Avances recientes en hipertensión

Hipertensión enmascarada

Un fenómeno de medición

Stanley S. Franklin, Eoin O'Brien, Lutgarde Thijs, Kei Asayama, Jan A. Staessen

La medición convencional de la presión arterial (PA) en el cuidado individual del paciente tiene varias limitaciones que incluyen el hecho de causar hipertensión espuria (hipertensión de guardapolvo blanco) o proporcionar mediciones normales cuando, de hecho, el paciente es hipertenso (hipertensión enmascarada).[1] Las mediciones de la presión arterial fuera del consultorio utilizando el monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) o el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) proporcionan una percepción del verdadero comportamiento de la PA en pacientes individuales durante varias actividades diarias en el hogar y en el trabajo y durante el sueño (con MAPA). Aunque al comienzo se admitía que los fenómenos enmascarados son consecuencia de la metodología de la medición de la PA, la afección, sin embargo, tiene consecuencias serias en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hipertensión. En esta revisión se examinarán avances recientes sobre nuestro conocimiento de la hipertensión enmascarada.

Definiciones

La PA convencional en consultorio o clínica es considerada normal si es <140/90 mm Hg. En contraposición, los valores de la PA fuera del consultorio deben considerar el período del día, simplemente porque los niveles de la PA son diferentes durante el día y la noche, y la PA puede aumentar durante cualquiera de estos períodos o a lo largo del período de 24 horas. De hecho, el período de 24 horas, además puede ser subdividido en la ventana de guardapolvo blanco (por lo general la primera hora y posiblemente la última hora) cuando el paciente está sujeto a la influencia del entorno médico, y el período antes de despertarse cuando el sujeto puede mostrar un pico matutino en la PA.[1-2]

Las pautas consensuadas actuales definen la hipertensión fuera del consultorio como la PA diurna > 135/85 mm Hg, la PA nocturna > 120/70 mm Hg y la PA promedio de 24 horas > 130/80 mm Hg (Tabla 1).[1]

Los valores de corte de la PA diurna para hipertensión pertenecen tanto al MAPA como al MDPA. Por consiguiente, para las mediciones diarias, la definición de hipertensión enmascarada en personas no tratadas es una PA en el consultorio de < 140/90 mm Hg y una PA fuera del consultorio de > 135/85 mm Hg. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 1, los valores de corte del MAPA y MDPA basados en los resultados, por lo general, son más bajos que los consensuados, lo que refleja principalmente la importancia del riesgo cardiovascular en hipertensos enmascarados que son registrados predominantemente en la categoría de prehipertensión y, ocasionalmente, en aquellas con PA óptima.[1-5] De hecho, la estratificación del riesgo por MAPA entre las categorías de la PA del JNC (Joint Nationnal Committee) que utiliza la población del metanálisis de la Base de datos sobre presión arterial ambulatoria con relación a los resultados cardiovasculares (IDACO, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes) se ajustó por covariables (Figura 1), hipertensión enmascarada en 7,5% y 29,3% de las personas con normotensión y prehipertensión, respectivamente.[6,7] El término hipertensión enmascarada se reserva para los pacientes sin tratamiento previo antihipertensivo. En pacientes con hipertensión tratada, la presencia de hipertensión residual enmascarada es llamada hipertensión enmascarada no controlada (HENC).

Condiciones en las que es probable que se produzca hipertensión enmascarada

Los pacientes en edad avanzada con predominancia masculina que se presentan con aumento de variabilidad de la PA son más propensos a tener hipertensión enmascarada que normotensión sostenida o hipertensión de guardapolvo blanco.[8] La medición convencional de la PA en consultorio en un paciente hipertenso de edad avanzada inmediatamente después de una comida copiosa puede producir hipotensión posprandial y un diagnóstico de hipertensión enmascarada.[9] El estrés mental en el trabajo o en el hogar puede elevar la PA a niveles de hipertensión, excepto en el momento de las mediciones convencionales en

Recibido el 28 de agosto de 2014; primera decisión el 9 de septiembre de 2014; revisión aceptada el 14 de septiembre de 2014.

