

Estado actual del monitoreo ambulatorio de presión arterial

Dr. Edgardo Sandoya

ESPECIAL

HIPERTENSIÓN
ARTERIAL

Resumen

El monitoreo ambulatorio de presión arterial es una importante herramienta clínica, ya que mejora el diagnóstico de hipertensión arterial, detecta su presentación enmascarada así como su forma nocturna aislada, al igual que el ascenso matinal exagerado de la presión arterial, situaciones estas con implicancias pronóstico-terapéuticas. Mediante este estudio es posible diagnosticar la hipertensión de túnica blanca, particularmente frecuente en las primeras etapas del embarazo, evitando de esa forma tratamientos innecesarios. Dado que en las mujeres el control de la hipertensión arterial nocturna tiene marcado impacto en la reducción de eventos, este estudio debería ser considerado en todas quienes presentan hipertensión arterial o se tiene sospecha de ello. Todo esto ha llevado a que en el momento actual el monitoreo ambulatorio de presión arterial constituya un valioso aliado en el cuidado de la salud de los pacientes.

Palabras clave: HIPERTENSIÓN-diagnóstico
HIPERTENSION ENMASCARADA-diagnóstico
PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO
MONITOREO AMBULATORIO

Summary

Ambulatory blood pressure monitoring is an important clinical tool, as well as improving the diagnosis of hypertension, detect its masked presentation, its isolated nocturnal form and exaggerated morning surge in blood pressure, all situations with therapeutic and prognostic implications. Through this study it is possible to diagnose white coat hypertension, a situation particularly common in early pregnancy, thus avoiding unnecessary treatments. Since in women nocturnal hypertension control has marked impact in reducing events, this study should be considered in all those with hypertension or suspected it. All this makes the ambulatory blood pressure monitoring a valuable associate in patients' health care.

Key words: HYPERTENSION-diagnosis
MASKED HYPERTENSION-diagnosis
PREGNANCY TRIMESTER, FIRST
MONITORING, AMBULATORY

Introducción

En 1896, el médico italiano Scipione Riva-Rocci introdujo el esfigmomanómetro, lo que permitió por primera vez medir de forma no invasiva la presión arterial (PA) sistólica, y nueve años después el cirujano vascular ruso Nicolai Korotkoff desarrolló la técnica auscultatoria, mediante la cual fue posible medir sistólica y diastólica⁽¹⁾. A partir de entonces, la determinación de la PA ha sido una de las maniobras más empleadas en la práctica clínica a escala universal. Si bien no existe una fecha precisa en la que la hipertensión arterial (HTA) pasó a ser considerada una entidad patológica, ya en 1912 se decía que “el término hipertensión actualmente es de uso

común”⁽²⁾, planteándose por parte de los colegas de aquellos lejanos años que era “difícil definir una línea definitiva de demarcación entre PA normal y anormal”, algo que hoy sigue teniendo vigencia, y que plantea un problema común a todas las afecciones que se definen a partir de un punto de corte en una variable continua⁽³⁾.

En los años 50 diversas investigaciones epidemiológicas realizados en individuos sin enfermedad cardiovascular mostraron que la PA elevada años después se asociaba a una mayor tasa de eventos cardiovasculares^(4,5). En 1973 un grupo de trabajo en Estados Unidos, al que se dio en llamar Joint National Committee on Detection, Evaluation, and

Tabla 1. Utilidad de las diferentes formas de medir la presión arterial

Objetivo	Consultorio	Domicilio	MAPA*
Screening de hipertensión	Sí	No	No
Diagnóstico de hipertensión	Sí	Sí	Sí
Evaluación del tratamiento	Sí	Sí	Sí
Predicción de eventos cardiovasculares	Sí	Sí	Sí
Hipertensión de túnica blanca	No	No	Sí
Hipertensión enmascarada	No	No	Sí
Hipertensión nocturna	No	No	Sí
Valoración de la caída nocturna	No	No	Sí
Aumento matinal exagerado	No	No	Sí
Carga de presión arterial	No	No	Sí

MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial

Treatment of High Blood Pressure, desarrolló el primer reporte para la detección, el seguimiento y el manejo de los pacientes con HTA⁽⁶⁾. A ese seguirían otros seis, los que tendrían marcada influencia en el manejo de esta afección en todo el mundo, encontrándose actualmente el octavo de ellos en etapa de borrador⁽⁷⁾.

En 1990, una revisión de investigaciones epidemiológicas que incluyó a 420.000 individuos no tratados, estableció que quienes tuvieron PA más baja desarrollaron menos eventos cardiovasculares, sin que existiera un límite inferior en que dicho beneficio se perdiera⁽⁸⁾. Actualmente la mayoría de las guías internacionales consideran HTA a una PA $\geq 140/90$ mmHg, siendo ese criterio el establecido por el III Consenso Uruguayo sobre Hipertensión Arterial⁽⁹⁾.

Desde la primera mitad del siglo pasado se dudaba si la PA medida por el médico en consultorio reflejaba el valor que tenía el individuo en su vida diaria⁽¹⁰⁾. En los años 80, registros de la PA intraarterial en pacientes hospitalizados comprobaron que aquella preocupación era válida, al comprobarse que la misma variaba ampliamente, haciéndolo incluso con cada latido cardíaco⁽¹¹⁾. Desde entonces existió mucho interés por conocer cuál era la PA de los pacientes en su condiciones de vida habitual, lo que finalmente pudo lograrse a partir de 1962, cuando fue introducido el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA)⁽¹²⁾. Desde entonces el avance tecnológico permitió disponer de equipos cada vez más pequeños y confiables, lo que contribuyó a su uso cada vez más extendido en la práctica clínica.

