

Capacidad predictiva de eventos en pacientes con hipertensión arterial mediante el análisis con redes neuronales artificiales del monitoreo ambulatorio de presión arterial en comparación con la estratificación de riesgo clínica

Events Prediction Ability in Patients with Hypertension using Artificial Neural Network Analysis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring Compared to Clinical Risk Stratification

FEDERICO P. DI GENNARO¹, MARÍA P. CATALANO¹, ALEJANDRO GARCÍA AGUIRRE¹, MARÍA L. FERNÁNDEZ¹, ROMINA LLANOS¹, SANTIAGO PÉREZ LLORET², CLAUDIO HIGA¹

RESUMEN

Introducción: No hay evidencia disponible sobre la comparación del valor predictivo de eventos graves en el seguimiento de pacientes hipertensos mediante el análisis con redes neuronales artificiales (RNA) de las mediciones del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en comparación con la estratificación de riesgo clínica (EC).

Material y métodos: Se analizaron estudios de MAPA que incluyeron 27 mediciones cada uno: presión arterial media sistólica, diastólica, presión del pulso y frecuencia cardíaca de 24 hs, diurnas y nocturnas; carga hipertensiva; desvíos estándar de presiones y frecuencia cardíaca; ritmo circadiano. La variable dependiente fue el punto final combinado de muerte, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Para la EC de cada paciente se utilizó como modelo el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Se evaluó la capacidad discriminativa para predecir el punto final con RNA-MAPA y con EC por análisis de regresión logística a través del análisis del área bajo la curva ROC (ABCR). Se compararon ambas ABCR mediante test de De Long. Para los análisis estadísticos y el modelaje de las RNA se usó el programa SPSS 23.0 Statistics.

Resultados: Se analizó la información de 491 estudios de MAPA; edad media: 69 ± 14 años, 53 % mujeres, 11,6 % diabéticos, 51% dislipidémicos, media de índice de masa corporal 26 ± 4 kg/m², 14,3 % fumadores. La mediana del seguimiento fue 6,6 años (rango intercuartílico 4,5-8). El modelo de RNA con mejor capacidad predictiva fue el Perceptrón Multicapa con una capa oculta; arquitectura neuronal (27/7/2). La presión arterial sistólica nocturna presentó una importancia normalizada independiente del 100 % para la determinación del modelo. El ABCR para la discriminación del punto final fue, con el análisis con RNA del MAPA, 0,81 (IC 95% 0,77-0,90); con la estratificación de riesgo clínico fue de 0,67 (IC 95% 0,56-0,77); test de De Long $p < 0,001$.

Conclusión: Observamos una mayor capacidad discriminativa en la predicción de eventos mediante el análisis con RNA de las variables del MAPA vs. la estratificación de riesgo clínico, lo cual constituye una hipótesis de investigación a validar prospectivamente.

Palabras clave: Estratificación del riesgo - Redes neuronales artificiales - Hipertensión

ABSTRACT

Background: There is no available evidence comparing the predictive value of an artificial neural network (ANN)-based analysis method that integrates ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) variables versus clinical risk stratification (CRS) for serious events in hypertensive patients at follow-up.

Methods: We analyzed ABPM studies that included 27 measurements each one. The variables were daytime, nighttime and 24-hour mean, systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and heart rate; hypertensive load; standard deviations of pressures and heart rate; circadian rhythm. The dependent variable was the combined endpoint of death, stroke, acute myocardial infarction, heart failure and kidney disease. For clinical risk stratification, the Argentine Consensus on Hypertension was used as a model. We evaluated the discriminative ability to predict the endpoint using ANN-ABPM and CRS by logistic

REV ARGENT CARDIOL 2025;93:33-42. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i1.20854>

Recibido: 10/12/2024 - Aceptado: 12/01/2025

Dirección postal: Federico Di Gennaro, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640 (1112), Buenos Aires, Argentina. E-mail: fpdgennaro@hospitalaleman.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Alemán de Buenos Aires.

²Observatorio de Salud, Universidad Católica Argentina, Consejo de Investigación Científicas y Técnicas (CONICET).

regression through the analysis of the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC). Both AUC-ROC were compared by De Long test. SPSS 23.0 Statistics was used for statistical analyses and ANN modelling.

Results: Data from 491 ABPM studies were analyzed. Mean age was 69 ± 14 years; 53% of population was female; 11.6% had diabetes; 51% had dyslipidemia; mean body mass index was 26 ± 4 kg/m²; 14.3% were smokers. Median follow-up was 6.6 years (interquartile range 4.5-8). The best predictive ANN model was the Multilayer Perceptron one with a hidden layer; neuronal architecture (27/7/2). Nocturnal systolic blood pressure (SBP) had 100% independent normalized importance for modelling. The AUC-ROC for the combined endpoint was 0.81 (95% CI 0.77-0.90) using neural network analysis with ABPM variables, and 0.67 (95% CI 0.56-0.77) using CRS; De Long's test $p < 0.001$.

Conclusion: We observed a higher discriminative ability to predict events at follow-up using ANN analysis with ABPM variables compared to conventional CRS. This observation raises a research hypothesis to be validated prospectively to optimize risk stratification and treatment in hypertensive patients.

Key words: Risk assessments - Artificial neural networks - Hypertension.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo actualmente la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La predicción de eventos cardiovasculares (ECV) es de vital importancia para la identificación temprana de individuos en riesgo y a través de ella la implementación de intervenciones preventivas más apropiadas. (1,2)

Por ese motivo se recomienda estimar el riesgo cardiovascular (RCV) global en todos los pacientes hipertensos para decidir conductas terapéuticas y de control de los factores de riesgo. La información obtenida a partir de la anamnesis, el examen físico, la medición de la presión arterial en el consultorio y los resultados de estudios complementarios recomendados, determinan la presencia de factores de riesgo asociados, compromiso o daño de órgano blanco y antecedentes de eventos cardiovasculares. Con esta información es posible estratificar el RCV global del paciente hipertenso y determinar su riesgo como bajo, moderado, alto y muy alto. El conocimiento de la estratificación del RCV global del paciente individual representa una importante información pronóstica, facilita el enfoque global de la prevención y un tratamiento farmacológico adecuado. (3,4)

Una serie de fórmulas o *scores* de riesgo son propuestos a fin de calcular el RCV. Los calculadores que de ellas surgen constituyen un grupo heterogéneo con diferentes limitaciones (variables cualitativas, estudios complementarios que no se utilizan en la práctica clínica cotidiana) y muchos de ellos sin validación para la población de nuestro país. (3-5)

