto a la MAPA, no se presentaron lecturas erróneas, indicando una total seguridad del método.^{1,4,15-17} Los 100 pacientes analizados estuvieron conforma-

dos por 51 mujeres de 45.5 ± 14 años (intervalo de 22 a 79 años) y 49 hombres de 47.3 ± 12 años (intervalo de 22 a 75 años). La HABB se presentó en el 54% de los pacientes, mientras que el resto (46%) fueron considerados como hipertensos sostenidos (HS). Dentro de estos últimos, el 42% de los pacientes presentaron elevación de la PAS con PAD normal, mientras que hipertensión a expensas únicamente de la PAD se presentó en el 33%. El 59% de los hombres y el 49% de las mujeres presentaron HABB, mientras que el resto —41 y 51% respectivamente— presentaron HS sin diferencia significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 1.04$, $P = 0.3$). En la comparación de edades entre los pacientes con HS e HABB, se demostró que los primeros presentaron una edad más elevada (52.9 ± 13 vs. 40 ± 10.3 años, $P < 0.00001$).

Para determinar la variación y el significado estadístico de las cifras arteriales en la consulta externa o primera medición, la confirmatoria o segunda medición y de la MAPA o tercera medición, realizamos una comparación entre los promedios de cada una de éstas y las consideramos como grupos independientes. En el cuadro I se presenta la comparación de los promedios de PAS y PAD entre los tres grupos de mediciones (en consulta externa, las determinadas para confirmar el diagnóstico y la MAPA) se observó una diferencia significativa entre las tres determinaciones ($P < 0.001$). En la comparación posterior entre pares de grupos con el procedimiento de Scheffe observamos las siguientes diferencias: para la PAS, $P = 0.01$ entre la primera y segunda medición; $P < 0.001$ entre la primera y tercera, y $P < 0.001$ entre la segunda y tercera determinación. Para la PAD $P = 0.006$ entre la primera medición y la segunda; $P < 0.001$ entre la primera y tercera y entre la segunda y tercera $P < 0.001$. Como se observa, existe una clara diferencia entre la medición de consulta externa y la MAPA; sin embargo, a pesar de que se llevó a cabo una determinación confirmatoria en forma ideal, se encontró una diferencia significativa entre ésta y la

Cuadro I. Presión arterial sistólica y diastólica de los 100 pacientes

	PAS (mm Hg) (PAD mm Hg)	
	$\bar{X} \pm D.E.$	$\bar{X} \pm D.E.$
Primera determinación (consulta externa)	160 \pm 14.9	99.3 \pm 7.4
Determinación confirmatoria	152.9 \pm 14.9	95.5 \pm 6.7
Determinación MAPA	132.6 \pm 13.8	81.5 \pm 11.3
P*	< 0.001	< 0.001

PAS=Presión arterial sistólica. PAD=Presión arterial diastólica.
 \bar{X} = Promedio; D.E. = desviación estándar

MAPA. También consideramos interesante analizar el porcentaje de cifras tensionales de acuerdo a la clasificación del JNC VI en las tres mediciones referidas. Como se observa en el cuadro II, el estadio 2 (62%) fue el más frecuente en la consulta externa, el estadio 1 fue el más común en la confirmatoria, con 53%, y en la MAPA las cifras, tanto normal alta como normal, tuvieron una frecuencia de 63%. Esta última cifra es mayor a la de 54% de los pacientes con HABB porque como se recordará fue definida cuando la PAS y PAD fueron iguales o mayores de 135/85 mm Hg, respectivamente.

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas encontramos los siguientes datos: el antecedente familiar para hipertensión se presentó en 63 y 37% de los

Cuadro II. Estadios por JNC en las tres mediciones de los 100 pacientes analizados

Estadio JNC-VI	Consulta externa	Confirmatoria	MAPA
Normal óptima	0	0	42
Normal alta	0	0	21
Estadio 1	18	53	26
Estadio 2	62	40	11
Estadio 3	20	7	0

MAPA. Monitorización ambulatoria de presión arterial.

pacientes hipertensos sostenidos y con HABB respectivamente, con una diferencia significativa (OR 2.9, IC 1.1-7.1, $\chi^2 = 6.7$, $P = 0.009$).