La investigación ha comprobado mejor correla-

ción de la PA del MAPA que con la de consultorio en relación con eventos cardiovasculares⁽¹⁵⁾, hipertrofia ventricular izquierda⁽¹³⁾, así como con marcadores subrogados de daño renal como la microalbuminuria y de daño vascular como el espesor carotídeo⁽¹⁴⁾.

Actualmente se ha popularizado la medición de la PA por el propio paciente en su domicilio, lo que se ha visto facilitado por el desarrollo de equipos semiautomáticos validados de costo razonable. Es así que hoy se dispone de tres formas de uso habitual para medir la PA en pacientes ambulatorios, en muchos casos empleados de forma complementaria, y cada una de las cuales tiene su propia utilidad (tabla 1, modificada de⁽¹⁵⁾).

Ventajas y desventajas del MAPA

Como todo método diagnóstico, el MAPA posee ventajas y desventajas para el manejo de los pacientes en la clínica habitual, las que se resumen en la tabla 2. Entre las primeras, el registro de la PA durante las 24 horas permite mejorar el diagnóstico de la HTA, así como diagnosticar situaciones con implicancia pronóstica que de otra forma no serían reconocidas. Por otro lado, la medida de la PA, un acto médico importante, está sujeta a múltiples causas de error, debidas al equipo empleado, a las condiciones del paciente, al observador, así como a la técnica de medida. La causa más frecuente de error es la preferencia por el dígito, lo que lleva a redondear de 10 en 10 mmHg valores que no son tales, no consignándose el valor real de la PA. Esta tendencia al redondeo está tan arraigada en la práctica médica de

Tabla 2. Ventajas y desventajas del MAPA

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
Mayor número de medidas	Intolerancia y molestias vinculadas al procedimiento
Permite analizar el patrón diario de la PA	Mayor costo que la medida de consultorio
Mide la PA durante el sueño	La actividad física puede interferir con la medida
Elimina errores de la medida: tendencia al redondeo, mala técnica, olvido de las cifras, hipoacusia, etc.	No puede realizarse en pacientes con fibrilación auricular o con ritmo cardíaco irregular
Minimiza el efecto estresante del personal de salud	Interferencia con la actividad diaria, que en algunas circunstancias hace casi imposible su empleo
Correlaciona la PA con las actividades de las 24 horas	
Obtiene la frecuencia cardíaca simultáneamente	

nuestro país, que en una investigación reciente comprobamos que en la asistencia se registró la PA de 10 en 10 mmHg a pesar que el equipo semiautomático reportó en su pantalla las cifras al milímetro. En ese sentido, el empleo del MAPA evita muchos de los errores en la medida, particularmente los debidos al observador y a la técnica de medida.

Entre las desventajas del MAPA, ocurre que a un porcentaje de pacientes, su realización les genera molestias importantes, perturbando su sueño y/o su vida habitual. De acuerdo a datos no publicados de nuestro estudio, esto ocurrió en 6% de los casos, mientras que a 70% le molestó algo, pero sin interferir con su vida, y a 24% no le molestó.

Si bien el costo del MAPA es más elevado que la medición clínica convencional, existe evidencia que ese costo adicional es compensado al establecerse un diagnóstico más preciso de HTA, así como una cuantificación más precisa del riesgo⁽¹⁶⁾. El costo de conseguir un buen control de la PA en un paciente puede ser hasta cuatro veces más elevado empleando la medición convencional de PA⁽¹⁷⁾.

Normalidad de la presión arterial en el MAPA

Tanto las investigaciones epidemiológicas que demostraron los daños de la HTA, como los ensayos clínicos que mostraron el beneficio del tratamiento antihipertensivo, tuvieron como base a la PA de consultorio⁽¹⁸⁾. La introducción del MAPA planteó la necesidad de establecer cuál era el valor normal de la PA para este método, necesariamente diferente al incluir datos de los períodos diurno y nocturno, los que están influenciados por la actividad del individuo. Con la finalidad de definir estos límites, investigaciones realizadas en poblaciones europeas y asiáticas analizaron la relación entre la PA medida en consultorio y la del MAPA de 24 horas mediante diferentes aproximaciones metodológicas⁽¹⁹⁻²³⁾. En

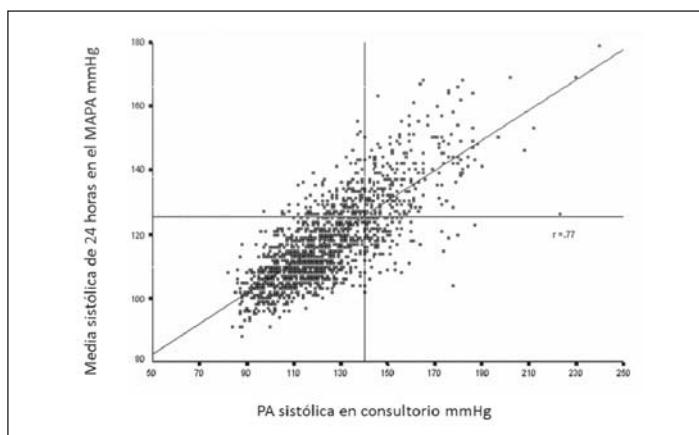


Figura 1. Diagrama de dispersión y línea de regresión del cálculo de la PA sistólica

