

Hipertensión Arterial Refractaria y Malestar Emocional. ¿Hay alguna asociación?

Refractory Hypertension and Emotional Distress. Is there any pathogenic relationship?

Ramón Coronas Borri¹, Jaume Almirall Daly², Carme Massons Capdevila³,
Mónica García del Alamo⁴, Helena García Arnau⁵

Recibido: 7/10/2014

Aceptado: 18/12/2014

Resumen

Algunos estudios previos han relacionado el estrés psicológico, fundamentalmente la ansiedad y la depresión, con un incremento del riesgo cardiovascular, y específicamente con la hipertensión arterial (HTA). El presente estudio consiste en un diseño caso-control para valorar el grado de ansiedad y depresión entre los pacientes afectados de hipertensión refractaria en comparación con un grupo de hipertensos bien controlados con ≤ 2 fármacos. Con este fin, se ha analizado el grado de ansiedad y depresión mediante la escala de Goldberg (GADS) (incluyendo la subescala de ansiedad y la subescala de depresión de 9 ítems cada una) y el "grado de bienestar general" así como la influencia que pudiera tener la "existencia de problemas económicos asociados" mediante dos escalas de Likert puntuando de 0 a 10.

Aún considerando las limitaciones propias de un estudio preliminar con una muestra reducida, los resultados confirman que los pacientes con hipertensión arterial refractaria presentan niveles de ansiedad y depresión claramente más elevados que los pacientes con hipertensión arterial controlada, siendo estos datos especialmente significativos por lo que respecta a las mujeres.

Palabras clave: Hipertensión refractaria. Ansiedad. Depresión. Estrés.

¹Médico Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría, Hospital de Sabadell. rcoronas@tauli.cat

²Nefrólogo. Servicio de Nefrología, Hospital de Sabadell, Departamento de Medicina –Universitat Autònoma de Barcelona, REDISSEC (Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas).

³Médico especialista en formación de psiquiatría. Servicio de Psiquiatría, Hospital de Sabadell.

⁴Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, ABS Gaudí, Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

⁵Enfermera, ABS Gaudí, Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Correspondencia: Dr. Ramón Coronas y Dra. Carme Massons
rcoronas@tauli.cat
cmassons@tauli.cat

Summary

Some previous studies have linked psychological “distress”, mainly anxiety and depression, with an increased cardiovascular risk, and specifically with arterial hypertension. This study is a case-control design to assess the degree of anxiety and depression among patients with refractory hypertension compared with a group of well-controlled hypertensive patients with ≤ 2 drugs. For this purpose, we analyzed the degree of anxiety and depression by using Goldberg scale (GADS) (including anxiety subscale and depression subscale of 9 items each) and the “degree of general welfare” and the influence that the “existence of economic problems associated” may have with two scoring Likert scales from 0 to 10.

Even considering the characteristics of a preliminary study with small sample limitations, the results confirm that patients with refractory hypertension have significantly higher levels of anxiety and depression than patients with controlled hypertension, these being especially significant data regarding women.

Key words: Refractory Hypertension. Anxiety. Depression. Stress.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial resistente al tratamiento (HTAr) o refractaria, se define como la tensión arterial (TA) que se mantiene alta a pesar de tratamiento adecuado con al menos tres medicamentos antihipertensivos incluyendo un diurético, todos ellos a dosis máximas toleradas, o bien la TA controlada con un mínimo de cuatro fármacos (Judd, 2014). La hipertensión arterial resistente se relaciona con una mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares, en comparación con la HTA controlada (Smith, 2014; Calhoun, 2013).

