

Hipertensión de bata blanca

White coat hypertension

Gabriel Alcalá Cerra¹

Resumen

La hipertensión de bata blanca (HBB) es una entidad frecuente, caracterizada por hipertensión (>140 / 90 mmHg) solamente durante la visita al médico, mientras que ambulatoriamente las cifras de tensión arterial se encuentran por debajo de 130 / 85 mmHg. Las personas con HBB desencadenan una reacción al estrés agudo en presencia del médico y, por tanto, activación del sistema nervioso simpático y liberación de moléculas de acción paracrina y endocrina.

Existen estudios que relacionan la HBB con la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares y con el compromiso de órganos blanco, sin embargo, no se ha definido la conducta adecuada ante su diagnóstico.

Palabras claves: Hipertensión, bata blanca, estrés agudo.

Abstract

White coat hypertension (HBB) is a frequent entity, characterized by hypertension only during physician visit (>140 / 90 mmHg), while ambulatory blood pressure is below 130 / 85 mmHg. People with HBB unchain an acute stress reaction and then sympathetic activation and liberation of endocrine and paracrine action molecules.

There are some studies that related HBB with the presence of others risk factors and with target organ damage, although there is not an adequate approach when is diagnosed.

Key words: Hypertension, white coat, acute stress.

Fecha de recepción: 3 de mayo de 2007
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2007

¹ Internado Rotatorio, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). alcalagabriel@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión de bata blanca (HBB) es actualmente un punto de controversia a nivel mundial. Los estudios que evalúan sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad han tenido resultados controversiales, derivados de las diferentes definiciones de HBB que han empleado las características de las poblaciones de estudio e incluso el diseño de los mismos, por lo que aún su reconocimiento como una enfermedad, y no solamente como un hallazgo clínico casual, es relativamente reciente (1-4).

La HBB es más frecuente en mujeres y se puede descubrir en todos los grupos etarios, desde la etapa preescolar. Sin embargo, se encuentra con mayor frecuencia en la población adulta joven, y especialmente durante la cuarta década de la vida (5-8). En la tabla 1 se muestra la distribución etárea tanto de la HBB como de la hipertensión arterial esencial (HTA-E) (8).

Tabla 1
Distribución etárea de la HBB y la HTA-E

DÉCADA DE LA VIDA	HBB	HTA-E
Primera	15 %	Rara
Segunda	33 %	Rara
Tercera	46 %	3 %
Cuarta	50 %	8 %
Quinta	48 %	21 %
Sexta	36 %	43 %
Séptima	19 %	65 %
Octava	8 %	75 %

Rami M, Seyhanli M. *Intern Med.* 2006; 45: 671- 674.

La HBB es una condición clínica caracterizada por la presencia de cifras aumentadas de tensión arterial (TA) cuando la persona acude a la consulta médica. Aunque la medición que realiza el médico en el consultorio evidencia TA elevada, cuando ésta se cuantifica

ambulatoriamente las cifras se encuentran dentro de los límites normales. El Comité Conjunto en la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de Estados Unidos considera como hipertensos a las personas con tensión arterial sistólica (TAS) por encima de 139 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) superior a 89 mmHg. Por tanto, al aceptar este punto de corte, las personas con HBB son aquellas en quienes se detecta TA \geq 140 o 90 mmHg, y además se puede demostrar ambulatoriamente que son normotensos (NT) (\leq 135/85 mmHg). Por esto, a medida que la prevalencia de HTA-E aumenta con la edad disminuye la de HBB, ya que la presencia de una descarta la otra (ver tabla 1) (7-10).