El Consenso Argentino de Hipertensión Arterial propone un enfoque similar al utilizado por la Sociedad Europea de Hipertensión y adaptado para nuestro medio. (5)

Si bien en la actualidad la medición de la presión arterial en el consultorio es el método diagnóstico recomendado, no se encuentra exenta de significativa variabilidad y sesgos por imprecisión en la técnica de medición. Por tal motivo, diferentes guías nacionales e internacionales recomiendan obtener mediciones fuera del consultorio, mediante el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) para confirmar el diagnóstico

de hipertensión arterial (HTA) y aportar información pronóstica más precisa. (5-7)

En los últimos años, el MAPA se ha convertido en un estudio complementario de gran utilidad para el diagnóstico y evaluación pronóstica de ECV en pacientes hipertensos en comparación con las mediciones aisladas realizadas en el consultorio. Además, el MAPA puede proporcionar datos adicionales, como la variabilidad de la presión arterial, los patrones de descenso nocturno y los valores de presión arterial media en diferentes períodos del día. (8-10)

Aunque los modelos de predicción del riesgo cardiovascular han mejorado en precisión a lo largo de los años, todavía existe cierta incertidumbre en las estimaciones. En la actualidad no se consideran las variables hemodinámicas que aporta el MAPA para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. (11,12)

En este sentido, es importante destacar la necesidad de herramientas más precisas en su capacidad predictiva que incorporen las diferentes variables de presión arterial estudiadas en el MAPA.

Una de las herramientas metodológicas para el análisis predictivo en diferentes áreas de la medicina, más difundidas y en pleno desarrollo en la actualidad son las redes neuronales artificiales (RNA). El análisis con RNA como modelo de inteligencia artificial (IA) ha demostrado superioridad en la precisión pronóstica al compararlas con herramientas estadísticas (en particular cuando existen asociaciones no lineales), que utilizamos habitualmente, como el análisis multivariado y la regresión logística. (13-15)

Las RNA pueden detectar características relevantes en los datos y ajustar sus pesos sinápticos y conexiones para mejorar el rendimiento predictivo, que depende entre otras cosas de la cantidad de variables ingresadas y al entrenamiento que reciban, permitiéndoles hacer predicciones más precisas. (16-18)

La aplicación de diferentes modelos de máquinas de aprendizaje, ha tenido como objetivo la detección precoz y el tamizaje para identificar a aquellos que desarrollan hipertensión arterial. (19-22)

El análisis mediante RNA integrando las variables estudiadas en el MAPA podrían mejorar la capacidad predictiva y proporcionar información para diseñar

una estratificación del RCV más precisa y completa en comparación con los modelos existentes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad predictiva de eventos graves en el seguimiento de pacientes hipertensos con el análisis de RNA integrando las variables del MAPA, en comparación con la estratificación de riesgo clínico convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó una base de datos con las mediciones registradas en estudios de MAPA con los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos (mayores de 18 años), con diagnóstico de hipertensión arterial esencial con tratamiento farmacológico estudiados con MAPA para evaluar la eficacia terapéutica. Con seguimiento completo a través de la historia clínica informatizada y consultas clínicas de un Hospital de comunidad.

Se incluyeron estudios consecutivos de MAPA realizados entre septiembre de 2013 y abril de 2020 con un seguimiento clínico completo hasta noviembre del 2022. La transferencia de los datos de los informes de los estudios de MAPA (se tuvieron en cuenta las medias de cada una de las variables analizadas) a una planilla de cálculo y su procesamiento se realizó mediante la aplicación de los programas informáticos Visual Basic y SQL.

Para realizar la estratificación del riesgo cardiovascular se utilizó como modelo las variables propuestas en el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Federación Argentina de Cardiología). (5)

Las variables consideradas son las siguientes: a) Factores de riesgo: edad, género, antecedentes de dislipemia, diabetes, tabaquismo, obesidad; b) Compromiso de órgano blanco: diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ecocardiograma, insuficiencia renal crónica (estadios 1 y 2); c) Condiciones clínicas asociadas o antecedente de eventos cardiovasculares: infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular y/o ataque isquémico transitorio (ACV/AIT), enfermedad coronaria, revascularización miocárdica, insuficiencia renal crónica (estadios 3,4 y 5).

Se definió como Bajo riesgo: pacientes con un factor de riesgo asociado; Moderado riesgo: pacientes con dos factores de riesgo asociados; Alto riesgo: pacientes con tres o más factores de riesgo asociados y/o diabetes y/o daño de órgano blanco; Muy alto riesgo: pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares o condiciones clínicas asociadas. (4,5)

Se definió un punto final combinado de eventos serios (ES) en el seguimiento compuesto de la ocurrencia de muerte y/o IAM no fatal y/o ACV y/o AIT y/o IC y/o insuficiencia renal crónica, constatados en la historia clínica informatizada por médicos especialistas en Medicina Interna y Cardiología según las guías nacionales e internacionales vigentes. (3-5)

Se desarrollaron modelos de algoritmos de una red neuronal que incluyó a las variables del MAPA como cofactores independientes para su ingreso a la RNA y el de ES como evento dependiente (capa de salida). Un algoritmo NN es un tipo especial de regresión no lineal que presenta múltiples valores mínimos locales. Por lo tanto, cada vez que se ejecute el algoritmo de entrenamiento, convergerá en un modelo diferente. Para elegir el mejor modelo, el proceso de entrenamiento se repitió 50 veces. Sólo se seleccionaron para la comparación los modelos con el mejor poder de discriminación por regresión logística o RNA.

Para los análisis estadísticos y el modelaje de la RNA se usó el programa SPSS 26.0 Statistics. Se compararon dife-

rentes modelos, arquitectura y funciones de activación para seleccionar la de mejor rendimiento en la discriminación del punto final.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes con su IC 95%, mientras que las continuas de acuerdo con su distribución (paramétrica o no paramétrica) como medias y su respectiva desviación estándar o mediana y su rango intercuartílico (RIC) 25-75.

Se evaluó la capacidad discriminativa para predecir ES del MAPA vs. la estratificación de riesgo clínica, con análisis del área bajo la curva ROC (ABCR). Para la comparación de las ABCR se utilizó el test de De Long con el programa MEDCALC versión 23.0.9

A fin de identificar las variables con mayor peso y utilidad en el desarrollo de la RNA se realizó un análisis de sensibilidad para determinar su importancia normalizada en el modelo.

