

# INCREMENTO MATUTINO DE LA PRESIÓN ARTERIAL DOMICILIARIA Y DAÑO DE ÓRGANO BLANCO EN PACIENTES HIPERTENSOS

MORNING RISE IN HOME BLOOD PRESSURE AND TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Jessica Barochiner<sup>1</sup>, Lucas S. Aparicio<sup>1</sup>, Paula E. Cuffaro<sup>1</sup>, Marcelo A. Rada<sup>1</sup>, Margarita S. Morales<sup>1</sup>, José Alfie<sup>1</sup>, Marcos J. Marín<sup>1</sup>, Carlos R. Galarza<sup>1</sup>, Gabriel D. Waisman<sup>1</sup>

## Resumen

El incremento matutino de la presión arterial (IMPA) aumenta el riesgo cardiovascular. Los estudios que evalúan la asociación entre IMPA domiciliaria y daño de órgano blanco son escasos y casi exclusivamente basados en población asiática. Nuestro objetivo fue caracterizar a los pacientes hipertensos con IMPA domiciliaria y establecer una posible asociación con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Métodos: se incluyeron hipertensos medicados  $\geq 18$  años que realizaron mediciones de PA domiciliaria (4 días de mediciones por duplicado, a la mañana, tarde y noche) y completaron un cuestionario acerca de sus factores de riesgo y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se revisaron las historias clínicas para extraer datos ecocardiográficos. Se definió como IMPA a una diferencia entre el promedio de PA sistólica domiciliaria matutina – vespertina  $\geq 15$  mmHg. Se consideró que los pacientes tenían HVI si el índice de masa ventricular era  $>95$  g/m<sup>2</sup> en mujeres y  $>115$  g/m<sup>2</sup> en varones. Las variables identificadas como predictores relevantes de IMPA fueron introducidos en un modelo multivariado de regresión logística. Resultados: se incluyeron 216 pacientes, con una edad media de 68 (+13,3) años, 69,4% mujeres y 99,1% caucásicos. La prevalencia de IMPA fue de 13,4% y las variables independientemente asociadas fueron HVI (OR 3,5; 95%CI 1,1-11,4), edad (OR 1,05; 95%CI 1,003-1,1) y antecedente de enfermedad cerebrovascular (OR 3,9; 95%CI 1,1-14,2). En conclusión, el IMPA evaluado por monitoreo domiciliario presenta asociación independiente con HVI, edad y antecedentes de enfermedad cerebrovascular, debiendo esclarecerse las implicancias terapéuticas de esta observación en estudios prospectivos a gran escala.

**Palabras clave:** incremento matutino; presión arterial domiciliaria; hipertrofia ventricular izquierda; hipertensión matutina.

## Abstract

The morning blood pressure (BP) rise entails a higher cardiovascular risk. Studies evaluating the association between home BP morning rise and target organ damage are scarce and almost exclusively based on Asians. The aim of our study was to characterize hypertensive patients with morning rise in home BP and to establish a possible association with left ventricular hypertrophy (LVH). Methods: treated hypertensive patients  $\geq 18$  years underwent home BP measurements (duplicate measurements for 4 days in the morning, afternoon and evening), and completed a questionnaire regarding risk factors and history of cardiovascular disease. Medical records were reviewed to extract data from echocardi-

<sup>1</sup>Sección Hipertensión arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Financiación: sin financiación

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Autor responsable del mantenimiento de correspondencia: Dra. Jessica Barochiner

Dirección postal: Juan D. Perón 4190 (C1181ACH), Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (5411)4959-0200.

Fax: (5411)4958-4454.

Dirección de correo electrónico: [jessica.barochiner@hospitalitaliano.org.ar](mailto:jessica.barochiner@hospitalitaliano.org.ar).

grams. A morning rise in systolic home BP was defined as a difference between morning and evening systolic BP averages  $\geq 15$  mmHg. Subjects were considered to have LVH if the left ventricular mass index was  $>95$  g/m<sup>2</sup> in women and  $>115$  g/m<sup>2</sup> in men. Variables identified as relevant predictors of home BP morning rise were entered into a multivariable logistic regression analysis model. Results: 216 patients were included, mean age 68 (+13.3), 69.4% women and 99.1% Caucasians. The prevalence of BP morning rise was 13.4% and independently associated factors were LVH (OR 3.5; 95%CI 1.1-11.4), age (OR 1.05; 95%CI 1.003-1.1) and a history of cerebrovascular disease (OR 3.9; 95%CI 1.1-14.2). In conclusion, a morning rise in systolic BP detected through home BP monitoring is independently associated with LVH, age and a history of cerebrovascular disease. The therapeutic implications of this observation need to be clarified in large-scale prospective studies.