Del Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine (S.S.F.); Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Irlanda (E.O'B.); Studies Coordinating Centre, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, KU Leuven, Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Bélgica (L.T., K.A., J.A.S.); Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Sendai, Japón (K.A.); Maastricht University, Maastricht, Los Países Bajos (J.A.S.); y Vitak Research and Development, Maastricht University, Maastricht, The Los Países Bajos (J.A.S.).

Este artículo fue enviado a L. Gabriel Navar, editor consultor, para su revisión por parte de evaluadores especialistas, decisión editorial y disposición final.

Dirigir la correspondencia a: Stanley S. Franklin, Heart Disease Prevention Program, Department of Medicine, C240 Medical Sciences (Offices C340A-B), University of California, Irvine, CA 92697. Correo electrónico: ssfranklinmd@earthlink.net

© 2014 American Heart Association, Inc.

(*Hypertension* .2015;65:16-20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04522.) **DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04522**

***Hypertension* se encuentra disponible en http://hyper.ahajournals.org**

Tabla 1.Valores de la presión arterial ambulatoria y domiciliaria (mm Hg)

Categoría	Intervalo	Óptima, mm Hg	Normal, mm Hg	Elevada, mm Hg
MAPA				
Consenso	Diurna	…	…	≥135/85
Población	Diurna	<120/80	<130/85	≥140/85
Domiciliaria				
Consenso	Diurna	…	…	≥135/85
Población	Diurna	<120/75	<125/80	≥130/85
MAPA				
Consenso	Nocturna	…	…	≥120/70
Población	Nocturna	<100/65	<110/70	≥120/70
MAPA				
Consenso	24 horas	…	…	≥130/80
Población	24 horas	<115/75	<125/75	≥130/80

Consenso y población significan umbral basado en el consenso y umbral basado en la población, respectivamente. MAPA (basado en el consenso)[1]; MAPA (basado en la población)[3]; domiciliaria (basada en el consenso)[4]; y domiciliaria (basada en la población)[5]. MAPA significa monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

consultorio.[10,11] Los fumadores y pacientes que consumen alcohol en exceso son propensos a la hipertensión enmascarada.[12, 13] Las personas sedentarias y obesas pueden tener poco tolerancia al ejercicio a lo largo de las actividades del día, mientras que registran valores prehipertensivos de la PA en el consultorio médico cuando la misma es medida en reposo.[14,15] Por último, la presencia del síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, acortamiento del tiempo de sueño o apnea obstructiva del sueño puede predisponer a la hipertensión enmascarada, en gran parte, como consecuencia de la hipertensión nocturna.[16-20] De hecho, los patrones de PA nocturna elevada y que no disminuye al acostarse o aumento de la PA nocturna, con o sin valores de MAPA diurno pueden estar relacionados con valores normales de la PA en consultorio convencional, y por consiguiente con un diagnóstico de hipertensión enmascarada.[20-22] En resumen, es necesario el MAPA de 24 horas con evaluación de la PA tanto diurna como nocturna para diagnosticar hipertensión enmascarada en la cantidad de situaciones en las que puede ocurrir.

Evolución de la hipertensión enmascarada

Cuando los pacientes prehipertensos son seleccionados según las mediciones convencionales en consultorio, el valor predictivo y la persistencia del diagnóstico de hipertensión enmascarada son moderamente buenos.[23] Pickering et at,[24] poco después de describir primero la enfermedad, creyó que la hipertensión enmascarada, alternándose con prehipertensión, era precursora de la hipertensión sostenida. Sin embargo, un estudio de la población de Quebec, de 5 años, evaluó la persistencia de la hipertensión enmascarada y su evolución hacia la hipertensión sostenida.[25] Entre los pacientes con hipertensión enmascarada inicial, más de la mitad tuvieron hipertensión enmascarada o sostenida a los 5 años; a muchos de ellos se les inició un tratamiento antihipertensivo; un tercio evolucionó a hipertensión sostenida, un tercio volvió a normotensión, y 1 en 5 mantuvo la hipertensión enmascarada > 5 años, cuando no se lo trató. De hecho, la demora en el diagnóstico de hipertensión enmascarada puede justificar la alta prevalencia de daño cardiovascular hipertensivo en el órgano blanco.[21,22,26,27] Además, los pacientes tratados por HENC tienden a sufrir daño persistente en el órgano blanco comparable con el que se observa en pacientes con hipertensión sostenida.[27]

Prevalencia de la hipertensión enmascarada

La frecuencia de la hipertensión enmascarada varía considerablemente según las características de la población y la presencia o ausencia de tratamiento antihipertensivo. En el informe IDACO de 11 países sobre pacientes de mediana edad y edad avanzada (media de edad, 64 años), que utilizó el MAPA diurno, 1168 pacientes no tratados presentaron hipertensión sistólica aislada: de este total, 314 (26,9%) presentaron hipertensión sostenida, 334 (28,5%) presentaron hipertensión de guardapolvo blanco y 520 (44,5%) presentaron hipertensión enmascarada[28]; significativamente, los pacientes con hipertensión

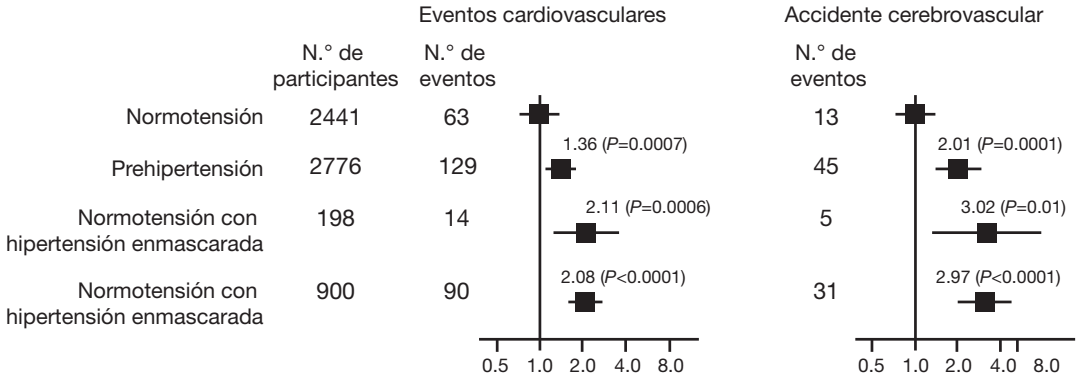

Figura 1. Cocientes de riesgos (CR) para eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares con hipertensión enmascarada en sujetos con normotensión (<120/<80 mm Hg) o prehipertensión (120-139/90-89 mm Hg) de acuerdo con su presión arterial convencional.6 Los participantes con normotensión sostenida constituyen el grupo de referencia. Los CR son obtenidos de la base de datos IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes) y son ajustados por cohorte, sexo, dad, índice de masa corporal, condición de fumador y bebedor, colesterol, diabetes mellitus y antecedentes de complicaciones cardiovasculares. Reimpreso de Brguljan-Hitij et al6 con permiso del editor. Copyright © 2014, the Oxford University Press.

Tabla 2. Prevalencia de hipertensión enmascarada por estado del tratamiento en diabéticos y no diabéticos

	Prevalencia, %			Cociente de Probabilidades	
Estado del tratamiento	No diabéticos	No diabéticos	No ajustado	Parcialmente Ajustado	Completamente Ajustado
No tratados	18,8% (1031/5486)	29,3% (67/229)	1,79 (1,33-2,40); $P < 0{,}001$	1,46 (1,08-1,98); $P = 0{,}014$	1,35 (0,98-1,86); $P = 0{,}065$
Tratados	30,5% (192/630)	42,5% (37/87)	1,69 (1,07-2,67); $P = 0{,}025$	1,59 (1,00-2,52); $P = 0{,}051$	1,59 (0,98-2,58); $P = 0{,}058$