Consideraciones éticas

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética institucional e independiente a esta investigación. Ante la naturaleza observacional del presente análisis no se requirió de consentimiento informado. De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, (23) se tomaron todas las precauciones para proteger la privacidad y la confidencialidad de toda la información utilizada.

RESULTADOS

Se analizó en total la información de 491 estudios de MAPA que incluyeron 27 variables numéricas provenientes de cada estudio: las medias de la presión arterial sistólica de 24 hs (PASm24), de la presión arterial diastólica de 24 hs (PADm 24), de la presión arterial media de 24 hs (PAMm 24), de la presión de pulso de 24 hs (PPm 24), de la frecuencia cardíaca de 24 hs (FCm 24), de la presión arterial sistólica diurna (PASm Día), de la presión arterial diastólica diurna (PADm Día), de la presión arterial media diurna (PAMm Día), de la presión de pulso diurna (PPm Día), de la frecuencia cardíaca diurna (FCm Día), de la presión arterial sistólica nocturna (PASm Noche), de la presión arterial diastólica nocturna (PADm Noche), de la presión arterial media nocturna (PAMm Noche), de la presión de pulso nocturna (PPm Noche), de la frecuencia cardíaca nocturna (FCm Noche); la variabilidad de la presión arterial sistólica en 24 hs (PASsd 24), de la presión arterial diastólica en 24 hs (PADsd 24), de la presión de pulso en 24 hs (PPsd 24), de la presión arterial media en 24 hs (PAMsd 24), de la frecuencia cardíaca en 24 hs (FCsd 24); la carga hipertensiva sistólica diurna (Carga HtaSist Día), diastólica diurna (Carga Hta-Diast Día), sistólica nocturna (Carga HtaSist Noche), diastólica nocturna (Carga HtaDiast Noche); presión arterial diurna $\geq 135/85$ mmHg (HTA diurna), presión arterial nocturna $\geq 120/70$ mmHg (HTA nocturna), ritmo circadiano con caída nocturna de PAS y/o PAD $< 10\%$ (patrón *non dipper*).

En la Tabla 1 se detallan las medias de cada una de las variables de los estudios de MAPA utilizados para el modelaje de las RNA para el punto final combinado.

La edad media de la población fue de 64 ± 14 años, 47% eran mujeres, 12 % tenían diabetes, 11% eran

Tabla 1. Descripción de los valores medios de las variables analizadas en los estudios de MAPA

VARIABLES DEL MAPA	VALORES MEDIAS
PASm 24	126,16±11,65 mmHg
PADm 24	79,22 ± 9,30 mmHg
PAMm 24	94,87 ± 9,4 mmHg
FCm 24	75,21 ± 8,5 lpm
PPm 24	46,93 ± 7,62 mmHg
PASsd 24	17,92 ± 5,6 mmHg
PADsd 24	14,52 ± 4,2 mmHg
PPsd 24	16,9 ± 6,1 mmHg
PAMsd 24	13,51 ± 3,8 mmHg
FCsd 24	11,59 ± 3,1 lpm
PASm Día	130,13 ± 12,2 mmHg
PADm Día	82,35 ± 9,9 mmHg
PAMm Día	98,17 ± 10,14 mmHg
FCm Día	78,85 ± 9,1 lpm
PPm Día	47,77 ± 8,08 mmHg
PASm Noche	117,34± 13,47 mmHg
PADm Noche	72,23 ± 9,90 mmHg
PPm Noche	48,10 ± 8,99 mmHg
PAMm Noche	87,27 ± 10,50 mmHg
FCm Noche	67,47 ± 9,2 lpm
Carga Hta Sist Día	34,86 %
Carga Hta Diast Día	42,25 %
Carga Hta Sist Noche	39,47 %
Carga Hta Diast Noche	49,68 %
HTA Noche	58,4% (IC 95% 55-72)
HTA Día	43,9% (IC 95% 40-56)
Non dipper	42,6% (IC 95% 39-55)

Carga HtaDiast Día: carga hipertensiva diastólica diurna; Carga HtaDiast Noche: carga hipertensiva diastólica nocturna; Carga HtaSist Día: carga hipertensiva sistólica diurna; Carga HtaSist Noche: carga hipertensiva sistólica nocturna; FCm 24: media de la frecuencia cardíaca de 24 hs; FCm Día: media de la frecuencia cardíaca diurna; FCm Noche: media de la frecuencia cardíaca nocturna; FCsd 24: variabilidad de la frecuencia cardíaca de 24 hs; HTA diurna: presión arterial diurna 135/85 mmHg; HTA nocturna: presión arterial nocturna 120/70 mmHg; MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial; Non dipper: ritmo circadiano con caída nocturna de PAS y/o PAD < 10%; PADm 24: media de la presión arterial diastólica de 24 hs; PADm Día: media de la presión arterial diastólica diurna; PADm Noche: media de la presión arterial diastólica nocturna; PADsd 24: variabilidad de la presión arterial diastólica de 24 hs; PAMm 24: media de la presión arterial media de 24 hs; PAMm Día: media de la presión arterial media diurna; PAMm Noche: media de la presión arterial media nocturna; PAMsd 24: variabilidad de la presión arterial media de 24 hs; PASm 24: media de la presión arterial sistólica de 24 hs; PASm Día: media de la presión arterial sistólica diurna; PASm Noche: media de la presión arterial sistólica nocturna; PASsd 24: variabilidad de la presión arterial sistólica de 24 hs; PPm 24: media de la presión de pulso de 24 hs; PPm Día: media de la presión de pulso diurna; PPm Noche: media de la presión de pulso nocturna; PPsd 24: variabilidad de la presión de pulso de 24 hs.

tabaquistas activos, 52% dislipidémicos y el índice de masa corporal media fue de $26 \pm 4 \text{ kg/m}^2$.

La mediana del seguimiento de los pacientes fue de 6,6 años (RIC 4,5-8). La incidencia del punto final en

el seguimiento fue 2,6%. En la Tabla 2 se detallan los mejores modelos de RNA con sus funciones de activación neuronal de la capa oculta y de salida y su ABCR.

