

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

Monitores Ambulatorio de la Presión Arterial en 24 horas y retrodispersión integrada en hipertensos en el CIMEQ.

Dra. Aylen Pérez Barreda*, **Dr. Angel Abreu Cruz****, **Dr. Miguel José Puig Fernández*****, **Dra. Angela Castro Arca***, **Dra. Madelaine Sarría Castro******, **Dr. Luis Augusto Céspedes Lantigua*******.

- * Especialista de primer grado en Cardiología,
- ** Especialista de segundo grado en Cardiología,
- *** Especialista de primer grado en medicina interna,
- **** Especialista de primer grado en bioestadística,
- ***** Especialista de primer grado en MGI.

RESUMEN

El patrón no dipper en pacientes hipertensos se ha asociado con mayor daño de órgano diana y complicaciones cardiovasculares. Nuestro objetivo fue determinar si la reducción en la caída de la presión arterial nocturna, establecida según el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en 24 horas, en hipertensos tratados, se relaciona con mayores alteraciones cardíacas. Se efectuó un estudio observacional, descriptivo, transversal con 79 hipertensos esenciales de las consultas de cardiología del CIMEQ, de abril de 2004 a abril de 2005. Cada paciente fue sometido a: MAPA, ecocardiograma convencional y retrodispersión integrada. Atendiendo al comportamiento nocturno de la presión arterial hubo 35 pacientes dipper y 44 no dipper, con 44 controlados y 35 no controlados. Las intensidades de la retrodispersión en general fueron altas, con variaciones cíclicas normales. Los tiempos de retardo en los no dipper sin control estuvieron disminuidos. No existió relación entre el comportamiento nocturno de la presión arterial, el control de la hipertensión y el daño cardíaco definido por las intensidades de la retrodispersión y las variaciones cíclicas. Las diferencias en los tiempos de retardo de la retrodispersión entre los pacientes dipper y no dipper no controlados pudieron ser manifestación de diferencias estructurales entre ellos. **Palabras clave:** hipertensión, monitoreo ambulatorio de la presión arterial, retrodispersión integrada.

ABSTRACT

Non-dipper hypertensive patients are associated with more target organs damage and cardiovascular complications. Aim of our study was to evaluate if the extent of nocturnal blood pressure (BP) fall, established on the basis of a single 24-hour BP monitoring, is related to cardiac anatomic disorders in essential hypertension. We enrolled 79 treated essential hypertensives (24-hour BP > 140 and/or 90 mmHg) of the cardiology cabinets at the CIMEQ hospital, from April 2004 to April 2005. For each patient we recorded: 24-hour BP monitoring, 2-dimensional Doppler echocardiography and ultrasonic myocardial integrated backscatter (IBS). A dipper BP profile was found in 35 patients, whereas 44 were non-dipper, 44 were under control with the treatment and 35 were without hypertension control. IBS were in general elevated, with normal cyclic variation index (CVIs). Uncontrolled non-dippers had low retard time of IBS. In treated hypertensives, the extent of nocturnal BP decrease, the disease control and cardiac damage are not related if we consider IBS and CVIs. In uncontrolled patients, the differences between dipper and non-dipper in retard time of IBS could be a performance of structural disarray between them. **Key Words:** hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, integrated backscatter.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más prevalentes en Cuba y el mundo.^(1;2) El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (PA) en 24 horas (MAPA), es un procedimiento con beneficios superiores a la medición de consulta. Varias investigaciones han demostrado que las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en pacientes en los que no se produce caída nocturna de la PA, determinado por el hecho de que ellos se exponen a niveles tensionales altos durante las 24 horas del día y por tanto el daño orgánico es mayor.^(3;4)

Es importante caracterizar al paciente cuando la hipertrofia del ventrículo izquierdo no se ha desarrollado y evitar el riesgo asociado con tratamiento oportuno. Lo anterior se ha logrado mediante la caracterización tisular por ultrasonidos. Entre sus formas más usadas está la retrodispersión integrada (IBS) que detecta precozmente cambios asociados a la fibrosis miocárdica, presentes en la HTA.^(5;6;7) Con el estudio nos propusimos caracterizar un grupo de hipertensos atendidos en el CIMEQ, entre abril de 2004 y abril de 2005, mediante el MAPA y la retrodispersión integrada, en busca de cambios específicos en la estructura cardíaca de acuerdo a las variaciones circadianas de la PA y al control de la HTA, en momentos en que la alteración del corazón, resulta incipiente y reversible mediante tratamiento y control adecuado de la enfermedad.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en 79 hipertensos de la consulta de Cardiología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), Ciudad de La Habana, durante el período de abril de 2004 a abril de 2005. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: tiempo de diagnóstico clínico de HTA esencial mínimo de un año, edad entre los 18 y 55 años de edad, con tratamiento médico para la HTA y conformidad del paciente para participar en el estudio. Se excluyeron los casos con HTA maligna, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía o valvulopatía, diabetes mellitus. (glicemia en ayunas mayor de 7.1 mmol/L), HVI (Septum y pared posterior del VI > 12 mm), disfunción diastólica grado II, III y IV, obesidad, car-

diopatía isquémica, enfermedad renal, enfermedad del tejido conectivo.

El MAPA se realizó con un equipo SpaceLabs, modelo 90207. Las tomas tensionales se realizaron cada 15 min durante el período diurno, de 7:00 am a 09:59 pm y cada 30 min en el nocturno, de 10:00 pm a 06:59 am. Los hipertensos fueron clasificados como dipper (los promedios de la PA sistólica y/o diastólica nocturna disminuyeron en un 10 % o más con respecto a los diurnos) y no dipper (no cumplió el criterio anterior). El control del tratamiento se evaluó por el MAPA y se consideró controlado aquel paciente en el que las tomas tensionales sistólicas y diastólicas por debajo de los límites considerados para cada período representaron más del 70 % de las tomas válidas; con PA medias menores de: 135/85 mm Hg (24 horas), 140/90 mm Hg (diurnas), 125/75 mm Hg (nocturnas).⁸

El ecocardiograma se realizó con el ecocardiógrafo Sonos 5500 (Phillips). Los parámetros de la retrodispersión se determinaron con el programa de Densitometría Acústica.⁽⁹⁾ Se estudiaron los segmentos septal, posterior, inferior y lateral del VI, a nivel de los músculos papilares en eje corto paraesternal. Las variables fueron la intensidad del IBS, valor normal < 41.5 dB; la variación cíclica del IBS (CVIBS), valor normal < 5 dB y el tiempo de retardo del IBS (TR), normal entre 0.8 y 1.0. Las determinaciones fueron realizadas por un experto y se realizaron evaluaciones repetidas con una variabilidad intraobservador de 2,1 + 1.1 dB para las intensidades, 0.3 + 0.2 dB para la variación cíclica y 0.03 + 0.02 para los tiempos de retardo. Se creó una base de datos en SPSS versión 10.0, con medidas de resumen para datos cualitativos (razones, porcentajes) y para datos cuantitativos (media aritmética, desviación estándar).

RESULTADOS

En el estudio quedaron incluidos 79 pacientes, 32 mujeres y 47 hombres, con edad promedio de 43.3 + 8.1 años. La edad mínima fue 18 y la máxima 55 años.

Hubo 44 pacientes con control de la PA, 24 dipper y 20 no dipper y 35 sin control de la PA, 11

dipper y 24 no dipper. Según el tiempo de diagnóstico de la HTA, no hubo gran heterogeneidad pues el mayor número tenía entre 1 y 5 años, teniendo en cuenta que esta variable pudiera influir en los resultados. (Cuadro 1) Los pacientes mostraron homogeneidad en las distintas variables antes expuestas, por lo que teniendo en cuenta que la retrodispersión es una herramienta útil para la caracterización del miocardio del paciente hipertenso,⁶ se realizó la determinación de sus parámetros buscando daño cardíaco precoz, en relación con el patrón circadiano de la PA. (Cuadro 2) En los hipertensos controlados,

los dipper tuvieron IBS altas, pero solo los promedios fueron superiores a la normalidad en los segmentos inferior y posterior.

Las medias de las CVIBS y los TR de la IBS estuvieron dentro de la normalidad en los distintos segmentos explorados. Por otra parte los pacientes no dipper presentaron intensidades de la retrodispersión que en ningún segmento superaron los valores considerados como normales, aunque coincidieron con los dipper en que fueron los segmentos inferior y posterior los que tuvieron los mayores promedios. Las medias de las CVIBS y los TR de la IBS

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes en estudio según el control de la presión arterial por el MAPA y el patrón nocturno de la misma. CIMEQ, 04/2004-04/2005.

CARACTERISTICAS	CONTROL n =44		NO CONTROL n =35	
	DIPPER n =24	NO DIPPER n =20	DIPPER n =11	NO DIPPER n =24
- Edad (años)	41.4+-8.8	52.2+-8.0	46.1+-7.9	44.8+-7.4
- IMC (Kg/m ²)	26.4+-1.7	25.6+-1.6	26.1+-1.4	26.6+-1.7
-Tiempo de evolución de la HTA (años)	7.0+-3.3	6.8+-3.8	5.9+-2.9	5.8+-2.5
- Exámenes de laboratorio				
• Glicemia (mmol/L)	3.4+-2.3	4.5+-1.2	4.1+-0.9	3.7+-1.8
• Creatinina (mmol/L)	82.5+-15.9	88.4+-18.1	79.8+-11.3	84.1+-8.6
• Ac. Úrico (mmol/L)	280.0+-14.7	273+-11.3	256.0+-12.3	266.9+-5.7
• Colesterol (mmol/L)	4.2+-2.6	4.5+-2.8	3.9+-1.4	4.6+-2.4

Fuente: Historia clínica

Cuadro 2. Parámetros de la retrodispersión según control del tratamiento y comportamiento nocturno de la presión arterial.

PARAMETROS DE LA RETRODISPERSIÓN	CONTROLADOS n =44		NO CONTROLADOS n =35	
	Dipper n =24	No Dipper n =20	Dipper n =11	No Dipper n =24
- Segmento septal				
• IBS, dB	40.8±6.4	40.5±7.4	38.3±7.1	40.4±5.9
• CVIBS, dB	5.6±2.5	5.8±1.7	5.6±1.3	5.8±1.5
• TR, ms	0.9±0.5	0.9±0.3	1.0±0.5	0.7±0.2
- Segmento posterior				
• IBS, dB	41.6±4.9	41.0±5.6	38.8±5.9	39.7±6.5
• CVIBS, dB	6.1±2.4	7.4±3.0	6.2±2.5	7.1±2.1
• TR, ms	0.8±0.5	0.8±0.4	1.0±0.4	0.7±0.2
- Segmento inferior				
• IBS, dB	42.0±5.2	41.4±6.5	41.1±7.5	40.7±6.0
• CVIBS, dB	7.6±3.0	6.4±1.7	8.4±2.7	7.6±1.7
• TR, ms	0.8±0.3	1.0±0.5	1.0±0.5	0.8±0.2
- Segmento lateral				
• IBS, dB	41.4±6.2	40.9±6.1	38.0±5.5	39.8±7.1
• CVIBS, dB	5.1±2.5	6.5±2.6	6.2±2.7	5.4±1.7
• TR, ms	0.9±0.2	1.0±0.4	0.8±0.2	0.7±0.2

IBS, intensidad de la retrodispersión; CVIBS, variación cíclica de la IBS; TR, tiempo de retardo de la IBS.