**Keywords:** morning rise; home blood pressure; left ventricular hypertrophy; morning hypertension

## Introducción

Desde hace ya algunas décadas se ha establecido que numerosos eventos cardiovasculares incluyendo muerte súbita, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, suceden dentro de las 4 a 6 hs luego del despertar<sup>1,2</sup>, suscitándose en consecuencia gran interés en el período matutino temprano. La presión arterial (PA) ha sido señalada como una de las posibles responsables de esta relación, en vista de que sigue el mismo patrón temporal que los mencionados eventos. De hecho, se ha demostrado que el incremento matutino (IM) de la PA detectado por Monitoreo Ambulatorio de PA (MAPA) se asocia a daño de órgano blanco y a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>3-5</sup>.

Por otra parte, viene ganando terreno en forma creciente, tanto en el ámbito diagnóstico como terapéutico, otro método de medición de la PA fuera del consultorio —el Monitoreo Domiciliario de PA (MDPA)— que ofrece algunas ventajas respecto al MAPA, como una mayor tolerancia al método por parte de los pacientes, un menor costo, y una mayor disponibilidad para el seguimiento de los pacientes a largo plazo<sup>6-8</sup>. Sin embargo, son escasos los reportes acerca de la asociación del IM detectado por MDPA con daño de órgano blanco en población general e hipertensos no tratados<sup>9-12</sup>, y más escasa aún es la información sobre dicha asociación en hipertensos medicados, la cual está basada casi exclusivamente en población de origen asiático<sup>13,14</sup>. El objetivo de nuestro trabajo fue caracterizar a los pacientes que presentan IM de la PA detectado por MDPA y determinar una posible asociación entre dicho

incremento y daño de órgano blanco, medido a través de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

## Materiales y métodos

### Población de estudio

La muestra poblacional se obtuvo de nuestro estudio previo de prevalencia de hipertensión oculta por MDPA, descrita en detalle con anterioridad<sup>15</sup>. Brevemente, se incluyeron pacientes hipertensos adultos medicados derivados a la Sección Hipertensión del Hospital Italiano de Buenos Aires para realizar un MDPA con el objetivo de evaluar el grado de control de la PA. El protocolo fue aprobado por el comité de ética local y los pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado. Los pacientes completaron un cuestionario acerca de sus factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes, tabaquismo y sedentarismo, antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, como cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, angina inestable, angina crónica estable y cirugía de revascularización miocárdica) y enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio), y consumo de antihipertensivos. Los datos recabados fueron cotejados revisando las historias clínicas electrónicas. Se revisaron las historias clínicas para obtener datos de laboratorio de los 3 meses previos a la realización del MDPA y de ecocardiograma doppler transtorácico (Philips iE33; Phillips Healthcare, Andover, Massachusetts) dentro del año de realización del MDPA, utilizando para el cálculo del índice de masa ven-

tricular izquierda (IMVI) la fórmula de Devereux modificada<sup>16</sup>.

### Mediciones antropométricas y de presión arterial

Se midieron peso y talla, calculándose en todos los pacientes el índice de masa corporal (IMC) como peso/talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Se midió la PA dos veces (con intervalo de 2 minutos) en el brazo no dominante, utilizándose el promedio de las dos mediciones para el análisis. Dichas lecturas de PA se realizaron luego de 5 minutos de reposo con el paciente sentado, el brazo ubicado a nivel del corazón y utilizando el brazalete adecuado a la circunferencia braquial de cada paciente. Para este propósito se utilizó un equipo Omron 705 CP (Omron Corp., Tokyo, Japan), previamente validado contra un esfigmomanómetro de mercurio<sup>17</sup>, de acuerdo al protocolo revisado de la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>18</sup>.

Luego de recibir entrenamiento, los pacientes se retiraron con ese mismo equipo y registraron la PA domiciliaria de acuerdo al protocolo de MDPA utilizado habitualmente en nuestro centro: 4 días de mediciones por duplicado en posición sentado (matutinas, por la tarde y vespertinas)<sup>19</sup>. Se descartó el primer día de mediciones y se excluyeron del análisis los pacientes con menos de 16 lecturas.