Los modelos de mejor rendimiento fueron el de Perceptrón Multicapa de una capa oculta (función de activación de las neuronas de la capa oculta de tipo hiperbólica tangente) y los de la capa de salida de tipo softmax con una arquitectura neuronal (27/7/2) que describen los nodos de cada una de las capas (Figura 1). En la Tabla 3 se describen los pesos sinápticos con los que se construye y entrena la red neuronal para la predicción del punto final. Se utilizó como función de activación de la capa de entrada la de tangente hiperbólica y la softmax para la capa oculta. Se dividió la muestra con una segmentación de 70% del grupo entrenamiento y 30% de validación de los algoritmos. Se tuvieron en cuenta los pesos o ponderaciones sinápticas estimadas para el desarrollo y testeo de un modelo de perceptrón multicapa para el punto final combinado basados en la entrada de las 27 variables de los estudios de MAPA analizados.

El área bajo la curva ROC del análisis de las variables del MAPA mediante redes neuronales fue 0,81 (IC 95% 0,77-0,90) versus, con la estratificación de riesgo clínico, 0,67 (IC 95% 0,56-0,77) para el punto final combinado; test de De Long $p < 0,001$ (Figura 2).

Las variables con mayor peso y utilidad en el desarrollo de la red neuronal o importancias normalizadas en este modelo fueron: media de la presión arterial sistólica nocturna (PASm Noche) con un valor del 100%, seguida por la media de la presión arterial sistólica de 24 hs (PASm 24), el índice de masa corporal (IMC), la media de la presión arterial media de 24 hs (PAMm 24), la media de la presión arterial nocturna (PAMm Noche) y la media de la presión de pulso de 24 hs (PPm 24) (Figura 3)

DISCUSIÓN

A nuestro entender, el presente análisis es el primero en reportar la capacidad predictiva de eventos a largo plazo en pacientes hipertensos a través del análisis de las variables de los estudios de MAPA mediante RNA y su superioridad en comparación con la estratificación de riesgo clínica.

La importancia de estratificar los pacientes hipertensos de acuerdo con el riesgo estimado de presentar un evento cardiovascular permite ajustar el tratamiento en función de dicho riesgo y no solo de las cifras de la PAC. Entre las escalas de riesgo más difundidas están la ecuación de Framingham, el sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), el QRISK, calculadoras de diferentes sociedades médicas de los Estados Unidos, de la Organización Mundial de la Salud; esta última adaptada para diferentes zonas geográficas. En nuestro país podemos aplicar la estratificación recomendada por el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. (3-5)

Tabla 2. Modelos de redes neuronales de mejor rendimiento (perceptrón multicapa con una capa oculta, dos capas ocultas y con modelo de base radial) con sus funciones de activación neuronal de la capa oculta y la capa de salida, la arquitectura neuronal y su área bajo la curva ROC

Modelo	Función de activación capa oculta	Función de activación capa de salida	Arquitectura neuronal	Área bajo la curva ROC
Perceptrón multicapa con una capa oculta	Hiperbólica tangente	Softmax	27/7/2	0,81 (IC 95% 0,77-0,90)
Perceptrón multicapa con dos capas ocultas	Hiperbólica tangente	Softmax	27/20/15/2	0,75 (IC 95% 0,68-0,80)
Base radial	Softmax	Identity	27/6/2	0,68 (IC 95% 0,61-0,70)
Test de De Long	Perceptrón multicapa 1 capa oculta vs. 2 capas ocultas	Perceptrón multicapa 1 capa oculta vs. Base radial	Base radial vs. Perceptrón multicapa 2 capas ocultas	
Valor de p	0,040	0,002		0,001

Sin embargo, los scores tienen varias limitaciones que pueden afectar su precisión y aplicabilidad, entre ellas: las diferencias entre las poblaciones según las regiones geográficas, las características ambientales y socioeconómicas, la subestimación del riesgo en pacientes jóvenes; en muchos casos la diferencia cualitativa de factores de riesgo; la falta de identificación de pacientes con diagnóstico de hipertensión enmascarada. La mayoría de los scores no consideran el tratamiento antihipertensivo en la reducción del riesgo o la predicción de riesgo a corto plazo. (15,16)

A diferencia de la metodología convencional por análisis multivariado, el algoritmo entrenado de la RNA se presenta como herramienta superadora respecto a la capacidad pronóstica de eventos, ya que ingresa todas las variables disponibles en los estudios de MAPA y evita de esta manera un sesgo en la selección de las variables.

Las redes neuronales de tipo Perceptrón Multicapa se encuentran entre las arquitecturas de red más poderosas y populares. Están formadas por una capa de entrada, un número arbitrario de capas ocultas, y una capa de salida. Cada una de las neuronas ocultas o de salida recibe una entrada de las neuronas de la capa previa (conexiones hacia atrás), pero no existen conexiones laterales entre las neuronas dentro de cada capa. La capa de entrada contiene tantas neuronas como categorías correspondan a las variables independientes (categóricas y continuas). La capa de salida corresponde a la variable respuesta, que en este caso es una variable categórica (punto final combinado).

Las redes neuronales de Base Radial son aquellas cuyas funciones de activación en los nodos ocultos son radialmente simétricas. Se dice que una función es radialmente simétrica si su salida depende de la distancia entre un vector que almacena los datos de entrada y un vector de pesos sinápticos, que recibe el nombre de centro o centroide. (17-20)

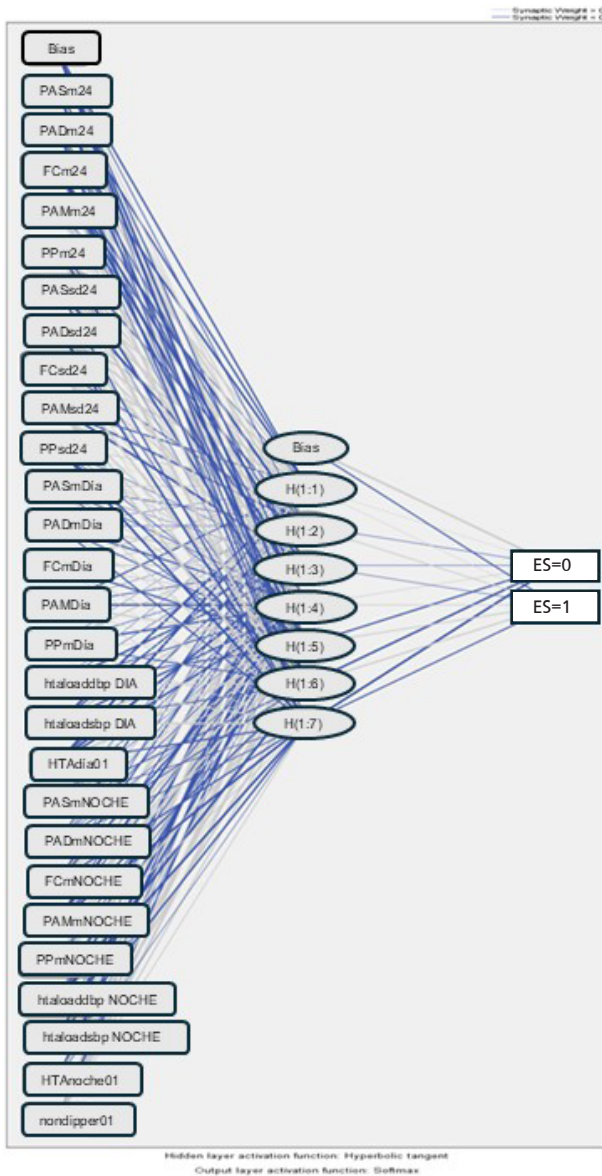
Estudios previos aplicando las máquinas de aprendizaje analizaron su utilidad como método de tamizaje y detección precoz de hipertensión en diferentes poblaciones en el mundo, mientras que otros grupos de investigación las aplicaron para la predicción de eventos en pacientes hipertensos. (21, 22, 24-26)

Otros autores han reportado la utilidad de las máquinas de aprendizaje para optimizar la toma de decisiones con el objetivo de mejorar el tratamiento en pacientes hipertensos con base en datos clínicos, logrando una alta precisión al predecir la probabilidad individual de alcanzar los objetivos de la presión arterial en el consultorio con diferentes tratamientos. Las ABCR estuvieron muy cerca de 0,90, indicando una elevada precisión de predicción y los coeficientes Kappa resultaron cercanos a 0,8, mostrando elevados niveles de concordancia entre los resultados de objetivos observados y previstos. (27,28)

El área bajo la curva ROC evidencia que las RNA detectan relaciones no lineales entre variables independientes y dependientes más allá del alcance de la regresión logística. Estos resultados respaldan la utilidad de las RNA como una metodología para el análisis en la predicción de eventos graves en pacientes hipertensos. (24,27)

Los modelos de predicción basados en RNA demuestran ser robustos y confiables, podrían implementarse en la práctica clínica como herramientas de apoyo a la toma de decisiones. Esta metodología identificaría de manera temprana a los pacientes hipertensos en mayor riesgo de desarrollar eventos graves y permitiría intervenciones preventivas más efectivas. (22, 24-26)

Destacamos que la presión arterial sistólica media nocturna (PASm Noche) presentó una importancia normalizada independiente para la determinación del modelo. La presión arterial nocturna ha demostrado ser una variable de riesgo independiente en la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, asociada con una mayor incidencia de accidente



ES: eventos serios, FCm 24: frecuencia cardíaca media de 24 hs; FCm Día: frecuencia cardíaca media diurna; FCm Noche: frecuencia cardíaca media nocturna; FCsd 24: variabilidad de la frecuencia cardíaca en 24 hs; HTA día: presión arterial diurna 135/85 mmHg; HTA noche: presión arterial nocturna $\geq 120/70$ mmHg; htaloaddbp DIA: carga hipertensiva diastólica diurna; htaloaddsbp DIA: carga hipertensiva diastólica nocturna; htaloaddsbp DIA: carga hipertensiva sistólica nocturna; Non dipper: ritmo circadiano con caída nocturna de PAS y/o PAD $< 10\%$; PADm 24: presión arterial diastólica media de 24 hs; PADm Día: presión arterial diastólica media diurna; PADm Noche: presión arterial diastólica media nocturna; PADsd 24: variabilidad de la presión arterial diastólica en 24 hs; PAMm 24: media de la presión arterial media de 24 hs; PAMm Día: media de la presión arterial media diurna; PAMm Noche: media de la presión arterial media nocturna; PAMsd 24: variabilidad de la presión arterial media en 24 hs; PASm 24: presión arterial sistólica media de 24 hs; PASm Día: presión arterial sistólica media diurna; PASm Noche: presión arterial sistólica media nocturna; PASsd 24: variabilidad de la presión arterial sistólica en 24 hs; PPM 24: presión de pulso media de 24 hs; PPM Día: presión de pulso media diurna; PPM Noche: presión de pulso media nocturna; PPSd 24: variabilidad de la presión de pulso en 24 hs

Fig. 1. Arquitectura de la red neuronal del tipo perceptrón multicapa con una capa oculta con 27 neuronas en la capa de entrada, 7 neuronas en la capa oculta y 2 neuronas en la capa de salida

cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. (29)

Durante las horas de la noche, la presión arterial sigue un patrón circadiano característico, con una disminución fisiológica. En pacientes hipertensos, este descenso puede ser insuficiente o incluso invertido, lo que se conoce como *non-dipper* o *reverse-dipper*. Estos patrones anormales de presión arterial nocturna se han asociado con un mayor riesgo y eventos cardiovasculares. (29-31)

Diferentes publicaciones describieron que el aumento de la PASm Noche se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en paciente hipertensos, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo conocidos. (30-38)

Teniendo en cuenta observaciones previas y los resultados obtenidos en el presente estudio mediante el análisis con RNA, podría considerarse a la PASm Noche como un marcador útil en la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. Su evaluación ayudaría a identificar a pacientes con mayor riesgo de complicaciones y permitiría intervenciones clínicas para reducirlos.

La implementación efectiva de los modelos actuales de redes neuronales puede realizarse mediante sistemas de software o hardware. De este modo, los pesos sinápticos de las arquitecturas propuestas, pueden ser entrenados y calculados a través de un algoritmo en Python. A su vez, este algoritmo debe ser capaz de leer automáticamente conjuntos de datos de registros electrónicos de estudios.

Este estudio muestra que el análisis de variables obtenidas en el MAPA mediante el uso de RNA presenta un valor pronóstico significativo para predecir eventos graves en pacientes hipertensos; sugiere la importancia de considerar las variables del MAPA para la estratificación de riesgo en pacientes hipertensos y muestra el uso de las RNA como una herramienta efectiva para el análisis predictivo de eventos cardiovasculares con una adecuada precisión.

