

# Diferencias en el control de la presión arterial según el subtipo de hipertensión en pacientes con diagnóstico de *novo*: un estudio de cohorte retrospectivo

## *Differences in blood pressure control based on hypertension subtype in patients with a de novo diagnosis: a retrospective cohort study*

Wilfredo A. Rivera-Martínez<sup>1\*</sup>; Ma. Eugenia Casanova-Valderrama<sup>1</sup>; Lunévar Figueroa-Torregroza<sup>1</sup>; José M. Ocampo-Chaparro<sup>1,2</sup>; Aura Ma. Salazar-Solarte<sup>3</sup>; José Zambrano<sup>4</sup>; Jaime Gallo-Villegas<sup>5,6</sup> y Dagnóvar Aristizábal-Ocampo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Grupo de investigación GIMI, Universidad Libre, Cali; <sup>2</sup>Facultad de Salud, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle, Cali; <sup>3</sup>Departamento de Epidemiología, Universidad Libre, Cali; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad de Nariño, Pasto; <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín; <sup>6</sup>Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín. Colombia

### Resumen

**Introducción:** Se desconoce si la selección de un tratamiento farmacológico individualizado según el subtipo de hipertensión arterial conduce a un mayor control de la presión arterial. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la selección del tratamiento farmacológico según el subtipo de hipertensión y el control de la presión arterial. **Materiales y método:** Estudio de cohorte del mundo real, que incluyó sujetos con un diagnóstico de novo de hipertensión arterial que recibieron tratamiento farmacológico antihipertensivo siguiendo las guías actuales. De modo retrospectivo, los pacientes fueron clasificados por subtipos de hipertensión arterial según el patrón de predominio, sistólico o diastólico. Además, se evaluó la selección apropiada del tratamiento farmacológico según el subtipo de hipertensión arterial y la hemodinámica subyacente de cada subtipo. El control de la presión arterial en el seguimiento, dentro de las primeras doce semanas después del diagnóstico, se definió como cifras de presión arterial < 140/90 mmHg. **Resultados:** Entre los sujetos incluidos en el estudio (n = 1397), el promedio de edad fue 52.4 ± 13.2. El inicio de un tratamiento farmacológico antihipertensivo adecuado se asoció con mayor control de la presión arterial (OR: 2.17; IC: 1.49-3.15; p < 0.001). Los pacientes que no alcanzaron el control de la presión arterial presentaron mayor frecuencia del subtipo de hipertensión sistólico-diastólica divergente y mayores alteraciones hemodinámicas. **Conclusiones:** La selección adecuada del tratamiento farmacológico según el subtipo de hipertensión arterial se asocia con un mejor control de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial de reciente diagnóstico.

**Palabras clave:** Presión arterial. Hipertensión. Medicina personalizada. Resistencia vascular sistémica. Hemodinámica.

### Abstract

**Introduction:** It is unknown whether the selection of individualized pharmacological treatment according to arterial hypertension (AH) subtype leads to greater blood pressure (BP) control. **Objective:** To evaluate the association between the selection of pharmacological treatment based on AH subtype and BP control. **Materials and method:** This was a real-world cohort

#### \*Correspondencia:

Wilfredo A. Rivera-Martínez

E-mail: antonioriveramartinez@gmail.com

0120-5633 / © 2024 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 19-04-2024

Fecha de aceptación: 04-07-2024

DOI: 10.24875/RCCAR.24000041

Disponible en internet: 06-11-2024

Rev Colomb Cardiol. 2024;31(4):195-205

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

study that included subjects with a de novo diagnosis of AH who received anti-hypertensive pharmacological treatment following current guidelines. Retrospectively, patients were classified by AH subtype according to the pattern of systolic or diastolic predominance of AH. Also, appropriateness of the pharmacological treatment was assessed based on AH subtype and the underlying hemodynamics of each subtype. BP control at the follow-up, within the first 12 weeks after diagnosis, was defined as  $< 140/90$  mmHg. **Results:** Among the subjects included in the study ( $n = 1397$ ), the mean age was  $52.4 \pm 13.2$ . Initiation of appropriate anti-hypertensive pharmacological treatment was associated with greater BP control (OR 2.17; CI: 1.49-3.15;  $p < 0.001$ ). The patients who did not reach BP control presented a higher frequency of divergent systolic-diastolic hypertension subtype and greater hemodynamic alterations. **Conclusions:** Appropriate selection of pharmacological treatment based on AH subtype is associated with better BP control in patients with newly diagnosed AH.

**Keywords:** Blood pressure. Hypertension. Personalized medicine. Systemic vascular resistance. Hemodynamics.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA), definida como una presión arterial (PA) igual o mayor a 140/90 mmHg en el consultorio, es el principal factor de riesgo prevenible de morbilidad, discapacidad y muerte prematura en todo el mundo<sup>1</sup>. La HTA se asocia a mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y enfermedad renal crónica<sup>2,3</sup>. En los últimos veinte años ha aumentado la prevalencia de HTA y ha disminuido el control de las cifras de PA de los hipertensos en los países de ingresos bajos y medios<sup>4,5</sup>. Por tal razón, la Organización Mundial de la Salud estableció estrategias para el control de la PA con el fin de reducir la mortalidad prematura asociada a las enfermedades crónicas<sup>6</sup>.

En la actualidad se sabe que sólo el 24% de los adultos hipertensos tienen las cifras de PA controladas, menores de 130/80 mmHg, según lo recomendado en las guías actuales de tratamiento<sup>7</sup>. Tanto la elección del esquema antihipertensivo como la adherencia al tratamiento, se han identificado como factores que afectan el control de la PA. Adicionalmente, la concomitancia de hábitos no saludables y ciertas ingestas reducen la eficacia antihipertensiva<sup>8</sup>. Por tanto, aún persiste la necesidad de implementar estrategias no farmacológicas y farmacológicas efectivas con miras a lograr un mayor control de la PA<sup>9,10</sup>.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento antihipertensivo<sup>11</sup>, algunos autores han propuesto que la elección individualizada del tratamiento según ciertas diferencias clínicas o características hemodinámicas, tales como la resistencia vascular sistémica (RVS) y el gasto cardíaco, podrían mejorar la eficacia antihipertensiva<sup>12</sup>. En un estudio de cohorte prospectivo, se encontró que la edad ( $> 70$  años), el conocimiento de la hipertensión, la microalbuminuria, la presión arterial sistólica (PAS) inicial ( $> 160$  mm Hg) y el subtipo de hipertensión sistólica

aislada (HSA) eran predictores del fracaso en alcanzar las metas de PA en hipertensos<sup>13</sup>. Adicionalmente, se ha encontrado que algunos pacientes pueden mostrar una respuesta más favorable a tratamientos específicos, hallazgo que está a favor de la individualización del tratamiento<sup>14,15</sup>. En varios estudios previos se demostró que la elección del tratamiento antihipertensivo, guiada por el estado hemodinámico, logró un mejor control de la PA en pacientes hipertensos<sup>12,14,16,17</sup>.