Algunos estudios previos han relacionado el malestar psicológico, fundamentalmente la ansiedad y la depresión, con un incremento del riesgo cardiovascular (Garfield *et al.*, 2014; Kastorini *et al.*, 2013) y específicamente con la hipertensión arterial (HTA). A pesar de la enorme prevalencia de los trastornos ansiosos en la población general, y del creciente peso de los trastornos del estado de ánimo y ansiedad en la población occidental (actualmente, se considera que la depresión es la mayor causa de discapacidad en el mundo) (WHO, 2012), no siempre se tiene en cuenta que el estado ansioso o anímico del paciente puede influir en los niveles de tensión arterial. La TA y la ansiedad se hallan estrechamente interrelacionadas, habiendo literatura que relaciona la hiperten-

sión arterial con una mayor incidencia de trastornos ansiosos (Bhattacharya *et al.*, 2014; Ringoir *et al.* 2014), y también bibliografía que certifica que la ansiedad produce aumento de las cifras de TA (p.ej., los trastornos de ansiedad aumentan cuatro veces la probabilidad de padecer hipertensión arterial) (Bacon *et al.*, 2014) Un estudio reciente sugiere que las enfermedades mentales no tratadas (no solo la ansiedad) son uno de los factores que aumentan la incidencia de HTA (Stein *et al.*, 2014).

En el caso de la Hipertensión Arterial Refractaria, cabe esperar que la dificultad para alcanzar unas cifras de TA aceptables en pacientes tratados con un mínimo de tres antihipertensivos se asocie, al menos en parte, a un componente ansioso o depresivo.

Sin embargo, no existen apenas estudios que relacionen esta patología con la ansiedad o la depresión (Schmieder RE, 2013; Greenage M, 2011; Handler J, 2003; Davies SJ, 1997). La práctica clínica con pacientes afectos de HTA refractaria esencial sugiere que estos aspectos pueden ser importantes, aunque en general han sido subestimados.

El objetivo del presente estudio es valorar el grado de ansiedad y depresión en pacientes afectos de HTA refractaria esencial, comparándolo con el grado de ansiedad y depresión de pacientes hipertensos controlados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio caso-control para valorar el grado de ansiedad y depresión entre los pacientes afectos de HTA refractaria en comparación con un grupo de HTA bien controlados con ≤ 2 fármacos.

Metodología:

– Casos: corresponden a 20 pacientes consecutivos remitidos al ámbito especializado (nefrología) para estudio de HTA refractaria, confirmada por M.A.P.A. (Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial) y en los que se han descartado causas secundarias.

– Controles: constituidos por 18 pacientes con HTA bien controlada con ≤ 2 fármacos, visitados en el ámbito de atención primaria, con concordancia de datos en cuanto a edad (± 4 años), sexo e Índice de Masa Corporal (IMC) (± 2 unidades).

Se han registrado las siguientes variables:

– Demográficas: edad, sexo.

– Clínicas: años de diagnóstico de la HTA, tiempo transcurrido desde que es más difícil el control de la TA, hábitos tóxicos, factores de riesgo cardiovascular asociados, enfermedad clínica establecida.

– Biológicas: peso, talla, IMC, determinación de las cifras de TA, M.A.P.A. en el caso de HTA refractaria.

– Analíticas: glicemia, lipidograma, función renal, albuminuria.

– Terapéuticas: tratamiento hipotensor, psicofármacos, otros fármacos.

– Se ha analizado el grado de ansiedad y depresión mediante la escala de Goldberg (GADS), cuestionario heteroadministrado, utilizado como instrumento de cribaje, con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 82 %, y en que se valoran la subescala de ansiedad (9 ítems) y la subescala de depresión (9 ítems) con respuesta “Sí/No”. (Goldberg D *et al.*, 1988; Montón C *et al.*, 1993).

– Se ha diseñado una escala analógica visual tipo Likert, con puntuación de 0 a 10, cuantifi-

cando el “grado de bienestar general percibido”, para determinar la impresión subjetiva del paciente respecto a la hipertensión. Este tipo de escalas ha sido validado en diferentes investigaciones (Reips UD, Funke F, 2008).

– Igualmente, se ha diseñado otra escala analógica visual tipo Likert, con puntuación de 0 a 10, sobre la influencia que pudiera tener la “existencia de problemas económicos asociados” en el estado emocional del paciente. Se ha considerado importante descartar una posible influencia de las consecuencias de la crisis económica en el estado anímico de los pacientes, ya que hay estudios que sugieren que este hecho podría influir en la aparición o empeoramiento de un diagnóstico psiquiátrico (Petrovich *et al.*, 2001).