Los cocientes de probabilidades parcialmente ajustados son ajustados por sexo y edad solamente. Los cocientes de probabilidades completamente ajustados son ajustados por sexo, edad, presión arterial sistólica convencional, antecedentes de complicaciones cardiovasculares, estado de tabaquismo actual, ingesta de alcohol actual, índice de masa corporal y colesterol total. Reimpreso de Franklin et al.[17]

sistólica aislada representaron el 9,0% del grupo normotenso convencional.[28] En otro informe IDACO de 11 países que incluyó 9691 sujetos extraídos de la población general, los pacientes no diabéticos normotensos según la medición convencional presentaron una prevalencia de hipertensión enmascarada del 18,8% cuando no fueron tratados y del 30,5% cuando fueron tratados (Tabla 2).[17] En contraposición, los pacientes diabéticos normotensos según la medición convencional presentaron una prevalencia de hipertensión enmascarada del 29,3% cuando no fueron tratados y del 42,5% cuando fueron tratados.[17] Por consiguiente, la prevalencia de hipertensión enmascarada no solamente aumenta en presencia de diabetes mellitus y en muchos otras condiciones patológicas de alto riesgo, sino también es influenciada por el tratamiento antihipertensivo.

Aumento de prevalencia de HENC

En la mayoría de los informes publicados, la prevalencia de hipertensión enmascarada es superior en pacientes tratados con antihipertensivos que en pacientes no tratados; observamos estos hallazgos en una estudio IDACO reciente[17] (Tabla 2); los motivos requieren ser estudiados. En promedio, el tratamiento antihipertensivo disminuirá los valores del MAPA alrededor del 60% frente al 70% de la reducción de la PA convencional en consultorio, es decir, aproximadamente una reducción de 3 mm Hg de la PA sistólica (PAS) convencional en consultorio respecto de una reducción de 2 mm Hg de la PAS en el MAPA fuera del consultorio.[29,30] Más recientemente, Schmieder et al[31] observaron que los pacientes con niveles superiores de la PA antes del tratamiento presentaron una reducción desproporcionada aún mayor en la PAS en consultorio que en la PAS ambulatoria después del tratamiento antihipertensivo; además, estos investigadores[31] y otros[32,33] señalaron que el efecto de guardapolvo blanco disminuyó ≈ 10/5 mm Hg en promedio después de comenzar el tratamiento antihipertensivo, pero continuó presente después de un año, contribuyendo así a la reducción de la PA en consultorio pero no en el MAPA. Quizás de igual importancia, un registro matutino de la PA en consultorio normal puede darse con niveles máximos de medicación, mientras que los niveles mínimos posteriores en el día y la noche pueden ser asociados con valores hipertensivos de la PA. Independientemente de los mecanismos para la reducción más desproporcionada de la PA en consultorio que de la PA ambulatoria, el mensaje importante para los médicos es que el tratamiento centrado en normalizar la PA convencional en consultorio aumentará el porcentaje de pacientes con HENC.

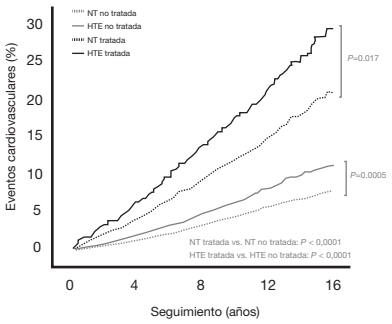

Figura 2. Incidencia de eventos cardiovasculares estandarizados por cohorte, sexo y edad en sujetos no diabéticos con normotensión (NT) no tratados y tratados y con hipertensión enmascarada (HTE) que son derivados de un metanálisis IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes).[17] Los cocientes de riesgos (CR) completamente ajustados para pacientes con hipertensión enmascarada tratados en comparación con los no tratados son los siguientes: CR, 2,27 (intervalo de confianza del 95%, 1,6-3,2; $P < 0{,}0001$). Adaptado de Franklin et al.[17]