En la práctica clínica diaria, la selección del tratamiento farmacológico antihipertensivo se realiza sin tener en cuenta si existe hipertensión sistólica o diastólica, o si ambas presiones están elevadas; tampoco se utiliza rutinariamente la evaluación del fenotipo hemodinámico de los pacientes<sup>18</sup>. Todavía persiste la pregunta de si la selección del tratamiento farmacológico antihipertensivo individualizado conduce a un mayor control de la PA en el mundo real<sup>18</sup>. Por tal razón, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la selección del tratamiento farmacológico según los subtipos de HTA y el control de la PA en pacientes con HTA de reciente diagnóstico.

## Materiales y método

### Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, que incluyó pacientes latinoamericanos que acudieron a un centro de consulta ambulatoria en la ciudad de Cali, Colombia. Los participantes fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión: a) mayores de 18 años, b) diagnóstico de HTA de *novo*, c) asistentes a una cita de control dentro de las primeras doce semanas posteriores al diagnóstico de HTA e inicio del tratamiento farmacológico. Los participantes fueron excluidos si: a) tuvieron sus controles en centros externos diferentes al sitio donde se hizo el diagnóstico, b) requirieron más de cuatro antihipertensivos cuando se inició

el tratamiento, c) tenían datos faltantes, y d) presentaban una frecuencia cardíaca en reposo mayor de 100 latidos por minuto o menor de 50 latidos por minuto.

### **Evaluación de la presión arterial con el método auscultatorio**

En una visita inicial, uno de los médicos de la institución le midió a cada paciente la PA en el consultorio con un esfigmomanómetro anerode marca Welch Allyn® 7670 (Welch Allyn, Nueva York, USA) según las recomendaciones actuales<sup>19</sup>. Conforme al protocolo institucional, los manguitos se seleccionaron de acuerdo con el diámetro del brazo dominante. La toma de la PA se efectuó con al menos cinco minutos de reposo, sin comer o fumar en los treinta minutos previos, en posición sentada, sin cruzar las piernas y sin hablar. En caso de una primera cifra de PA elevada, mayor a 140/90 mmHg, se midió al menos una segunda vez y se tomó el promedio de ambas mediciones<sup>19-24</sup>. Para aquellos pacientes que fueron diagnosticados hipertensos, el médico de atención primaria inició el tratamiento farmacológico recomendado según las guías actuales<sup>25</sup>. Los pacientes acudieron a un seguimiento en las siguientes doce semanas para evaluar el control de la PA.

### **Exposición: tratamiento farmacológico seleccionado según el subtipo de hipertensión arterial**

De manera retrospectiva, los pacientes fueron clasificados según el subtipo de HTA en el consultorio de acuerdo con las siguientes definiciones: a) hipertensión diastólica aislada (HDA) (presión arterial diastólica [PAD]  $\geq 90$  mmHg y PAS  $< 140$  mmHg); b) hipertensión sistólica-diastólica no divergente (HSD-ND) (PAD  $\geq 90$  mmHg, PAS  $\geq 140$  mmHg y presión de pulso [PP]  $< 50$  mmHg); c) hipertensión sistólica-diastólica divergente (HSD-D) (PAD  $\geq 90$  mmHg, PAS  $\geq 140$  mmHg y PP  $\geq 50$  mmHg); y d) HSA (PAS  $\geq 140$  mmHg y PAD  $< 90$  mmHg).

Se consideró una selección apropiada del tratamiento farmacológico según el subtipo de HTA basada en la hemodinámica subyacente de cada subtipo, así<sup>26,27</sup>: a) en pacientes con HSD-D, HSD-ND y HDA, donde predomina una RVS elevada, si la selección fue un vasodilatador (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de angiotensina II [ARAI] o bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico); b) para los grupos ya mencionados (HSD-D, HSD-ND y HDA), cuando la frecuencia cardíaca fue mayor o igual a 80 latidos por minuto, indicativa de

respuesta simpática elevada<sup>28,29</sup>, si se incluyó un beta-bloqueador en el tratamiento; y c) en pacientes con HSD-D con frecuencia cardíaca menor de 80 latidos por minuto, o en aquellos con HSA y mayores de 60 años, si el esquema de tratamiento era sin betabloqueador.

### **Desenlace: control de la presión arterial en la segunda visita**

El control de la PA en la segunda visita, dentro de las siguientes doce semanas luego del diagnóstico y el inicio del tratamiento farmacológico, fue definido si se encontraban cifras de PAD y PAS  $< 90$  mmHg y  $< 140$  mmHg, respectivamente.

### **Estimación de variables hemodinámicas**

En una investigación previa, desarrollamos y validamos un método para estimar la *compliance* arterial total y el gasto cardíaco sin un análisis de la forma de onda de pulso, a través de un modelo Windkessel de dos elementos (WK-2)<sup>27,30</sup>. Brevemente, con este método, se obtuvo la presión sistólica media (PSM) (volumen transferido a la aorta en cada latido del corazón en términos de presión) utilizando una aproximación geométrica del área de un trapecioide<sup>27,30</sup>. La *compliance* arterial total se definió como la relación entre el volumen sistólico aórtico y la presión de pulso teórica (PPt) (es decir, el valor de presión aórtica que podría alcanzarse si se hubiera evitado el flujo sistólico periférico durante la eyección aórtica). De manera experimental, la PPt es la “verdadera” presión del pulso aórtico necesaria para obtener la *compliance* arterial total (relación entre el volumen sistólico aórtico y la PPt). Para la evaluación de la *compliance* arterial total, se incorporó un modelo de regresión basado en el WK-2 cambiando la aproximación exponencial para la constante de tiempo de caída de la presión diastólica ( $\tau$ ) con una nueva estimación basada en la razón de los componentes continuo y pulsátil del flujo arterial<sup>27,30</sup>.