Limitaciones

Si bien se utilizaron diversas variables clínicas y las obtenidas en el MAPA, la inclusión de otras mediciones como por ejemplo la microalbuminuria o la enfermedad vascular periférica, podrían proporcionar información adicional para mejorar la capacidad de predicción. La estratificación de riesgo se realizó con todos los datos disponibles en la historia clínica informatizada.

Consideramos que el análisis retrospectivo constituye una limitante por los sesgos concomitantes que inciden en la calidad de la evidencia. Por su carácter de estudio unicéntrico, limitando la transferibilidad de nuestros resultados al mundo real.

Un mayor tamaño de la muestra con un análisis prospectivo, validaciones externas en diferentes cohortes de pacientes hipertensos y la participación de diversos centros asistenciales optimizarían la robustez de esta hipótesis de estudio.

Tabla 3. Descripción de los pesos sinápticos con los que se construye y entrena la red neuronal para la predicción del punto final

Predictor+A1:L42	Predichos							PF	Capa de salida	
	O (1:1)	O (1:2)	O (1:3)	O (1:4)	O (1:5)	O (1:6)	O (1:7)		[PF=0]	[PF=1]
Capa de (Sesgo)	,526	,579	-,457	-,125	-,394	-,600	,459			
entrada nondipper 0	,560	,134	-,105	-,501	-,245	,258	,314			
nondipper 1	,293	-,190	,180	-,293	-,418	-,298	-,112			
HTAnoche 0	-,018	-,055	,410	-,073	,170	-,531	,356			
HTAnoche 1	,046	,100	-,270	,251	-,128	-,358	,424			
HTAdia01 0	,209	-,108	-,165	-,299	,332	-,427	,505			
HTAdia01 1	,459	-,275	,110	,368	,169	-,669	,200			
PASm24	,119	-,452	-,159	,315	,005	-,141	,388			
PADm24	,334	-,166	,080	-,167	,241	,417	-,365			
FCm24	,228	-,080	,435	-,323	,136	-,457	,551			
PAMm24	,486	,475	,216	,019	,036	-,313	,321			
PPm24	-,361	-,470	-,308	-,269	-,080	,020	-,005			
PASsd24	-,179	-,346	-,027	,319	-,312	,002	,427			
PADsd24	-,275	,037	-,240	,050	-,378	,697	-,199			
FCsd24	-,184	,178	-,381	,133	,228	-,230	-,109			
PAMsd24	-,208	,170	-,290	,268	-,269	,153	-,023			
PPsd24	,088	,233	-,445	,141	-,167	,184	,347			
PASmDIA	-,089	-,398	,480	,291	,325	,331	-,216			
PADmDIA	-,330	,307	-,107	,391	,243	-,350	,110			
FCmDIA	-,427	,294	-,401	-,089	-,330	-,263	,154			
PAMmDIA	-,470	,010	,345	,318	-,147	-,041	-,604			
PPmDIA	,053	,222	,373	,179	,133	-,169	-,001			
htaloaddbpDIA	,476	,488	-,056	-,249	,460	-,051	,265			
htaloaddbpDIA	,265	,474	,331	-,092	,126	,365	,372			
PASmNOCHE	-,266	-,077	-,196	-,281	-,514	,146	-,317			
PADmNOCHE	,134	,278	-,099	,426	-,488	,554	,269			
FCmNOCHE	-,429	-,124	-,280	-,184	,066	,307	-,257			
PAMmNOCHE	-,260	,253	,435	,511	-,116	-,308	-,046			
PPmNOCHE	,313	-,343	-,294	,278	-,272	-,245	-,196			
htaloaddbpNOCHE	-,376	-,294	,233	-,010	-,285	-,195	-,305			
htaloaddbpNOCHE	,189	-,134	-,062	-,336	,122	-,123	,276			
Capa oculta 1 (Bias)								-1,302	1,206	-,093
O (1:1)								-,348	,844	,712
O (1:2)								-,230	,008	,005
O (1:3)								,121	-,058	-,129
O (1:4)								,158	-,023	-,129
O (1:5)								-,031	,045	-,504
O (1:6)								,589	-,891	-,178
O (1:7)								-,553	,691	-,168

FCm 24: media de la frecuencia cardíaca de 24 hs; FCm Día: media de la frecuencia cardíaca diurna; FCm Noche: media de la frecuencia cardíaca nocturna; FCsd 24: variabilidad de la frecuencia cardíaca de 24 hs; HTA día: presión arterial diurna; 135/85 mmHg; HTA noche: presión arterial nocturna 120/70 mmHg; htaloaddbp DIA: carga hipertensiva diastólica diurna; htaloaddbp NOCHE: carga hipertensiva diastólica nocturna; htaloaddbp DIA: carga hipertensiva sistólica diurna; htaloaddbp NOCHE: carga hipertensiva sistólica nocturna; Non dipper: ritmo circadiano con caída nocturna de PAS y/o PAD < 10%; PADm 24: media de la presión arterial diastólica de 24 hs; PADm Día: media de la presión arterial diastólica diurna; PADm Noche: media de la presión arterial diastólica nocturna; PADsd 24: variabilidad de la presión arterial diastólica de 24 hs; PAMm 24: media de la presión arterial media de 24 hs; PAMm Día: media de la presión arterial media diurna; PAMm Noche: media de la presión arterial media nocturna; PAMsd 24: variabilidad de la presión arterial media de 24 hs; PASm 24: media de la presión arterial sistólica de 24 hs; PASm Día: media de la presión arterial sistólica diurna; PASm Noche: media de la presión arterial sistólica nocturna; PASsd 24: variabilidad de la presión arterial sistólica de 24 hs; PPM 24: media de la presión de pulso de 24 hs; PPM Día: media de la presión de pulso diurna; PPM Noche: media de la presión de pulso nocturna; PPSd 24: variabilidad de la presión de pulso de 24 hs.