1999, nuestro grupo de trabajo en hipertensión arterial (Hugo Senra, Carlos Schettini, Manuel Bianchi, Fernando Nieto y Edgardo Sandoya) propuso, a partir de una investigación llevada a cabo en una muestra de 2.070 adultos seleccionados al azar, que el valor normal era 125/80 mmHg, cifra que mejor se correlacionó con los 140/90 mmHg en el consultorio (figura 1)⁽²⁴⁾. Eso llevó a que se propusieran diferentes valores de normalidad del MAPA, existiendo consenso en que su definición recién podría establecerse cuando se dispusiera de datos que permitieran relacionar la PA del MAPA inicial con los eventos cardiovasculares ocurridos a largo plazo

Con esa finalidad en 2006 se constituyó la International Database in Relation to Cardiovascular Outcome (IDACO), la que incluyó investigaciones:

- con MAPA de 24 horas;
- realizadas en una población general seleccionada al azar y no solamente entre hipertensos;
- publicadas en revistas arbitradas;
- que hubieran relevado factores de riesgo cardiovascular, y

Tabla 3. Valores normales de PA en consultorio y en el MAPA

Forma de medida		Categorías de P.A (mmHg)	
		Normal	Óptima
Consultorio		<140/90	<120/80 ⁽⁹⁾
MAPA	Promedio de 24 horas	<130/80	<115/75
	Promedio diurno	<140/85	<120/80
	Promedio nocturno	<120/70	<100/65

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial

Tabla 4. PA (mmHg) en consultorio y MAPA de 24 horas en las tres categorías de HTA

Categoría de HTA	Tipo de medida de PA	
	Consultorio	MAPA
Grado 1 o ligera	≥140/90	≥130/80
Grado 2 o moderada	≥160/100	≥150/95
Grado 3 o severa	≥180/110	≥165/100

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial

- que tuvieran registro de los eventos ocurridos en el seguimiento⁽²⁵⁾.

Este grupo, formado inicialmente por cohortes reclutadas en Copenhague (Dinamarca), Noorderkempen (Bélgica), Ohasama (Japón), Uppsala (Suecia), Jing Ning (China) y Montevideo, luego sería ampliado con cohortes de Dublín, (Irlanda), Novosibirsk (Rusia), Cracovia (Polonia), Padua (Italia) y Pilsen (República Checa), comprendiendo actualmente 12.148 individuos. A partir del metaanálisis de los datos individuales de la PA del MAPA inicial y de la incidencia de eventos cardiovasculares ocurridos en los diez años posteriores, se han definido valores de normalidad para los diferentes períodos del día (tabla 3), ajustados por cohorte, PA convencional y factores de riesgo cardiovascular⁽²⁶⁾.

Grados de hipertensión en el MAPA

De acuerdo al III Consenso Uruguayo sobre Hipertensión Arterial, la HTA se clasifica en tres categorías: Grado 1 (ligera), Grado 2 (moderada) y Grado 3 (severa)⁽⁹⁾. Esta clasificación y sus puntos de corte son empleados por razones prácticas, estando claro que lo que guía el tratamiento en cada paciente es su riesgo cardiovascular⁽²⁷⁾, y que los límites establecidos son arbitrarios, dado que el riesgo es un conti-

nuo sin que exista un valor inferior por debajo del cual se pierda el beneficio⁽⁸⁾.

Dado que disponer de categorías es práctico en la clínica diaria, se ha propuesto definir categorías en el MAPA que se correlacionen con los diferentes de HTA⁽²⁸⁾. En la tabla 4 se presenta cada categoría de HTA con su equivalente en el MAPA de 24 horas (adaptado de^(26,28)).

Por ejemplo, cifras de 168/101 mmHg en el MAPA corresponden a una HTA severa, lo que obliga a indicar medidas en el estilo de vida y antihipertensivos independientemente del riesgo cardiovascular global⁽⁹⁾.

Objetivos de presión arterial en el MAPA

Los valores a alcanzar en la PA de 24 horas con el tratamiento antihipertensivo son más bajos que los medidos en consultorio, ya que el promedio incluye los valores nocturnos, momento en que la PA es más baja. Al igual que con la PA de consultorio, los valores de la PA ambulatoria a alcanzar dependen del riesgo cardiovascular individual, siendo mayores para los pacientes con riesgo elevado o que presentan daño de órgano blanco. Del punto de vista práctico, en la tabla 5 se presentan los valores a alcanzar en el MAPA, tomando como referencia el III Consenso Uruguayo y las sugerencias de la Guía Australiana de Hipertensión Arterial de 2011⁽¹⁵⁾.

Tabla 5. Valores a alcanzar en la PA en consultorio y MAPA al tratar la hipertensión

Situación	PA objetivo (mmHg)	
	Consultorio	MAPA
HTA no complicada	<140/90	<130/80
HTA con diabetes, nefropatía o daño de órgano blanco	<130/80	<125/75
HTA con proteinuria	<127/75	<120/70

* PA: presión arterial, MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial

Patrones de presión arterial en las 24 horas

El monitoreo ambulatorio de la PA a lo largo de todo el día, mientras los individuos realizan sus actividades habituales, permitió conocer su ritmo circadiano, con descenso durante el sueño y elevación al despertarse, al tiempo que se identificaron diversos patrones de comportamiento durante las 24 horas.

