

## Hypertension Guidelines: Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets?

### Position Statement of the Latin American Society of Hypertension

Patricio López-Jaramillo, Antonio Coca, Ramiro Sánchez, Alberto Zanchetti;  
on behalf of the Latin American Society of Hypertension

Since 1966, a large number of trials of blood pressure (BP) lowering drugs compared with placebo (or no treatment) in hypertensive patients, complemented by trials of more versus less intense BP lowering, have shown that antihypertensive treatment can significantly reduce the incidence of fatal and nonfatal events associated with hypertension.<sup>1</sup> A meta-analysis of all BP-lowering trials from 1966 to end of 2013 (68 trials in 245 885 individuals) has calculated that a 10/5 mm Hg systolic BP/diastolic BP (SBP/DBP) reduction significantly decreases stroke by 36%, heart failure by 38%, coronary events by 20%, cardiovascular mortality by 16%, and all-cause mortality by 10%.<sup>2</sup> In addition, head-to-head comparisons between treatments based on different antihypertensive drugs (meta-analyses of 50 trials with 58 two-drug comparisons in 247 006 individuals) have shown that what really matters for preventing cardiovascular events is lowering of BP, and how BP is lowered (ie, the types of drugs used) is of minor importance.<sup>3</sup>

Despite the very large number of trials of antihypertensive treatment, it must be recognized that, except for the benefits of reducing high BP and for the equivalence of the various classes of antihypertensive agents, the majority of questions of practical importance that doctors ask themselves every day when treating hypertension have not been approached by randomized controlled trials or have remained unanswered.<sup>1-4</sup> Examples of these unanswered questions are those to be discussed below such as initiation of drug treatment of hypertension, the BP targets to be aimed at, and the role of overall cardiovascular risk in treatment decisions.

Although the safest decisions are those that can be found according to results of randomized trials, their concordance,

and/or meta-analyses, other decisions should necessarily be taken on the basis of other criteria such as post hoc analysis of trials, observational studies, pathophysiological and pharmacological knowledge, and experts' opinion.<sup>4</sup> Limiting guidelines recommendations only to those questions for which there is sufficient evidence provided by trials may lead to the risk of only making 1 or 2 firm recommendations, as has recently happened to the evidence-based guideline of experts appointed to the Joint National Committee (JNC-8) in the United States.<sup>5</sup> Management of hypertension and its guidelines must be necessarily based, now and in the near future, both on evidence and wisdom. What is important is that wisdom is not taken as evidence: taking wisdom for evidence has been a powerful deterrent to clarify unsolved questions of hypertension management by randomized clinical trials.<sup>4</sup> An important task of guidelines is to accompany their recommendations by indications of the strength of the recommendation and the level of evidence on which they are based, as was done in 2013 by the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology.<sup>1</sup>

Since then, several trials and meta-analyses designed to respond important unanswered issues, such as BP thresholds to initiate drug treatment of hypertension, BP targets to be aimed at, and the role of overall cardiovascular risk in treatment decisions, have been published.<sup>6-9</sup> The results of these studies justify a reappraisal of the current evidence supporting guidelines recommendations.

### Initiation of Antihypertensive Treatment

#### Grade 2 and 3 Hypertension

The body of evidence in favor of antihypertensive treatment provided by randomized controlled trials was obtained in hypertensive patients whose baseline SBP was  $\geq 160$  mm Hg, who could presently be classified as grade 2 or 3 hypertensives. Some recent trials included patients with lower SBP values at randomization, but these patients already were under background antihypertensive treatment at the time of randomization and could likely be classified at least as grade 2 hypertensives. Therefore, the large reduction of fatal and nonfatal cardiovascular events induced by BP lowering in these trials and their meta-analyses<sup>1,2</sup> provides the strong recommendation that all individuals with BP in grade 2 or 3 hypertension range be treated with antihypertensive drugs. In all patients, drug treatment should be accompanied by lifestyle measures, and in grade 2 hypertensives, lifestyle measures can be used alone for a few weeks to test their effectiveness and the need for addition of drugs.

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the American Heart Association.

From the Research Institute, Fundación Oftalmológica de Santander and Medical School, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia (P.L.-J.); Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic (IDIBAPS), University of Barcelona, Spain (A.C.); Metabolic Unit and Hypertension, Favalaro Foundation Hospital, Buenos Aires, Argentina (R.S.); and Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, and Università degli Studi di Milano, Milan, Italy (A.Z.).

Correspondence to Patricio López-Jaramillo, Research Institute, Fundación Oftalmológica de Santander and Medical School, Universidad de Santander, Calle 158, 28a-95, local 101-102 Urbanización El Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia. E-mail jlopezj@gmail.com

(*Hypertension*. 2016;68:257-262.)

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07738.

© 2016 American Heart Association, Inc.

*Hypertension* is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07738

## Grade 1 Hypertension

Evidence of the benefits of antihypertensive treatment in grade 1 hypertension is weak because (1) the greater majority of BP-lowering trials—as mentioned above—was in patients with baseline SBP  $\geq 160$  mmHg; (2) those patients whose randomization SBP was between 140 and 160 mmHg were already under background antihypertensive drugs and could not be classified in grade 1 hypertension; and (3) the few trials performed, mostly in 1970 to 1980s, in so called mild hypertension classified hypertension on the basis of DBP only, so that the term mild hypertension has a rather loose relation with what we now call grade 1 hypertension.<sup>10</sup> An attempt to meta-analyze data from individual patients with grade 1 characteristics within the mild hypertension trials had too low statistical power to attain statistical significance.<sup>11</sup> As a consequence, recommendations in various recent guidelines are cautious and only based on experts' opinion. The 2011 UK NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) guideline<sup>12</sup> recommends confirming hypertension by ambulatory BP monitoring and restricting treatment to grade 1 hypertensives with signs of organ damage or at high total cardiovascular risk. The 2013 ESH-ESC (European Society of Hypertension–European Society of Cardiology) hypertension guidelines,<sup>1</sup> the JNC-8 guideline,<sup>5</sup> and the American Society of Hypertension–International Society of Hypertension clinical practice guidelines,<sup>13</sup> all recommend drug treatment after several months of unsuccessful lifestyle measures on the basis of indirect evidence (class IIa, Level B in 1) or expert opinion (grade E in 5). The arguments favoring drug treatment of grade 1 hypertensives even at low-to-moderate cardiovascular risk according to ESH/ESC guidelines are that: (1) waiting increases total cardiovascular risk, and high risk is not always entirely reversible; (2) safe antihypertensive drugs are available now and treatment can be personalized in such a way as to enhance its efficacy and tolerability; and (3) many antihypertensive agents are out of patent and cheap, with a good cost–benefit ratio.<sup>1</sup>

Some further arguments strengthening the recommendation of initiating drug treatment in grade 1 hypertensive patients, even when at low-to-moderate cardiovascular risk, result from a recent meta-analysis of BP-lowering trials, including all those in which patients were randomized in absence of treatment, so that 32 trials including 104 359 patients could be classified as investigating grade 1, 2, or 3 hypertension on the basis of the average baseline BP values.<sup>6</sup> Significant reductions of all major cardiovascular outcomes (except all-cause death in grade 3) were found by BP lowering at all grades of hypertension with no trend toward different relative risk reductions at different hypertension grades. An additional analyses including trials of grade 1 hypertension at low-to-moderate cardiovascular risk (cardiovascular death  $< 5\%$  in 10 years) also showed BP lowering produced relative and absolute reductions in stroke, coronary events, and all-cause mortality in these individuals with moderate BP elevation and moderate overall risk. Admittedly, stratification of trials in grades according to the mean values of SBP and DBP at randomization is an approximation, as part (although a minority) of the patients may have been out of the BP ranges defining the grades. However, the constancy of the relative

risk reduction throughout the hypertension grades shown by this meta-analysis<sup>6</sup> favors the conclusion that all grades of hypertension benefit from BP lowering<sup>14</sup> and provides a stronger support to the recommendation to initiate drug treatment in grade 1 low-to-moderate risk hypertensives than the arguments that could be used in the 2013 ESH/ESC guidelines.<sup>1</sup> It is thought that this recommendation could be given now a higher level, such as Class I, Level A or B.