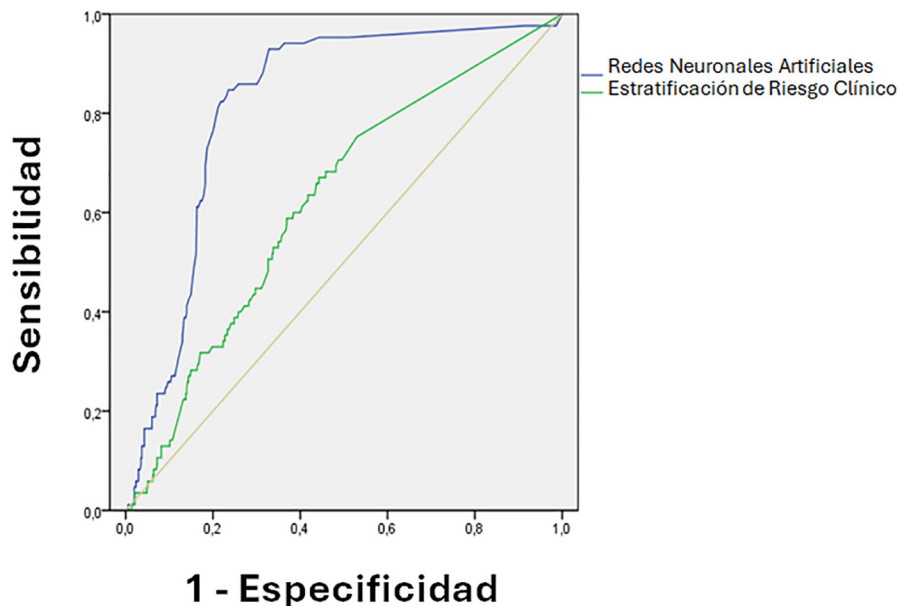
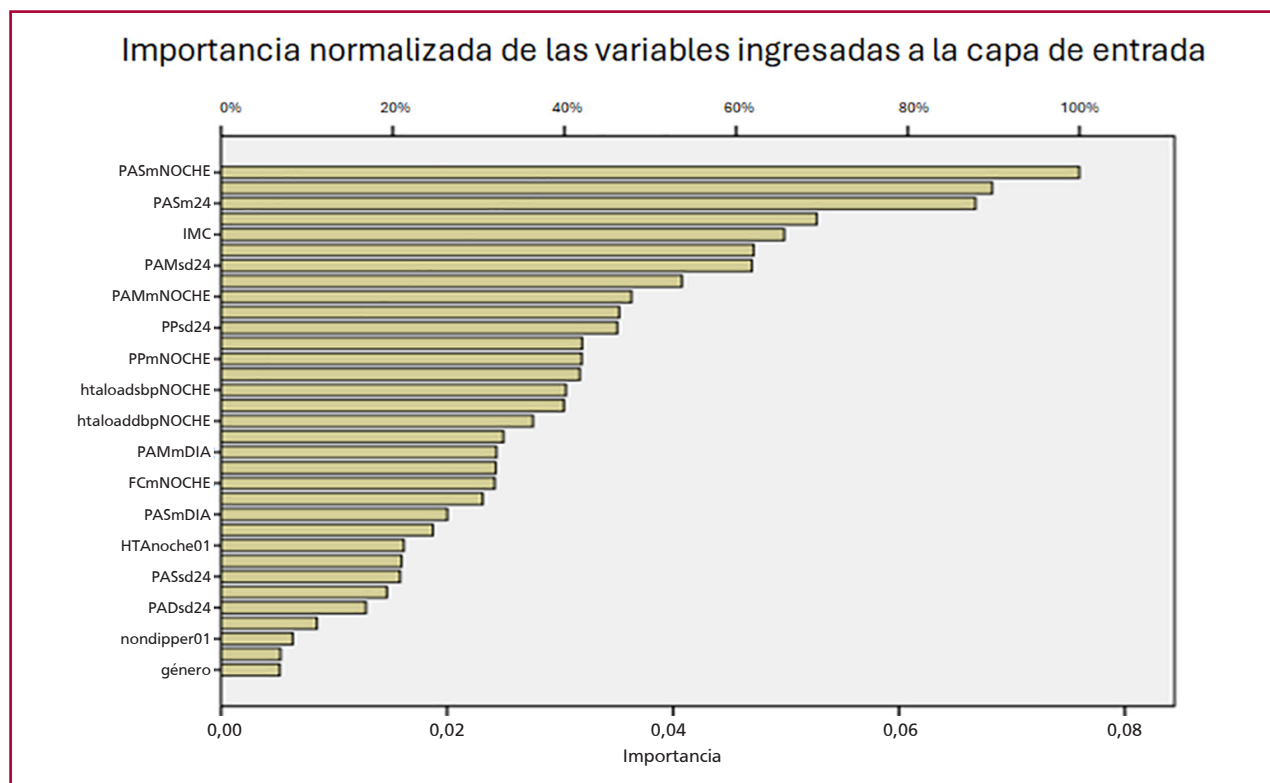


Fig. 2. Comparación de las Áreas Bajo la Curva ROC (ABCR). Variables del MAPA analizados con redes neuronales artificiales: ABCR 0,81 (IC 95% 0,77-0,90) versus estratificación de riesgo clínico ABCR 0,67 (IC 95% 0,56-0,77). Test de De Long $p < 0,001$ MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial



FCm Noche: media de la frecuencia cardíaca nocturna; HTA noche: presión arterial nocturna 120/70 mmHg; htaloaddbp NOCHE: carga hipertensiva diastólica nocturna; htaloaddbp NOCHE: carga hipertensiva sistólica nocturna; IMC: índice de masa corporal; Non dipper: Ritmo circadiano con caída nocturna de PAS y/o PAD < 10%; PADsd 24: variabilidad de la presión arterial diastólica de 24 hs; PAMm Día: media de la presión arterial media diurna; PAMm Noche: media de la presión arterial media nocturna; PAMsd 24: variabilidad de la presión arterial media de 24 hs; PASm 24: media de la presión arterial sistólica de 24 hs; PASm Día: media de la presión arterial sistólica diurna; PASm Noche: media de la presión arterial sistólica nocturna; PASsd 24: variabilidad de la presión arterial sistólica de 24 hs; PPM Noche: media de la presión de pulso nocturna; PPsd 24: variabilidad de la presión de pulso de 24 hs.

Fig. 3. Gráfico de barras representando las variables con mayor importancia normalizada para el desarrollo de la red neuronal artificial en este modelo

Los algoritmos de las redes neuronales han sido criticados en múltiples oportunidades por ser considerados como una “caja negra” con capacidad limitada para identificar las posibles relaciones causales. En el presente estudio identificamos los factores más influyentes en la modelación del algoritmo, a través de los valores de importancia estandarizada.