La elevación de la TA inmediatamente antes y/o durante la consulta médica o “Efecto de la Bata Blanca” (EBB) no es un fenómeno exclusivo de los NT; también se puede demostrar entre el 20 a 30% de las que padecen HTA-E, sin embargo, el monitoreo ambulatorio de este grupo revela que la TA excede permanentemente los rangos normales (10-13). Mancia y colaboradores mediante monitoreo intraarterial demostraron que durante los primeros 4 minutos en los que la persona se encuentra en presencia del médico la TAS aumenta en promedio 27 mmHg y la TAD 14 mmHg. Las cifras de TA permanecen elevadas hasta después de los primeros 10 minutos, luego decrecen paulatinamente; aunque la elevación puede persistir varios minutos luego de terminar la consulta y en las sucesivas visitas (14, 15).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las personas con HBB tienen respuestas psicológicas y biológicas exageradas al estrés agudo de la visita médica. Al acudir a la consulta médica o un hospital sienten mucha incomodidad, y por tanto desencadenan

todas las respuestas neuro-endocrinas al estrés agudo (16-18). La activación de los receptores cardiacos β_1 y β_2 por parte de la adrenalina y la noradrenalina aumentan la frecuencia cardiaca, lo cual explica que estas personas, además de hipertensas, se encuentren taquicárdicas durante el examen clínico (15).

La adrenalina y la noradrenalina, a través de los receptores α_1 , generan constricción de los vasos de la piel, vísceras, mucosas y músculo esquelético. Sin embargo, la vasculatura de las vísceras y el músculo esquelético posee receptores β_2 , cuya activación relaja las fibras del músculo liso y contrarresta el estímulo contráctil impuesto por los receptores α_1 . En contraparte, la piel y las mucosas carecen de receptores β_2 , y por lo tanto, la única acción que puede ejercer el sistema nervioso simpático (SNS) sobre ellas es la vasoconstricción (16, 18). Aunque los vasos de la piel y las mucosas alcancen su constricción máxima, estos sitios solamente aportan un 10% de la resistencia vascular periférica, por lo cual el aumento de la TA en la HBB no podría ser explicado únicamente por la activación del SNS (15).

El endotelio expresa receptores α_2 y β , y por tanto es sensible a la acción directa del SNS. Durante la reacción al estrés agudo, las catecolaminas circulantes estimulan los receptores β_2 , que a su vez aumentan la actividad de la sintetasa de óxido nítrico (NO), lo que conlleva vasodilatación. Sin embargo, las exposiciones estresantes frecuentes pueden abolir la sensibilidad endotelial a la estimulación de los receptores β_2 , y así perder la capacidad de sintetizar NO tras la activación simpática. Este efecto, se revierte cuando se administran β -bloqueadores (20-24).

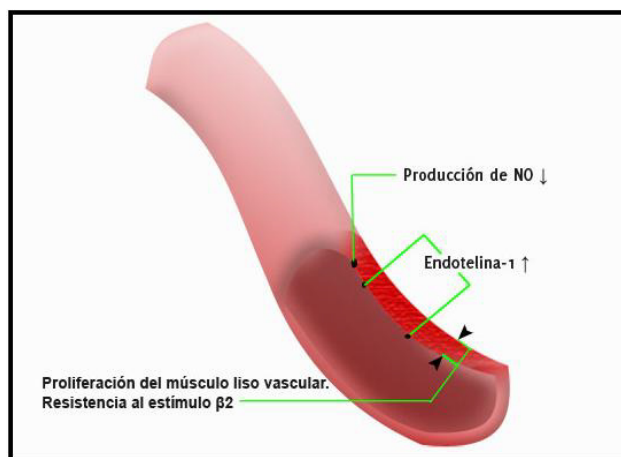
Por otra parte, Vaindirlis y colaboradores demostraron que los individuos con HBB liberan mayor cantidad de endotelina-1

(E-1) que los NT (25). La E-1 es un potente vasoconstrictor que se libera durante la injuria vascular y el estrés mental agudo. Esta molécula inhibe la protein kinasa C (PKC). Esta enzima se encarga de la señalización intracelular que promueve la síntesis y activación de la NOS endotelial y su inhibición puede reducir la relajación mediada por NO hasta en un 50 %. (26-31).

La E-1 induce una rápida fosforilación de la proteín kinasa activada por mitógenos (MAPK), cuya activación aumenta la velocidad de replicación del músculo liso e inhibe la degradación del colágeno, y disminuye la distensibilidad del vaso (32-34).

Otros mecanismos que se han asociado a la disfunción endotelial de la HBB son el incremento del estrés oxidativo, la proteína C reactiva, el fibrinógeno, factor de Von Willebrand y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (35-37).

A través de estos mecanismos la resistencia vascular periférica aumenta, en consecuencia, la TA.



Diseño original para este artículo: Angel Paternina.

Figura 1. Cambios vasculares asociados a la hipertensión de bata blanca

DIAGNÓSTICO

La HBB puede ser sospechada durante el examen clínico mediante el test de respiración profunda propuesto por Thalenberg. Esta prueba consiste en la medición de la TA antes y después de 6 respiraciones profundas durante 1 minuto (10 segundos por cada ciclo respiratorio). Si la TA se ubica por debajo de 140/90 mmHg, la prueba es considerada positiva. Este método tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 81% para diferenciar la HBB de la HEA (38).

Para el diagnóstico de HBB, la Sociedad Europea del Corazón y la Sociedad Europea de Hipertensión proponen la medición de la TA \geq 140 o 90 mmHg en al menos 3 ocasiones y descartar HTA-E (1).

Para diferenciar la HBB de la HTA-E han sido utilizados el monitoreo ambulatorio de la TA continuo por 24 horas (M-24h) y las mediciones de la TA en casa (MTC). Para ambos procedimientos deben utilizarse dispositivos validados internacionalmente, con el tamaño adecuado según el grosor del brazo. Los que son usados para M-24h deben medir la TA repetidamente con un intervalo inferior a 30 min. Simultáneamente, la persona debe llevar un diario en el que anota las actividades realizadas, con el fin de correlacionarlas con las cifras detectadas por el dispositivo. Las MTC pueden ser realizadas por la misma persona cuando dispone del aparato. Debe medirse la TA durante 7 días consecutivos, en la mañana y al atardecer, con un reposo previo de 5 minutos. Las mediciones del primer día deben ser excluidas del análisis estadístico porque la persona no se encuentra familiarizada con el procedimiento y puede registrar cifras poco representativas (1, 39). Posteriormente se calcula el promedio de

las cifras de TAS y TAD. Tanto el promedio de las MTC como durante el M-24h, la TAS debe ser $<$ 135 mmHg y la TAD $<$ 85 mmHg para descartar HTA-E (39).

Las MTC son utilizadas como prueba de tamizaje. Si el resultado es negativo, debe emplearse el M-24h como prueba diagnóstica final. La combinación de los dos métodos tiene una especificidad que oscila entre 81 y 93% y un valor predictivo negativo del 97%; sin embargo, su sensibilidad oscila entre el 43 y el 68%. Esto significa que entre un 32 y 57% de las personas con HBB (según la definición de TA elevada y TA ambulatoria normal) no son reconocidas con este enfoque. Un enfoque fehaciente y costo-efectivo para el diagnóstico de HBB aún no se encuentra disponible (39).

En los niños es imperativo diferenciar la HBB de la hipertensión arterial sostenida, ya que en aquellos con hipertensión ambulatoria deben explorarse causas secundarias. En todos los niños con TA por encima del percentil 95 y sin daño de órgano blanco (DOB) debe realizarse un M-24h, ya que no se dispone de estudios que soporten el uso de las MTC (7, 40).

EFFECTOS DE LA HBB SOBRE LOS ÓRGANOS BLANCOS DE LA HIPERTENSIÓN

La mayoría de los estudios que evalúan el DOB en la HBB son difíciles de interpretar debido a las disparidades en la definición de HBB, los tipos de estudio, las poblaciones y los métodos usados para la evaluación del DOB. A pesar de esto, en los estudios con diseños y poblaciones más homogéneas se ha encontrado asociación entre HBB y DOB (41).

