

## Target Blood Pressure for Treatment Should Current Recommendations Be Changed?

Enrico Agabiti Rosei

The guidelines on the management of hypertension released by European and US Task Forces in 2013 and 2014<sup>1,2</sup> recommend target blood pressure (BP) levels below 140/90 mm Hg in most hypertensive patients, with higher values (<150/90 mm Hg) in the elderly.

However, recent randomized trials as well as new meta-analyses of the available data have obtained results that are not consistent with these recommendations, rather supporting the possibility for antihypertensive treatment to pursue much lower BP goals in both middle-age and old individuals. Aim of this editorial is to review the results of these recent studies to assess whether any change of BP target during antihypertensive treatment may be proposed.

### The Systolic Blood Pressure Intervention Trial

The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) was performed in 9361 patients with a high cardiovascular risk and an entry systolic BP (SBP) of 130 to 180 mm Hg<sup>3</sup> who were randomized to an intensive (SBP <120 mm Hg) or a standard BP goal (SBP <140 mm Hg). After a treatment duration longer than 3 years, the intensively treated group showed a 25% and 27% lower risk of cardiovascular and all-cause death, respectively, than the standard treatment one, for which reason the trial was prematurely stopped with the conclusion that an intensive BP reduction leads to a greater benefit than the currently recommended one. Because one fourth of the patients were aged  $\geq 75$  years, this applied to elderly patients as well, in striking contrast with the higher BP target recommended by current guidelines.<sup>3</sup> Despite the early termination, SPRINT adjudicated >500 primary events, which gives its conclusion an adequate statistical power. Yet, as mentioned in several commentaries,<sup>4,5</sup> some aspects and results of the trial are not easy to be interpreted, suggesting to deal with its conclusion with a degree of caution. For example, SPRINT did not enroll patients with diabetes mellitus, a history of stroke, a marked proteinuria, and unstable angina or institutionalized elderly subjects,<sup>6</sup> which means that its results do not apply to all hypertensive patients, regardless their clinical characteristics.

However, according to a recent study of Bress et al, based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey, a substantial percentage of US adults (ie, 7.6% or 8.2 million adults) may meet the eligibility criteria for SPRINT.<sup>7</sup>

Furthermore, and in contrast with the results of many previous trials, the intensively treated patients did not show a significant reduction in the risk of myocardial infarction and stroke, its outcome results being largely driven by a marked reduction in the incidence and risk of heart failure, a benefit possibly magnified by the masking effect of diuretics on this outcome, given that diuretics were predictively much more frequently used in aggressively than in standard-treated patients.<sup>8</sup>

In addition, no patient enrolled in SPRINT had high pulse pressure, and only 23% of those in the intensive-treated group had SBP <120 mm Hg.

Finally, it is worth mentioning that in SPRINT, office BP was measured with an automatic device in absence of a physician or a nurse, thus avoiding the white coat effect, that was on the contrary probably present in previous trials in which BP was measured by more conventional approaches. Because on average the white coat effect may amount to  $\geq 10$  mm Hg, this implies that the target BP values observed in SPRINT may have been closer to those of previous trials than what appears from the published values.<sup>9,10</sup>

### New Meta-Analyses

The results of SPRINT are in line with those of recent meta-analyses that have been able to include both early and late randomized trials, for a huge number of patients and outcomes, and thus with an extremely large statistical power. Xie et al<sup>11</sup> have pooled data from 19 trials (44 989 participants), which evaluated the effect of more- versus less-intensive BP-lowering treatment on cardiovascular and renal outcomes. Although the absolute on-treatment BP varied widely between trials (118/75–144/82 mm Hg in the more and 124/80–154/87 mm Hg in the less intensively treated patients), on average, the intensive BP-lowering treatment was accompanied by a significantly lower BP (133/79 mm Hg compared with 140/81 mm Hg in the control group). This was not accompanied by a between-group difference in cardiovascular mortality, all-cause mortality, and end-stage renal disease. It was accompanied, however, by a significant reduction in the risk of major cardiovascular events, myocardial infarction, stroke, and, in diabetic patients, albuminuria or progression of retinopathy. The benefits resulted more evident in elderly patients as well as in patients with diabetes mellitus or renal disease, suggesting a greater protective effect of more aggressive antihypertensive treatment strategies and lower achieved on-treatment BP values. The above conclusion is in line with the results of 2 other meta-analyses, which have pooled data from a huge

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

From the Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy.

Correspondence to Enrico Agabiti Rosei, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Piazzale Spedali Civili 1, c/o II Medicina Spedali Civili Brescia, Brescia 25100, Italy. E-mail enrico.agabitirosei@unibs.it

(*Hypertension*. 2016;68:263-265.)

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07469.)

© 2016 American Heart Association, Inc.

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

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07469

number of patients and outcomes. In one of them, Ettehad et al<sup>12</sup> included 123 trials and 613 815 patients to relate the effect of BP lowering on cardiovascular risk to baseline BP values, comorbidities, or drug classes. In all conditions, a 10 mmHg reduction in SBP significantly reduced the risk of cardiovascular morbid and fatal events, with also a significant (–13%) reduction of all-cause mortality. A proportionally similar risk reduction was observed in trials with higher and lower mean baseline SBP, including a baseline SBP of <130 mmHg. Furthermore, a significant benefit was seen also in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease, although in either condition the risk reduction was somewhat smaller than in the overall analyzed population.

Similar results have been obtained in the other meta-analysis, which has included 34 randomized trials, one of which being SPRINT.<sup>13</sup> In >138 000 patients, a more intensive decrease of SBP and diastolic BP (10 and 5 mmHg, respectively) reduced stroke, coronary events, and cardiovascular mortality, irrespectively of whether the initial SBP was 150, 140, or 130 mmHg, although for most outcomes, the absolute risk reduction was smaller at the lower baseline and target BP values.

The beneficial effects of more-intensive BP reductions reported in SPRINT and the above meta-analyses should be considered also with regard to the greater number of serious side effects that have regularly been associated with lower on-treatment BP values. In SPRINT, patients treated to <120 mmHg SBP had much more hypotension, syncope, electrolyte disturbance, acute renal injury, and failure. Moreover, in 5 trials included in the meta-analysis of Xie et al,<sup>11</sup> a greater incidence of severe hypotension has been reported. Although the investigators claim that the absolute benefits of treatment surpass the absolute harms, this cannot be minimized because in the setting of everyday clinical practice, serious side effects lead to treatment discontinuation, which is accompanied by a much greater incidence of events.<sup>6,14</sup>

### Hypertension and Diabetes Mellitus

Patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus carry a much greater cardiovascular risk, as well as a greater susceptibility to hypertension-related complications. Whether in these patients lower BP targets should be recommended is still matter of debate, however, because with few exceptions, reducing BP more aggressively has not been found to increase the protective effect of antihypertensive treatment. This has been clearly the case in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial, in which an SBP reduction to ≈120 mmHg was not accompanied by a lower risk of cardiovascular events and death compared with an SBP reduction to ≈135 mmHg.<sup>15</sup> This conclusion should be tempered by the observation that, considering the factorial design of the ACCORD study, both intensive BP reduction and intensive glycemic treatment alone were associated with a better cardiovascular disease outcome in comparison with standard treatment, but there was no additional benefit from combining the 2.<sup>16</sup> However, different conclusions have been reached by a recent review of the relation between BP-lowering treatment and cardiovascular events, based on 100 354 diabetic hypertensive patients from 40 trials.<sup>17</sup> Each 10 mmHg lower SBP

was associated with a significantly lower risk of death (–13%), cardiovascular events (–11%), coronary events (–12%), and stroke (–27%). No significant decrease of heart failure and renal failure was observed, but retinopathy (–13%) and albuminuria (–17%) were also significantly less frequent in the more aggressively treated patients. Furthermore, although the outcome reduction was mostly seen when SBP was reduced from ≥140 mmHg SBP to an on-treatment value that laid between 130 and 140 mmHg, SBP reductions to <130 mmHg were accompanied by a further reduction in the risk of stroke and in the progression of albuminuria, suggesting that a more aggressive antihypertensive treatment strategy may maximize the benefit also in patients in whom diabetes mellitus coexists with a BP elevation. Another recent meta-analysis including 73 778 participants in 49 trials concluded that antihypertensive treatment reduces cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus if baseline SBP is >140 mmHg. However, if SBP is already below 140 mmHg, further treatment might be harmful. Indeed, it seems that the proposal of an adequately powered, conclusive randomized clinical trial in hypertensive diabetic patients would be appropriate.<sup>18,19</sup>

### HOPE-3 Trial: Antihypertensive Treatment at High Normal BP and in Grade 1 Hypertension at Intermediate Cardiovascular Risk

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3) trial<sup>20</sup> has recently investigated the effects of BP lowering in 12 705 people with an intermediate cardiovascular risk level and a baseline mean BP of 138/82 mmHg who were randomized to take active drug treatment (a combination of an angiotensin receptor antagonist and a diuretic) or placebo during a median follow-up of 5.6 years. Compared with placebo, active treatment decreased SBP by 6 mmHg and diastolic BP by 3 mmHg. This was not associated with a lower risk of major cardiovascular events. In fact, the incidence of cardiovascular events was superimposable in the actively treated and in the placebo groups. However, when analyzed according to the baseline BP value, active treatment was accompanied by a 23% reduction of cardiovascular outcomes in patients in whom the initial SBP was >143.5. Because only a small number of subjects recruited for the HOPE-3 trial were taking antihypertensive drugs at baseline, these results provide evidence that BP reductions may carry little or no benefit in subjects with a high normal BP whose risk is not elevated. They also show, however, that in patients with grade-1 hypertension, antihypertensive treatment may be beneficial even when their risk is not elevated, a finding that importantly adds to previous available evidence. Similar conclusions have been reached by a meta-analysis of 32 trials on 104 359 individuals in which BP-lowering interventions have been reported to significantly lower cardiovascular risk in grade 1 hypertensive patients with a low-to-moderate initial risk.<sup>21</sup>

### Conclusions

In summary, the results of randomized clinical trials as well as of large-scale systematic reviews on the effects of BP reduction on cardiovascular risk provide new important ground for discussing the target BP to aim at by antihypertensive treatment, as well the BP level at which antihypertensive drug

administration should be started. All these studies have largely focused on SBP, although how low diastolic BP should be targeted remains to be explored by further specific trials.

There seems to be no evidence that using antihypertensive drugs in intermediate risk patients with high normal BP is associated with a reduction of cardiovascular events, at least when follow-up is limited to few years. On the contrary, cardiovascular events may be significantly reduced by BP reductions in patients with grade 1 hypertension even when their cardiovascular risk is not elevated. Based on SPRINT and meta-analyses, a more aggressive BP reduction may further reduce cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. However, the data available to date and their specific design do not permit to establish a precise target BP. More precise information could be obtained by trials that explore the protective effect of 3 instead of 2 different SBP treatment targets, such as in the ongoing Optimal Blood Pressure and Cholesterol Targets for Preventing Recurrent Stroke (ESH\_CHL\_SHOT) trial.<sup>22</sup> Further studies are certainly needed to identify those patients who may benefit by lower BP. Specific trials in groups of patients with careful characterization of their phenotypic manifestations and possibly also of genetic markers may be the most useful and precise approach for assessing when to start treatment and how low BP should be reduced.

### Acknowledgments

The fruitful and precious comments of Prof Giuseppe Mancia are gratefully acknowledged.

### Disclosures

None.

### References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 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.
- 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.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Touyz RM, Dominiczak AF. Successes of SPRINT, but still some hurdles to cross. *Hypertension*. 2016;67:268–269. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06725.
- Mancia G. The SPRINT Trial: Cons. *JACC*. 2015. [http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons?w\\_nav=LC](http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons?w_nav=LC).
- Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820–825. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
- Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT results to the US adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:463–472. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.037.
- Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mm Hg rather than below 120 mm Hg. *Blood Press*. 2016;25:63–66. doi: 10.3109/08037051.2015.1130775.
- 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.
- Kaplan NM, Thomas G, Pohl M. Blood pressure measurement in the diagnosis and management of hypertension in adults. 2016. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- 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.
- