

## **Desarrollo de una aplicación móvil para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial**

Luis Mena, Vanessa Félix, Eber Orozco y Rodolfo Ostos

L. Mena, V. Félix, E. Orozco y R. Ostos  
Universidad Politécnica de Sinaloa, Mazatlán, México  
lmena@upsin.edu.mx.

M. Ramos.,V.Aguilera.,(eds.). Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Handbook -©ECORFAN- Valle de Santiago, Guanajuato, 2013.

## Abstract

*ARVmobile* is a multiplatform mobile for obtaining and analyzing the circadian profile of blood pressure (BP) and heart rate (HR) with the aim of improving the diagnosis, monitoring and control of hypertension and detect potential abnormal values of BP, HR and BP variability to facilitate timely medical intervention. The mobile application integrates a biosensor to detect the signals ambulatory BP and HR, and a smartphone to record and process the data transmitted via Bluetooth. The application operates on *Android* and *Blackberry* platforms, offers a friendly graphical interface for elderly users and provides feedback to health professionals via email. *ARVmobile* proposes an innovative approach to personal health monitoring that can help prevent the occurrence of cardiovascular disease, considered the leading cause of death worldwide.

## 17 Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), tales como las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, las enfermedades crónicas respiratorias y la diabetes, son la principal causa de mortalidad en el mundo, representando el 63% de las muertes registradas (Alwan et al., 2010). Estimaciones de la World Health Organization (WHO) indican que la mortalidad por ECNT en todo el mundo se incrementará hasta 44 millones de muertes, entre 2010 y 2020 (WHO, 2010). La principal causa de muerte en 2008 fueron las ECV, registrándose 17 millones de muertes, aproximadamente el 30% de la mortalidad mundial (WHO, 2009). El factor de riesgo cardiovascular más importante es la hipertensión (WHO, 2009), la prevalencia de hipertensión en la población adulta mundial se estimó en 26% en 2000, y se prevé que aumente a un 60% en 2025, para un total de 1.5 billones de hipertensos (Kearney et al., 2005).

Para mejorar la prevención y control de las ECV la investigación clínica ha seguido avanzando en la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular emergentes. En este sentido, estudios recientes reportaron una asociación significativa entre la variabilidad de la presión arterial (VPA) medida con el *Average Real Variability* (ARV) y la ocurrencia de eventos cardiovasculares (Mena et al., 2005; Pierdomenico et al., 2009; Hansen et al., 2010; Veerabhadrapa et al., 2010). El ARV es un novedoso índice de variabilidad propuesto por Mena et al. (2005) que ha demostrado ser un método más preciso para estimar la VPA que la desviación estándar (DE) (Parati & Rizzoni, 2005; Eguchi et al., 2010). La VPA es un fenómeno multifacético, influenciado por la interacción entre los estímulos externos emocionales, como el estrés y la ansiedad, y mecanismos cardiovasculares internos que pueden variar de latido a latido.

La complejidad de la VPA dificulta su análisis, por lo tanto, su contribución como predictor de riesgo cardiovascular independiente no está completamente definida aún (Hansen, Li & Staessen, 2009). Sin embargo, el seguimiento de la VPA puede proporcionar un medio para controlar la hipertensión, y en consecuencia, para prevenir las ECV.

Otro avance clínico importante ha sido el monitoreo ambulatorio de la PA a través de dispositivos portátiles y automáticos, los cuales pueden registrar la PA durante 24 horas o más, mientras que los sujetos realizan sus actividades diarias normales (Pickering, Shimbo & Hass, 2006). Esta técnica proporciona una mejor estimación del riesgo cardiovascular que los métodos clínicos tradicionales, ya que: i) elimina las discrepancias entre diferentes observadores, ii) evita el efecto de “bata blanca” (Pickering et al., 1998) y de “hipertensión enmascarada” (Pickering et al., 2002), que consisten respectivamente en el aumento y disminución transitoria de la PA que se produce en algunos sujetos cuando se encuentran en entornos clínicos, iii) incluye la variabilidad inherente de la PA sistólica y diastólica (Frattola et al., 1993), y iv) proporciona información sobre los cambios circadianos de la PA. Sin embargo, el amplio uso de esta técnica, aunque justificado, actualmente está limitado por su disponibilidad y costo (OHTAC, 2012). Por otro lado, en la actualidad no existe ningún dispositivo de monitoreo ambulatorio de la PA que estime la VPA a través del índice ARV.

En este trabajo se presenta el desarrollo de una aplicación móvil de monitoreo personal de la salud, con el objetivo de detectar valores anormales de la PA, la FC y la VPA, mejorar el seguimiento y control de la hipertensión, y contribuir con el diagnóstico y pronóstico de las ECV. Este documento contiene una descripción detallada de la aplicación, incluyendo las consideraciones para su diseño, el análisis de las fortalezas y limitaciones de nuestro enfoque, y las propuestas para realizar mejoras futuras.

## 17.1 Método

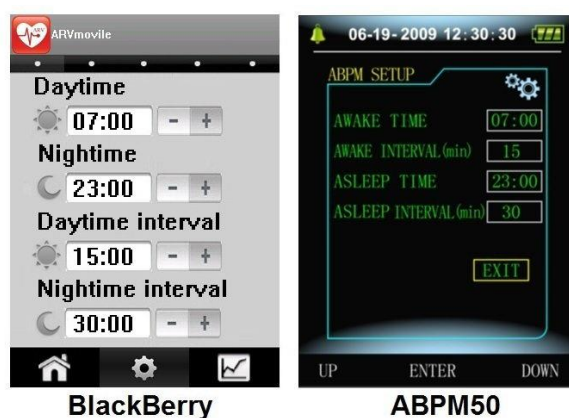
Hardware y Software: La aplicación fue desarrollada para operar en las plataformas *Android* y *BlackBerry* utilizando un *Samsung Galaxy SII* y un *BlackBerry 9900 Bold* respectivamente. Como biosensor para medir la PA y la FC se utilizó el dispositivo ABPM50, que permite estimar ambulatoriamente la PA en milímetros de mercurio (mmhg) y la FC en latidos por minuto a través del método oscilométrico (CAS medical Systems, 2007) y en intervalos programables de 15, 30, 60, 120 o 240 minutos.

Para el desarrollo del software se utilizó *Android 2.2 Froyo* y *BlackBerry Java Application Development* a través del *Eclipse Integrated Development Environment 3.7 for Java developers* y la *Java Class Thread*, esta última permite que una aplicación active simultáneamente múltiples “hilos” de ejecución, de tal forma que el teléfono puede continuar realizando sus operaciones normales mientras recibe en tiempo real las mediciones de PA y FC enviadas desde el sensor.

**Comunicación:** La comunicación entre el biosensor y el teléfono inteligente se realiza de manera inalámbrica a través del uso de la tecnología *Bluetooth* (Bhagwat, 1995). Al inicio de la comunicación ambos dispositivos permanecen en modo de “descubrimiento”, una vez que los dispositivos se identifican entre sí, el sensor comienza el proceso de “emparejamiento” enviando una clave cifrada al teléfono, luego el ABPM50 solicita esta clave al teléfono y verifica que sea la misma que envió, cuando el “emparejamiento” se valida se activa un canal de comunicación entre ambos dispositivos. Para ahorrar energía, el teléfono recuerda el “emparejamiento” y cambia automáticamente a modo “oculto” después de recibir las lecturas del sensor, y nuevamente a modo de “descubrimiento” antes de que el ABPM50 envíe nuevas lecturas.

**Parámetros Iniciales:** Antes de comenzar a utilizar la aplicación es necesario definir los periodos de actividad y reposo de cada usuario, y los intervalos de tiempo entre dos lecturas consecutivas durante cada período. De acuerdo con directrices clínicas actuales (Mancia et al., 2007), las lecturas deben ser tomadas a intervalos de 30 minutos o menos, y el intervalo durante el periodo de actividad debe ser menor o igual al intervalo del periodo de reposo. Los valores de inicio y fin de cada periodo deben ser especificados tanto en el biosensor, como en el teléfono (Figura 17), de manera que este último pueda activar (para recibir lecturas) y desactivar (para ahorrar de energía) el *Bluetooth*.

**Figura 17** Parámetros iniciales del monitoreo durante los periodos de actividad y reposo de cada usuario



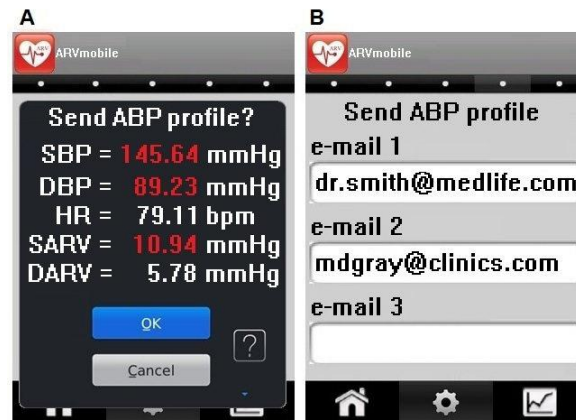
**Estimaciones:** Para estimar los niveles medio de la PA y la FC durante cada periodo de seguimiento, la aplicación calcula los promedios ponderados de las variables de estudio utilizando como “pesos” los intervalos de tiempo entre mediciones consecutivas. Esto permite obtener estimaciones más precisas que las que se obtienen a través de los promedios normales, donde se asume que todas las mediciones contribuyen por igual (Hesterberg, 1995). Para la estimación de ARV se utilizó la siguiente fórmula:

$$ARV = \frac{1}{\sum_{k=1}^n w_k} \sum_{k=1}^n w_k (PA_{k+1} - PA_k)$$

(17)

Donde  $n$  es el número de lecturas válidas de PA,  $k$  varía de 1 a  $n$ , y  $w_k$  es el intervalo de tiempo entre  $BP_k$  y  $BP_{k+1}$ .

**Figure 17.1** Interfaz gráfica de usuario para (A) mostrar y (B) enviar los resultados del monitoreo



Interfaz del usuario: La aplicación implementa una interfaz gráfica de usuario bilingüe (inglés/español) que permite acceder inmediatamente a la información una vez que concluye el monitoreo, y alerta al usuario sobre la detección de valores anormales (destacados en rojo) registrados durante el mismo (Figura 17.1). Además, la aplicación proporciona al usuario la opción de enviar los resultados del monitoreo vía correo electrónico, permitiendo registrar hasta un máximo de tres direcciones (Figura 17.1). Puede configurarse para que envíe automáticamente los resultados al finalizar cada monitoreo, o sólo cuando se detectan valores anormales. También se puede generar y enviar un reporte en formato PDF que incluye los niveles de PA, FC y VPA durante cada periodo de seguimiento, la carga de la PA (porcentaje de lecturas por encima de los valores normales), la presión de pulso (diferencia entre la PA sistólica y diastólica) y la identificación de los valores fuera de los rangos normales (Figura 17.2). Al igual que una gráfica del perfil circadiano del usuario en formato PDF o JPGE (Figura 17.3).

**Figura 17.2** Reporte detallado del monitoreo ambulatorio obtenido a través de *ARVmobile*

Ambulatory Blood Pressure Monitoring	Date: 09/24/2012		Duration: 23:42 min			Readings: 73 (91.25%)				
	Daytime interval: 15 min		Nighttime interval: 30 min			End: 06:42				
	Normal Level		Daytime			Nighttime				
	24-hour		Daytime			Nighttime				
	SBP: 130-90 mmHg		SBP: 135-95 mmHg			SBP: 120-85 mmHg				
	DBP: 80-60 mmHg		DBP: 85-65 mmHg			DBP: 70-55 mmHg				
	SARV: 9.5-6.5 mmHg		SARV: 10-7 mmHg			SARV: 9-6 mmHg				
	DARVD: 7.5-4.5 mmHg		DARVD: 7-4 mmHg			DARVD: 7-4 mmHg				
	HR: 90-60 bpm		HR: 100-70 bpm			HR: 80-50 bpm				
	Unit	24 hours			Daytime			Nighttime		
		SBP	DBP	HR	SBP	DBP	HR	SBP	DBP	HR
Readings		73	73	73	59	59	59	14	14	14
Weighted Average	mmHg/bpm	130.27	*84.95	87.64	*136.91	*89.00	96.83	*121.12	*79.36	74.97
ARV	mmHg	*12.37	*8.79	---	12.12	7.91	---	*12.71	*10.02	---
Pulse Pressure	mmHg	46.37	---	---	47.59	---	---	41.21	---	---
Blood Pressure Load	%	56.16	79.45	---	54.24	74.58	---	35.71	78.57	---
Maximum Value	mmHg/bpm	162	110	139	162	110	139	132	88	87
Minimum Value	mmHg/bpm	96	56	37	114	67	37	96	56	64
<p>* Ambulatory blood pressure value at least 1 unit outside of normal level.            --- Indicates not applicable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) level were computed with weighted average, using as weighting factor the time interval between consecutive valid readings.</li> <li>Average real variability (ARV) was computed with weighted average of the absolute differences of consecutive valid readings.</li> <li>Pulse pressure is the standard average of the differences between systolic and diastolic pressures recorded at the same time.</li> <li>Blood pressure load is the percentage of blood pressure readings above than normal level.</li> </ul>										

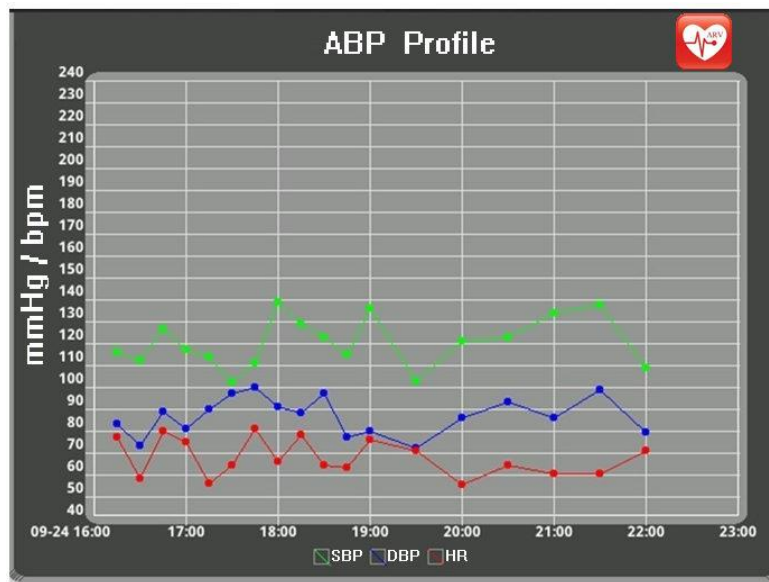
## 17.2 Resultados

*ARVmobile* fue probada en 21 voluntarios mayores de 51 años (media: 58,9 años  $\pm$  6,1 años; 61,9% mujeres), sin antecedentes de ECV e hipertensión, con conocimientos básicos de informática, y asertivos con respecto al uso de las nuevas tecnologías. El consentimiento informado fue presentado por escrito y firmado por todos los participantes. Cada voluntario recibió en su momento un dispositivo ABPM50 y un teléfono inteligente (*Android* o *Blackberry*), así como también, instrucciones de cómo utilizar la aplicación y el biosensor, sin interrumpir sus actividades normales cotidianas. El ABPM50 fue programado para obtener lecturas a intervalos de 15 minutos durante el periodo de actividad (06:00-22:59), y en intervalos de 30 minutos durante el período de reposo (23:00-05:59). El promedio total de lecturas registradas fue de 70, con un aceptable porcentaje de lecturas válidas (>75%).

Para verificar la fiabilidad de la comunicación inalámbrica y el procesamiento de los datos, todas las lecturas transmitidas y registradas en la aplicación, fueron comparadas con las que capturó originalmente el biosensor; sin encontrarse discrepancias entre los registros de *ARVmobile* y el ABPM50. Posteriormente una encuesta indicó que los participantes consideraron que la aplicación fue fácil de usar, y que el tiempo dedicado en aprender cómo utilizarla fue razonable.

Los resultados preliminares sugieren que la aplicación *ARVmobile* puede ser utilizada para obtener el perfil circadiano de la PA, la FC y la VPA en adultos mayores, sin que esto interrumpa sus actividades normales cotidianas. Discusión: *ARVmobile* es el resultado del esfuerzo interdisciplinario en investigación clínica (Mena et al., 2005; Mena et al., 2011), análisis de reconocimiento de patrones (Mena et al., 2009a; Mena et al. 2009b; Mena et al., 2012) y desarrollo de aplicaciones móviles (Mena et al., 2013), para implementar una innovadora aplicación de monitoreo personal de salud que contribuya con la prevención de las ECV, a través de la detección de tradicionales y potenciales de factores de riesgo cardiovascular, mediante el uso de las tecnologías móviles, técnicas de reconocimiento de patrones y la implementación de estrategias de diseño para mejorar la adopción y facilidad de uso de las nuevas tecnologías por parte de los adultos mayores.

**Figura 17.3** Grafica del perfil circadiano de la PA y la FC obtenida a través de *ARVmobile*



La estimación de la VPA utilizando ARV es la innovación tecnológica más importante de nuestra aplicación. Aunque recientes estudios han demostrado que ARV puede ser un índice de variabilidad más adecuado que la DE, para representar la VPA como un significativo e independiente predictor de riesgo cardiovascular en presencia de otros variables de estudio (Mena et al., 2005; Pierdomenico et al., 2009; Hansen et al., 2010; Veerabhadrapa et al., 2010), su implementación se ha limitado a la investigación, y no a propósitos clínicos.

Sin embargo, medir la VPA a través de ARV en la práctica clínica, podría ayudar a mejorar el diagnóstico y pronóstico de la hipertensión, proporcionando mayor información sobre el daño progresivo en órganos diana asociado con la VPA anormalmente alta.

Por otro lado, la apropiada estimación de VPA podría ser útil en la evaluación de la eficacia de fármacos antihipertensivos (Zhang et al., 2011) y el desarrollo de nuevas drogas terapéuticas para tratar la hipertensión (Ding-Feng & Chao-Yu, 2005). El uso de promedios ponderados para construir el perfil circadiano de los usuarios (PA, FC y VPA) es otra innovación importante que ofrece *ARVmobile*. Este tipo de estimación toma en cuenta el orden secuencial en el que se registran las mediciones, y por lo tanto, puede representar con mayor precisión el efecto de la tensión intermitente que ejerce la PA sobre el sistema cardiovascular, la carga de la PA y el patrón de no-depresor (no descenso de la PA durante el periodo de reposo con respecto al de actividad), considerado otro potencial factor de riesgo cardiovascular (Ohkubo et al., 2002). Otro aspecto importante a considerar, es que la usabilidad de una aplicación requiere adquirir ciertas destrezas que faciliten su adopción, por lo tanto, un diseño sencillo hace que una aplicación sea más útil (Holzinger, Searle & Nischelwitzer, 2007). Esto es especialmente cierto cuando se trata de usuarios con una edad avanzada, ya que el rendimiento cognitivo generalmente comienza a mermar a partir de cierta edad. En este sentido, *ARVmobile* sólo contiene tres menús interactivos (inicio, configuración y tendencias), y únicamente el menú de configuración contiene submenús, cuyos ajustes normalmente se realizan sólo una vez. Los mecanismos de seguridad, tales como la identificación del usuario para acceder a la aplicación, fueron omitidos, por considerar que pueden ser activados a través de los ajustes internos que provee cada teléfono. Para asegurar la privacidad del usuario los reportes generados carecen de identificación personal, mientras que las consideraciones de diseño bilingüe es otra característica que puede facilitar su uso. Por otro lado, aunque las personas mayores podrían mejorar su calidad de vida mediante el uso aplicaciones de monitoreo personal de salud, los usuarios de la tercera edad son considerados reacios a adoptar las nuevas tecnologías. Por lo tanto, *ARVmobile* también incluye características de diseño orientadas a favorecer el uso de adultos mayores con visión y/o destrezas manuales disminuidas. Tales como una interfaz gráfica de usuario simplificada en formato de pantalla brillante, con representación de texto a gran escala, y simples botones de entrada a través de tecnología de pantalla táctil, la cual ha demostrado eficacia en el desarrollo de aplicaciones para adultos mayores (Holzinger, 2002). La principal limitación en el uso y adopción de *ARVmobile*, es la necesidad de contar un biosensor que ofrezca mayor independencia, portabilidad, confiabilidad, miniaturización, bajo consumo de energía, y transferencia inalámbrica de datos segura. Ya que para brindar asistencia sanitaria móvil verdaderamente personalizada, es necesario utilizar biosensores desarrollados dentro del contexto de la computación ubicua, que puedan integrarse en el entorno del usuario sin que se perciban como objetos diferenciados que restrinjan sus actividades normales o modifiquen su conducta (Aziz et al., 2010).



No obstante, el costo para acceder actualmente a este tipo de tecnología puede representar una nueva limitación.

### 17.3 Conclusiones

El control de la hipertensión a través de la medición convencional de la PA, puede tener un costo hasta cuatro veces mayor que el basado en el monitoreo ambulatorio de la PA, principalmente debido al tratamiento inadecuado de la hipertensión de bata blanca (Burr et al., 2008). Además, se prevé que esta diferencia continúe incrementando, debido a la prescripción de nuevos tratamientos antihipertensivos cada vez más costosos (Head et al., 2012). Esto aunado al constante aumento de los gastos médicos por concepto de atención médica primaria (Zuckerman & Goin, 2012), hace que una aplicación de monitoreo personal de la salud como *ARVmobile*, represente una alternativa de interesante para el diagnóstico y control adecuado de la hipertensión, así como también, para la estimación de umbrales de riesgo de una anormal VPA.

### 17.4 Agradecimientos

Este estudio fue financiado por la Secretaría de Educación Pública, México DF, México a través los apoyos al Fomento para la Generación y Aplicación Innovadora del Conocimiento (PROMEP/103-5/11/6951) y al Fortalecimiento de Cuerpos Académicos en Formación (PROMEP/103-5/11/4145).

### 17.5 Referencias

- Alwan, A., MacLean, D.R., Riley, L.M., d'Espaignet, E.T., Mathers, C.D., Stevens G.A. & Bettcher, D. (2010). Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet*, 376, 1861-1868.
- Aziz, O., Lo, B., Pansiot, J., Atallah, L., Yang, G.Z. & Darzi, A. (2008). From computers to ubiquitous computing by 2010: health care. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, 366(1881), 3805-3811.
- Bhagwat, P. (1995). Bluetooth: technology for short-range wireless apps. *IEEE Internet Computing*, 5(3), 96-103.
- Burr, M.L., Dolan, E., O'Brien, E.W., O'Brien, E.T. & McCormack, P. (2008). The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study. *Age and Ageing*, 37(2), 201-206.
- Ding-Feng, S. & Chao-Yu, M. (2005). Reduction of blood pressure variability: a new strategy for the treatment of hypertension. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(8), 388-390.

Eguchi, K., Hoshide, S., Hoshide, Y., Ishikawa, S., Shimada, K., & Kario, K. (2010). Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients, *Journal of Hypertension*, 28, 918-924.

Frattola, A., Parati, G., Cuspidi, C., Albini, F. & Mancia, G. (1993). Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Journal of Hypertension*, 11(10), 1133-1137.

Global Health Risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. (2009) World Health Organization.

Global status report on noncommunicable diseases 2010 - Description of the global burden of

NCDs, their risk factors and determinants. (2010). World Health Organization.

Hansen, T.W., Li, Y. & Staessen, J.A. (2009). Blood pressure variability remains an elusive predictor of cardiovascular outcome, Editorial commentaries. *American Journal of Hypertension*, 22(1), 3-4.

Hansen, T.W., Thijs, L., Li, Y., Boggia, J., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Richart, T., Ohkubo, T., Jeppesen, J., Torp-Pedersen, C., Dolan, E., Kuznetsova, T., Stolarz-Skrzypek, K., Tikhonoff, V., Malyutina, S., Casiglia, E., Nikitin, Y., Lind, L., Sandoya, E., Kawecka-Jaszcz, K., Imai, Y., Wang, J., Ibsen, H., O'Brien E., & Staessen, J.A. for the IDACO investigators. (2010). Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24-hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*, 55(4), 1049-1057.

Head, G.A., McGrath, B.P., Mihailidou, A.S., Nelson, M.R., Schlaich, M.P., Stowassere, M., Mangoni, A.A., Cowley, D., Browng, M.A., Rutah, L. & Wilson, A. (2012). Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *Journal of Hypertension*, 30(2), 253–266.

Hesterberg, T. (1995). Weighted average importance sampling and defensive mixture distributions.

*Technometrics*, 37(2), 285-294.