La evaluación del pronóstico cardiovascular (CV) sugiere que la HBB es un estado intermedio entre la NT y la HTA-E. Durante un seguimiento de 8 años, Ugajin y colaboradores encontraron que el 46.9% las personas con HBB desarrollaron HTA-E, mientras que en el grupo NT sólo el 22,2% lo hicieron (OR = 2,86; $p < 0,001$) (42).

En las personas con HBB también se ha encontrado mayor prevalencia de otros factores de riesgo CV, como la hipertrofia ventricular izquierda, dislipidemia, resistencia a la insulina y altos índices de masa corporal y cintura-cadera, lo cual constituye, con la hipertensión, un escenario propicio para el desarrollo de enfermedad CV (23, 43-45). Con base en esta hipótesis se realizaron varios estudios con resultados contradictorios que recomendaron seguimientos más prolongados que definieran el verdadero impacto CV de la HBB (46). En 2003 fueron publicados los hallazgos de Gustavsen y cols., quienes encontraron mayor incidencia de eventos CV en el grupo con HBB que en el grupo NT (18,4 Vs 6.8%; $p < 0,05$) luego del seguimiento de 566 personas durante 10,2 años, lo cual demuestra que la HBB no es una entidad benigna, sino que sus efectos CV se manifiestan a largo plazo (47).

A través de la medición del grosor de la íntima y la media de las arterias carótidas comunes, método que se correlaciona con la aparición de enfermedad vascular cerebral (EVC), Muldoon y cols. propusieron que las personas con HBB tendrían cambios carotídeos que sugieren mayor riesgo de EVC que los NT (43, 48, 49). Posteriormente, Verdecchia y cols. analizaron 5955 personas de 4 cohortes distintas con diferentes períodos de seguimiento. Durante los 5,2 años de seguimiento, la incidencia de EVC en el grupo

con HBB fue similar a la del grupo NT. Sin embargo, los datos provenientes de las cohortes individuales con los seguimientos más prolongados demostraron que después del sexto año la incidencia de EVC aumenta progresivamente, hasta el punto de igualar a la del grupo con HTA-E en el noveno año, lo cual indica que los efectos deletéreos de la HBB son tardíos (50).

La prevalencia de retinopatía hipertensiva en personas con HBB es igual o más baja que en la HTA-E. Sin embargo, también es más alta en la HBB que en las personas NT (39).

Con respecto al compromiso renal de la HBB, los estudios que evalúan la función renal mediante la medición de creatinina y la detección de albuminuria no han encontrado diferencias con las personas NT (39).

TRATAMIENTO Y MANEJO

El consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión recomienda la implementación de cambios terapéuticos del estilo de vida en todas las personas con HB, así como un seguimiento estricto de las cifras de TA. Adicionalmente recomiendan el inicio de la terapia farmacológica siempre que se demuestre DOB de cualquier severidad en personas con alto riesgo de enfermedad coronaria (1).

El tratamiento farmacológico también debe ser iniciado en personas cuyo riesgo CV a 10 años sea mayor al 20% según la Escala de Framingham, como también en pacientes con historia de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática (51). No ha sido recomendado un

grupo específico de antihipertensivos en el manejo de la HBB. En este campo, Yamagishi realizó un estudio piloto en 58 pacientes hipertensos, entre los cuales se detectó el EBB en 17 de ellos. Luego de el tratamiento con 10 a 20 mg de celnidipino (calcio-antagonista dihidropiridínico de acción prolongada) por día durante un promedio de 3.9 años, el EBB se revirtió en 13 (76%) de los pacientes, lo cual sugiere que las propiedades vasodilatadoras y antagonistas del sistema nervioso simpático de este fármaco pueden controlar el EBB y quizás la HBB; sin embargo, es necesario mayor nivel de evidencia clínica en este aspecto (52).