Estrategias diagnósticas para la hipertensión enmascarada

Aunque el monitoreo automático de la PA en consultorio es superior al monitoreo convencional de la PA en consultorio, no puede proporcionar un perfil de la PA de 24 horas como con el MAPA o seguir la PA durante varios días, semanas y meses como con el MDPA.[34-37] De manera significativa, un metanálisis realizado por Hodgkinson et al[38] concluyó que ni la PA en consultorio ni el MDPA tenían sensibilidad ni especificidad suficientes para reemplazar el MAPA como estándar de referencia. Una ventaja adicional del MAPA sobre el MDPA es la habilidad para identificar a los pacientes con hipertensión diurna normal pero nocturna enmascarada. Además, muchas mediciones del MAPA se realizan durante la actividad diaria normal, mientras que las del MDPA siempre se realizan en reposo. Consecuentemente, se ha recomendado que un diagnóstico positivo de hipertensión enmascarada sea confirmado mediante MAPA antes de comenzar un tratamiento antihipertensivo.[1, 39-40]

Estrategias de tratamiento para la hipertensión sostenida

Del la Sierra et al[41] efectuaron el seguimiento de 2115 pacientes hipertensos tratados provenientes del registro español de MAPA durante 4 años respecto de los eventos cardiovasculares. Después del ajuste para riesgo cardiovascular y PA en consultorio en el período inicial, la PAS nocturna, pero no la diurna predijo eventos cardiovasculares (cociente de riesgo por aumento de DE, 1,45; intervalo de confianza del 95%, 1,29 - 1,59). Por consiguiente, la PA nocturna fue el factor predictor único más importante de riesgo cardiovascular.[41] Mediante el uso de la base de datos del Registro de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión, Banegas et al[42] identificaron al 31% de los pacientes que tenían HENC mediante el MAPA de 24

horas entre 14840 sujetos con PA convencional tratada y controlada. Estos pacientes fueron bien controlados respecto de los niveles prehipertensivos de la PA con monitoreo convencional de la PA en consultorio. Las características clínicas de los pacientes con HENC fueron sexo masculino, edad avanzada, obesidad, antecedentes de tabaquismo, diabetes mellitus y duración más prolongada de la hipertensión —características que aumentaron el riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares.[42] De manera significativa, el control deficiente de la PA nocturna fue el doble de frecuente que el control por MAPA diurno al definir HENC, y constituyó la anormalidad exclusiva en el 24% de los pacientes. De hecho, muchos pacientes con HENC resistente fracasaron constantemente en el control de la hipertensión nocturna.

Además, Banegas et al[43] sugirieron que la falta de beneficio del tratamiento antihipertensivo en algunos ensayos aleatorizados controlados pueden provenir, en parte, de la exclusión de algunos pacientes con hipertensión enmascarada y de la inclusión de algunos pacientes con hipertensión de guardapolvo blanco en el período inicial del ensayo. Consecuentemente, el uso del MAPA en ensayos clínicos puede derivar en una mejor evaluación de la elegibilidad del ensayo.[43]

Estrategias de tratamiento para la hipertensión enmascarada

Existe sólida evidencia de que en los pacientes con hipertensión enmascarada han aumentado el riesgo de daño en órgano blanco, morbilidad cardiovascular y renal[1,27,44] con un riesgo cardiovascular general que se aproxima al de los pacientes con hipertensión sostenida[27]; por lo tanto, se puede argumentar a favor de iniciar un tratamiento antihipertensivo cuando se ha confirmado el diagnóstico de hipertensión enmascarada. Sin embargo, lo que está faltando es un ensayo aleatorizado controlado que evalúe el nivel óptimo de la reducción de la PA diurna y nocturna para evaluar lo beneficios terapéuticos frente a los riesgos cardiovasculares. Hay preguntas adicionales que continúan sin respuesta: 1) Debido a que la PA en consultorio se encuentra dentro de las pautas normales en pacientes con hipertensión enmascarada, ¿existe un límite para la reducción posterior de la PA en consultorio que plantee un riesgo cardiovascular? 2) ¿El beneficio del tratamiento farmacológico activo para reducir el daño hipertensivo en el órgano blanco y los eventos cardiovasculares será similar en los pacientes con hipertensión enmascarada que en aquellos con hipertensión sostenida?