## Grade 1 Hypertension in the Elderly

The number of randomized placebo-controlled trials showing the benefits of BP lowering in the elderly (variably defined as  $> 60$ , 65, or 70 years) is large and the conclusions undisputable. However, all these trials have enrolled patients with baseline SBP  $\geq 160$  mmHg,<sup>11</sup> and therefore, evidence-based recommendations are that it is imperative to provide antihypertensive drug treatment to elderly with SBP  $\geq 160$  mmHg. As previously mentioned, lack of evidence is not equal to evidence against, and consideration can be given to treat elderly patients with SBP in the grade 1 range (140–159 mmHg) provided they are fit and antihypertensive treatment is well tolerated.<sup>1</sup> This is an opinion-based suggestion, and the doctor's decision can be more flexible and personalized. The JNC-8 recommendation of treating the elderly when SBP is  $\geq 150$  mmHg<sup>5</sup> seems an unjustified compromise between the evidence supporting a threshold of 160 mmHg and prudence suggesting a more liberal threshold of 140 mmHg as in younger patients.<sup>15</sup>

In the very old ( $\geq 80$  years of age), evidence of benefits is available only from one trial enrolling subjects with SBP  $\geq 160$  mmHg and in relatively good health,<sup>16</sup> and therefore HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) evidence can only be translated into a cautious recommendation favoring drug antihypertensive treatment of the very elderly. A recent sub-analysis of the HYVET, showing that in this trial the group that benefited most from treatment was that of octogenarians who were already on antihypertensive treatment (analysis of this group showed significantly less fatal and nonfatal events in those individuals who continued antihypertensive treatment as compared with those who interrupted it being randomized to placebo),<sup>17</sup> suggests that the strongest recommendations resulting from HYVET is in favor of continuing well-tolerated antihypertensive treatment when a hypertensive individual becomes octogenarian.

## High Normal Blood Pressure

Although cardiovascular risk is continuously related to SBP and DBP values from at least 115/75 mmHg upwards,<sup>18</sup> this relation is logarithmic, which means that at the lowest BP values the absolute increment of risk per mmHg increase and the possible risk reduction per mmHg decrease are small.<sup>4</sup> Even when the total cardiovascular risk is high because of the presence of other risk factors or diseases, it is unlikely that reducing the small risk component because of the small BP elevation can substantially modify the overall risk. Trial evidence on this issue is scanty and poor. Two large trials of patients with prediabetes (metabolic syndrome) and BP values mostly in the high BP range (partly because of concomitant antihypertensive treatment) had no reductions in cardiovascular mortality or morbidity when randomized to addition of

ramipril or valsartan in comparison with placebo.<sup>19,20</sup> In diabetes mellitus, only a very small low-powered trial was conducted in high normal blood pressure patients, with uncertain results,<sup>21</sup> and in other high risk patients (previous stroke, previous coronary disease), trial results have been controversial and inconclusive.<sup>10</sup>

The very recent results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 trial<sup>9</sup> also support that antihypertensive treatment in patients at intermediate risk without previous cardiovascular events and high normal blood pressure is not associated with a reduction of major cardiovascular events compared with placebo. Only in patients with a basal SBP higher than 143.5 mmHg (mean 154 mmHg) a benefit in reducing the primary outcomes was observed.

Therefore, at present, no evidence is available suggesting initiation of antihypertensive drug treatment in high normal blood pressure individuals. When other risk factors are present in these subjects, as often occurs, lifestyle measures or pharmacological treatment of these risk factors (such as cholesterol or blood glucose-lowering drugs) are likely to be more definitely beneficial.

## Blood Pressure Treatment Targets

### The Lower the Better Versus the J-Shaped Curve Hypothesis

Although the target values to which BP should be brought by drugs to optimize treatment benefits is a prominent interest of the patient and the treating physician, it is surprising that, among the large number of antihypertensive treatment trials, so few (only 14) have compared the effects of more versus less intense BP lowering, and even less have investigated precise SBP or DBP targets. As a consequence of these limitations, the evidence about BP targets is scanty and controversial. The very fact that there is still a wide debate between supporters of the lower the better concept and of the J-curve hypothesis is a good demonstration that evidence on the issue is lacking, thus leaving space to an endless debate. Indeed, both concepts are so far unsupported by trial evidence, and mostly based on observational, nonrandomized studies. The lower the better concept rests on the above-mentioned large meta-analysis of observational studies showing a continuing direct relationship between BP and outcomes down to 115 mmHg SBP and 75 mmHg DBP<sup>18</sup> and makes the unproven assumption that the same relationship holds true when blood pressure is decreased by treatment. The J-curve hypothesis was born and is kept alive by periodic post hoc analyses of trial results in which incident event rates are related to the SBP or DBP values achieved in various groups of patients independently of randomization. Some of these post hoc analyses show that outcome incidence may rise at the lowest achieved BP values, whereas other analyses do not show this rise. The limitations of these analyses have been discussed in detail in a recent review,<sup>22</sup> which concludes that, although a J-curve must definitely exist for BP (at 0 mmHg BP all will be dead), whether the point of curve inflection is within the range of BP values achieved by treatment or not is presently unknown, and the dilemma of the lower the better versus the J-curve can only be solved by suitable randomized trials.

### SBP Targets

Because only very few trials, mostly in small groups of patients and with small number of incident outcomes and hence with low statistical power, have specifically investigated the possible benefits of lowering SBP below given cutoffs, indirect evidence on optimal SBP goals of treatment has been sought for by analyzing the results of trials in which SBP in the actively or more actively treated group, and SBP in the placebo or less actively treated group were respectively below and above given cutoff values. In a recent meta-analysis of 32 BP-lowering trials (including 128 232 individuals), relative and absolute outcome reductions were significant for SBP differences (treated versus control) across 150 and 140 mmHg cutoffs. When SBP values below were compared with SBP above the cutoff of 130 mmHg, only stroke and all-cause death were significantly reduced.<sup>6</sup>

No evidence is available that hypertensive patients at high cardiovascular risk because of diabetes mellitus or previous cardiovascular events should have SBP brought to lower targets than patients at lower overall risk,<sup>10</sup> and indeed, the only trial that has directly explored the matter in diabetic patients, the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),<sup>23</sup> was unable to show a reduction of cardiovascular events in diabetic patients whose SBP was reduced to 119 mmHg as compared with 133 mmHg. In elderly hypertensive patients, evidence from trials is that incident cardiovascular events are significantly reduced when SBP is brought down to a range between 150 and 140 mmHg,<sup>10</sup> but no evidence is available that values below 140 mmHg are harmful. The Latin America consensus on hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome recommended a SBP target of less than 140 mmHg as in nondiabetic hypertensive individuals.<sup>24</sup>