El registro invasivo en individuos hospitalizados había mostrado una elevación de la PA ante la presencia del personal sanitario, a lo que se dio en llamar hipertensión de túnica blanca⁽²⁹⁾. El MAPA confirmó este fenómeno a nivel ambulatorio, al tiempo que permitió reconocer un nuevo patrón caracterizado por PA normal en consultorio y elevada fuera del mismo, la hipertensión enmascarada⁽³⁰⁾.

Es así que hoy en los registros de 24 horas se reconoce un patrón normal de PA y tres patrones patológicos:

- 1) HTA;
- 2) hipertensión de túnica blanca e
- 3) hipertensión enmascarada.

Se ha propuesto que cada uno de ellos se asociaría a diferente pronóstico en el largo plazo⁽¹⁵⁾. Un análisis realizado en 7.030 individuos de la cohorte de IDACO (edad media 54,6 años, sexo femenino 47,0%), mostró que la mitad era normotenso, un cuarto era hipertenso y que el otro cuarto tuvo hipertensión de túnica blanca o enmascarada (siendo este patrón más prevalente que el de túnica blanca) (figura 2)⁽³¹⁾.

Luego de un seguimiento promedio de diez años, la presencia de HTA se asoció a un 80% de aumento de riesgo de padecer un evento cardiovascular (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o revascularización coronaria) en relación con la normotensión: *hazard ratio* (HR) 1,80; IC 95% 1,54-2,09 (figura 3).

Hipertensión de túnica blanca

La hipertensión de túnica blanca ha sido asociada con niveles de ansiedad elevados, pudiendo ser que

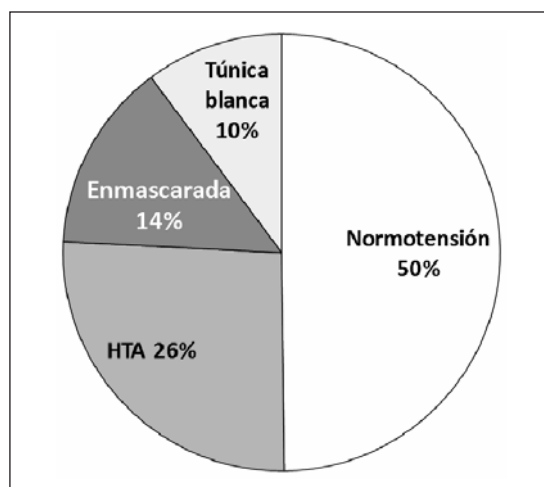


Figura 2. Prevalencia de los diferentes patrones de presión en el MAPA

el mecanismo que subyace al fenómeno sea una respuesta condicionada⁽³²⁾. Diversas investigaciones han comprobado que quienes tienen esta entidad tienen mayor probabilidad de desarrollar HTA en los diez años siguientes^(33,34).

La hipertensión de túnica blanca se asocia a mayor masa ventricular izquierda que la normotensión, habiéndose postulado que también estaría asociada a mayor incidencia de eventos cardiovasculares⁽³⁵⁾. En la cohorte de IDACO, si bien hubo mayor incidencia de eventos cardiovasculares con esta entidad, luego de ajustar el riesgo inicial por cohorte, sexo, edad, índice de masa corporal, colesterol, tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedad cardiovascular, diabetes y uso de antihipertensivos, no se observó diferencia significativa con la normotensión: HR 1,22; IC 95% 0,97-1,50 (figura 3). Al analizar el riesgo en diferentes intervalos de tiempo, a los 12 años se comprobó aumento significativo del mismo HR 1,30 ($p < 0,05$), lo que podría indicar que los riesgos de esta entidad se manifestarían luego de períodos de tiempo más prolongados.

Al comparar el riesgo de la hipertensión de túnica blanca con el de la HTA, el mismo fue significati-

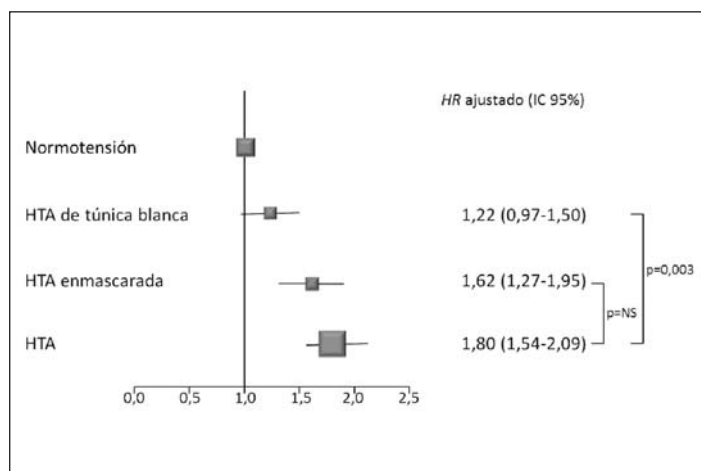


Figura 3. Eventos cardiovasculares de acuerdo al patrón de PA en el MAPA

vamente menor a los 12 años (HR 0,68 $p = 0,003$) y en todos los intervalos de tiempo analizados (figura 3).

Dada la posibilidad de evolucionar hacia la HTA, estos pacientes deberían ser seguidos cada 1-2 años mediante MAPA o autotoma domiciliaria de PA⁽³⁶⁾.

Hipertensión enmascarada

Como vimos, el MAPA permitió detectar a individuos con un patrón de PA normal en el consultorio y valores elevados fuera del mismo. Las posibles razones para no detectar PA elevada en la clínica, en particular por la mañana, incluyen el consumo de alcohol vespertino, la variación circadiana de la PA o la apnea obstructiva del sueño^(37,38). La incidencia de eventos entre quienes tenían hipertensión enmascarada fue mayor que la de los normotensos (HR 1,62; IC 95% 1,27-1,95) y similar a la observada en la HTA ($p = NS$), de ahí la importancia de diagnosticar esta entidad (figura 3).

La hipertensión enmascarada debe sospecharse en sujetos con PA normal en la clínica y que presentan alguno de los siguientes elementos⁰:

- hipertrofia ventricular izquierda o evidencia de otro daño de órgano blanco;
- múltiples factores de riesgo cardiovascular;
- enfermedad renal crónica;
- estrés laboral importante;
- respuesta exagerada de la PA al ejercicio.

Si se sospecha hipertensión enmascarada debe realizarse un MAPA para confirmar el diagnóstico, dado el aumento de riesgo que implica esta entidad y la necesidad de su tratamiento en caso de confirmarse el diagnóstico.

Otros elementos que aumentarían el riesgo

Se ha planteado que diversos elementos relevados en el MAPA se asociarían a aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y/o de daño de órgano blanco, más allá del riesgo conferido por el promedio de la PA de 24 horas y por el tipo de hipertensión. Entre estos se han descrito el ascenso matinal brusco, la HTA nocturna aislada, la falta de descenso nocturno, la variabilidad de la PA, las cargas diurnas y nocturnas, así como la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Ascenso matinal brusco de la presión arterial

En las primeras horas de la mañana existe mayor incidencia de IAM y de otros eventos cardiovasculares que en el resto del día⁽³⁹⁾. Se ha postulado que el ascenso matinal exagerado de la PA estaría asociado a esa mayor incidencia, pero los estudios al respecto no han mostrado resultados consistentes, probablemente por un bajo número de eventos, carencia de poder estadístico y/o la definición de ascenso matinal empleada^(40,41). Para evaluar cuánto impacta este fenómeno a la estratificación del riesgo cardiovascular se analizaron 5.645 individuos de IDACO, los que fueron seguidos durante 11,4 años. En el decil superior de ascenso hubo mayor mortalidad, riesgo relativo (RR) 1,32; IC 95% 1,09-1,59) y de eventos cardiovasculares RR 1,30 (IC 95% 1,06-1,60), siendo consistente este hallazgo tanto para la PA sistólica como para la diastólica.

Un ascenso matinal de la PA sistólica por encima del percentil 90 (≥ 37 mmHg) predice de manera independiente la muerte y los eventos cardiovasculares, mientras que un aumento matinal ≤ 20 mmHg probablemente no se asocie a mayor riesgo de los mismos⁽⁴²⁾. Si bien ningún ensayo clínico ha explorado si un tratamiento que modere este ascenso reduce los eventos más allá del beneficio conferido por la reducción en el promedio de 24 horas, es razonable tratar de atenuarlo en hipertensos con riesgo cardiovascular elevado.

Hipertensión nocturna aislada

Se ha establecido que la presencia de HTA nocturna aislada se asocia con daño de órgano blanco, pero no se ha determinado si la misma se asocia a aumento de eventos cardiovasculares⁽⁴³⁾. En IDACO, la HTA nocturna aislada (PA diurna $< 135/85$ mmHg y nocturna $\geq 120/70$ mmHg) tuvo mayor incidencia en Sudamérica (9,4%) que en Asia (7,2%) y en Europa (5,7%), $p < 0,05$). Entre los 577 individuos (de 8.711, 6,6%) con HTA nocturna aislada no tratados, al cabo de 10,7 años de seguimiento la HTA nocturna aislada se asoció a un aumento de mortalidad (HR 1,29; $p = 0,045$), y de eventos cardiovasculares

(HR 1,38; $p = 0,037$) en comparación con la normotensión⁽⁴⁴⁾.

El estudio MAPEC mostró que administrando los antihipertensivos en la noche se consiguió un mejor control de la PA en las 24 horas y menor nivel de marcadores de riesgo, siendo necesarios ensayos clínicos randomizados de mayor tamaño para ver si se confirman estos prometedores hallazgos⁽⁴⁵⁾.

Falta de descenso nocturno de la presión arterial

El MAPA permitió conocer que la PA mostraba un descenso fisiológico de 10%-20% durante el sueño. Este descenso obedece a la inactividad física, como se ha comprobado en quienes trabajan en turnos variables, en los cuales la PA cae durante el sueño tanto en los días en que trabajan de noche como cuando lo hacen de día⁽⁴⁶⁾. A los individuos que presentan este patrón normal de descenso se les ha denominado *dippers*, en tanto que a aquellos que no tienen descenso nocturno son los *non dippers*. La mayoría de los estudios que investigaron este fenómeno reportaron que la presión nocturna es más importante para predecir futuros eventos que la diurna⁽⁴⁷⁾, particularmente en hipertensos que no muestran reducción de PA durante el sueño⁽⁴⁸⁾. Un análisis de 7.458 individuos de IDACO mostró que los valores nocturnos predijeron la mortalidad de forma independiente de la PA diurna (HR 1,18; $p < 0,01$), pero los valores diurnos además predijeron la muerte de causa cardiovascular y los eventos cardiovasculares⁽⁴⁹⁾. Un análisis por separado de 23.856 hipertensos y de 9.641 participantes de IDACO mostró que cuando se realiza ajuste completo del riesgo por presión diurna, nocturna y de 24 horas, la caída nocturna de la PA es predictor significativo de pronóstico, pero que agrega muy poco al que brinda el promedio de las 24 horas⁽⁵⁰⁾.

Variabilidad de la presión arterial

Se ha postulado que el aumento de la variabilidad de la PA durante las 24 horas impondría mayor sobrecarga al sistema cardiovascular, lo que se asociaría a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, pero los datos al respecto no han sido consistentes⁽⁵¹⁻⁵³⁾. En IDACO, al cabo de 11,3 años de seguimiento hubo 1.242 muertes (487 de causa cardiovascular), 421 eventos coronarios y 457 accidentes cerebrovasculares. El análisis multivariado mostró que la variabilidad en la PA de las 24 horas agregó menos de 1% a la capacidad de predicción de un evento cardiovascular. Los análisis de sensibilidad en base a etnicidad, sexo, edad, antecedente de enfermedad cardiovascular, tratamiento antihipertensivo, número de mediciones y relación noche/día de la PA no modifi-

caron ese hallazgo. De acuerdo a estos resultados, surgidos de una cohorte de población general con suficiente potencia estadística, la variabilidad de la PA determinada por MAPA no contribuiría a la estratificación de riesgo más allá que lo que lo hace el valor de las 24 horas⁽⁵⁴⁾.

Cargas de presión arterial

La proporción de tiempo durante la cual la presión está por encima de los valores de referencia durante el día y durante la noche puede ser definida como la carga de PA. Este parámetro representaría la sobrecarga crónica de presión que induce al daño miocárdico y vascular asociados con el proceso de la enfermedad hipertensiva. Esta medida está directamente relacionada a la PA media y a la variabilidad y se ha postulado que es un mejor predictor de daño de órgano blanco que la medida de consultorio^(55,56).

Actualmente se está investigando en este campo, dado que la evidencia disponible es limitada y de acuerdo a análisis preliminares de expertos en el área, este parámetro no agregaría información pronóstica más allá de la que proporcionan los parámetros disponibles⁽⁵⁷⁾.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Estudios realizados en hipertensos y en la población general sugieren que la frecuencia cardíaca (FC) medida en reposo o mediante MAPA de 24 horas podría ser un predictor de mortalidad, aunque la evidencia al respecto es incompleta⁽⁵⁸⁾. En IDACO se analizaron los datos de FC en el MAPA de 6.928 sujetos que no recibían tratamiento con beta-bloqueantes, a los que se siguió durante 9,6 años. Cuando existió una FC de 24 horas más elevada, hubo mayor mortalidad, HR 1,15; IC 95% 1,06-1,25, lo que fue mediado por una mayor mortalidad de causa no cardiovascular, no existiendo mayor mortalidad cardiovascular. La FC elevada de 24 horas tampoco aumentó el riesgo combinado de muerte cardiovascular y eventos no fatales.

En cambio, el incremento de la FC nocturna en diez latidos por minuto (un desvío estándar) se asoció a 14% de aumento de riesgo de muerte cardiovascular; del mismo modo la relación noche/día aumentó el riesgo de eventos coronarios (HR 1,15; IC 95% 1,06-1,24). Pero estos hallazgos podrían explicarse porque los individuos con peor estado de salud y escasa movilidad tuvieran menor PA y FC en el día, lo que en realidad haría de que se tratase de un fenómeno de causalidad reversa⁽⁵⁹⁾.

Tabla 6. Reducción de eventos al reducir la PA sistólica nocturna un desvío estándar en el MAPA

<i>Evento</i>	<i>Descenso de eventos por sexo</i>		
	<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>	<i>P</i>
Mortalidad	23,1%	12,3%	0,023
Cardiovascular	35,1%	19,4%	0,001
Accidente cerebrovascular	38,3%	25,9%	0,043
Cardíacos	31,0%	16,0%	0,034

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial

Situaciones especiales

Riesgo en la mujer

En IDACO las mujeres tuvieron menor riesgo cardiovascular que los hombres, pero la PA de 24 horas, y particularmente la nocturna, mostró una relación más marcada con los eventos cardiovasculares que la observada entre los hombres. La reducción de un desvío estándar de la PA sistólica en las mujeres se asoció a mayor reducción que en los hombres en mortalidad y en los eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y cardíacos (tabla 6). Ello muestra la necesidad de definir la PA de 24 horas en las mujeres, puesto que si bien tienen menor riesgo que los hombres, el conocimiento de sus valores sistólicos nocturnos y de 24 horas permitirían definir mejor su riesgo⁽⁶⁰⁾.

El MAPA es particularmente útil en mujeres con PA sistólica entre 130-139 y diastólica entre 85-89 (normal alta) o en aquellas con HTA Grado 1⁽⁹⁾. Para un determinado valor de PA su riesgo puede ser bajo, moderado o alto dependiendo de la coexistencia o no de factores de riesgo, de daño de órgano blanco o de enfermedad cardiovascular o renal. Integrando al cálculo del riesgo los valores de MAPA sería posible evitar el exceso de tratamiento en las pacientes con riesgo bajo así como el subtratamiento en aquellas con riesgo alto derivado de una PA nocturna elevada⁽⁶¹⁾.

Presión arterial elevada en el embarazo

El papel principal del MAPA en el embarazo es descartar la hipertensión de túnica blanca en las primeras etapas del mismo, evitando así el uso de fármacos innecesarios. Los valores de normalidad del MAPA en el embarazo serían < 132/80 mmHg en el promedio diurno hasta las 30 semanas de gestación y < 135/86 mmHg después de ello⁽⁶²⁾.

Hasta 30% de las embarazadas con cifras elevadas de PA presentan hipertensión de túnica blanca, lo que puede ser diagnosticado mediante el MAPA.

evitando así el uso de fármacos y las internaciones⁽⁶³⁾. Se ha visto que las cifras elevadas de PA muchas veces llevan a la cesárea, lo que podría ser evitado si se demuestra que a lo largo de las 24 horas la PA tiene un promedio normal⁽⁶⁴⁾.

El MAPA, en cambio, no tiene ningún papel en el manejo de la preeclampsia establecida ni de la hipertensión gestacional⁽⁶⁵⁾.

Hipertensión y diabetes

Existe abundante investigación basada en medidas convencionales de la PA que muestran que la existencia de HTA y diabetes aumentan el riesgo de las complicaciones cardiovasculares^(66,67). Pero se duda acerca de si la diabetes y la HTA son factores de riesgo aditivos o se potencian uno a otro. Para tratar de dar respuesta a esta pregunta se analizó la PA de 24 horas de 8.484 individuos de IDACO, entre los que 6,9% eran diabéticos⁽⁶⁸⁾. Mediante análisis multivariado se evaluó el valor aditivo versus el valor sinérgico de PA y diabetes en relación con un evento cardiovascular combinado. A 10,6 años de seguimiento, 1.066 individuos tuvieron un evento, observándose que tanto la diabetes como la PA de 24 horas fueron predictores independientes de los eventos cardiovasculares, no existiendo relación sinérgica entre ambos ($p = 0,09$).

Indicaciones del MAPA

De acuerdo a lo reseñado, se puede dividir a las indicaciones del MAPA en aquellas que tienen finalidad diagnóstica y las que tienen finalidad terapéutica (tabla 7).

En caso de hipertensión enmascarada, en mujeres con PA nocturna elevada, así como en personas con mucha variabilidad, el MAPA puede ser empleado para guiar el tratamiento. En los casos de sospecha de hipertensión de túnica blanca, el MAPA debe repetirse periódicamente para ver si no se ha establecido una HTA.

Tabla 7. Indicaciones del MAPA

<i>Diagnósticas</i>	<i>Terapéuticas</i>
Sospecha de HTA de túnica blanca, cuando hay excesiva variabilidad de la PA en la consulta o entre consultas	Para evaluar si la dificultad en el control de la PA es real o aparente
Sospecha de HTA enmascarada con PA normal en el consultorio y con HVI en el ECG o el ecocardiograma	Pacientes con regímenes antihipertensivos complejos
HTA en sexo femenino, dado que la relación entre eventos y PA nocturna es más marcada en las mujeres	Para adecuar los horarios de administración de los antihipertensivos para atenuar el ascenso matinal
Síncope o síntomas sugestivos de hipotensión ortostática en hipertensos y en no hipertensos	Ante valores elevados de PA a pesar del tratamiento apropiado
Pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares	Para titular el tratamiento antihipertensivo
PA elevada al inicio del embarazo	Apnea del sueño sospechada o conocida
Evaluar el ascenso tensional de la mañana	

Por otro lado, la frecuencia con que debe repetirse este estudio depende del criterio clínico, teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular del paciente y si el objetivo de PA ha sido alcanzado.

Conclusiones

Múltiples medidas de la PA reflejan mejor la verdadera PA del individuo que la toma casual, por lo que el MAPA mejora la precisión y reproducibilidad de su medición, a la vez que elimina los sesgos que introduce el observador. La investigación ha permitido mejorar el conocimiento del comportamiento de la PA a lo largo del día, así como establecer patrones asociados a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tales como la hipertensión enmascarada, el ascenso matinal exagerado de la presión y la hipertensión nocturna. Mediante este estudio es posible diagnosticar la hipertensión de túnica blanca, evitando de esa forma tratamientos innecesarios, algo que es frecuente en las primeras etapas del embarazo. Dado que en las mujeres el control de la hipertensión nocturna tiene marcado impacto en la reducción de eventos, este estudio debería ser considerado en toda mujer con HTA o sospecha de la misma. Por todo ello, el MAPA debería ser utilizado en el manejo de los pacientes con PA elevada con mayor frecuencia de lo que se lo hace actualmente, lo que se traduciría en beneficio en la salud de los pacientes.

Bibliografía

1. **Verrij E, van Montfrans G, Bos WJ.** Reintroduction of Riva-Rocci measurements to determine systolic blood pressure? *Neth J Med* 2008;66:480-2.
2. **Russell W.** A Post-graduate lecture on the estimation

of heart power: and the terms blood pressure; hypertension; hyperpiesis; hypertonus. *BMJ* 1912;1(2673): 659-62.

3. **Cunningham RL.** Mechanism and clinical aspects of chronic arterial hypertension. *Cal State J Med* 1912; 10(7): 303-5.
4. **Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis GW, Macmillan A, McKean H, et al.** A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation* 1963;28:20-31.
5. **Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA.** Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study—30 years of follow-up. *Hypertension* 1989;13(5Suppl): 113-8.
6. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977;237:255-61.
7. **National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute.** Blood Pressure in Adults: Report from the Joint National Committee (JNC). Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc8/index.htm>. (Consultado 15/03/2013).
8. **MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
9. Sociedad Uruguaya de Hipertensión Arterial. Tercer Consenso Uruguayo sobre Hipertensión Arterial. Montevideo, 2005. Disponible en <http://www.suc.org.uy/pdf/consenso%20ha3.pdf>. (Consultado 15/03/2013).
10. **Kain Hk, Hinman AT, Sokolow M.** Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in

- hypertensive patients. I. Variability and correlation with "casual" pressures. *Circulation* 1964;30:882-92.
11. **Mancia G.** Methods for assessing blood pressure values in humans. *Hypertension* 1983;5(5Pt 2):III5-13.
12. **Hinman A T, Engel BT, Bickford AF.** Portable blood pressure recorder: Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* 1962;63:663.
13. **Fagard RH, Staessen JA, Thijs L.** Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22-9.
14. **Elliott HL.** 24-h blood pressure control: its relevance to cardiovascular outcomes and the importance of long-acting antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2004;18(8):539-43.
15. **Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS, Nelson MR, Schlaich MP, Stowasser M, et al.** Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens* 2012; 30(2):253-66.
16. **Krakov LR.** Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertension* 2006;47:29-34.
17. **Rodriguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Garcia-Jimenez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, et al.** Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press* 2006; 15(1):27-36.
18. **Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
19. **Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al.** Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32:255-9.
20. **Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, et al.** Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension* 1993;22:900-12.
21. **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.
22. **Staessen J, Fagard Rh, Lijnen PJ, Thijs L, Van Hulle S, Vyncke G, et al.** Ambulatory blood pressure and blood pressure measurement at home: progress report on a population study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 (suppl 5):S5-S11.
23. **Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, Ibsen H.** Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertens* 1998;16:1415-24.
24. **Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H.** Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. *Hypertension Working Group. Hypertension* 1999;34(Pt 2):818-25.
25. **Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bo-degård K, Li Y, Dolan E, et al.** The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press Monit.* 2007; 12:255-62.
26. **Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bo-degård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:2145-52.
27. **Natero, Araújo O, Díaz-Arnesto O, Aguayo R, Sandoya E en nombre de los redactores.** Guía práctica de prevención cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* 2009;24:43-83.
28. **Head G, Mihailidou A, Duggan K, Beilin L, Berry N, Brown M, et al.** Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1104.
29. **Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al.** Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983 24;2(8352): 695-8.
30. **Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard RH.** Modern approaches to blood pressure measurement. *Occup Environ Med* 2000;57:510-20.
31. **Boggia J, Hansen T, Asayama K, Luzardo L, Li Y, Staessen J.** White-coat Hypertension on Automated Blood Pressure Measurement Implications for Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Med* 2011;1: 17-21.
32. **Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W, Spaiill TM, Albanese GM, et al.** The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008;168:2459-65.
33. **Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo 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.
34. **Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F,**

- Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al.** Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;54:226-32.
35. **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.
 36. **Cuspidi C, Meani S, Sala C, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A, et al.** How reliable is isolated clinical hypertension defined by a single 24-h ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens* 2007;25:315-20.
 37. **Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K.** Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30:289-96.
 38. **Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al.** Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23:521-7.
 39. **Mogabgab O, Giugliano RP, Sabatine MS, Cannon CP, Mohanavelu S, Wiviott SD, et al.** Circadian variation in patient characteristics and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Chronobiol Int* 2012;29:1390-6.
 40. **Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al.** Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
 41. **Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J.** Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22(6):1113-8.
 42. **Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55:1040-8.
 43. **Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K.** Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2007;30:143-9.
 44. **Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28:2036-45.
 45. **Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR.** Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23:432-9.
 46. **Baumgart P, Walger P, Fuchs G, Dorst KG, Vetter H, Rahn KH.** Twentyfour-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. *J Hypertens* 1989;7:331-4.
 47. **Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al.** Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.
 48. **Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al.** Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183-9.
 49. **Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators.** Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370(9594):1219-29.
 50. **Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA.** Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3-10.
 51. **Eto M, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, et al.** Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:1-7.
 52. **Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, et al.** Nighttime blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2009;22:46-51.
 53. **Pierdomenico SD, Nicola MD, Esposito AL, Mascio RD, Ballone E, Lapenna D, et al.** Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2009;22:842-7.
 54. **Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55:1049-57.
 55. **White WB.** Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991; 9:S39-S41.
 56. **Mulè G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, et al.** Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001;6:115-23.

57. **Staessen J.** Comunicación personal.
58. **Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al.** Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate : statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens.* 2006;24:603-10.
59. **Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008;52:229-35.
60. **Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators.** Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397-405.
61. **Waeber B, Burnier M.** Ambulatory blood pressure monitoring to assess cardiovascular risk in women. *Hypertension.* 2011;57:377-8.
62. **Brown MA, Robinson A, Bowyer L, Buddie ML, Martin A, Hargood JL, et al.** Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:836-42.
63. **Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, et al.** Prognostic Value of 24-Hour Blood Pressure in Pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447-52.
64. **Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MR.** Can 24 hour ABPM predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:356-62.
65. **Bergel E, Carroli G, Althabe F.** Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD001231.
66. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;317(7160):703-13.
67. **Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al.** The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010; 33: 1238-43.
68. **Sehestedt T, Hansen TW, Li Y, Richart T, Boggia J, Kikuya M, et al.** Are blood pressure and diabetes additive or synergistic risk factors? Outcome in 8494 subjects randomly recruited from 10 populations. *Hypertens Res* 2011;34:714-21.