Perspectiva

Mientras la hipertensión enmascarada es una consecuencia de la metodología de la medición de la PA, la afección, sin embargo, tiene consecuencias serias para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con hipertensión. La hipertensión enmascarada no sólo se produce en una multitud de cuadros clínicos diversos que en ocasiones frecuentes elevan la PA con más frecuencia a la noche que durante el día, sino también estas afecciones médicas asociadas tienen alto riesgo de presentar futuros eventos de enfermedad cardiovascular. De manera significativa, el inicio del tratamiento antihipertensivo solamente con la medición convencional de la PA en consultorio puede transformar la hipertensión sostenida en un alto porcentaje de HENC, más que el objetivo terapéutico deseado de normotensión sostenida. De manera cuantitativa, el uso exclusivo de la PA en consultorio para determinar qué tan bajo llegar tratará inadecuadamente a ≈ 1 de 3 pacientes que quedarán con HENC. De manera significativa, 2 de 3 de estos pacientes tratados de manera inadecuada tendrán hipertensión enmascarada por la noche, la que requiere del MAPA para su detección. Por lo tanto, aunque el MDPA pueda ser el método diagnóstico preferido de evaluación de la PA fuera del consultorio durante el inicio y el ajuste de dosis del tratamiento antihipertensivo, el uso del MAPA será necesario para descartar la hipertensión enmascarada nocturna no diagnosticada. De manera significativa, la hipertensión enmascarada no diagnosticada y sin tratamiento y la hipertensión enmascarada tratada pero no controlada representan 2 poblaciones significativas de alto riesgo que plantean una preocupación para la salud pública. De hecho, la evidencia actual avala sólidamente la revisión de las pautas nacionales e internacionales que fundamentan las decisiones diagnósticas y terapéuticas en la edad del paciente y en los niveles convencionales de la PA en consultorio; estas mediciones deberán ser complementadas con el MDPA y el MAPA para abordar la tasa actual de hipertensión mal controlada a nivel mundial.

Fuentes de financiación

La Unión Europea (HEALTH-2011.2.4.2-2-EU-MASCARA, HEALTH-F7-305507 HOMAGE y la Beca de Investigación Avanzada del Consejo Europeo de Investigación-2011-294713-EPLORE), Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen, Ministerio de la comunidad flamenca, Bruselas, Bélgica (G.0881.13 y G.088013) e International Zinc and Lead Research Organization actualmente financian el Centro de Coordinación de Estudios en Leuven.

Declaración de conflictos de interés

Ninguna.

Referencias

1. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-1768.
2. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 1999;34:267-272.
3. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. Circulation. 2007;115:2125-2152.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESH). J Hypertens. 2013;31:1281-1357.
5. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson GK, Ohkubo T, Kikuya M, boggia J, Hozawa A, Sandoya E, Stergiou