Concerning SBP values to be achieved in patients after stroke, a systematic review of the relationship between BP reduction and secondary stroke prevention and other vascular events<sup>25</sup> analyzed 7 randomized, controlled trials: the Dutch Transient Ischemic Attack (TIA) trial,<sup>26</sup> the Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS),<sup>27</sup> the HOPE trial,<sup>28</sup> the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS),<sup>29</sup> and 3 other smaller trials,<sup>30–32</sup> with a combined sample size of 15 527 participants. Treatment with antihypertensive drugs was associated with significant reductions in all recurrent strokes even in patients with normal BP (though often normalized by treatment). In a combined analysis of the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Stroke (PROFESS)<sup>33</sup> and Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND)<sup>34</sup> trials in patients with cardiovascular disease or diabetes mellitus with end-organ damage, the incidence of the composite of stroke, myocardial infarction, or vascular death was 12.8% for telmisartan versus 13.8% for placebo (hazard ratio, 0.91; 95% confidence interval, 0.85–0.98;  $P=0.013$ ).<sup>35</sup> The overall reductions in stroke and all vascular events were related to the degree of BP lowering achieved in the range between 140 and 130 mmHg, but in no one of these studies was the average achieved BP <130 mmHg.

The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3)<sup>36</sup> included 3020 patients with lacunar (small-vessel disease) strokes who were randomized in an open-label study to 2 different target levels of SBP control: <150 mmHg versus <130 mmHg. At 12 months, achieved average SBP was 138 mmHg in the higher-target group versus 127 mmHg in the lower-target group. The primary outcome of recurrent stroke tended to be lower in the lower-target group, but differences were not significant (hazard ratio, 0.81; 95% confidence interval, 0.64–1.03). In a very recent post hoc observational analysis of the SPS3 trial data<sup>37</sup> evaluating the association of mean achieved BP, 6 months after randomization, and recurrent stroke, the lowest risk occurred at a nadir between 120 and 128 mmHg SBP and between 65 and 70 mmHg DBP values.

In fact, the only trial specifically designed to explore this issue is the European Society of Hypertension—Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment trial (SHOT),<sup>38</sup> a prospective, multinational, randomized trial with a 3×2 factorial design comparing 3 different SBP targets (<145–135 versus <135–125 versus <125 mmHg), and 2 different low-density lipoprotein cholesterol targets (2.8–1.8 versus <1.8 mmol/L). The trial is ongoing and will be conducted on 7500 patients aged at least 65 years with hypertension and a stroke or transient ischemic attack 1 to 6 months before randomization. The primary outcome is time to stroke (fatal and nonfatal).

Recently, the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) enrolled 9361 participants aged ≥50 years in ≈100 medical centers throughout the United States.<sup>8</sup> SPRINT excluded patients with diabetes mellitus and stroke survivors since previous clinical trials, such as ACCORD<sup>23</sup> and SPS3,<sup>36</sup> included those populations. Patients were randomly allocated into a standard treatment group to achieve a SBP target <140 mmHg and into an intensive treatment group to achieve a SBP target <120 mmHg. The study was stopped early because of a positive effect. The target SBP <120 mmHg group had reduced rates of the composite primary outcome that included myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes by 25% and the risk of death from all causes by 27%, when compared with the target SBP of <140 mmHg. The SPRINT results have raised obvious interest, but also a series of concerns. For example, it has been found surprising that, among cardiovascular outcomes, stroke and myocardial infarction were not significantly reduced by more intense BP lowering (in all trials stroke is the outcome most sensitive to the benefits of BP reduction), whereas the most important benefit observed in SPRINT was reduced heart failure risk, which may have resulted from a larger use of diuretics and renin-angiotensin system blockers in the group with lower BP.<sup>39</sup> Concern has also been raised by the fact that, in the more intensely treated group of SPRINT, the increased number of episodes of hypotension, syncope, and acute renal failure far exceeded the number of cardiovascular events prevented.<sup>39</sup> The point has been recently raised that the method of BP measurement in SPRINT was quite different from that used in all other trials: BP was apparently measured by an automatic device in absence of a doctor or nurse with the purpose of avoiding the alert or white-coat

effect; accordingly, it has been argued that, if measured by the usual office technique, the SPRINT BP values would likely be higher than those reported,<sup>40</sup> although it is difficult to say how large the difference would be.

In any case, the results of SPRINT<sup>8</sup> and another recent trial<sup>7</sup> have been included in an updated meta-analysis of all 35 trials of BP lowering (138 452 individuals) that could be stratified according to the usual cutoffs of achieved SBP. Lowering SBP below 130 mmHg was found to reduce relative risk of major cardiovascular outcomes, but the absolute cardiovascular risk reduction was definitely smaller,<sup>41</sup> and the risk of permanent treatment discontinuations for adverse events significantly greater<sup>42</sup> than in the trials in which SBP was lowered across the cutoff of 140 mmHg.

### DBP Target

Data on DBP target can also be derived by meta-analysis of trials in which achieved DBP were below and above the cutoff of 90 mmHg (in actively treated versus placebo-treated patients) or below and above the cutoff of 80 mmHg. Significant reductions of all major outcomes were found both below 90 mmHg and below 80 mmHg.<sup>6,41</sup> This supports the conclusion of the Latin American consensus on hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome,<sup>24</sup> which recommends a DBP target between 80 and 85 mmHg on the basis of the results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT)<sup>43</sup> and United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>44</sup> trials.

In conclusion, the general evidence-based recommendation can be given to aim at SBP values below 140 mmHg (between 140 and 130 mmHg) and DBP values below 90 mmHg in all hypertensive patients independently of their level of cardiovascular risk. Also, SBP values below 130 appear safe, but the benefits of a more intense reduction are smaller and must be balanced with the risk of excessive side effects. In our opinion, this recommendation can now be classified as Class I, Level A. Evidence for SBP targets in elderly hypertensives provided by trials is limited to benefits of BP lowering to a target somewhere between 150 and 140. Only Wei et al.<sup>7</sup> and SPRINT<sup>8</sup> show beneficial effects for values below 140 mmHg, although BP values in SPRINT are not comparable to the previous trials because of technique of BP measurement used.

### Total Cardiovascular Risk and Decision to Treat

A recent meta-analysis of 68 BP-lowering trials has stratified these trials according to increasing levels of total cardiovascular risk, measured as incidence of cardiovascular death in the control groups.<sup>45</sup> Relative reduction of all outcomes did not differ at the various levels of risk, but absolute reductions significantly increased with increasing cardiovascular risk. However, also residual risk significantly increased with increasing cardiovascular risk. This means that, while reserving antihypertensive treatment to high risk hypertensives maximizes the cost–benefit ratio, only treatment of low-to-moderate risk hypertensives may prevent the increasing number of treatment failures when treatment is initiated at higher risk. The very recent results of the HOPE-3 study<sup>9</sup> reinforces the fact

that treating subjects at low-to-intermediate risk in the high-to-normal BP range with antihypertensive drugs has no benefit in reducing morbidity and mortality. However, reducing not only BP but also cholesterol levels in subjects with grade 1 hypertension and low-to-intermediate risk have beneficial effects in reducing fatal and nonfatal cardiovascular events.<sup>46</sup>

## Conclusions

The forthcoming new edition of the Latin American guidelines for the management of hypertension, now in advanced preparation, will be based on the evidence discussed in this article and will provide the recommendations on BP thresholds and targets for treatment given in this article.

## Disclosures

None.

## References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–2295. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000614.
- Zanchetti A. Evidence and wisdom: recommendations for forthcoming guidelines. *J Hypertens*. 2011;29:1–3. doi: 10.1097/HJH.0b013e328341fb35.
- James PA, Oparil S, Carter BL, 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*. 2014;311:507–520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
- Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, Wang J. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:420–427. doi: 10.1111/jch.12094.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373:2103–2116.
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020. doi: 10.1056/NEJMoal600175.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923–934. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832aa6b5.
- Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742. doi: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:3–15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
- Zanchetti A. Does overtreatment of mild hypertension? *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1121–1126. doi: 10.1517/14656566.2015.1040761.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A; Chairpersons and Section Coordinators of the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). Target blood pressure in elderly hypertensive patients and in patients with diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2014;32:1551–1552. doi: 10.1097/HJH.0000000000000275.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
- Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478–87; discussion 1487. doi: 10.1097/HJH.0000000000000195.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
- DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008; 31:1007–1014.
- The NAVIGATOR study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2010; 362:1477–1490.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086–1097. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x.
- Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens*. 2014;32:1741–1750. doi: 10.1097/HJH.0000000000000253.
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575–1585.
- López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, et al; Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2013;31:223–238. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835c5444.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741–2748. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15.
- The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993; 24:543–548.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J*. 1995; 108:710–717.
- HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355:253–259.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–1041.
- Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet*. 1970;1:485–489.
- Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*. 1974; 229:409–418.
- Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995; 5:21–25.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225–1237. doi: 10.1056/NEJMoa0804593.
- Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1174–1183.
- Diener HC. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRASCEND trial programs. *J Hypertens*. 2009;27(suppl 5):S31–S36.
- Benavente OR, Coffey CS, Convit R, et al; SPS3 Study Group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507–512.
- Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in

- the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension*. 2016;67:63–69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480.
38. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2014;32:1888–1897. doi: 10.1097/HJH.0000000000000254.
  39. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al; ESH-CHL-SHOT trial investigators. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens*. 2016;34:393–396. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
  40. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67:808–812. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
  41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.
  42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension. 8. Outcome reductions versus discontinuations due to adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. In press.
  43. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
  44. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317:703–713.
  45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305–2314. doi: 10.1097/HJH.0000000000000380.
  46. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.

## Hypertension Guidelines: Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets?: Position Statement of the Latin American Society of Hypertension

Patricio López-Jaramillo, Antonio Coca, Ramiro Sánchez and Alberto Zanchetti  
on behalf of the Latin American Society of Hypertension

*Hypertension*. 2016;68:257-262; originally published online June 13, 2016;  
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07738

*Hypertension* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the  
World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/68/2/257>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/07/10/HYPERTENSIONAHA.116.07738.DC1>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Hypertension* is online at:  
<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

# Guías sobre la hipertensión: ¿es momento de volver a evaluar los umbrales y valores objetivo de la presión arterial?

## Declaración de postura de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Patricio López-Jaramillo, Antonio Coca, Ramiro Sánchez, Alberto Zanchetti;  
en nombre de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Desde 1966, una gran cantidad de estudios sobre antihipertensivos comparados con placebo (o ausencia de tratamiento) en pacientes hipertensos, complementados con estudios sobre reducción de la presión arterial (PA) más intensa en comparación con una reducción menos intensa, han demostrado que el tratamiento antihipertensivo puede reducir de manera significativa la incidencia de eventos mortales y no mortales asociados con la hipertensión.<sup>1</sup> Un metanálisis de todos los estudios sobre disminución de la PA llevados a cabo desde 1966 hasta fines de 2013 (68 estudios en 245.885 individuos) ha calculado que una reducción de 10/5 mmHg en la PA sistólica/PA diastólica (PAS/PAD) disminuye significativamente los accidentes cerebrovasculares en un 36%, la insuficiencia cardíaca en un 38%, los eventos coronarios en un 20%, la mortalidad cardiovascular en un 16%, y la mortalidad por todas las causas en un 10%.<sup>2</sup> Además, las comparaciones directas entre tratamientos basados en diferentes antihipertensivos (metanálisis de 50 estudios con 58 comparaciones entre dos fármacos en 247.006 individuos) han demostrado que lo que realmente importa para prevenir los eventos cardiovasculares es la disminución de la PA, y la manera de hacerlo (es decir, los tipos de fármacos utilizados) es de menor importancia.<sup>3</sup>

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre tratamientos antihipertensivos, debe reconocerse que, a excepción de los beneficios de la reducción de la PA alta y de la equivalencia de diversas clases de antihipertensivos, la mayoría de las preguntas de importancia práctica que se hacen los médicos todos los días al tratar la hipertensión no se han abordado mediante estudios controlados aleatorizados o continúan sin respuesta.<sup>1-4</sup> Ejemplos de estas preguntas sin responder son las analizadas

---

Las opiniones expresadas en este artículo no representan necesariamente las de los editores ni las de la American Heart Association.

Del Instituto de Investigación, Fundación Oftalmológica de Santander y la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia (P.L.-J.); Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clinic (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España (A.C.); Unidad Metabólica e Hipertensión Arterial, Hospital Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina (R.S.); e Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, y Università degli Studi di Milano, Milán, Italia (A.Z.).

Dirigir la correspondencia a: Patricio López-Jaramillo, Research Institute, Fundación Oftalmológica de Santander y Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander, Calle 158, 28a-95, local 101-102 Urbanización El Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia. Correo electrónico [jplopezj@gmail.com](mailto:jplopezj@gmail.com)

(Hypertension. 2016;68:257-262.)

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07738.)

© 2016 American Heart Association, Inc.

Hypertension se encuentra disponible en <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07738

a continuación, como el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo, los valores objetivo de la PA y el rol del riesgo cardiovascular general en las decisiones terapéuticas.

Si bien las decisiones más seguras son las que pueden determinarse de acuerdo con los resultados de estudios aleatorizados, su concordancia, y/o metanálisis, deben tomarse necesariamente otras decisiones fundamentadas en otros criterios, como análisis *post hoc* de ensayos, estudios observacionales, conocimientos fisiopatológicos y farmacológicos y la opinión de expertos.<sup>4</sup> Limitar las recomendaciones de las guías solo a las preguntas para las que hay evidencia suficiente aportada por estudios puede derivar en el riesgo de realizar solo 1 o 2 recomendaciones firmes, como ha ocurrido recientemente con la guía basada en evidencia de expertos designados para integrar el Joint National Committee (JNC-8) en los Estados Unidos.<sup>5</sup> El tratamiento de la hipertensión y sus guías deben basarse necesariamente, ahora y en el futuro cercano, tanto en evidencia como en el sentido común. Lo importante es que el sentido común no se tome como evidencia: tomar el sentido común como evidencia constituye un sólido elemento disuasorio para aclarar cuestiones sin resolver del tratamiento de la hipertensión mediante estudios clínicos aleatorizados.<sup>4</sup> Una importante tarea de las guías es acompañar sus recomendaciones por indicaciones de la fortaleza de la recomendación y el nivel de evidencia en las que se basan, como lo hicieron en 2013 la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology.<sup>1</sup>

Desde entonces, se han publicado diversos estudios y metanálisis diseñados para responder cuestiones importantes que no tenían respuesta, como los umbrales de la PA para iniciar un tratamiento farmacológico antihipertensivo, los valores objetivo de la PA, y el rol del riesgo cardiovascular general en las decisiones terapéuticas.<sup>6-9</sup> Los resultados de estos estudios justifican la reevaluación de la evidencia actual que avala las recomendaciones de guías.