### Definición de variables

Respecto de los factores de riesgo cardiovascular, se clasificó el grado de actividad física reportado por los pacientes de acuerdo a la cantidad de veces a la semana que realizaban algún tipo de actividad: una o menos, dos veces y tres o más veces por semana. Se definió como estilo de vida sedentario a una frecuencia menor o igual a una vez por semana. Por otra parte, se definió tabaquismo como el consumo diario de productos del tabaco. La presencia de diabetes fue definida como una glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL en al menos dos ocasiones o el uso de hipoglucemiantes, y la presencia de dislipidemia se definió de acuerdo con los criterios del ATP III<sup>20</sup> o el uso de hipolipemiantes. La glucemia en ayunas, creatinina sérica, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y trigliceridemia se midieron en mg/dL. La tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó a través de la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):  $TFG (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times (0.742 \text{ si sexo femenino})$ .<sup>21</sup> Se consideró que los pacientes con una TFG estimada  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante

al menos 3 meses tenían insuficiencia renal crónica (IRC). En relación a los antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, se definió enfermedad coronaria al antecedente de infarto de miocardio, angina inestable, angina crónica estable o cirugía de revascularización miocárdica; mientras que la enfermedad cerebrovascular fue definida como el antecedente de accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio.

Se definió IM de la PA domiciliaria, de acuerdo al criterio utilizado por Ishikawa y col., a una diferencia entre la PA sistólica (promedio total descartando el primer día) matutino-vespertina  $\geq 15$  mmHg<sup>13</sup>. Se consideró que los pacientes tenían hipertrofia ventricular izquierda (HVI) si el IMVI era  $> 95$  g/m<sup>2</sup> para las mujeres y  $> 115$  g/m<sup>2</sup> para los varones<sup>16</sup>.

### Análisis estadístico

Se reportan los resultados como media + DS, o porcentaje. Se compararon las características de los pacientes con y sin IM de la PA domiciliaria, utilizando t test para variables continuas y chi cuadrado para las categóricas. Las variables que presentaron asociación significativa con el IM de la PA en los análisis univariados fueron introducidos en un modelo de regresión logística multivariado para determinar predictores independientes de IM de la PA domiciliaria. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

### Resultados

Realizaron el protocolo de MDPA 304 pacientes, de los cuales 13 (4,3%) tenían menos de 16 lecturas válidas y 75 (24,7%) no tenían un ecocardiograma dentro del año de realización del MDPA, por lo que 216 sujetos fueron los finalmente incluidos en el análisis. La edad promedio fue de 68 (+13.3) años, con un 69,4% de mujeres, 99,1% de caucásicos y una PA promedio en consultorio de 137 (+19)/76 (+11) mmHg (Tabla 1). La diferencia de PA sistólica domiciliaria matutino-vespertina en la población total fue de 2 (+12) mmHg. 29 (13,4%) pacientes presentaron IM de la PA, con un promedio de ascenso de 23 (+8) vs -2 (+9) mmHg en los pacientes sin IM ( $p < 0,001$ ). La PA sistólica matutina fue significativamente mayor en el grupo con IM: 150 (+14) vs 131 (+15) mmHg,  $p < 0,001$ , mientras que no se registraron diferencias significativas entre ambos grupos para la PA sistólica vespertina: 127 (+13) vs 132 (+16) mmHg,  $p = ns$  (Tabla 2).