fueron también normales. En los pacientes no controlados, se encontró que entre los dipper los promedios de la IBS fueron normales en los cuatro segmentos, aunque cercanas al límite establecido como normal. Para estos pacientes las CVIBS y los TR de la IBS también se comportaron normales. Por otra parte, en los pacientes no dipper las medias de la IBS también fueron normales, aunque elevadas. Las CVIBS no presentaron alteraciones. Los promedios de los TR de la IBS en los segmentos septal, posterior y lateral estuvieron por debajo de los valores considerados como normales, por lo tanto fueron menores que los de los pacientes dipper.

DISCUSIÓN

Al encontrarse pacientes no controlados se dedujo que en éstos el tratamiento médico antihipertensivo no era efectivo. El hecho de que entre los no dipper se encontrara la mayor proporción de no controlados, traduce que las cifras elevadas de PA nocturna en estos pacientes son muestra de su propio estado de descontrol, aunque está comprobada la presencia de patrones de caída de la PA nocturna independientes del nivel de control de la HTA, incluso en la población normal.⁽¹³⁻¹⁵⁾ La relación de las alteraciones cardíacas y el patrón no dipper en el MAPA es controversial, pues existen investigadores que plantean la ausencia de relación entre las alteraciones ecocardiográficas y el patrón circadiano de la PA, medido sobre la base del MAPA en 24 horas. Cuspidi y colaboradores,⁽¹²⁾ en un estudio con hipertensos tratados, controlados, no controlados y con refractariedad al tratamiento no encuentran diferencias en la estructura cardíaca ni en la prevalencia de HVI con el uso del ecocardiograma convencional en relación con los estados dipper y no dipper en los tres grupos, a pesar de que señalan que el perfil dipper, diagnosticado sobre la base de un solo estudio de MAPA, no identifica los hipertensos con mayor daño cardíaco. Por otra parte en una investigación con 253 hipertensos³ nunca tratados no encuentran diferencias entre dipper y no dipper en relación a los diámetros del VI, masa, funciones sistólica y diastólica; alegan que la no caída de la PA en la noche no se correlaciona con ningún parámetro morfofuncional,

además de que la prevalencia de HVI y disfunción diastólica es similar en dipper y no dipper. Clement y colaboradores,⁽¹⁶⁾ niegan que la disminución de la PA nocturna menor del 10 % de la diurna sea un factor independiente predictor de eventos cardiovasculares mayores. Otras publicaciones avalan la relación entre la caída de la PA nocturna menor del 10 % de los valores diurnos y el daño cardíaco.^(13;14;17-19) Balci y colaboradores,⁽¹⁷⁾ no encuentran relación entre el remodelado ni la HVI concéntrica y el patrón circadiano de la PA, mientras que señalan que los pacientes no dipper con HTA ligera y moderada desarrollan HVI excéntrica con mayor frecuencia que los dipper. Cuspidi y colaboradores,^{20;21} revelan la relación del patrón no dipper en pacientes no tratados, medido sobre la base del MAPA en 48 horas, con la HVI. Numerosas son las investigaciones que avalan el valor pronóstico del MAPA en relación con eventos cardiovasculares mayores, con independencia de la toma de la PA en consulta y de otros factores de riesgo.^(16;18) Lo anterior muestra las divergencias en relación a este tema. La sobrecarga de presión en la HTA determina cambios en la orientación, estructura y geometría de la fibra miocárdica y la red colágena lo cual influye en las propiedades acústicas del tejido. Estas alteraciones pueden ser estimadas de manera no invasiva mediante el análisis de la retrodispersión, cuyos valores muestran cambios en relación con la deposición colágena y el aumento de la heterogeneidad de los tejidos, y también con marcadores séricos de fibrosis.⁽⁷⁾ Las IBS elevadas en los diferentes segmentos, aunque algunas dentro de la normalidad, son traducción de un mayor grado de fibrosis miocárdica asociada a la HTA. Las diferencias entre los segmentos cardíacos están relacionadas con los efectos de la anisotropía del tejido miocárdico en la señal retrodispersa.⁽²²⁾ No hubo diferencias en relación a este aspecto y el comportamiento dipper o no dipper. No se encontraron alteraciones en la CVIBS, ni diferencias entre pacientes con desigual comportamiento nocturno de la PA teniendo en cuenta el control de la HTA, lo cual traduce la ausencia de alteraciones precoces en la contractilidad intrínseca miocárdica. Lo anterior puede deberse a que independientemente del control de la enfermedad, todos los pacientes estaban tratados,