### Inicio del tratamiento antihipertensivo

#### Hipertensión de grado 2 y 3

El conjunto importante de evidencia científica a favor del tratamiento antihipertensivo proporcionado por estudios controlados aleatorizados se obtuvo de pacientes hipertensos cuya PAS inicial era  $\geq 160$  mmHg, que actualmente podrían ser clasificados como pacientes con hipertensión de grado 2 o 3. Algunos estudios recientes incluyeron pacientes con valores de PAS inferiores al momento de la aleatorización, pero estos pacientes ya estaban bajo tratamiento antihipertensivo de base



al momento de la aleatorización y es probable que pudieran clasificarse, al menos, como pacientes con hipertensión de grado 2. Por lo tanto, la gran reducción de eventos cardiovasculares mortales y no mortales inducida por la disminución de la PA en estos estudios y sus metanálisis<sup>1,2</sup> proporciona la sólida recomendación de que todos los individuos con PA en la franja de hipertensión de grado 2 o 3 sean tratados con antihipertensivos. En todos los pacientes, el tratamiento farmacológico debería ir acompañado de medidas relacionadas con cambios en el estilo de vida, y en los pacientes con hipertensión de grado 2, estas medidas pueden utilizarse solas durante algunas semanas para evaluar su efectividad y la necesidad de incorporar medicamentos.

### Hipertensión de grado 1

La evidencia de los beneficios del tratamiento antihipertensivo en la hipertensión de grado 1 es débil debido a que (1) la gran mayoría de los estudios sobre disminución de la PA –como se mencionó anteriormente– se realizaron en pacientes con PAS inicial  $\geq 160$  mmHg; (2) los pacientes cuya PAS al momento de la aleatorización se ubicaba entre 140 y 160 mmHg ya estaban bajo tratamiento de base con antihipertensivos y no podían clasificarse como pacientes con hipertensión de grado 1; y (3) los pocos estudios realizados, en su mayoría entre la década de los 70 y los 80, sobre la llamada hipertensión leve clasificaban la hipertensión según la PAD únicamente, de modo que el término hipertensión leve tiene una relación bastante alejada de lo que ahora llamamos hipertensión de grado 1.<sup>10</sup> Un intento por realizar metanálisis de datos de pacientes individuales con características de grado 1 dentro de los ensayos de hipertensión leve tuvo una potencia estadística demasiado baja para alcanzar significación estadística.<sup>11</sup> En consecuencia, las recomendaciones en diversas guías recientes son cautelosas y solo se basan en la opinión de expertos. La guía de 2011 del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) del Reino Unido<sup>12</sup> recomienda que la hipertensión se confirme mediante monitoreo ambulatorio de la PA y que se restrinja el tratamiento a pacientes con hipertensión de grado 1 con signos de daño en órgano blanco o riesgo cardiovascular total alto. Las guías de 2013 de la ESH-ESC (European Society of Hypertension–European Society of Cardiology) sobre hipertensión,<sup>1</sup> la guía del JNC-8<sup>5</sup> y las guías de práctica clínica de la American Society of Hypertension–International Society of Hypertension<sup>13</sup> recomiendan el tratamiento farmacológico luego de varios meses de implementación sin éxito de medidas relacionadas con cambios en el estilo de vida en base a evidencia indirecta (clase IIa, Nivel B en 1) o la opinión de expertos (grado E en 5). Los argumentos a favor del tratamiento farmacológico de los pacientes con hipertensión de grado 1, incluso con riesgo cardiovascular bajo a moderado, según las guías de la ESH/ESC son los siguientes: (1) la espera aumenta el riesgo cardiovascular total, y el riesgo alto no siempre es totalmente reversible; (2) actualmente hay disponibles antihipertensivos seguros y los tratamientos pueden personalizarse de modo que aumenten su eficacia y tolerabilidad; y (3) muchos antihipertensivos no están protegidos por patentes y son económicos, con una buena relación costo-beneficio.<sup>1</sup>

Algunos otros argumentos que afianzan la recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión de grado 1, incluso cuando el riesgo cardiovascular es leve a moderado, surgen de un metanálisis reciente de estudios sobre disminución de la PA que incluye todos aquellos estudios en los que los pacientes fueron aleatorizados en ausencia de tratamiento, de modo que 32 ensayos que incluyeron 104.359 pacientes podrían ser clasificados como hipertensión de grado 1, 2 o 3 en investigación en base a los valores medios de la PA inicial.<sup>6</sup> Se hallaron reducciones significativas de todos los desenlaces cardiovasculares importantes (excepto muerte por todas las causas en grado 3) al reducir la PA en todos los grados de hipertensión sin tendencia hacia diferentes reducciones de riesgo relativo con diferentes grados de hipertensión. Un análisis adicional que incluyó estudios sobre hipertensión de grado 1 con riesgo cardiovascular bajo a moderado (muerte cardiovascular  $<5\%$  en 10 años) también demostró que la disminución de la PA produjo reducciones relativas y absolutas en accidente cerebrovascular, eventos coronarios, y mortalidad por todas las causas en estos individuos con elevación moderada de la PA y riesgo general moderado. Debe admitirse que la estratificación de los estudios en grados de acuerdo con los valores medios de PAS y PAD al momento de la aleatorización es una aproximación, dado que es posible que parte (aunque una minoría) de los pacientes hayan estado fuera de las franjas de PA que definen los grados. Sin embargo, la constancia de la reducción del riesgo relativo en todos los grados de hipertensión mostrada por este metanálisis<sup>6</sup> favorece la conclusión de que todos los grados de hipertensión se benefician con el descenso de la PA<sup>14</sup> y brinda un mayor respaldo a la recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión de grado 1 y riesgo bajo a moderado que los argumentos que podrían utilizarse en las guías de 2013 de la ESH/ESC.<sup>1</sup> Se piensa que actualmente podría darse un nivel superior a esta recomendación, como Clase I, Nivel A o B.