	Total	Con IMPAD	Sin IMPAD	p valor
n (%)	216 (100)	29 (13,4)	187 (86,6)	
<b>Características demográficas</b>				
Mujeres (%)	69,4	82,8	67,4	ns
Edad (+DS)	68 (+13,3)	75,4 (+8,6)	66,8 (+13,6)	<0,001
<b>Etnia</b>				
Caucásicos (%)	99,1	100	98,9	ns
Otros (%)	0,9	0	1,1	ns
IMC (+DS)	28,5 (+4,7)	28,9 (+5,8)	28,5 (+4,8)	ns
PC (+DS)	96,3 (+12,8)	97,3 (+16,2)	96,2 (+12,2)	ns
Número de drogas antihipertensivas (+DS)	2,1 (+0,9)	2,2 (+0,8)	2,1 (+0,9)	ns
Diuréticos (%)	30,6	31	30,5	ns
BB (%)	38	51,7	35,8	ns
IECA (%)	28,7	24,1	29,4	ns
ARAI (%)	50	44,8	50,8	ns
BCC (%)	58,8	65,5	57,8	ns
Otros (%)	1,9	0	2,1	ns
<b>Factores de riesgo, antecedentes de enfermedad CV y datos de laboratorio y ecocardiográficos</b>				
Fumadores (%)	4,2	3,4	4,3	ns
Estilo de vida sedentario (%)	51,4	55,2	50,8	ns
Diabetes (%)	8,8	6,9	9,1	ns
Glucemia en ayunas (mg/dL) (+DS)	100 (+16)	101 (+14)	100 (+16)	ns
Creatinina sérica (mg/dL) (+DS)	0,9 (+0,2)	0,9 (+0,3)	0,8 (+0,2)	ns
TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (+DS)	79 (+22)	72,6 (+24,2)	80,1 (+21)	ns
IRC (%)	15,7	34,5	12,8	0,003
Dislipidemia (%)	84,3	89,7	83,4	ns
Colesterol total (mg/dL) (+DS)	190 (+39)	182 (+31)	191 (+40)	ns
LDL-colesterol (mg/dL) (+DS)	113 (+33)	104 (+24)	114 (+34)	ns
HDL-colesterol (mg/dL) (+DS)	54 (+15)	57 (+17)	54 (+14)	ns
Trigliceridemia (mg/dL) (+DS)	114 (+56)	107 (+51)	115 (+57)	ns
Índice de masa ventricular izquierda (g/m <sup>2</sup> ) (+DS)	112 (+29)	122 (+30)	111 (+29)	ns
HVI (%)	63,9	86,2	60,4	0,007
Fracción de eyección (%) (+DS)	61 (+7)	62 (+8)	61 (+6)	ns
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	6,5	13,8	6,3	ns
Antecedentes de enfermedad cerebrovascular (%)	6,5	17,2	4,8	0,01
<b>PA de consultorio</b>				
PAS (mmHg) (+DS)	137 (+19)	140 (+20)	136 (+19)	ns
PAD (mmHg) (+DS)	76 (+11)	77 (+11)	76 (+10)	ns

**Tabla 1. Características de la población del estudio.**

ARAI=antagonistas de los receptores de angiotensina II; BB=beta-bloqueantes; BCC=bloqueantes de los canales de calcio; CV=cardiovascular; HVI=hipertrofia ventricular izquierda; IECA=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC=índice de masa corporal; IMPAD=incremento matutino de la presión arterial domiciliaria; IRC=insuficiencia renal crónica; ns=no significativo; PA=presión arterial; PAD=presión arterial diastólica; PAS=presión arterial sistólica; PC=perímetro de cintura; TFGe=tasa de filtrado glomerular estimado.

Al comparar las características de los individuos con y sin IM, los primeros resultaron tener una edad más avanzada y una mayor prevalencia de HVI, insuficiencia renal crónica y antecedentes

de enfermedad cerebrovascular. En el análisis multivariado, las variables que persistieron independientemente asociadas con el IM de la PA fueron la HVI, la edad y el antecedente de enfer-

	Total	Con IMPAD	Sin IMPAD	p valor
Número de lecturas de PA (+DS)	23 (+2)	23 (+2)	23 (+2)	ns
Promedio PAS (mmHg) (+DS) <sup>a</sup>	131 (+14)	135 (+13)	130 (+14)	ns
Promedio PAD (mmHg) (+DS) <sup>a</sup>	72 (+9)	73 (+9)	72 (+9)	ns
PAS matutina (mmHg) (+DS)	133 (+17)	150 (+14)	131 (+15)	<0,001
PAD matutina (mmHg) (+DS)	75 (+9)	80 (+11)	74 (+9)	0,001
PAS tarde (mmHg) (+DS)	128 (+15)	128 (+15)	128 (+15)	ns
PAD tarde (mmHg) (+DS)	70 (+9)	68 (+9)	70 (+10)	ns
PAS vespertina (mmHg) (+DS)	132 (+16)	127 (+13)	132 (+16)	ns
Diferencia matutino-vespertina de la PAS (mmHg) (+DS)	2 (+12)	23 (+8)	-2 (+9)	<0,001
Diferencia matutino-vespertina de la PAD (mmHg) (+DS)	3 (+6)	11 (+6)	2 (+5)	<0,001

**Tabla 2. Perfil de presión arterial domiciliaria.**

<sup>a</sup>Promedio de las lecturas domiciliarias descartando el primer día de mediciones.