entre los no controlados las cifras promedios de PA en las 24 horas de registro no fueron tan elevadas y en ningún caso fueron mayores de 150/100 mm Hg; además la mayor proporción de ellos tenía un tiempo de diagnóstico de la HTA que no superaba los 5 años. Puede que realmente no exista relación entre los comportamientos dipper y no dipper de la PA nocturna o la clasificación en dipper y no dipper, sobre la base del MAPA en 24 horas, haya sufrido la desventaja de la baja reproducibilidad de esta investigación cuando se utiliza durante ese período de tiempo, señalada por algunos investigadores.⁽²³⁻²⁵⁾ Otro hecho que puede explicar el no encontrar cambios en las variables analizadas está relacionado con la técnica utilizada. La intensidad de la retrodispersión está determinada por la densidad y orientación de las estructuras miocárdicas en el tejido examinado, pero influenciada por la profundidad del mismo y la ganancia del equipo.⁽⁹⁾ Se encontró que entre los no controlados los no dipper tenían TR menores a los valores establecidos como normales, lo cual puede ser manifestación de diferencias estructurales entre ellos. Las cifras disminuidas son expresión de ausencia de sincronía entre los acontecimiento electromecánicos de la sístole del VI debido, probablemente a una prolongación del QT. La prolongación en la duración del QRS y el QT se presenta en los casos de HTA severa, relacionado con fibrosis miocárdica. El tejido colágeno en exceso impide que el impulso eléctrico se propague en forma homogénea a través del miocardio y trastorna la fase de repolarización.⁽⁵⁾ Lo anterior se describe para el corazón hipertrófico patológico, pero pudieran manifestarse en aquellos que, sin llegar a este estado tengan aumentado el grado de fibrosis. No se encontraron datos en la literatura revisada sobre la relación entre el estudio de la retrodispersión miocárdica y el patrón de la PA en hipertensos. La estimación de la variabilidad circadiana tiene una reproducibilidad que, como grupo, es aceptable; sin embargo, la individual es escasa, por lo que se aconseja tener más de un MAPA cuando se quiere valorar el parámetro variabilidad circadiana.⁽²⁵⁾ Omboni y colaboradores.⁽²³⁾ muestran que aproximadamente un 40 % de los hipertensos clasificados como dipper y no dipper cambiaron este estado cuando fueron estudiados un año después. Mochizuchi,⁽²⁴⁾ sugiere que algunos sujetos

muestran fluctuaciones entre las dos condiciones. Grandi plantea que la definición de dipper y no dipper sobre la base del MAPA en 24 horas es poco confiable en relación con su baja reproducibilidad,⁽³⁾ a pesar de que ha sido la que con más frecuencia se ha utilizado en los diferentes estudios que tienen en cuenta el ritmo circadiano de la presión arterial.