### Hipertensión de grado 1 en pacientes de edad avanzada

La cantidad de estudios aleatorizados controlados con placebo que muestran los beneficios de la disminución de la PA en pacientes de edad avanzada (definidos en forma variable como  $>60$ , 65 o 70 años) es amplia y las conclusiones, inobjetables. Sin embargo, todos estos estudios han reclutado pacientes con PAS inicial  $\geq 160$  mmHg,<sup>11</sup> y, por lo tanto, las recomendaciones basadas en evidencia indican que es imperativo proporcionar tratamiento farmacológico con antihipertensivos a pacientes de edad avanzada con PAS  $\geq 160$  mmHg. Como se mencionó anteriormente, la falta de evidencia no equivale a evidencia en contrario, y puede considerarse tratar a pacientes de edad avanzada con PAS en la franja de grado 1 (140-159 mmHg) siempre que sean aptos y que el tratamiento antihipertensivo sea bien tolerado.<sup>1</sup> Esta es una sugerencia basada en opiniones, y la decisión del médico puede ser más flexible y personalizada. La recomendación del JNC-8 de tratar a los pacientes de edad avanzada cuando la PAS sea  $\geq 150$  mmHg<sup>5</sup> parece un punto de equilibrio injustificado entre la evidencia que avala un umbral de 160 mmHg y la prudencia que sugiere un umbral

más liberal de 140 mmHg como en pacientes más jóvenes.<sup>15</sup>

En personas de edad muy avanzada ( $\geq 80$  años), la evidencia de beneficios está disponible solo a partir de un ensayo con inclusión de sujetos con PAS  $\geq 160$  mmHg y en estado de salud relativamente bueno,<sup>16</sup> y, por lo tanto, la evidencia del estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) solo puede traducirse en una recomendación cautelosa a favor del tratamiento con antihipertensivos de personas de edad muy avanzada. Un subanálisis reciente de HYVET, que muestra que en este estudio el grupo que obtuvo mayor beneficio a partir del tratamiento fue el de los octogenarios que ya estaban bajo tratamiento antihipertensivo (el análisis de este grupo mostró una cantidad significativamente menor de eventos mortales y no mortales en los individuos que continuaron con el tratamiento antihipertensivo en comparación con los que lo interrumpieron al ser aleatorizados a placebo)<sup>17</sup> sugiere que las recomendaciones más sólidas a partir del estudio HYVET son a favor de continuar con el tratamiento antihipertensivo bien tolerado cuando un individuo hipertenso llega a los 80 años.

### Presión arterial normal alta

Si bien el riesgo cardiovascular se relaciona continuamente con valores de PAS y PAD a partir de, al menos, 115/75 mmHg en adelante,<sup>18</sup> esta relación es logarítmica, lo cual significa que a valores de PA más bajos, el incremento absoluto del riesgo por aumento de mmHg y la posible reducción del riesgo por descenso de mmHg son reducidos.<sup>4</sup> Incluso cuando el riesgo cardiovascular es alto debido a la presencia de otros factores de riesgo o enfermedades, es poco probable que la reducción del componente de riesgo pequeño debido a la escasa elevación de la PA pueda modificar sustancialmente el riesgo general. La evidencia de estudios sobre esta cuestión es escasa e insuficiente. En dos estudios a gran escala de pacientes con prediabetes (síndrome metabólico) y valores de PA mayormente en la franja de PA alta (en parte debido a tratamiento antihipertensivo concomitante) no se observaron reducciones en la mortalidad o morbilidad cardiovascular cuando fueron aleatorizados a la incorporación de ramipril o valsartán en comparación con placebo.<sup>19,20</sup> En la diabetes mellitus, solo se realizó un estudio muy pequeño con baja potencia en pacientes con presión arterial normal alta, con resultados inciertos,<sup>21</sup> y en otros pacientes con riesgo alto (accidente cerebrovascular previo, enfermedad coronaria previa), los resultados del estudio han sido controvertidos y no concluyentes.<sup>10</sup>

Los resultados más recientes del estudio HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>9</sup> también avalan que el tratamiento antihipertensivo en pacientes con riesgo intermedio sin eventos cardiovasculares previos y presión arterial normal alta no está asociado con una reducción de eventos cardiovasculares importantes en comparación con el placebo. Solo en pacientes con una PAS inicial superior a 143,5 mmHg (media de 154 mmHg) se observó un beneficio en la reducción de los criterios de valoración principales.

Por lo tanto, en la actualidad, no hay evidencia disponible que sugiera el inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo en individuos con presión arterial normal alta. Cuando hay presente otros factores de riesgo en estos sujetos, como

suele ocurrir, es probable que las medidas relacionadas con cambios en el estilo de vida o el tratamiento farmacológico de estos factores de riesgo (con hipolipemiantes o hipoglucemiantes) sean beneficiosos de manera más definitiva.

### Valores objetivo en el tratamiento de la presión arterial

#### El concepto de cuanto más baja mejor en comparación con la curva en forma de J

Si bien los valores objetivo a los que los medicamentos deberían llevar la PA para optimizar los beneficios del tratamiento son una preocupación importante del paciente y del médico tratante, es sorprendente que, entre la gran cantidad de estudios sobre tratamientos antihipertensivos, tan pocos (solo 14) hayan comparado los efectos de una reducción de la PA más intensa frente a una menos intensa, y que incluso una cantidad menor haya investigado valores objetivo precisos de PAS y PAD. Como consecuencia de estas limitaciones, la evidencia sobre los valores objetivo de la PA es escasa y controvertida. El propio hecho de que aún haya un amplio debate entre los que apoyan el concepto de cuanto más baja mejor y los que defienden la hipótesis de la curva en forma de J es una buena demostración de que falta evidencia sobre esta cuestión, lo cual deja espacio para un debate interminable. De hecho, ambos conceptos hasta el momento no son avalados por evidencia proveniente de estudios, y más que nada se basan en estudios observacionales no aleatorizados. El concepto de cuanto más baja mejor se basa en el metanálisis a gran escala de estudios observacionales antes mencionado que muestra una relación directa continua entre la PA y los desenlaces con una PAS de 115 mmHg y una PAD de 75 mmHg<sup>18</sup> y plantea el supuesto no comprobado de que se mantiene la misma relación cuando la presión arterial es reducida mediante tratamiento. La hipótesis de la curva en forma de J nació y se mantiene vigente mediante análisis *post hoc* periódicos de resultados de estudios en los que las tasas de eventos incidentes se relacionan con los valores de la PAS y PAD alcanzados en diversos grupos de pacientes independientemente de la aleatorización. Algunos de estos análisis *post hoc* muestran que la incidencia de desenlaces puede aumentar con valores de PA más bajos alcanzados, mientras que otros análisis no muestran este aumento. Las limitaciones de estos análisis se han debatido en detalle en una revisión reciente,<sup>22</sup> que concluye que, si bien debe existir definitivamente una curva en forma de J para la PA (nadie podría vivir con una PA de 0 mmHg), en la actualidad se desconoce si el punto de inflexión de la curva está dentro de la franja de los valores de PA alcanzados mediante tratamiento o no, y el dilema del concepto de cuanto más baja mejor frente a la curva en forma de J solo puede resolverse mediante estudios aleatorizados adecuados.