Por otra parte, el 19.7% (n = 11) de los pacientes con HABB presentó retinopatía grado I, mientras que en HS el porcentaje fue de 39.2% (n = 18), existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 6.3$, $P = 0.01$). Adicionalmente comparamos las edades entre los pacientes con y sin retinopatía, observamos que los primeros tenían 52.8 ± 9.1 años *versus* 44.1 ± 13.6 de los segundos, con una $p = 0.0009$.

Los cambios electrocardiográficos que sugieren crecimiento ventricular izquierdo se presentaron en el 21.7% (n = 10) de los HS y estuvieron ausentes en los pacientes con HABB (OR 2.9, IC 1.1-7.1, $P = 0.0002$). Nuevamente existió una diferencia significativa en los promedios de edad entre los pacientes con y sin cambios electrocardiográficos (61.7 ± 8.4 *versus* 44.7 ± 12.53 años, $P = <0.0001$). Las alteraciones electrocardiográficas como inversión o aplanamiento de la onda T se presentaron en el 50% (n = 23) de los pacientes HS, y en el 31.1 % (n = 17) de aquéllos con HABB; no hubo diferencias significativas entre los grupos ($\chi^2 = 3.5$, $P =$

0.05). Tampoco hubo diferencia significativa en la edad de los pacientes con y sin cambios electrocardiográficos de la onda T.

Con relación al daño renal, la proteinuria se presentó sólo en 2 pacientes (1 HS y 1 HABB), y la elevación de la creatinina sérica estuvo presente en dos pacientes con HS.

Discusión

La HABB es un hallazgo frecuente en pacientes con HTA. En este trabajo se demostró por MAPA que 54% de los hipertensos de reciente diagnóstico presentó HABB. Esta frecuencia es muy semejante a las representadas en trabajos publicados con anterioridad.¹⁻³ La MAPA ha demostrado su especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de HABB; sin embargo, la utilización de esta herramienta en nuestro medio es infrecuente y la mayoría de los estudios que han probado el efecto benéfico del control de la HTA están sustentados en mediciones convencionales de las cifras de la presión arterial (PA).^{6,17} Las determinaciones convencionales de PA presentan problemas que producen sesgos o errores, los cuales podemos clasificar en tres tipos: 1) del observador (el médico en este caso); 2) del observado o paciente y 3) del instrumento de medición, esfigmomanómetro o MAPA.

Dentro de las causas que incrementan el error o sesgo del observador destacan un reducido número de mediciones: lentitud en el insuflado-desinflado, vacío auscultatorio, mala posición de la columna de mercurio o del paciente, etc. En este trabajo se demostró que 33.8% (n = 66) de los pacientes revisados se descartaron como hipertensos en la prueba confirmatoria. Probablemente este tipo de error sea responsable o explique en gran medida la diferencia de presiones encontradas entre la consulta externa y la prueba confirmatoria.

En relación con el error del individuo o unidad muestreada, los dos errores o sesgos encontrados con más frecuencia son: el fenómeno de bata blanca y la variabilidad de las cifras de PA en el mismo paciente.^{18,19} Este tipo de sesgo ayudaría a explicar, en parte, la variación de los promedios de PA entre la prueba confirmatoria y la MAPA, que en el presente trabajo se observó en 54% de los pacientes analizados, lo que significa que aun siguiendo una técnica validada se diagnostica un porcentaje elevado de hipertensos que no lo son.

En relación con el tercer sesgo o error del instrumento de medición, consideramos mínima la posibilidad de que éste haya influido en los resultados debido a que para la medición convencional se utilizó la técnica sugerida por el JNCVI⁶, y para la MAPA, un instrumento validado por la Sociedad Británica de Hipertensión.¹⁴⁻²⁰

Nos parece interesante mencionar que la suma de los errores anteriores (observado y del observador) es de 61.5% (n = 120), y representa a los individuos que fueron falsos positivos. En este sentido, el trabajo sugiere que es probable que en nuestro medio exista un porcentaje importante de pacientes mal clasificados o sobrediagnosticados, quienes reciben tratamiento antihipertensivo sin requerirlo. Estos sesgos pueden reducirse si se determinan los promedios de cifras de PA a través de medidas repetidas de varios días; sin embargo el problema no se resuelve completamente, y aún así habría un número importante de individuos mal clasificados. Por otra parte, la predicción del riesgo cardiovascular sustentada en las cifras de PA no es idónea por lo cual se sugiere la utilización de técnicas como la MAPA y la automedida domiciliaria de la PA (AMPA),^{21,22} esta última ha demostrado una alta correlación (R = 0.67) con la MAPA.²³

En relación con las características clínico-epidemiológicas entre hipertensos sostenidos e HABB, los primeros presentaron un promedio de edad mayor que los segundos. Variables como sexo, actividad física, índice de peso corporal y estado civil no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

En cuanto a los antecedentes de herencia familiar, la hipertensión esencial es más común entre los descendientes de padres hipertensos y representó un OR de 2.9.