Donde, la *compliance* arterial total se estimó como:

$$\frac{C_t}{ASC} = \frac{38}{PPt} + \frac{4}{5} * \frac{T_d}{T} - \frac{3}{7}$$

Con,  $C_t$ , *compliance* arterial total; ASC, superficie corporal;  $T_d$ , tiempo diastólico; T, período cardíaco; PPt, presión de pulso teórica.

Luego, el volumen sistólico se estimó como:

$$VS = C_t \left( PP + PSM \times \frac{T_s}{\tau} \right)$$

Con, VS, volumen sistólico;  $C_1$ , *compliance* arterial total; PP, presión de pulso; PSM, presión sistólica media;  $T_s$ , tiempo sistólico;  $\tau$ , constante de tiempo de caída de la presión diastólica. Finalmente, el gasto cardíaco y la RVS se obtuvieron a partir de fórmulas convencionales<sup>27</sup>.

### Información adicional

La información de los sujetos se obtuvo a partir del sistema informático de la clínica y fue recolectada de forma independiente por dos investigadores. Las variables sociodemográficas incluyeron edad, sexo y origen étnico, mientras que las antropométricas abarcaron peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

El registro de los diagnósticos previos permitió consignar la información de catorce comorbilidades relevantes. El número y el tipo de antihipertensivos recibidos se capturaron a partir del registro de las formulaciones de medicamentos. Se identificó la fecha del diagnóstico y el tiempo de evolución hasta la consulta de control en las siguientes doce semanas.

### Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis exploratorio de los datos para detectar errores en la codificación de las variables incluidas, posibles inconsistencias en los datos, datos perdidos y valores atípicos. Este análisis también permitió identificar las características básicas de distribución de las variables. Se verificó el supuesto de normalidad con métodos gráficos (histograma) y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se describieron las características sociodemográficas, antropométricas, clínicas, hemodinámicas y farmacológicas según el control de la PA. En las variables cuantitativas se presentan la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico según el tipo de distribución. Las variables categóricas se describen con las frecuencias absolutas y relativas.

Para evaluar la asociación entre las variables categóricas y el control de la PA se utilizó el chi cuadrado. Para establecer si había diferencias en la media o mediana de las variables cuantitativas según el control de la PA, se utilizaron la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney. Se realizaron cinco modelos de regresión logística binaria simple y múltiple para evaluar la asociación entre la elección de un tratamiento farmacológico apropiado según los subtipos de HTA y el control de la PA: modelo 1 (crudo); modelo 2 (ajustado por edad, sexo, origen étnico e IMC); modelo 3 (ajustado

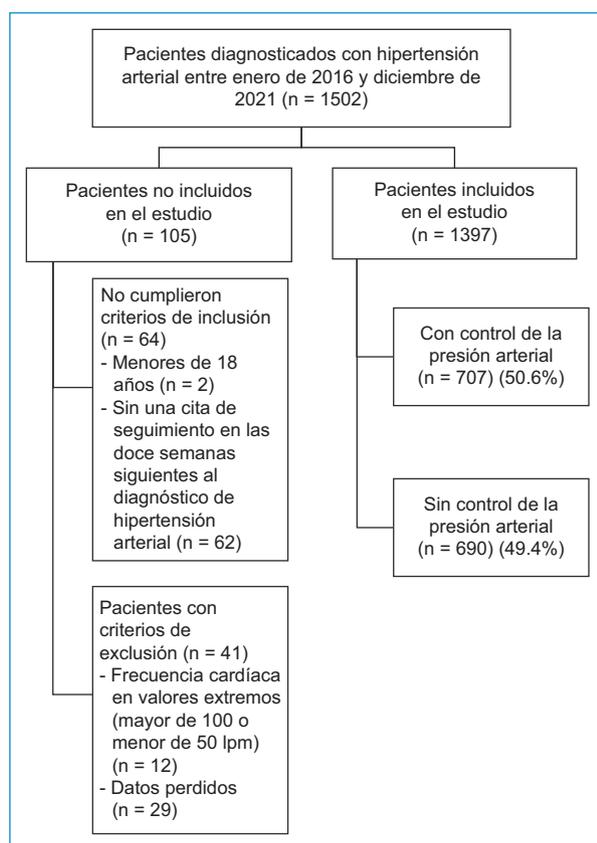
por edad, sexo, origen étnico, IMC y comorbilidades); modelo 4 (ajustado por edad, sexo, origen étnico, IMC, comorbilidades, hemodinámica y subtipos de HTA) y modelo 5 (ajustado por edad, sexo, origen étnico, IMC, comorbilidades, hemodinámica, subtipos de HTA, evolución de la enfermedad, número de antihipertensivos y cambio en el tratamiento). Para seleccionar las variables que iban a ser incorporadas al modelo, se tuvieron en cuenta los criterios de plausibilidad biológica y el de Hosmer-Lemeshow. Para cada uno de los modelos se evaluaron: desviación, criterio de información de Akaike, prueba de verosimilitud, prueba *z* de los coeficientes, cálculo de los OR, intervalos de confianza al 95%, pseudo  $R^2$  de McFadden, pruebas de bondad de ajuste, área bajo la curva de la gráfica de las características operativas del receptor (COR), análisis de sensibilidad, colinealidad y gráfico de los residuales estandarizados de Pearson. Se consideró un error alfa de 0.05; los análisis se realizaron con STATA®, v.14.0 (StataCorp LLC, Texas, Estados Unidos) y SPSS®, v.26.0 (IBM-SPSS, Inc., Chicago, Estados Unidos).

### Aspectos éticos

El estudio fue conducido de acuerdo con las normas de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia y los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión<sup>31</sup>. El protocolo clínico fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Comfandi, formulario número ES-IT-0422, y por el Comité de Investigaciones de la Universidad Libre, Acta número 011 del 23 de febrero del 2023.