#### Valores objetivo de la PAS

Debido a que solo muy pocos estudios, la mayoría en grupos pequeños de pacientes y con una pequeña cantidad de desenlaces incidentes y, por consiguiente, con baja potencia estadística, han investigado específicamente los posibles beneficios

del descenso de la PAS por debajo de los límites dados, se ha procurado obtener evidencia indirecta sobre los valores objetivo óptimos de la PAS derivados de tratamientos mediante el análisis de resultados de estudios en los que la PAS en el grupo tratado con principio activo o tratamiento activo, y la PAS en el grupo tratado con placebo o tratamiento inactivo estuvieron respectivamente por debajo y por encima de valores límite dados. En un metanálisis reciente de 32 estudios sobre disminución de la PA (con 128.232 individuos), las reducciones de desenlaces relativos y absolutos fueron significativas para las diferencias en la PAS (grupos tratados en comparación con grupos de control) en límites de 150 y 140 mmHg. Cuando los valores de la PAS por debajo del límite de 130 mmHg se compararon con los que estaban por encima de dicho límite, solo se observó una reducción significativa en accidente cerebrovascular y muerte por todas las causas.<sup>6</sup>

No hay evidencia disponible de que la PAS de los pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular debido a diabetes mellitus o eventos cardiovasculares previos deba llevarse a valores objetivo inferiores que la de los pacientes con menor riesgo general,<sup>10</sup> y, de hecho, el único estudio que ha explorado directamente esta cuestión en pacientes diabéticos, el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*),<sup>23</sup> no pudo mostrar una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos cuya PAS fue disminuida a 119 mmHg en comparación con 133 mmHg. En pacientes hipertensos de edad avanzada, la evidencia proveniente de estudios demuestra que los eventos cardiovasculares incidentes se reducen significativamente cuando la PAS es disminuida a una franja entre 150 y 140 mmHg,<sup>10</sup> pero no hay evidencia disponible de que los valores por debajo de 140 mmHg sean perjudiciales. El consenso latinoamericano sobre hipertensión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico recomendó un valor objetivo de PAS de menos de 140 mmHg como en individuos hipertensos no diabéticos.<sup>24</sup>

Respecto de los valores de PAS a alcanzar en pacientes tras un accidente cerebrovascular, una revisión sistemática de la relación entre la reducción de la PA y la prevención de un accidente cerebrovascular secundario y otros eventos vasculares<sup>25</sup> analizó 7 estudios controlados aleatorizados: el estudio TIA (*Transient Ischemic Attack*) holandés,<sup>26</sup> el estudio PATS (*Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study*),<sup>27</sup> el estudio HOPE,<sup>28</sup> el estudio PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*),<sup>29</sup> y otros 3 estudios de menor escala,<sup>30-32</sup> con un tamaño de muestra combinado de 15.527 participantes. El tratamiento con antihipertensivos se asoció con reducciones significativas en todos los accidentes cerebrovasculares recurrentes en pacientes con PA normal (aunque a menudo normalizada mediante tratamiento). En un análisis combinado de los estudios PROFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Stroke*)<sup>33</sup> y del estudio TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*)<sup>34</sup> en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus con daño de órganos blanco, la incidencia de la combinación de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte vascular fue del 12,8% para telmisartán en comparación con el 13,8%

para placebo (cociente de riesgos, 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,85-0,98;  $P = 0,013$ ).<sup>35</sup> Las reducciones generales en accidente cerebrovascular y todos los eventos vasculares se relacionaron con el grado de disminución de la PA logrado en la franja entre 140 y 130 mmHg, pero en ninguno de estos estudios la PA promedio alcanzada fue <130 mmHg.

El estudio SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*)<sup>36</sup> incluyó 3.020 pacientes con accidente cerebrovascular lacunar (microangiopatía) que fueron aleatorizados en un estudio sin enmascaramiento a 2 niveles objetivo diferentes de control de la PAS: <150 mmHg en comparación con <130 mmHg. A los 12 meses, la PAS promedio alcanzada fue 138 mmHg en el grupo con valor objetivo más alto en comparación con 127 mmHg en el grupo con valor objetivo más bajo. El criterio de valoración principal de accidente cerebrovascular recurrente tendió a ser más bajo en el grupo con valor objetivo más bajo, pero las diferencias no fueron significativas (cociente de riesgos, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,64-1,03). En un análisis observacional *post hoc* muy reciente de los datos del estudio SPS3<sup>37</sup> que evaluó la asociación de la PA media alcanzada, 6 meses después de la aleatorización, y accidente cerebrovascular recurrente, el riesgo más bajo se produjo en el punto más bajo de los valores de PAS de entre 120 y 128 mmHg y de los valores de PAD de entre 65 y 70 mmHg.

De hecho, el único estudio específicamente diseñado para explorar esta cuestión es el estudio SHOT (*Stroke in Hypertension Optimal Treatment*) de la European Society of Hypertension y la Chinese Hypertension League,<sup>38</sup> un estudio prospectivo, multinacional, aleatorizado con un diseño factorial de 3x2 que compara 3 valores objetivo de PAS diferentes (<145-135 comparado con <135-125 comparado con <125 mmHg), y 2 valores objetivo diferentes de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (2,8-1,8 comparado con <1,8 mmol/l). El estudio está en curso y se llevará a cabo en 75.000 pacientes de, al menos, 65 años con hipertensión y un accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio 1 a 6 meses antes de la aleatorización. El criterio de valoración principal es el tiempo transcurrido hasta el accidente cerebrovascular (mortal y no mortal).

Recientemente, el estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) incluyó 9.361 participantes de  $\geq 50$  años en  $\approx 100$  centros médicos en todo Estados Unidos.<sup>8</sup> El estudio SPRINT excluyó a pacientes con diabetes mellitus y sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares dado que estudios clínicos anteriores, como ACCORD<sup>23</sup> y SPS3,<sup>36</sup> incluyeron a estas poblaciones. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a un grupo de tratamiento estándar para alcanzar un valor objetivo de PAS <140 mmHg y a un grupo de tratamiento intensivo para alcanzar un valor objetivo de PAS <120 mmHg. El estudio se interrumpió prematuramente debido un efecto positivo. El grupo con PAS objetivo <120 mmHg tuvo una reducción de tasas del criterio de valoración principal compuesto que incluyó infarto de miocardio, otros síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares en un 25% y del riesgo de muerte por todas las causas en un 27%, en comparación con el valor objetivo de PAS de <140 mmHg. Los resultados del

estudio SPRINT han despertado un evidente interés, pero también una serie de inquietudes. Por ejemplo, ha sido sorprendente que, entre los desenlaces cardiovasculares, el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio no se hayan reducido significativamente por un descenso más intenso de la PA (en todos los estudios el accidente cerebrovascular es el desenlace más sensible en cuanto a los beneficios de la reducción de la PA), mientras que el beneficio más importante observado en el estudio SPRINT fue la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca, que pudo haber sido el resultado de un mayor uso de diuréticos y bloqueantes del sistema renina-angiotensina en el grupo con PA más baja.<sup>39</sup> También ha suscitado preocupación el hecho de que, en el grupo tratado con mayor intensidad del estudio SPRINT, el aumento de la cantidad de episodios de hipotensión, síncope e insuficiencia renal aguda haya excedido ampliamente la cantidad de eventos cardiovasculares evitados.<sup>39</sup> Recientemente se ha planteado el punto de que el método de medición de la PA en el estudio SPRINT fue bastante diferente del utilizado en todos los demás estudios: la PA se midió aparentemente mediante un dispositivo automático en ausencia de un médico o enfermera con el propósito de evitar el efecto de alerta o de guardapolvo blanco; en consecuencia, se ha sostenido que, si las mediciones se hubieran hecho mediante la técnica habitual en consultorio, los valores de la PA del estudio SPRINT probablemente habrían sido más elevados que los informados,<sup>40</sup> aunque es difícil decir cuán amplia habría sido la diferencia.