CONCLUSIONES

- 1- El tratamiento médico antihipertensivo no fue efectivo en un grupo de los hipertensos estudiados.
- 2- El propio estado de descontrol de los pacientes no controlados se evidenció por su mayor frecuencia entre los no dipper.
- 3- El mayor grado de fibrosis miocárdica en los hipertensos se evidenció por los valores elevados de las intensidades de la retrodispersión, sin relación con el comportamiento nocturno de la PA, ni con el control de la HTA.
- 4- El estudio de hipertensos tratados y la mayor frecuencia de pacientes con diagnóstico de la HTA menor de 5 años son factores que pueden asociarse a la ausencia de alteraciones precoces en la contractilidad intrínseca miocárdica comprobado por CVIBS normales.
- 5- Las diferencias en los TR de la IBS entre los pacientes dipper y no dipper no controlados pudieron ser manifestación de diferencias estructurales entre ellos.

Referencias Bibliográficas

- 1-Macías I. Epidemiología de la hipertensión arterial. Acta médica, enero-junio 1997;7(1):15-24.
- 2-Dueñas A. Control de la HTA en la comunidad. La experiencia del municipio Jagüey Grande. En: Batista del Villar G, editor. II Congreso Nacional - V Jornada caribeña de Hipertensión Arterial; 2001 mayo 30 – junio 2; Santo Domingo, República Dominicana. Santo Domingo: Instituto Dominicano de Hipertensión; 2002. pp. 83-90.
- 3-Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. Am J Cardiol 2002;89:1193-6.
- 4-Cymerys M, Miczke A, Bryl W, Kujawska-Luczak M, Bogdanski P, Pupek-Musialik D. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in

- essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108(1):625-31.
- 5-Bendersky M, Piskorz D, Boccardo D. Cardiopatía hipertensiva. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:321-34.
- 6-Di Bello V, Giorgi D, Talini E, Dell'Omo G, Palagi C, Romano MF, et al. Incremental value of ultrasonic tissue characterization (Backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension. *Circulation* 2003;107:74-80.
- 7-Maceira AM, Barba J, Varo N, Beloqui O, Diez J. Ultrasonic Backscatter and Serum Marker of Cardiac Fibrosis in Hypertensives. *Hypertension* 2002;39:923-8.
- 8-Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-61.
- 9-Takiuchi S, Ito H, Iwakura K, Taniyama Y, Nishikawa N, Masuyama T, et al. Ultrasonic tissue characterization predicts myocardial viability in early stage of reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:365-62.
- 10-Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- 11-Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
- 12-Cuspidi C, Michev L, Meani S, Valerio C, Vertazzoli G, Magrini F, et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. [Sitio en Internet] *Cardiovascular ultrasound* 2003;1:1. Disponible en: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/1/1/1> Acceso 15 de noviembre 2003.
- 13-Cabrera R, Martinez MA, Torre A, Aguirre A, Seguido P, Saenz I. Nocturnal drop of arterial blood pressure: determinant factors and relationship with organic damage secondary to hypertension. *Aten Primaria* 2000;26(9):607-13.
- 14-Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: Dippers and Non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43(3):320-8.
- 15-O'Shea JC, Murphy MB. Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping? *Am J Hypertens* 2000;13:601-6.
- 16-Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer MA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
- 17-Balci B, Yilmaz O, Yesildag O. The influence of ambulatory blood pressure profile on left ventricular geometry. *Echocardiography* 2004;21(1):7-10.
- 18-Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and non-dippers. *Circulation* 1990;81:700-2.
- 19-Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Manca G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-8.
- 20-Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22(2):273-80.
- 21-Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17(4):245-51.
- 22-Holland MR, Lewis SH, Hall CS, Finch-Johnston AE, Handley SM, Wallace SM, et al. Effects of tissue anisotropy on the backscatter measured with a clinical imaging system. *Ultrasound Imaging* 1998;20(3):178-98.
- 23-Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998;16:733-8.
- 24-Mochizuchi J, Okutani N, Donfey Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I. Limited reproducibility in circadian variation in blood pressure: dipper and Non Dipper. *Am J Hypertens* 1998;11:403-9.
- 25-Van der Steem MS, Lenders JW, Graafsma SJ, Den Arend J, Thien T. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in daily practice. *J Hum Hypertens* 1999;13:3003-8.**