### Resultados

Durante el período de tiempo establecido se diagnosticaron 1502 pacientes con HTA de *novo*. Entre estos, se excluyeron 105 (7%), por ser menores de 18 años ( $n = 2$ ), no tener una cita de control dentro de las primeras doce semanas posteriores al diagnóstico ( $n = 62$ ), frecuencia cardíaca con valores extremos ( $n = 12$ ) o por pérdida de datos ( $n = 29$ ). Entre los sujetos incluidos en el estudio ( $n = 1397$ ), se observó una mediana del tiempo a la segunda visita luego del diagnóstico de 55 días (RIQ: 32-89 días); el 50.6% ( $n = 707$ ) logró el control de la PA ( $< 140/90$  mmHg) (Fig. 1). La descripción de las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas, hemodinámicas y farmacológicas, según el control de la PA, se presenta en la tabla 1. Entre los participantes, se encontró una media de edad de 52.4



**Figura 1.** Diagrama de flujo que muestra el proceso de inclusión de los pacientes al estudio.

$\pm 13.2$  años e IMC de  $28.8 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>; la proporción de mujeres fue del 56.7%. En las variables hemodinámicas se encontró una media de frecuencia cardíaca de  $76.1 \pm 7.4$  latidos por minuto, PAS de  $147 \pm 13.9$  mmHg, PAD de  $86.4 \pm 11.2$  mmHg, presión arterial media (PAM)  $108.0 \pm 9.5$  mmHg, PP de  $61.1 \pm 16.1$  mmHg, *compliance* arterial total de  $0.77 \pm 0.27$  ml/mmHg, gasto cardíaco de  $6.1 \pm 0.8$  l/min y RVS de  $1439 \pm 228$  dinas\*s/cm<sup>5</sup>. El subtipo de HTA más frecuente fue la HSA (47.3%), seguido de la HSD-D (34.7%). La proporción de personas con obesidad fue del 34.7%, la de diabetes *mellitus* del 20.1% y la de antecedente de infarto del miocardio del 2.6%. Con relación a los medicamentos prescritos, los ARAII y los IECA fueron los más utilizados (60.2 y 28% de los pacientes, respectivamente). Así mismo, a la mayoría se les prescribió sólo un medicamento (78.2%) y solo el 7% requirió cambios en el tratamiento antes de la segunda visita de control.

En la comparación entre los pacientes que lograron y no lograron el control de la PA (< 140/90 mmHg) en la segunda visita, aquellos que no lograron el control

presentaron mayor frecuencia de HSD-D, menor tiempo de evolución entre el diagnóstico y la segunda visita, mayores cifras de PA, menor *compliance* arterial total y mayor gasto cardíaco y RVS. Además, la prescripción de un único fármaco fue más frecuente en el grupo sin control de la PA que en el grupo con control de esta (83.3 vs. 73.3%) (Tabla 1). Las características sociodemográficas y antropométricas, así como las comorbilidades, fueron similares entre ambos grupos (control vs. no control de la PA) (Tabla 1).

Al evaluar la asociación entre la elección de un tratamiento farmacológico apropiado según los subtipos de HTA y el control de la PA, se encontró un OR de 2.47 (IC 95%: 1.91-3.18) en el modelo crudo y de 2.17 (IC 95%: 1.49-3.15) en el modelo ajustado (Tabla 2). La razón de disparidad de un tratamiento apropiado según los subtipos de HTA entre quienes lograron el control de la PA, fue el doble en comparación con aquellos que no lo lograron, luego de ajustar por edad, sexo, origen étnico, IMC, comorbilidades, características hemodinámicas, subtipos de HTA, evolución de la enfermedad, número de antihipertensivos y cambio en el tratamiento (Tabla 2 y Fig. 2).

## Discusión

Se encontró que la selección del tratamiento farmacológico según los subtipos de HTA, se asocia con mayor control de la PA en pacientes con HTA de reciente diagnóstico. Así mismo, el subtipo HSD-D fue más frecuente en aquellos pacientes que no lograron el control de la PA; y finalmente, quienes no se controlaron tenían mayores cifras de PA, gasto cardíaco, RVS y menor *compliance* arterial total.

### Selección del tratamiento farmacológico según los subtipos de hipertensión arterial y control de la presión arterial

La selección del tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes recién diagnosticados es una decisión muy importante, no sólo para el control de la PA, sino también para confirmar si el medicamento elegido es el indicado para cambiar la historia natural de la enfermedad y disminuir la presentación de eventos cardiovasculares<sup>32</sup>.

En este estudio se utilizaron criterios clínicos para definir la selección apropiada del tratamiento farmacológico, de acuerdo con principios fisiopatológicos que caracterizan a cada subtipo de HTA y que podrían individualizar la elección del tratamiento. La definición en

**Tabla 1.** Descripción de las características sociodemográficas, antropométricas, clínicas, hemodinámicas y farmacológicas según el control de la presión arterial de los pacientes incluidos en el estudio