En cualquier caso, los resultados del estudio SPRINT<sup>8</sup> y de otro estudio reciente<sup>7</sup> se han incluido en un metanálisis actualizado de los 35 ensayos sobre disminución de la PA (138.452 individuos) que podrían estratificarse de acuerdo con los límites habituales de PAS alcanzada. Se halló que la disminución de la PAS por debajo de 130 mmHg reduce el riesgo relativo de desenlaces cardiovasculares importantes, pero la reducción del riesgo cardiovascular absoluto fue definitivamente menor<sup>41</sup> y el riesgo de discontinuaciones permanentes del tratamiento por eventos adversos fue significativamente mayor<sup>42</sup> que en los ensayos en los que la PAS se redujo hasta el límite de 140 mmHg.

### Valor objetivo de PAD

Los datos respecto del valor objetivo de la PAD también pueden obtenerse del metanálisis de ensayos en los que la PAD alcanzada estuvo por debajo y por encima del límite de 90 mmHg (pacientes con tratamiento activo frente a aquellos tratados con placebo) o por debajo y por encima del límite de 80 mmHg. Se hallaron reducciones significativas de todos los desenlaces importantes tanto por debajo de 90 mmHg como por debajo de 80 mmHg.<sup>6,41</sup> Esto avala la conclusión del consenso latinoamericano sobre hipertensión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico<sup>24</sup> que recomienda un valor objetivo de PAD entre 80 y 85 mmHg en base a los resultados de los ensayos HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>43</sup> y UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)<sup>44</sup>.

En conclusión, puede hacerse la recomendación general basada en evidencia de tener como objetivo valores de PAS por debajo de 140 mmHg (entre 140 y 130 mmHg) y valores de

PAD por debajo de 90 mmHg en todos los pacientes hipertensos, independientemente de su nivel de riesgo cardiovascular. Asimismo, los valores de PAS por debajo de 130 parecen seguros, pero los beneficios de una reducción más intensa son menores y deben equilibrarse con el riesgo de exceso de efectos secundarios. En nuestra opinión, esta recomendación actualmente puede clasificarse como Clase I, Nivel A. La evidencia en cuanto a los valores objetivo de la PAS en pacientes hipertensos de edad avanzada proporcionada por estudios se limita a los beneficios del descenso de la PA a un valor objetivo de entre 150 y 140 mmHg. Solo los estudios de Wei et al.<sup>7</sup> y SPRINT<sup>8</sup> muestran efectos beneficiosos para los valores por debajo de 140 mmHg, aunque los valores de la PA en el estudio SPRINT no son comparables con los estudios anteriores debido a la técnica utilizada para medir la PA.

### Riesgo cardiovascular total y decisión respecto del tratamiento

Un metanálisis reciente de 68 estudios sobre disminución de la PA ha estratificado estos estudios de acuerdo a niveles ascendentes del riesgo cardiovascular total, medido como incidencia de muerte cardiovascular en los grupos de control.<sup>45</sup> La reducción relativa de todos los desenlaces no difirió en los diversos niveles de riesgo, pero las reducciones absolutas aumentaron significativamente con el aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, también el riesgo residual aumentó de manera significativa con el aumento del riesgo cardiovascular. Esto significa que, si bien reservar el tratamiento antihipertensivo para pacientes hipertensos de alto riesgo maximiza la relación costo-beneficio, solo el tratamiento de pacientes hipertensos con riesgo bajo a moderado puede prevenir la creciente cantidad fracasos terapéuticos cuando el tratamiento se inicia a un nivel de riesgo más elevado. Los resultados más recientes del estudio HOPE-3<sup>9</sup> refuerzan el dato de que tratar a sujetos con riesgo bajo a intermedio en la franja de PA alta a normal con antihipertensivos no produce beneficios en la reducción de la morbimortalidad. Sin embargo, reducir no solo la PA sino también los niveles de colesterol en sujetos con hipertensión de grado 1 y riesgo bajo a intermedio tiene efectos beneficiosos en la reducción de eventos cardiovasculares mortales y no mortales.<sup>46</sup>

### Conclusiones

La próxima nueva edición de las guías latinoamericanas para el tratamiento de la hipertensión, ahora en preparación avanzada, se basarán en la evidencia analizada en este artículo y proporcionarán las recomendaciones sobre umbrales y valores objetivo de la PA para el tratamiento que han sido dadas en este artículo.

### Declaración de conflictos de interés

Ninguno.

### Referencias

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and

- of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357. doi: 10.1097/01.Hjh.0000431740.32696.cc.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-2295. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
  3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:1321-1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000614.
  4. Zanchetti A. Evidence and wisdom: recommendations for forthcoming guidelines. *J Hypertens.* 2011;29: 1-3. doi: 10.1097/HJH.0b013e328341fb35.
  5. James PA, Oparil S, Carter BL, 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.* 2014;311:507-520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
  6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-2304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
  7. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, Wang J. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15:420-427. doi: 10.1111/jch.12094.
  8. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373:2103-2116.
  9. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2009-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1600175.
  10. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens.* 2009;27:923-934. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832aa6b5.
  11. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD006742. doi: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
  12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
  13. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
  14. Zanchetti A. Dose overtreat mildhypertension?ExpertOpin Pharmacother. 2015;16:1121-1126. doi: 10.1517/14656566.2015.1040761.
  15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A; Chairpersons and Section Coordinators of the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). Target blood pressure in elderly hypertensive patients and in patients with diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2014;32:1551-1552. doi: 10.1097/HJH.0000000000000275.
  16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
  17. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2014;32:1478-87; discussion 1487. doi: 10.1097/HJH.0000000000000195.
  18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.
  19. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care.* 2008; 31:1007-1014.
  20. The NAVIGATOR study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med.* 2010; 362:1477-1490.
  21. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-1097. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x.
  22. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens.* 2014;32:1741-1750. doi: 10.1097/HJH.0000000000000253.
  23. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1575-1585.
  24. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, et al.; Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2013;31:223-238. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835c5444.
  25. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2741-2748. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15.
  26. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke.* 1993; 24:543-548.
  27. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J.* 1995; 108:710-717.
  28. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000; 355:253-259.
  29. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
  30. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet.* 1970;1:485-489.
  31. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA.* 1974; 229:409-418.
  32. Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1995; 5:21-25.
  33. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-1237. doi: 10.1056/NEJMoa0804593.
  34. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1174-1183.
  35. Diener HC. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens.* 2009;27(suppl 5):S31-S36.
  36. Benavente OR, Coffey CS, Convit R, et al; SPS3 Study Group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382:507-512.
  37. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension.* 2016;67:63-69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480.
  38. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of HypertensionChinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens.* 2014;32:1888-1897. doi: 10.1097/HJH.0000000000000254.
  39. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al; ESH-CHL-SHOT trial investigators. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens.* 2016;34:393-396. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
  40. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension.* 2016;67:808-812. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
  41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:613-622. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.
  42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions versus discontinuations due to adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* In press.
  43. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-1762.

44. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317:703-713.
45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305-2314. doi: 10.1097/HJH.0000000000000380.
46. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.