La retinopatía se presentó en casi 20% de los pacientes portadores de HABB y en 31% de los casos se presentaron alteraciones inespecíficas de la onda T, mientras que las alteraciones que sugieren crecimiento ventricular estuvieron ausentes. Sin embargo, las observaciones del oftalmólogo y del cardiólogo se deben tomar con reserva, porque la evaluación de los pacientes fue hecha por un solo médico en cada caso, y en forma idónea deberíamos contar con la evaluación de al menos dos médicos para determinar el índice de variabilidad interobservador (kappa).

En conclusión, este estudio nos permitió identificar que la frecuencia de la HABB fue de 54% y que existe la probabilidad de un sobrediagnóstico y tratamiento de HTA. Ya que el médico puede influir poco en el error biológico causante del fenómeno de bata blanca, debemos tomar medidas que incidan en la disminución de los sesgos del observador y del instrumento. Medidas como la realización de MAPA a todos los pacientes hipertensos de reciente diagnóstico conllevan un incremento de los gastos; sin embargo, también evitarían el sobretreatmento, que bien podría superar el gasto inicial. Otras medidas como la AMPA, que tiene una muy buena correlación con la MAPA, se pueden utilizar como alternativa para el monitoreo ambulatorio. Nuestro trabajo reporta un fenómeno que si bien es conocido desde hace

tiempo, no se había determinado en un medio médico, que es el habitual del paciente hipertenso mexicano. Además, se sugiere una valoración a largo plazo (tal vez más de 10 años) de la evolución de los portadores de HABB, que de acuerdo con la mayoría de las referencias, presentan un perfil hormonal y metabólico diferente de los normotensos y solamente con un seguimiento prolongado se podrá demostrar si tienen o no un riesgo cardiovascular mayor.

Referencias

1. **Owens P, Atkins N, O'Brien E.** Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-272.
2. **Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P.** Task force V: white coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(6):333-341.
3. **Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W.** Task Force IV: clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999;4(6):319-331.
4. **Middeke M, Lemmer B.** Office hypertension: abnormal blood pressure regulation and increased sympathetic activity compared with normotension. *Blood Pressure Monit* 1996;1:403-407.
5. **Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Gras G, Casadei R, Zanchetti A.** Alerting reactions and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-215.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCVI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
7. **Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C.** Variability between current definitions of "normal" ambulatory blood pressure: implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992;20:555-562.
8. **MacDonald M, Laing G, Wilson M, Wilson T.** Prevalence and predictors of white-coat response in patients with treated hypertension. *Can Med Assoc J* 1999;161(3):265-269.
9. **Myers MG, Reeves RA.** White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens* 1995;9:729-733.
10. **Weber MA, Neutel JM.** Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994;90(5):2291-2298.
11. **Simon P.** Ambulatory blood pressure determination (editorial). *Presse-Med* 1994;23(27):1241-1242.
12. **Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P.** Task force V: white coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(6):333-341.
13. **Verdecchia P, Porcellati C.** Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6):793-801.
14. **Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J.** Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596.
15. **O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, et al.** The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 2):43-63S.

16. **O'Brien E.** Automated blood pressure measurement: state of the market in 1998 and the need for an international validation protocol for blood pressure measuring devices. *Blood Press Monit* 1998;3:205-211.
17. International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
18. **Rose GA, Holland WW, Crowley EA.** A sphygmomanometer for epidemiologists. *Lancet* 1964;1:296-30.
19. **Bruce NG, Shaper AG, Walker M, Wannamethee G.** Observer bias in blood pressure studies. *J Hypertens* 1988;6:375-380.
20. **O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee F.** Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-1134.
21. **Verdecchia P.** White-coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit* 1999;4:175-179.
22. **Appel LJ, Stason WB.** Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993;118:867-82.
23. **Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM, Mallory WK, Laragh JH.** What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984;6(4):574-8.