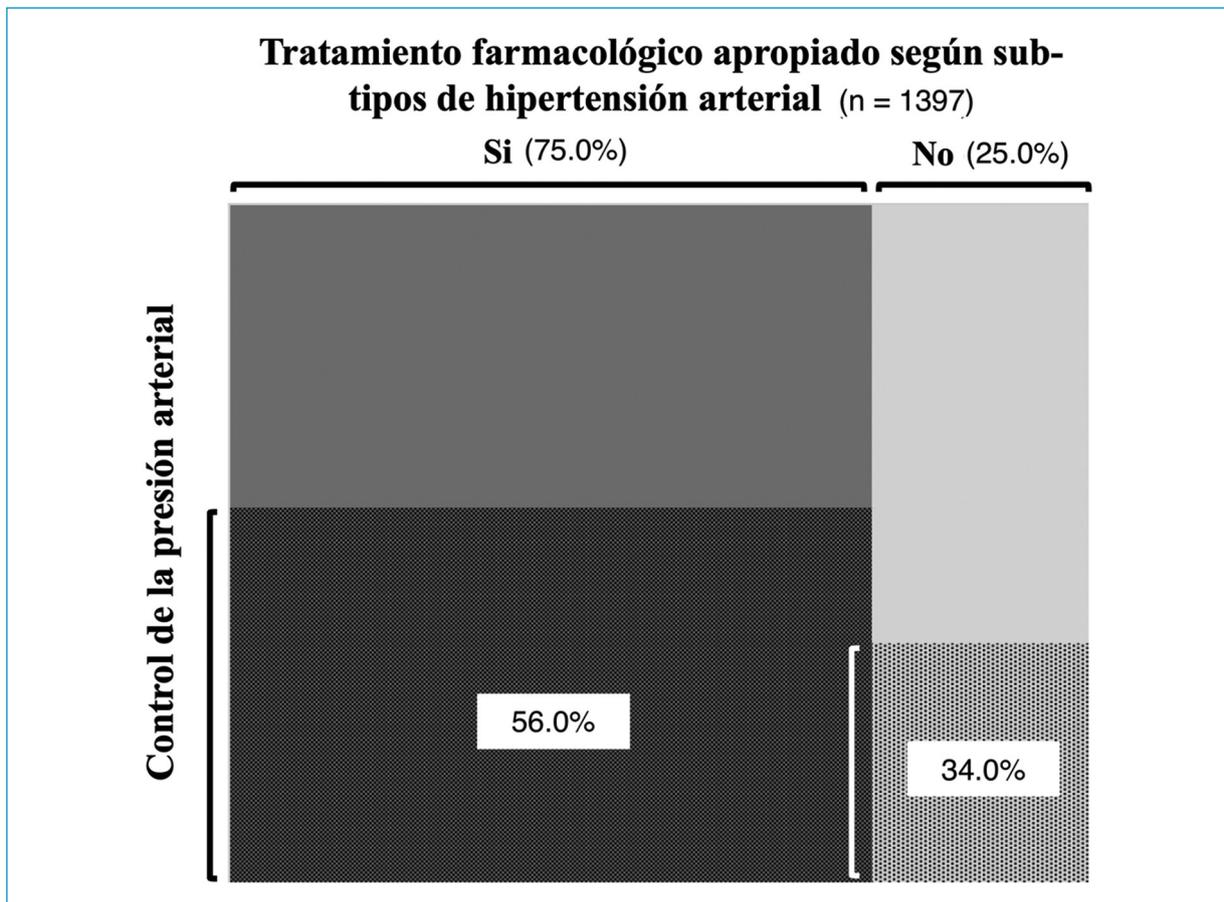
Variables	Control de la presión arterial		Valor p
	Sí (n = 707)	No (n = 690)	
<b>Sociodemográficas</b>			
Sexo masculino, n (%)	291 ± 41.2	314 ± 45.5	0.101 <sup>a</sup>
Edad (años), media ± DE	52.9 ± 13.1	51.8 ± 13.4	0.154 <sup>b</sup>
<b>Origen étnico</b>			0.467 <sup>a</sup>
Mestizo, n (%)	677 ± 95.8	656 ± 95.1	
Afrodescendiente, n (%)	29 ± 4.1	34 ± 4.9	
Indígena, n (%)	1 ± 0.1	0 ± 0.0	
<b>Antropométricas</b>			0.383 <sup>b</sup>
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media ± DE	28.7 ± 4.9	28.9 ± 5.0	
<b>Antecedentes personales</b>			
Prediabetes, n (%)	247 ± 34.9	225 ± 32.6	0.368 <sup>a</sup>
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, n (%)	141 ± 19.9	152 ± 22.0	0.338 <sup>a</sup>
Dislipidemia, n (%)	621 ± 87.8	585 ± 84.8	0.097 <sup>a</sup>
Esteatosis hepática, n (%)	19 ± 2.7	21 ± 3.0	0.690 <sup>a</sup>
Insuficiencia cardíaca, n (%)	13 ± 1.8	16 ± 2.3	0.529 <sup>a</sup>
Enfermedad arterial periférica, n (%)	6 ± 0.8	3 ± 0.4	0.334 <sup>a</sup>
Fibrilación auricular, n (%)	0 ± 0.0	0 ± 0.0	-
Infarto agudo de miocardio, n (%)	23 ± 3.3	13 ± 1.9	0.105 <sup>a</sup>
Accidente cerebrovascular, n (%)	8 ± 1.1	7 ± 1.0	0.832 <sup>a</sup>
Sobrepeso, n (%)	301 ± 42.6	280 ± 40.6	0.450 <sup>a</sup>
Obesidad, n (%)	267 ± 37.8	255 ± 37.0	0.755 <sup>a</sup>
Enfermedad renal crónica, n (%)	160 ± 22.6	131 ± 19.0	0.093 <sup>a</sup>
Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, n (%)	12 ± 1.7	15 ± 2.2	0.518 <sup>a</sup>
Anemia, n (%)	76 ± 10.7	86 ± 12.5	0.317 <sup>a</sup>
<b>Clínicas</b>			
Evolución de la enfermedad (días) mediana (RIQ)	58 ± 33-90	50 ± 31-88	0.016 <sup>c</sup>
<b>Subtipo de HTA</b>			< 0.001 <sup>a</sup>
HDA, n (%)	113 ± 16.0	49 ± 7.1	
HSD-ND, n (%)	31 ± 4.4	58 ± 8.4	
HSD-D, n (%)	163 ± 23.0	322 ± 46.7	
HSA, n (%)	400 ± 56.6	261 ± 37.8	
<b>Hemodinámicas</b>			
Frecuencia cardíaca (latidos/min), media ± DE	76.0 ± 7.3	76.3 ± 7.5	0.503 <sup>b</sup>
Presión arterial sistólica (mmHg), media ± DE	142.7 ± 11.0	152.7 ± 14.8	< 0.001 <sup>b</sup>
Presión arterial diastólica (mmHg), media ± DE	83.5 ± 10.0	89.4 ± 11.6	< 0.001 <sup>b</sup>
Presión arterial media (mmHg), media ± DE	103.2 ± 7.4	110.5 ± 10.2	< 0.001 <sup>b</sup>
Presión de pulso (mmHg), media ± DE	59.1 ± 15.2	63.3 ± 16.8	< 0.001 <sup>b</sup>
Compliance arterial total (ml/mmHg), media ± DE	0.794 ± 0.288	0.751 ± 0.240	0.003 <sup>b</sup>
Gasto cardíaco (ml/min), media ± DE	6015.3 ± 837.2	6187.8 ± 802.2	< 0.001 <sup>b</sup>
Resistencia vascular sistémica (dinas*s/cm <sup>5</sup> ), media ± DE	1412.1 ± 218.8	1467.0 ± 234.8	< 0.001 <sup>b</sup>
<b>Farmacológicas</b>			
IECA, n (%)	200 ± 28.3	191 ± 27.7	0.800 <sup>a</sup>
ARAI, n (%)	431 ± 61.0	407 ± 59.0	0.672 <sup>a</sup>
Betabloqueador, n (%)	59 ± 8.3	64 ± 9.3	0.540 <sup>a</sup>
Bloqueador de canales de calcio no dihidropiridínico, n (%)	10 ± 1.4	16 ± 2.3	0.211 <sup>a</sup>
Bloqueador de canales de calcio dihidropiridínico, n (%)	69 ± 9.8	51 ± 7.4	0.114 <sup>a</sup>
Diurético tiazídico, n (%)	118 ± 16.7	104 ± 15.1	0.415 <sup>a</sup>
Diurético de ASA, n (%)	5 ± 0.7	5 ± 0.7	0.969 <sup>a</sup>
Antagonista del receptor de mineralocorticoide, n (%)	10 ± 1.4	10 ± 1.4	0.954 <sup>a</sup>
Bloqueador alfa, n (%)	4 ± 0.6	6 ± 0.9	0.501 <sup>a</sup>
<b>Número de antihipertensivos al diagnóstico</b>			< 0.001 <sup>a</sup>
1, n (%)	518 ± 73.3	575 ± 83.3	
2, n (%)	186 ± 26.3	115 ± 16.7	
3, n (%)	3 ± 0.4	0 ± 0.0	
<b>Cambios en el tratamiento antes del control, n (%)</b>	13 ± 1.8	86 ± 12.5	< 0.001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Prueba chi cuadrado de independencia; <sup>b</sup>Prueba t de Student; <sup>c</sup>Prueba U de Mann-Whitney; HDA: hipertensión diastólica aislada; HSD-ND: hipertensión sistólica-diastólica no divergente; HSD-D: hipertensión sistólica-diastólica divergente; HSA: hipertensión sistólica aislada; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonista de los receptores de angiotensina II.