GS, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension. 2013;61:27-34.
6. Brguljan-Hitij J, Thijs L, Li Y, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. Am J Hypertens. 2014;27:956-965.
7. Chobanian AV, Bakis GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-1251.
8. Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Blood pressure variability in elderly persons with white-coat and masked hypertension compared to those with normotension and sustained hypertension. Am J Hypertens. 2013;26:367-372.
9. Tabara Y, Okada Y, Uetani E, Nagai T, Igase M, Kido T, Ochi N, Ohara M, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypotension as a risk marker for asymptomatic lacunar infarction. J Hypertens. 2014;32:1084-1090.
10. Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. Psychosom Med. 2010;72:786-793.
11. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. Am J Public Health. 2013;103:e61-e71.
12. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Metoki H, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. J Hypertens. 2010;28:1814-1820.
13. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. Hypertension. 2009;53:13-19.
14. Schultz MG, Hare JL, Marwick TH, Stowasser M, Sharman JE. Masked hypertension is "unmasked" by low-intensity exercise blood pressure. Blood Press. 2011;20:284-289.
15. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens. 2011;24:898-903.
16. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Metabolic risk factors and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. J Hum Hypertens. 2014;28:1-6.
17. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al; International Database on Ambulatory blood pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. Hypertension. 2013;61:964-971.
18. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:656-664.
19. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Sleep-time blood pressure and masked hypertension. Am J Hypertens. 2012;25:297-305.
20. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. Hypertension. 2013;61:278-283.
21. Fan HQ, Li Y, Thijs L, 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;28:2036-2045.
22. Del la Sierra A, Gorostidi M, Benegas JR, Segura J, del la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal Hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? Am J Hypertens. 2013;27:680-687.
23. Viera AJ, Hinderliter AL, Kshirsagar AV, Fine J, Dominik R. Reproducibility of masked hypertension in adults with untreated borderline office blood pressure: comparison of ambulatory and home monitor-ing. Am J Hypertens. 2010;23:1190-1197.
24. Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE, Spruill TM, Davidson KW. Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure? The missing patients with masked hypertension. J Hypertens. 2008;26:2259-2267.
25. Trudel X, MilotA, Brisson C. Persistence and progression of masked hypertension: a 5-year prospective study. Int J Hypertens. 2013;2013:836387.
26. Oe Y, Shimbo D, Ishikawa J, Okajima K, Hasegawa T, Diaz KM, Muntner P, Homma S, Schwartz JE. Alterations in diastolic function in masked hypertension: findings from the masked hypertension study. Am J Hypertens. 2013;26:808-815.
27. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. J Hypertens. 2013;31:1136-1143.
28. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. Hypertension. 2012;59:564-571.
29. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, Adiyaman A, Dechering DG, Kuznetsova T, Thien T, de Leeuw P, Imai Y, O'brien E, Parati G. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. Blood Press Monit. 2008;13:352-365.
30. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. J Hypertens. 2004;22:435-445.
31. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, Dechend R, Hagedorn I, Senges J, Messerli FH, Zeymer U. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. Hypertension. 2014;64:1067-1072.
32. Parati G, Ulian L, Sampieri L, Palatini P, villanl A, Vanasia A, Mancia G, on behalf of the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation

(SAMPLE) Study Group. Attenuation of the "white-coat effect" by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension. 2000;35:614-620.
33. Agarwal R, Weir MR. Treated hypertension and the white coat phenomenon: Office readings are inadequate measures of efficacy. J Am Soc Hypertens. 2013;7:236-243.
34. Myers MG, Godwin M, Dawes M Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomized parallel design controlled trial. BMJ. 2011;342:286-294.
35. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Mattila AK, Jula AM. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn- Home study. J Hypertens. 2011;29:1880-1888.
36. Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, et al. Risk stratification by selfmeasured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a Participant-level meta-analysis. PLoS Med. 2014;11:1-16.
37. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, Johansson JK, Ohkubo T, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA; International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension. 2014;63:675-682.
38. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ. 2011;342:d3621.
39. Kario K. Diagnosis of true uncontrolled hypertension using both home and ambulatory blood pressure monitoring. J Hum Hypertens. 2014;28:176-179.
40. Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM. Office, Home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. Hypertension. 2014;64:281-286.
41. del la Sierra A, Benegas JR, Segura J, Gorosidi M. Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC E STUDY. JHypertens. 2012;39:713-719.
42. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura JS, Martell N, Garcia-Puig J, Deanfield J, Williums B. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Eur Heart J. 2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016. http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/03/eurheartj.ehu016. full. Accessed February 3, 2014.
43. Banegas JR, Messerli F H, Waeber B, Rodriguez-Aralejo F, del la Sierra A, Segura J, Martell N, Garcia-Puig J, Deanfield J, Williams B. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. Am J Med. 2009;122:1136-1141.
44. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2011;171:1090-1098.