Los datos fueron analizados con el programa SPSS 17.0. Se utilizaron la prueba de chi-cuadrado y la t-de student para la comparación de las variables. Se utilizaron tests no paramétricos para confirmar los resultados.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes a la hora de la utilización de sus datos para la realización de este estudio.

RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1, no existen diferencias entre ambos grupos respecto al sexo y la edad,

Tabla 1
Variables clínicas y sociodemográficas

Variable	Casos	Controles	p
Edad	66,5 \pm 9	63,7 \pm 9	ns
Sexo (%♀)	65	51	ns
Años de HTA	21,9 \pm 16	7,5 \pm 3	0,001
IMC	31 \pm 4,7	29 \pm 3,8	ns
TAS (mmHg)	173 \pm 22	127 \pm 10	0,000
TAD (mmHg)	79 \pm 14	78 \pm 7	ns
FC (lpm)	67 \pm 12	72 \pm 6	ns
n° hipotensores	4,7 \pm 0,9	1,5 \pm 0,7	0,000

HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica,

FC: frecuencia cardíaca, mmHg (milímetros de mercurio), lpm (latidos por minuto).

ya que los pacientes fueron apareados por sexo y edad. Los pacientes con HTA refractaria llevaban una media de $14,4 \pm 13$ años más padeciendo HTA que los controles, y la diferencia entre la TAS (tensión arterial sistólica) entre el grupo refractario y el de HTA normal era de 46 ± 12 mmHg. Asimismo, la diferencia entre el número de hipotensores entre los pacientes con HTAr y los controles era de $3,2 \pm 0,2$. Tampoco existen diferencias respecto al IMC o la frecuencia cardíaca.

En la tabla 2 se aprecia que los pacientes con HTAr tenían valores de glicemia significativamente superiores a los controles, no encontrándose diferencias respecto a los niveles de colesterol, triglicéridos o función renal.

Tabla 2
Variables biológicas

Variable	Casos	Controles	p
Glicemia	134 ± 60	100 ± 16	0,02
Colesterol total	200 ± 40	206 ± 34	ns
LDL-colesterol	121 ± 31	126 ± 32	ns
HDL-colesterol	$51,7 \pm 14$	57 ± 22	ns
Triglicéridos	137 ± 40	128 ± 46	ns
Creatinina	$0,96 \pm 0,2$	$1 \pm 0,18$	ns

Unidades expresadas en mg/dL

En consonancia con los niveles de glicemia de la Tabla 2, la Tabla 3 muestra que la prevalencia de diabéticos entre los pacientes con HTAr era

Tabla 3

Factores de riesgo cardiovascular asociados

Variable	Casos	Controles	p
Dislipemia (%)	80	60	ns
Anteced. familiares CV (%)	35	22	ns
Diabetes (%)	60	11	0,003
Clínica establecida SNC (%)	10	0	ns
Clínica establecida cardíaca (%)	20	11	ns

muy superior a la de diabéticos entre los hipertensos no refractarios.

La Tabla 4 refleja cómo los pacientes con HTAr presentaban mucha más ansiedad y depresión medida por la escala Goldberg, así como un peor bienestar general percibido. Igualmente, muchos más pacientes con HTAr tenían antecedentes personales de patología psiquiátrica que los controles, y estaban consumiendo muchos más ansiolíticos e hipnóticos (benzodiazepinas) que los controles, aunque no había diferencia respecto al consumo de antidepresivos. Asimismo, los pacientes con HTAr parecían tener más problemas derivados de la crisis económica que los controles.

Respecto a las diferencias de género (Tabla 5), se aprecia que en los casos (que eran los que tenían más problemas psiquiátricos) hay un predominio femenino en las subescalas de ansiedad y depresión, en los antecedentes psiquiátricos, en el malestar percibido y en el consumo de antidepresivos. No se hallaron diferencias de género en los controles.

Tabla 4
Variables psiquiátricas

Variable	Casos	Controles	p
Antecedentes psiquiátricos (%)	35	6	0,02
Ansiolíticos (%)	25	0	0,02
Antidepresivos (%)	5	6	ns
Hipnóticos (%)	40	11	<0,05
Escala "bienestar general"	$5,2 \pm 2,1$	$7,2 \pm 1,1$	0,002
Escala "problemas económicos"	$7,7 \pm 2,7$	$6,1 \pm 1$	0,03
GADS: Subescala "ansiedad"	$6,25 \pm 2,3$	$1,44 \pm 1,8$	0,000
GADS: Subescala "depresión"	$4,1 \pm 2$	$0,22 \pm 0,7$	0,000

Tabla 5
Distribución por sexos de las variables psiquiátricas

Variable	Casos (n=20)			Controles (n=18)		
	♂ (7)	♀ (13)	p	♂ (10)	♀ (8)	p
Antecedentes psiquiátricos (%)	0	54	0,01	0	13	ns
Ansiolíticos (%)	14	31	ns	0	0	ns
Antidepresivos (%)	0	23	0,08	0	13	ns
Hipnóticos (%)	14	54	ns	10	13	ns
Escala "bienestar general"	6,58±1,2	4,61±2,2	0,06	7,25±0,7	7,18±1,6	ns
Escala "problemas económicos"	8±2,6	7,5±2,9	ns	6,2±1,3	6,1±0,8	ns
Subescala "ansiedad"	4,43±2,7	7,23±1,3	0,03	1,1±1,7	1,9±2	ns
Subescala "depresión"	2,71±1,7	4,85±1,9	0,02	0,4±1	0	ns

DISCUSIÓN

Aun considerando las limitaciones propias de un estudio preliminar, este trabajo sugiere que, al igual que se ha observado en pacientes con hipertensión arterial no refractaria, existe una relación muy marcada entre la HTAr y la clínica ansiosa y depresiva.

Este hecho parece bastante razonable si tenemos en cuenta que el mecanismo fisiopatológico de las crisis de pánico es la descarga adrenérgica inducida por la activación de la amígdala, en el sistema límbico, y la posterior activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. El consiguiente aumento de los niveles de cortisol propicia la persistencia de los estados ansiosos y depresivos y, si persiste la hipercortisolemia inducida por estrés, se pueden inducir a la larga complicaciones cardiovasculares, entre las que destaca la hipertensión (Manji HK *et al.*, 2001; Musselman DL *et al.*, 1998; Nestler EJ *et al.*, 2002).

Resulta difícil establecer un orden de aparición que pueda orientar a un factor causal de ambas patologías: los pacientes del estudio llevaban años teniendo HTAr y también tenían historial clínico de psiquiatría de años de evolución, con síntomas ansiosos y depresivos asociados. Probablemente la hipertensión y los trastornos emocionales muestren una relación causal bidireccional, a partir de un mecanismo fisiopatológico común. Por ejemplo, en un estudio reciente, el tratamiento por denervación simpática en HTAr mejoró secun-

dariamente los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes participantes (Lenski D *et al.*, 2013).

Los pacientes con HTAr llevaban una media de 21,9 años siendo hipertensos, frente a los 7,5 años que llevaban los hipertensos no refractarios. En general, las personas con HTAr la desarrollan años después de haber sido hipertensos normales, que con el tiempo se han ido haciendo resistentes a la medicación (Doumas M, Tsioufis C, Faselis C, Lazaridis A, Grassos H, Papademetriou, 2014).

Igualmente, se observa que el 60 % de los casos son diabéticos (glicemia media, 134mg/dL), mientras que solo el 10 % de los controles lo son (glicemia media, 100mg/dL) (Calhoun DA *et al.*, 2014). Se ha sugerido que esta relación podría ser debida a que en los pacientes con diabetes mellitus 2 existe polimorfismo de la haptoglobina (concretamente el genotipo Hp2-1, que se relaciona con mayores tasas de HTAr). Estos hallazgos sugieren que los diabéticos podrían tener predisposición genética a la HTAr. (Wobeto VP, Pinho Pda C, Souza JR, Zaccariotto TR, Zonati Mde F, 2011).

El hecho de que exista mayor psicopatología en las pacientes de sexo femenino encaja con la mayor parte de la literatura científica, que muestra tasas mucho más elevadas de síntomas ansiosos y depresivos en la mujer respecto al hombre (2:1). Este hecho se ha intentado explicar por factores biológicos (hormonales), educacionales, ambientales y por mayor existencia de acontecimientos vitales estresantes en la mujer. (Parker G, Brotchie H, 2010; Solomon MB, Herman JP, 2009).