**Tabla 2.** Modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre la selección de un tratamiento farmacológico apropiado según los subtipos de hipertensión arterial y el control de la presión arterial

Modelos	OR	IC 95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Modelo 1 Crudo	2.47	1.91	3.18	< 0.001
Modelo 2 Ajustado por edad, sexo, origen étnico e IMC	2.46	1.90	3.18	< 0.001
Modelo 3 Ajustado por edad, sexo, origen étnico, IMC y comorbilidades	2.60	1.99	3.40	< 0.001
Modelo 4 Ajustado por edad, sexo, origen étnico, IMC, comorbilidades, hemodinámica y subtipos de HTA	2.15	1.51	3.08	< 0.001
Modelo 5 Ajustado por edad, sexo, origen étnico, IMC, comorbilidades, hemodinámica, subtipos de HTA, evolución de la enfermedad, número de antihipertensivos y cambio en el tratamiento	2.17	1.49	3.15	< 0.001

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial.



**Figura 2.** Distribución del control de la presión arterial de acuerdo con el tratamiento farmacológico adecuado según subtipos de hipertensión arterial.

retrospectiva de estos criterios y el análisis de la información recopilada, reportó que una selección apropiada del tratamiento farmacológico según las características hemodinámicas de los subtipos hipertensivos, se asocia con mayor control de la PA en pacientes diagnosticados recientemente (OR: 2.17). Entre los 1042 pacientes que fueron tratados de acuerdo con los criterios establecidos posteriormente, el 56.2% se controló, mientras que, en los 355 pacientes restantes, quienes fueron tratados inapropiadamente según los mismos criterios, sólo el 34.1% logró la meta de PA (Fig. 2). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que elegir grupos de medicamentos más específicos, según los subtipos hipertensivos, podría aumentar la frecuencia del control de la PA. Estos resultados son un hallazgo novedoso que contrasta con lo reportado por otros investigadores<sup>13</sup>. No obstante, la evidencia derivada de estudios de cohorte prospectivos y ensayos clínicos aún es insuficiente<sup>13,33-35</sup>.

Es importante tener en cuenta que, en toda la cohorte, el subtipo de HSA fue el más frecuente (47.3%). Este resultado se puede explicar por el hecho que dos tercios de la población tenían más de 47 años. En un análisis del estudio NHANES III, la HSA también fue el subtipo más frecuente entre los mayores de cincuenta años<sup>36</sup> y un estudio coreano mostró lo mismo en adultos mayores de sesenta años<sup>13</sup>. Estudios previos han mostrado que con la edad se incrementa la rigidez arterial de los grandes vasos; por esta razón, la HSA es más común en adultos mayores<sup>26,35</sup>. En nuestro estudio, el subtipo de HSD-D fue el más frecuente entre quienes no se controlaron (46.7%), seguido por la HSA (37.8%), en tanto que en la población del estudio NHANES III y en la del trabajo coreano, el subtipo de HSA se asoció más comúnmente con fracaso terapéutico<sup>13</sup>. Recientemente, se describió en el estudio Framingham Heart que tanto HSA como HSD tienen un aumento en la prevalencia con la edad<sup>35</sup>. Es posible que diferencias relacionadas con los cambios del sistema arterial con la edad y el perfil hemodinámico como consecuencia de esto (incremento simultáneo de la RVS y rigidez arterial en el subtipo de HSD-D) expliquen dichos hallazgos<sup>27,37</sup>.

Con relación a la HDA, fue el subtipo menos común en toda la cohorte (11.5%). Se ha descrito que este subtipo de HTA se presenta principalmente en personas jóvenes y se caracteriza por un aumento del gasto cardíaco<sup>26,27,36</sup>. La HDA no se ha asociado con mortalidad o mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, contrario a lo observado para la HSD (HR: 1.66; IC 95%: 1.36-2.01) y la HSA (HR: 1.57; IC 95%: 1.30-1.90)<sup>38</sup>. Es posible que

la baja frecuencia de HDA en nuestro estudio se deba a las características demográficas de los pacientes incluidos (sólo un tercio tenía menos de 47 años).

### **Perfil hemodinámico de la hipertensión y control de la presión arterial**

Se encontró que aquellos pacientes que no lograron un control de la PA tenían mayores cifras de PA; además, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y RVS elevadas y menor *compliance* arterial total antes del inicio del tratamiento farmacológico. Estos hallazgos indican que una mayor alteración del perfil hemodinámico interfirió con una mejor respuesta al tratamiento, lo cual concuerda con lo reportado en la hipertensión resistente. En un ensayo clínico que incluyó pacientes con hipertensión resistente o de difícil control, la terapia antihipertensiva guiada por el estado hemodinámico resultó ser más efectiva para lograr el control de la PA<sup>39</sup>. En estos individuos, la selección del tratamiento farmacológico según el perfil hemodinámico podría favorecer el control de la PA. No obstante, la cardiografía de impedancia u otros métodos no invasivos o mínimamente invasivos no siempre están disponibles en el contexto ambulatorio. Por tal razón, se requieren métodos de estimación de las variables hemodinámicas de fácil utilización, como el que aquí se propone<sup>27</sup>.