CONCLUSIÓN

A pesar de la controversia preexistente acerca de la inocuidad de la HBB, conceptos emergentes señalan este proceso, más que como un simple hallazgo del examen físico, un factor de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica. Su reciente reconocimiento por los estamentos mundiales que guían el manejo de la hipertensión arterial le ha brindado la importancia clínica que recientemente ha merecido tras la publicación de diferentes estudios epidemiológicos. Aunque actualmente es reconocida como una entidad dañina, no ha sido establecido un tratamiento óptimo y fundamentado en evidencia clínica sólida, siendo éste un tópico de futura investigación.

Agradecimientos

A Ángel Paternina, por el diseño de la figura 1, "Cambios vasculares asociados a la hipertensión de bata blanca".

Intereses de conflicto. Ninguno.

REFERENCIAS

- (1) The Task Force for the Management of arterial Hypertension of European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J.* 2007. Advance Access published June 11, 2007, p. 1-75.
- (2) Moser M. White Coat Hypertension Treat or not to treat- a Clinical Dilemma. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 255-256.
- (3) Pickering TG. White Coat Hypertension: Time for Action. *Circulation.* 1998; 97: 1834-1836.
- (4) Glen SK et al. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet.* 1996; 348: 654-57.
- (5) Dolan E et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2004; 9: 307-309.
- (6) Jumabay M et al. White Coat Hypertension in Centenarian. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1040-1045.
- (7) Stergiou GS et al. White-coat hypertension and masked hypertension in children. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 297-300.
- (8) Rami M, Seyhanli M. What a High Prevalence of White Coat Hypertension in Society! *Intern Med.* 2006; 45: 671-674.
- (9) National High Blood Pressure Education Program. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003; 289: 2560 - 2572.
- (10) Angeli F, et al. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 301-305.
- (11) Martínez MA et al. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Area 5 Working Group. *Am J Hypertens.* 1999; 12:251-259.
- (12) Cavallini MC et al. Is White Coat Hypertension Associated With Arterial Disease or Left Ven-

- tricular Hypertrophy? *Hypertension*. 1995; 26:413-419.
- (130) Flores L et al. Prognostic significance of the white coat hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*. 2006. En impresión.
- (14) Mancía G et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987; 9: 209-215. (Abstract).
- (15) Grassi G et al. Muscle and Skin Sympathetic Nerve Traffic during the "White-Coat" Effect. *Circulation*. 1999; 100: 222-225.
- (16) Smith PA et al. Sympathetic Neural Mechanisms in White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 126-32.
- (17) Gustavsen PH et al. White coat hypertension and white coat fear. Psychological profile and quality of life -a 10-year follow-up study: P2.290. *J Hypertens*. 2004; 22: Suppl. 2, p. S233.
- (18) Tabeta I et al. The Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in White Coat Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3672-3675.
- (19) Noll G, et al. Increased Activation of Sympathetic Nervous System and endothelin by Mental Stress in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. *Circulation*. 1996; 93: 866-869.
- (20) Dishy V et al. The effect of common polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1030-5.
- (21) Schwartz AR et al. Toward a Causal Model of Cardiovascular Responses to Stress and the Development of Cardiovascular Disease. *Psychosomatic Medicine*. 2003; 65: 22-35.
- (22) Tzemos N et al. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Circulation*. 2001; 104: 511.
- (23) Pierdomenico SV et al. Target Organ Status and Serum Lipids in Patients With White Coat Hypertension. *Hypertens*. 1995; 26: 801.
- (24) Vaindirilis I et al. "White coat hypertension" in adolescents: Increased values of urinary cortisol and endothelin. *J Pediatr*. 2000; 136: 359-64.
- (25) Pierdomenico SV et al. Circulating Nitric Oxide Levels In Sustained And White Coat Hypertension. *AHJ*. 2001; 14: 129.
- (26) Spieker LE et al. Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors. *Circulation*. 2002; 105: 2817-2820.
- (27) Ramzy D et al. Elevated Endothelin-1 Levels Impair Nitric Oxide Homeostasis Through a PKC-Dependent Pathway. *Circulation*. 2006; 114: Suppl. I, p. I319-I326.
- (28) Cardillo C et al. Interactions between Nitric Oxide and Endothelin in the Regulation of Vascular Tone of Human Resistance Vessels in Vivo. *Hypertens*. 2000; 35: 1237-1241.
- (29) Mather KJ et al. Interactions between Endothelin and Nitric Oxide in the Regulation of Vascular Tone in Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 2060-2066.
- (30) Stepp DW et al. Nitric oxide limits coronary vasoconstriction by a shear stress-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281: 796-803.
- (31) Fyhrquist F et al. Raised plasma endothelin-I concentration following cold pressor test. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 169: 217-221.
- (32) Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascular Pharmacol*. 2005; 43: 19-29.
- (33) Ergul A et al. Elevated Endothelin-1 Levels Are Associated With Decreased Arterial Elasticity in Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens*. 2006; 8: 549-554.
- (34) Vlachopoulos CH et al. Acute Mental Stress Has a Prolonged Unfavorable Effect on Arterial Stiffness and Wave Reflections. *Psychosomatic Medicine*. 2006; 68: 231-237.
- (35) Karter Y et al. Oxidative Stress in White Coat Hypertension; Role of Paraoxanase: P3.127. *J Hypertens-Suppl*. 2004; 22: Suppl. 2, p. S329.
- (36) Hamer M et al. The Effects of Effort-Reward Imbalance on Inflammatory and Cardiovascular Responses to Mental Stress. *Psychosomatic Medicine*. 2006; 68: 408-413.