De forma interesante, los pacientes con HTAr aparecían con más “problemas económicos” que los controles. Este hecho podría deberse a 1) diferencias económicas reales con el grupo control por el hecho de padecer un trastorno crónico de salud, o 2) vivencia subjetiva de estos pacientes respecto a los problemas económicos actuales, influenciada por su estado de ánimo. En cualquier caso, existe literatura que refrenda el empeoramiento de la salud (mental y física) como consecuencia del estrés secundario a períodos de crisis económica. (Iezzoni LI, Kurtz SG, Rao SR, 2014).

Diversos autores han detectado que la comorbilidad sostenida de ansiedad-depresión e HTAr conduce a un peor pronóstico, a un mayor número de complicaciones orgánicas (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, diabetes) (Mannie ZN *et al.*, 2013) y psiquiátricas, y a peor calidad de vida (Allen J *et al.*, 2013; Garin N *et al.*, 2014; Schoepf D *et al.*, 2014).

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, cabe resaltar la presencia de una muestra pequeña, debida principalmente a la baja prevalencia de la hipertensión refractaria (aproximadamente el 15 % de los hipertensos tratados) (Achelrod D, Wenzel U, Frey S, 2014). Tampoco fue posible controlar otras variables psicológicas y médicas que podrían influenciar en los resultados obtenidos.

Además, al tratarse de un estudio transversal no podemos hallar relaciones de causalidad. Por último, se puede considerar una limitación el hecho de que el diagnóstico psiquiátrico se realizara en base a la información obtenida mediante escalas, y no mediante entrevistas psiquiátricas, ya que habitualmente el diagnóstico en psiquiatría es fundamentalmente clínico.

En definitiva, los resultados del presente estudio sugieren que, dado el potencial de complicaciones y cronicidad médica asociados, los profesionales de la salud deberían tener presente esta posible coexistencia entre un problema orgánico y un problema psiquiátrico, y considerarla de forma sistemática en la valoración de los pacientes hipertensos refractarios. Posiblemente, el tratamiento multidisciplinar de la HTAr pudiera ofrecer mayores expectativas de mejora a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Achelrod D, Wenzel U, Frey S.** Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. *Am J Hypertens.* 2014 Aug 25. pii: hpu151. [Epub ahead of print].
2. **Allen J, Inder KJ, Harris ML, Lewin TJ, Attia JR, Kelly BJ.** (2013). Quality of life impact of cardiovascular and affective conditions among older residents from urban and rural communities. *Health Qual Life Outcomes*; 11(1): 140.
3. **Bacon SL, Campbell TS, Arsenault A, Lavoie KL.** (2014). The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year. *Int J Hypertens.* Epub 2014 Feb 2.
4. **Bhattacharya R, Shen C, Sambamoorthi U.** (2014). Excess risk of chronic physical conditions associated with depression and anxiety. *BMC Psychiatry.* 16; 14: 10.
5. **Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, Howard G, Safford MM, Muntner P.** (2014). Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*; 63(3) 451-8.
6. **Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, Hippisley-Cox J, Yeo WW, Ramsay LE.** (1997). Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension - a case-control study. *JHypertens.* Oct; 15(10): 1077-82.
7. **Doumas M, Tsioufis C, Faselis C, Lazariadis A, Grassos H, Papademetriou V.** (2014). Non-interventional management of resistant hypertension. *World J Cardiol*; 6(10): 1080-90.
8. **Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, Freedland KE, Chrusciel T, Balasubramanian S, Carney RM, Newcomer JW, Owen R, Bucholz KK, Lustman PJ.** (2014). Association of anxiety disorders and depression with incident heart failure. *Psychosom Med.* 76(2): 128-36.
9. **Garin N, Olaya B, Perales J, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL, Haro JM.** (2014). Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One.* 20; 9(1).
10. **Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D.** (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*; 297 (6653): 897-9.
11. **Greenage M, Kulaksizoglu B, Cilingiroglu M, Ali R.** (2011). The role of anxiety and emotional stress as a risk factor in treatment-resistant hypertension. *Curr. Atheroscler Rep.* 13(2): 129-31. Review.
12. **Handler J.** (2003). Refractory hypertension:

- recognition of psychiatric comorbidity. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 5(3): 235-6.
13. **Iezzoni LI, Kurtz SG, Rao SR.** (2014). Trends in U.S. adult chronic disability rates over time. *Disabil Health J.* 7(4): 402-12.
 14. **Judd E, Calhoun DA.** (2014). Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.*[Epub ahead of print] PubMed PMID: 24430707.
 15. **Kastorini CM, Georgousopoulou E, Vemmos KN, Nikolaou V, Kantas D, Milionis HJ, Goudevenos JA, Panagiotakos DB.** (2013). Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Am J Cardiol.*; 112(3): 349-54.
 16. **Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, Haynes RB, McKee M, Khan M, Nieuwlaat R.** (2014). Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: a systematic review and meta-analysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One.* 15; 9(1).
 17. **Lenski D, Kindermann I, Lenski M, Ukena C, Bunz M, Mahfoud F, Böhm M.** (2013). Anxiety, depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation. *EuroIntervention.* 9(6):700-8.
 18. **Manji HK, Drevets WC, Charney DS.** (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.* 7(5): 541-7.
 19. **Mannie ZN, Williams C, Diesch J, Steptoe A, Leeson P, Cowen PJ.** (2013). Cardiovascular and metabolic risk profile in young people at familial risk of depression. *Br J Psychiatry.* 203 (1): 18-23.
 20. **Montón C, Pérez Echevarría MJ, Campos R.** (1993). Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Atención Primaria*;12: 345-349.
 21. **Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB.** (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen.Psychiatry*; 55(7): 580-92. Review.
 22. **Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM.** (2002). Neurobiology of depression. *Neuron.* 34(1): 13-25. Review.
 23. **Parker G, Brotchie H.** (2010). Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 22(5): 429-36. Review.
 24. **Petrovich B, Tiodorovich B, Kocich B, Cvetkovich M, Blagojevich L.** (2001). Influence of socio-economic crisis on epidemiological characteristic of suicide in the region of Nis (southeastern part of Serbia, Yugoslavia). *Eur J Epidemiol.*; 17(2): 183-7.
 25. **Reips UD, Funke F.** (2008). Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behav Res Methods*; 40(3): 699-704.
 26. **Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JW, Pop VJ.** (2014). Prevalence of psychological distress in elderly hypertension patients in primary care. *Neth Heart J.* 22(2): 71-6.
 27. **Schmieder RE, Grassi G, Kjeldsen SE.** (2013). Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *J Hypertens.* 31(3): 610-5; discussion 615.
 28. **Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Chandran S, Heun R.** (2014). Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: A naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *J Psychiatr Res.* 52: 28-35.
 29. **Smith SM, Huo T, Delia Johnson B, Bittner V, Kelsey SF, Vido Thompson D, Noel Bairey Merz C, Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM.** (2014). Cardiovascular and mortality risk of apparent resistant hypertension in women with suspected myocardial ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Heart Assoc.* 28; 3(1).
 30. **Solomon MB, Herman JP.** (2009). Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiol Behav.* 25; 97(2): 250-8. Review.
 31. **Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bruffaerts R, de Jonge P, Liu Z, Miguel Caldas-de-Almeida J, O'Neill S, Viana MC, Al-Hamzawi AO, Angermeyer MC, Benjet C, de Graaf R, Ferry F, Kovess-Masfety V, Levinson D, de Girolamo G, Florescu S, Hu C, Kawakami N, Maria Haro J, Piazza M, Posada-Villa J, Wojtyniak BJ, Xavier M, Lim CC, Kessler RC, Scott KM.** (2014). Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *Gen Hosp Psychiatry.* 36 (2): 142-9.
 32. **Wobeto VP, Pinho Pda C, Souza JR, Zaccarotto TR, Zonati Mde F.** (2011). Haptoglobin genotypes and refractory hypertension in type 2 diabetes mellitus patients. *Arq Bras Cardiol.* 97(4): 338-45.
 33. **WorldHealthOrganization.** (2012). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Accessed April 14, 2014.