### **Medicamentos antihipertensivos prescritos y control de la presión arterial**

En nuestro estudio encontramos que la prescripción de un sólo medicamento y el cambio en los tratamientos fue más frecuente en aquellos pacientes que no lograron controlar la PA. Según las guías actuales, a falta de una indicación clínica convincente para la selección de un antihipertensivo específico, el tratamiento farmacológico de la HTA inicial debe incluir la combinación de dos o más medicamentos de primera línea: a) IECA; b) ARAII; c) calcio-antagonistas; o d) diuréticos<sup>25</sup>. La guía americana (ACC/AHA) recomienda la terapia combinada específicamente en afroamericanos y adultos con PAS/PAD  $\geq$  20/10 mmHg por encima del objetivo de tratamiento de la PA. Esta guía también sugiere que el uso de “una sola píldora” (*single pill combination*) mejora la adherencia; sin embargo, “una sola píldora” puede contener dosis subóptimas del diurético tiazídico<sup>20</sup>. Por su parte, la guía europea (ESC/ESH) sugiere el uso de combinaciones para la mayoría de los pacientes hipertensos en “una sola píldora” si no se logra el objetivo de PA<sup>23</sup>.

Nuestros resultados son congruentes con la evidencia actual reportada en diferentes estudios<sup>38,40,41</sup>. Un análisis reciente de una cohorte multinacional muestra que las combinaciones duales utilizadas son muy variables en el mundo<sup>42</sup>. Esto refleja que el escalonamiento del tratamiento antihipertensivo se basa en un enfoque de ensayo y error, y no en las características particulares de cada paciente. Aún se necesitan investigaciones que definan cuáles combinaciones se asocian a mejores resultados.

Por otro lado, los estudios de uso de “una sola píldora” muestran que las combinaciones de estos medicamentos son más eficaces que si se administran en múltiples píldoras<sup>41</sup>. Sin embargo, existen preocupaciones que deben tenerse en cuenta: a) una proporción de pacientes se puede controlar con la dosis estándar o más baja de un medicamento antihipertensivo, b) muchos pacientes se encuentran en un rango menor de 10 mmHg con relación a las metas antes del tratamiento, c) los adultos mayores y personas frágiles están más predispuestos a descensos excesivos de la PA, d) si se presentan efectos adversos relevantes será más difícil identificar el fármaco responsable de los síntomas, y e) aún no hay suficiente evidencia sobre el efecto de “una sola píldora” en comparación con multipíldoras en la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad<sup>43,44</sup>. De esta manera, “una sola píldora” tiene un beneficio en la adherencia y disminución de la inercia al tratamiento, pero no resuelve por completo la falta de control de la HTA.

Finalmente, como se mencionó antes, las guías actuales sugieren el uso de IECA, ARAll, calcio-antagonistas o diuréticos como fármacos iniciales en el tratamiento de la HTA<sup>25</sup>. En nuestra investigación no observamos diferencias en las familias de antihipertensivos utilizados según el control de la PA. Es importante tener en cuenta que los criterios definidos para establecer la selección apropiada de los medicamentos según los subtipos de HTA se fundamentaron en principios fisiopatológicos y efectos farmacológicos. En definitiva, muchos de los pacientes hipertensos se benefician del uso de un vasodilatador; no obstante, en quienes tienen una frecuencia cardíaca mayor o igual a 80 latidos por minuto es necesaria la utilización de un betabloqueador, preferiblemente con efecto vasodilatador. El incremento en la frecuencia cardíaca es un indicio certero de una mayor actividad adrenérgica<sup>28,29</sup>; por tal razón, es recomendable usar un betabloqueador para reducir el gasto cardíaco y la PA. Por el contrario, el uso de betabloqueadores en HSD-D puede generar un efecto contrario, dado el incremento del volumen latido inducido por la bradicardia.

De hecho, en el estudio de Smith et al.<sup>15</sup>, se utilizaron criterios similares a los definidos en nuestra investigación, para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico para la HTA guiado por cardiografía de impedancia en comparación con el tratamiento estándar<sup>15</sup>. Entre los principales resultados se encuentran que el grupo guiado por cardiografía de impedancia tuvo un mayor uso de vasodilatadores; además, la utilización de betabloqueadores, si la frecuencia cardíaca era mayor a 80 latidos por minuto, llevó a una disminución del índice cardíaco y mayor control de la PA<sup>15</sup>. En el trabajo de Krzesiński et al.<sup>45</sup> se utilizó el mismo criterio de la frecuencia cardíaca para indicar el uso de betabloqueadores. Esta investigación reportó resultados similares, a favor del grupo guiado por parámetros hemodinámicos<sup>45</sup>. Teniendo en cuenta los anteriores hallazgos, en los pacientes con HTA, se recomienda el uso de un betabloqueador cuando la frecuencia cardíaca es mayor a 80 latidos por minuto.

### **Fortalezas y limitaciones**

Este estudio tienen algunas fortalezas como la inclusión de pacientes en el mundo real cuya elección de los medicamentos para el tratamiento de la HTA se hizo de la forma habitual como se hace en la práctica clínica; la selección apropiada o inapropiada del tratamiento farmacológico según el subtipo de HTA, la cual fue definida teniendo en cuenta diferencias hemodinámicas que favorecen un efecto farmacológico<sup>26</sup>; y la aplicación de un método práctico basado en la estimación de la *compliance* arterial total para calcular variables hemodinámicas a partir de la PA<sup>27</sup>. No obstante, como limitaciones están: a) se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, b) la toma de la PA se realizó por el método auscultatorio, el cual implica variabilidad entre consultas no atribuible a las características del paciente<sup>46</sup>; por tanto, es más propenso a error que las mediciones del consultorio por el método oscilométrico o mediciones ambulatorias automatizadas con MAPA o AMPA; y c) no se evaluó la adherencia de los pacientes al tratamiento farmacológico y no farmacológico prescrito.