- (37) Sullivan JC et al. Superoxide-Dependent Hypertension in Male and Female Endothelin B Receptor-Deficient Rats. *Exp Biol Med.* 2006; 231: 818 - 823.
- (38) Thalenberg JM, Pova MS & Bombig M. Deep breathing test in differential diagnosis of white coat hypertension. *J Hypertens-Suppl.* 2004; 22: Suppl. 2, p. S25.
- (39) Celis H & Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. *Eur J Intern Med.* 2004; 15: 348-357.
- (40) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-576.
- (41) Barberis VI et al. Blood pressure variability correlates with target organ damage in white-coat hypertension. *AJH.* 2005; 18: 46.
- (42) Ugajin T et al. White-Coat Hypertension as a Risk Factor for the Development of Home Hypertension. The Ohasama Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1541-1546.
- (43) Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K & Manuck SB. White-coat hypertension and carotid artery atherosclerosis. A matching study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1507-12.
- (44) Tunçkale A et al. Relationship between Insulin Resistance and End-Organ Damage in White Coat Hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 1011-1016.
- (45) Bidlingmeyer I et al. Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens.* 1996; 14:327-332.
- (46) Khattar RS et al. Cardiovascular Outcome in White-Coat versus Sustained Mild Hypertension: A 10-Year Follow-Up Study. *Circulation.* 1998; 98: 1892-1897.
- (47) Gustavsen PH et al. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens.* 2003; 17: 811-817.
- (48) Kario K et al. White Coat Hypertension or White coat Hypertension Syndrome. Which is accompanied of target organ damage? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3497-3498.
- (49) Nakashima T et al. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res.* 2004; 27: 739-745.
- (50) Verdecchia P et al. Short- and Long-Term Incidence of Stroke in White-Coat Hypertension. *Hypertension.* 2005; 45: 203-208.
- (51) Manning G, Rushton L, Millar-Craig MW. Clinical implications of white coat hypertension: an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hum Hypertens.* 1999; 12: 817-22.
- (52) Yamagishi T. Beneficial Effect of Cilnidipine on Morning Hypertension and White-Coat Effect in Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res.* 2006; 29: 339-344.