La calidad del funcionamiento de las máquinas de aprendizaje y sus algoritmos se asocia a una proporción de eventos mucho mayores que la del presente estudio al igual que con volúmenes de casos de la población total superiores a lo que hemos reportado. Cabe aclarar que la incidencia de eventos registrada en nuestro trabajo es consistente con lo reportado en la literatura en la población de hipertensos ambulatorios. (39-41)

CONCLUSIONES

La originalidad de este estudio se basa en ser el primero publicar la capacidad predictiva de las RNA integrando las variables analizadas en los MAPA para predecir eventos a largo plazo en comparación con la estratificación de riesgo cardiovascular recomendada en la actualidad.

Un dato de interés adicional es que observamos que la PAS media nocturna fue la variable con mayor ponderación en el funcionamiento de la RNA.

Consideramos este análisis como generador de una hipótesis de investigación a evaluarse con futuros estudios multicéntricos, con una potencia adecuada y con representatividad del mundo real para la transferencia de sus resultados.

Estos algoritmos pueden integrarse al resultado de cada estudio de MAPA, permitiendo calcular automáticamente una probabilidad de riesgo de eventos mayores en el seguimiento de pacientes hipertensos, y así poder colaborar en la toma de decisiones del médico tratante.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflictos de intereses del autor en la Web).

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ingeniero Roberto Bunge (Director de Ingeniería en Inteligencia Artificial de la Universidad San Andrés) y a la Ingeniera Trinidad Monreal (Investigación y Desarrollo del Laboratorio de Inteligencia Artificial y Robótica de la Universidad San Andrés) por sus aportes y conocimientos en inteligencia artificial y redes neuronales.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento alguno para la realización de este trabajo.

Política de uso de la inteligencia artificial

No se utilizaron recursos de inteligencia artificial para la escritura del texto, ni para la generación de tablas ni gráficos.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134:441-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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 Guidelines. *Circulation*;138:e484-e594. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000596>
5. Marín M, Bendersky M, Páez O, Obregón S, Salazar M, Rodríguez P y cols. Consenso argentino de hipertensión arterial. *Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol* 2018;86(s2):1-53.
6. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48. <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00001>
7. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24:779-85. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.54>
8. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B>
9. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240-5. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000152079.04553.2c>
10. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712231>
11. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, Levy D, et al. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2008;148:102-10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00005>
12. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
13. Itchhaporia D, Snow PB, Almassy RJ, Oetgen WJ. Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:515-21. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00174-X](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00174-X)

14. Ning G, Su J, Li Y, Wang X, Li C, Yan W, et al. Artificial neural network based model for cardiovascular risk stratification in hypertension. *Med Biol Eng Comput* 2006;44:202-8. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0028-2>
15. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol* 2009;19:711-7. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.05.005>
16. Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:77-9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.09.012>
17. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436-44. <https://doi.org/10.1038/nature14539>
18. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches: results from medical data sets. *Cancer* 2001;91:1636-42. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8+<1636::AID-CNCR1176>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1636::AID-CNCR1176>3.0.CO;2-D)
19. Trujillano J, March J, Sorribas A. Aproximación metodológica al uso de redes neuronales artificiales para la predicción de resultados en medicina. *Med Clin (Barc)* 2004;122:59-67. <https://doi.org/10.1157/13057536>
20. Ye X, Zeng QT, Facelli JC, Brixner DI, Conway M, Bray BE. Predicting Optimal Hypertension Treatment Pathways Using Recurrent Neural Networks. *Int J Med Inform* 2020;139:104122. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104122>
21. Yan Y, Chen R, Yang Z, Ma Y, Huang J, Luo L, et al. Application of back propagation neural network model optimized by particle swarm algorithm in predicting the risk of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24:1606-17. <https://doi.org/10.1111/jch.14597>
22. Huang S, Xu Y, Yue L, Wei S, Liu L, Gan X, et al. Evaluating the risk of hypertension using an artificial neural network method in rural residents over the age of 35 years in a Chinese area. *Hypertens Res* 2010;33:722-6. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.73>
23. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
24. Islam MM, Rahman MJ, Chandra Roy D, Tawabunnahar M, Jahan R, Ahmed NAMEF, et al. Machine learning algorithm for characterizing risks of hypertension, at an early stage in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:877-84. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.035>
25. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, Ravera M, Parodi D, Ratto E, et al. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. *J Hypertens* 2002;20:1315-21. <https://doi.org/10.1097/00004872-200207000-00018>
26. Viazzi F, Leoncini G, Sacchi G, Parodi D, Ratto E, Falqui V, et al. Predicting cardiovascular risk using creatinine clearance and an artificial neural network in primary hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1281-6. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000234107.08368.e5>
27. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol* 2010;5:1315-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d>
28. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:276-82. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.031>
29. Kario K. Home Blood Pressure Monitoring: Current Status and New Developments. *Am J Hypertens* 2021;34:783-794. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab017>
30. Tadic M, Cuspidi C, Celic V, Petrovic O, Pencic B, Mancia G, et al. The prognostic importance of right ventricular remodeling and the circadian blood pressure pattern on the long-term cardiovascular outcome. *J Hypertens* 2020;38:1525-30. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002432>
31. Kario K, Williams B. Nocturnal Hypertension and Heart Failure: Mechanisms, Evidence, and New Treatments. *Hypertension* 2021;78:564-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17440>
32. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens* 2021;39:1177-87. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775
33. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;5:55-61. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002775>
34. Draman MS, Dolan E, van der Poel L, Tun TK, McDermott JH, Sreenan S, O'Brien E. The importance of night-time systolic blood pressure in diabetic patients: Dublin Outcome Study. *J Hypertens*. 2015 Jul;33(7):1373-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727>.
35. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. *Hypertension* 2019;73:1240-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740>
36. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>
37. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016;67:693-700. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>
38. Zhu J, Hao X, Tang H, Xu J, Wang A, Zhang X, et al. Time point of nocturnal trough systolic blood pressure as an independent predictor of cardiovascular events. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:283-91. <https://doi.org/10.1111/jch.14404>
39. Huguet N, Green BB, Voss RW, Larson AE, Angier H, Miguel M, et al. Factors Associated With Blood Pressure Control Among Patients in Community Health Centers. *Am J Prev Med* 2023;64:631-41. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.11.002>
40. Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, Cheung AK, Cushman WC, Drawz PE, et al. Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:1138-46. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3345>
41. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>