### **Conclusiones**

La selección apropiada del tratamiento farmacológico según los subtipos de HTA se asocia con un mejor control de la PA en pacientes con HTA de reciente diagnóstico. Esta selección del tratamiento antihipertensivo puede hacerse con criterios clínicos individualizados, durante la evaluación en el consultorio, según los cambios fisiopatológicos existentes en cada subtipo de hipertensión arterial.

## Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna financiación específica de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Forouzanfar MH, Alexander L, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Casey D, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10010):2287-323.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9932):1899-911.
- Lee H, Kwon SH, Jeon JS, Noh H, Han DC, Kim H. Association between blood pressure and the risk of chronic kidney disease in treatment-naïve hypertensive patients. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2022;41(1):31-42.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10304):957-80.
- Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021;18(11):785-802.
- Kontis V, Mathers CD, Rehm J, Stevens GA, Shield KD, Bonita R, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: A modelling study. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9941):427-37.
- Ritchey MD, Gillespie C, Wozniak G, Shay CM, Thompson-Paul AM, Loustalot F, et al. Potential need for expanded pharmacologic treatment and lifestyle modification services under the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2018;20(10):1377-91.

- Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and control of hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(11):1278-93.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high, middle-, and low-income countries. *JAMA* [Internet]. 2013;310(9):959-68.
- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med* [Internet]. 2008;121(1):58-65.
- Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, Hagström E, Held C, Lytsy P, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2023;329(14):1160-9.
- Lu Y, Wang L, Wang H, Gu J, Ma ZJ, Lian Z, et al. Effectiveness of an impedance cardiography guided treatment strategy to improve blood pressure control in a real-world setting: Results from a pragmatic clinical trial. *Open Heart* [Internet]. 2021;8(2):1-8.
- Choi SW, Kim MK, Han SW, Kim SH, Kim HJ, Kang SM, et al. Characteristics of hypertension subtypes and treatment outcome among elderly Korean hypertensives. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2014;8(4):246-53.
- Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: A meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010;4(1):5-16.
- Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension* [Internet]. 2006;47(4):771-7.
- Aoka Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Heterogeneity of hemodynamic parameters in untreated primary hypertension, and individualization of antihypertensive therapy based on noninvasive hemodynamic measurements. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2013;35(1):61-6.
- Elmula FEMF, Rebora P, Talvik A, Salemo S, Miskowska-Nagórna E, Liu X, et al. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *J Hypertens* [Internet]. 2015;33(12):2534-45.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia evidence from a large population-based cohort. *Hypertension* [Internet]. 2018;72(4):846-53.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020;75(6):1334-57.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice [Internet]. *Hypertension*. 2018;71:1-115.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014;311(5):507-20.
- Jones NR, McCormack T, Constantini M, McManus RJ. Clinical Intelligence Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2020;90:90-1.
- Williams B, Mancina G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Internet]. *Eur Heart J*. 2019;72:160.e1-e78.
- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020;36(5):596-624.
- Whelton PK, Carey RM, Mancina G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations [Internet]. *Circulation*. 2022;146:868-77.
- Verdecchia P, Angeli F. Natural history of hypertension subtypes. *Circulation* [Internet]. 2005;111(9):1094-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000158690.78503.5F>.
- Aristizábal-Ocampo D, Álvarez-Montoya D, Madrid-Muñoz C, Fallon-Giraldo S, Gallo-Villegas J. Hemodynamic profiles of arterial hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Res* [Internet]. 2023;46(6):1482-92.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G. Assessment of heart rate as "sympathetic biomarker": Strengths and pitfalls [Internet]. *J Hypertens*. 2020;38:1460-1.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchetti R, Mancina G. Association between the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Heart Rate Thresholds for Cardiovascular Risk and Neuroadrenergic Markers. *Hypertension* [Internet]. 2020;577-82.

30. Álvarez-Montoya D, Madrid-Muñoz C, Escobar-Robledo L, Gallo-Villegas J, Aristizábal-Ocampo D. A novel method for the noninvasive estimation of cardiac output with brachial oscillometric blood pressure measurements through an assessment of arterial compliance. *Blood Press Monit* [Internet]. 2021;26(6):426-34.
31. Association WM. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* [Internet]. 2014;81(3):14-8.
32. Georgakis MK, Gill D, Webb AJS, Evangelou E, Elliott P, Sudlow CLM, et al. Genetically determined blood pressure, antihypertensive drug classes, and risk of stroke subtypes. *Neurology* [Internet]. 2020;95(4):E353-61.
33. Van Der Niepen P, Giot C, Van De Borne P. Prevalence of isolated uncontrolled systolic blood pressure among treated hypertensive patients in primary care in Belgium: Results of the I-inSYST survey. *J Hypertens* [Internet]. 2008;26(10):2057-63.
34. Byrd JB. Personalized medicine and treatment approaches in hypertension: Current perspectives. *Integr Blood Press Control* [Internet]. 2016;9:59-67.
35. Bourdillon MT, Song RJ, Yola IM, Xanthakis V, Vasani RS. Prevalence, predictors, progression, and prognosis of hypertension subtypes in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022;11(6):e024202.
36. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* [Internet]. 2001;37(3):869-74.
37. Franklin SS, Gustin IV 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* [Internet]. 1997;96(1):308-15.
38. Mcevoy JW, Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Melgarejo JD, Boggia J, et al. Isolated diastolic hypertension in the IDACO Study: an age-stratified analysis using 24-hour ambulatory blood pressure measurements. *Hypertension* [Internet]. 2021;78(5):1222-31.
39. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: Comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* [Internet]. 2002;39(5):982-8.
40. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: A meta-analysis. *Hypertension* [Internet]. 2010;55(2):399-407.
41. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. *J Hypertens*. 2019;37:1768-74.
42. Lu Y, Van Zandt M, Liu Y, Li J, Wang X, Chen Y, et al. Analysis of dual combination therapies used in treatment of hypertension in a multinational cohort. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5(3):E223877.
43. Egan BM, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Kreutz R, Burnier M. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions [Internet]. *Blood Pressure*. 2022;31:164-8.
44. Verma AA, Khoo W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2018;15(6):e1002584.
45. Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A "patient-tailored" treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial. *Med Sci Monit* [Internet]. 2013;19(1):242-50.
46. Lu Y, Linderman GC, Mahajan S, Liu Y, Huang C, Khera R, et al. Quantifying blood pressure visit-to-visit variability in the real-world setting: a retrospective cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2023;16(4):E009258.