IMPAD=incremento matutino de la presión domiciliaria; ns=no significativo; PA=presión arterial; PAD=presión arterial diastólica; PAS=presión arterial sistólica.

medad cerebrovascular (Tabla 3).

	OR (IC 95%)	p valor
HVI	3,5 (1,1-11,4)	0,04
Edad	1,05 (1,003-1,1)	0,04
IRC	2,1 (0,8-5,4)	ns
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	3,9 (1,1-14,2)	0,04

**Tabla 3. Análisis multivariado.**

HVI=hipertrofia ventricular izquierda; IRC=insuficiencia renal crónica; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confianza del 95%.

## Discusión

En el presente estudio encontramos que la HVI, la edad y el antecedente de enfermedad cerebrovascular se hallan independientemente asociados con el IM de la PA domiciliaria.

La prevalencia de 13,4% de IM de la PA detectada en nuestro trabajo se encuentra dentro del rango reportado en la literatura para poblaciones similares a la nuestra (hipertensos medicados), que va del 8 al 36%<sup>13,14</sup>, siendo muy similar a la prevalencia del 16% descrita por Lee y col<sup>22</sup>.

Cabe destacar que los estudios mencionados se han realizado casi exclusivamente en población de origen asiático, mientras que éste es, a nuestro entender, el primer estudio que reporta la asociación entre IM de la PA detectado por MDPA e HVI en población mayoritariamente caucásica. Otros estudios basados en población caucásica no encontraron dicha asociación<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que la diferencia matutino-

vespertina de la PA correlaciona con la variabilidad intra-paciente de la PA domiciliaria, interpretándose en consecuencia a dicha diferencia matutino-vespertina como una medida de la variabilidad diurna de la PA<sup>23</sup>. Por otra parte, se ha reportado que, en pacientes hipertensos, la HVI es más avanzada en aquellos que presentan mayor variabilidad diurna de la PA<sup>24,25</sup>, lo que podría en parte explicar nuestros resultados. Otra posible explicación para la asociación entre el IM de la PA con HVI se relaciona con la posible presencia de apnea obstructiva del sueño –no evaluada en nuestro estudio– la cual se asocia con la HVI a punto de partida de la hipertensión nocturna generada por una activación simpática repetitiva<sup>26</sup>. La rigidez arterial también podría contribuir al fenómeno del IM de la PA amplificándolo a punto de partida de una alteración en la sensibilidad de los barorreceptores, estando a su vez dicha rigidez asociada con HVI<sup>27,28</sup>.

Nuestro hallazgo respecto de la asociación positiva entre edad e IM de la PA también es consistente con la literatura<sup>12,13,22</sup>. Se considera que el aumento en la variabilidad de la PA que resulta de una disminución en la sensibilidad de los barorreceptores observada en los ancianos<sup>29,30</sup> sería un mecanismo clave para una exagerada diferencia matutino-vespertina de la PA.

Se ha propuesto que, en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, una alteración en la autorregulación cerebral podría ser responsable del IM de la PA<sup>31</sup>, lo que da sustento a nuestro hallazgo del antecedente de enfermedad cerebrovascular como predictor independiente de dicho incremento.

Nuestros hallazgos deben interpretarse en el contexto de las limitaciones del estudio. En primer lugar, al tratarse de un estudio de corte transversal, no puede establecerse una relación causa-efecto entre las variables; segundo, la composición y los horarios de las comidas, el consumo de bebidas alcohólicas y el horario en que los pacientes se despertaban no fueron controlados en el estudio y pudieron haber influido en la diferencia matutino-vespertina de la PA detectada; y tercero, los pacientes incluidos eran todos hipertensos medicados que tomaron los antihipertensivos en sus horarios habituales previos al estudio, lo que pudo en algunos haber exagerado y en otros disminuido la diferencia de PA matutino-vespertina. Finalmente, cabe destacar que no existe consenso acerca de la definición del IM de la PA detectado por MDPA, y que los trabajos disponibles en la actualidad se han realizado con diferentes definiciones. En nuestro trabajo, utilizamos la definición de Ishikawa y col.<sup>13</sup> dado que en dicho estudio se incluyeron también hipertensos medicados.