Holzinger, A., Searle, G. & Nischelwitzer, A. (2007). On some aspects of improving mobile applications for the elderly, in *Proceedings of the 4th international conference on Universal access in human computer interaction: coping with diversity*, 923-932.

Holzinger. (2002). User-centered interface design for disabled and elderly people: first experiences with designing a patient communication system (PACOSY). *Lecture Notes in Computer Science*, 2398, 34–41.

- Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton P.K. & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365(9455), 217-223.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Struijker-Boudier, H.A. & Zanchetti, A. (2007). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 28(12), 1462–1536.
- Mena, L., Pintos, S., Queipo, N., Aizpurua, J., Maestre, G. & Sulbaran, T. (2005). A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability, *Journal of Hypertension*, 23(3), 505-511.
- Mena, L., Gonzalez, J.A. & Maestre, G. (2009a). Extracting new patterns for cardiovascular disease prognosis. *Expert Systems*, 26(5), 364-377.
- Mena, L. & Gonzalez, J.A. (2009b). Symbolic one-class learning from imbalanced datasets: application in medical diagnosis. *International Journal on Artificial Intelligence Tools*, 18(2), 273-309.
- Mena, L. Melgarejo, J.D., Chavez, D., Pineda, S., Calmon, G., Silva, E.R. & Maestre, G.E. (2011). Relevance of blood pressure variability among the elderly: findings from the Maracaibo aging study. *Journal of Hypertension Supplement*, 29, e312.
- Mena, L.J., Orozco, E.E., Felix, V.G., Ostos, R., Melgarejo, J. & Maestre, G.E. (2012). Machine learning approach to extract diagnostic and prognostic thresholds: application in prognosis of cardiovascular mortality. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, 1-6.
- Mena, L.J., Felix, V.G., Ostos, R., Gonzalez, J.A., Cervantes, A., Ochoa, A., Ruiz, C., Ramos, R., & Maestre, G.E. (2013). Mobile personal health system for ambulatory blood pressure monitoring.
- Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 1-13.
- Ohkubo, T., Hozawa, A., Yamaguchi, J., Kikuya, M., Ohmori, K., Michimata, M., Matsubara, M., Hashimoto, J., Hoshi, H., Araki, T., Tsuji, I., Satoh, H., Hisamichi, S. & Imai, Y. (2002). Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*, 20(11), 2183-2189.

OHTAC Recommendation: twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertension. (2012). Ontario Health Technology Advisory Committee May.

Parati, G. & Rizzoni, D. (2005). Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices, *Journal of Human Hypertension*, 23, 483-486.

Performance of the CAS oscillometric algorithm when compared against various commercially available NIBP simulators. (2007), CAS Medical Systems.

Pickering, T.G., James, G.D., Boddie, C., Harshfield, H.A., Blanks, S. & Laragh, J.H. (1988). How common is white-coat hypertension?. *The Journal of the American Medical Association*, 259, 225-228.

Pickering, T., Davidson, K., Gerin, W. & Schwarts, J.E. (2002). Masked hypertension, *Hypertension*, 40, 795-796.

Pickering, T.G., Shimbo, D. & Hass, D. (2006). Ambulatory blood pressure monitoring. *The New*

*England Journal of Medicine*, 354, 2368–2374.

Pierdomenico, S.D., Di Nicola, M., Esposito, A.L., Di Mascio, R., Ballone, E., Lapenna, D. & Cuccurullo, F. (2009). Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 22(8), 842-847.

Veerabhadrapa, P., Diaz, K.M., Fearheller, D.L., Sturgeon, K.M., Williamson, S., Crabbe, D.L., Kashem, A., Ahrensfield, D. & Brown, M.D. (2010). Enhanced blood pressure variability in a high cardiovascular risk group of African Americans: FIT4Life Study. *Journal of the American Society of Hypertension*, 4(4), 187–195.

Zhang, Y., Agnoletti, D., Safar, M.E. & Blacher, J. (2011). Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*, 58(2), 155-160.

Zuckerman, S. & D. Goin, D. (2012). How Much Will Medicaid Physician Fees for Primary Care Rise in 2013? Evidence from a 2012 Survey of Medicaid Physician Fees. Kaiser Commission on Medicaid and the Uninsured.