Si bien desde un punto de vista teórico, la diferencia de PA matutino-vespertina puede verse incrementada tanto por un aumento de la PA matutina como por un descenso en la PA vespertina, en nuestro trabajo podemos hablar de un verdadero incremento matutino, ya que no hubo diferencias significativas en la PA vespertina entre ambos grupos (con y sin IM), sino que la diferencia estuvo dada a expensas de una mayor PA matutina en el grupo definido como con IM de la PA. Dado que dicho incremento implica un riesgo cardiovascular aumentado<sup>5</sup>, se impone la realización de estudios prospectivos, preferentemente basados en eventos, que tengan por objeto definir el umbral de diferencia de PA domiciliaria matutino-vespertina a partir del cual aumentaría el riesgo, así como establecer si existe beneficio de abordar al IM como un blanco terapéutico en sí mismo, independiente del promedio de PA total.

En conclusión, el IM de la PA sistólica detectado por MDPA muestra, en hipertensos medicados, una asociación independiente con la HVI, el antecedente de enfermedad cerebrovascular y la edad. Las implicaciones terapéuticas de esta observación deberían esclarecerse en estudios prospectivos a gran escala.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Muller JE, Ludmer P, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75:131-8.
2. Kario K, White WB. Early morning hypertension: what does it contribute to overall cardiovascular risk assessment? *J Am Soc Hypertens* 2008; 2:397-402.
3. Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10:505-10.
4. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Gualdiro P, Esposito K et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18:308-18.
5. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk: Evidence and Perspectives. *Hypertension* 2010; 56:765-773.
6. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52(1):10-29.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7):1281-1357.
8. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P et al.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension* 2010; 24(12):779-85.
9. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the difference between morning and evening home blood pressure: The Finn-Home study. *Blood Pressure* 2011; 20:27-36.
10. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Shimizu M, Ishikawa J et al. Association between the morning-evening difference in home blood pressure and cardiac damage in untreated hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2009; 27:712-20.
11. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Morning Hypertension Assessed by Home Monitoring Is a Strong Predictor of Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Untreated Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12:776-783.
12. Kawabe H, Saito I. Determinants of exaggerated difference in morning and evening home blood pressure in Japanese normotensives. *Hypertension Research* 2009; 32:1028-31.
13. Ishikawa J, Hoshida S, Shibasaki S, Matsui Y,

- Kabutoya T et al. Relationship between morning hypertension identified by home blood pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate: the Japan Morning Surge 1 (JMS-1) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(1):34-42.
14. Ikeda T, Gomi T, Shibuya Y, Matsuo K, Kosugi T et al. Morning rise in blood pressure is a predictor of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Hypertension Research* 2004; 27:939-46.
15. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Alfie J, Rada MA et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am J Hypertens* 2013 Jul; 26(7):872-78.
16. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
17. Artigao LM, Llavador JJ, Puras A, López Abril J, Rubio MM et al. Evaluation and validation of Omron Hem 705 CP and Hem 706/711 monitors for self-measurement of blood pressure. *Aten Primaria*. 2000; 25(2):96-102.
18. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the OMRON HEM-705 CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996; 1:55-61.
19. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Elizondo CM, Giunta DH et al. [Reproducibility and reliability of a 4-day HBPM protocol with and without first day measurements]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2011; 68(4):149-153. Spanish.
20. Linton MF, Fazio S, National Cholesterol Education Program (NCEP)- the third Adult Treatment Panel (ATP III). A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol* 2003; 92(1A):19i-26i.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-70.
22. Lee JH, Bae JW, Park JB, Park CG, Youn HJ et al. Morning hypertension in treated hypertensives: baseline characteristics and clinical implications. *Korean Circ J* 2011; 41:733-43.
23. Imai Y, Nishiyama A, Sekino M, Aihara A, Kikuya M et al. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening: the Ohasama study. *J Hypertens* 1999; 17:889-98.
24. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006; 24:2071-77.
25. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50:325-32.
26. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107:1538-44.
27. Schillaci G, Mannarino MR, Pucci G, Pirro M, Helou J et al. Age-specific relationship of aortic pulse wave velocity with left ventricular geometry and function in hypertension. *Hypertension* 2007; 49(2):317-21.
28. Milan A, Caserta MA, Del Colle S, Dematteis A, Morello F et al. Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(8):1655-64.
29. Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, Jordan J, Shannon JR et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation* 2001; 104: 2424-29.
30. Gobbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29: 424-31.
31. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: Relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur J Appl Physiol* 2010; 108(1):15-29.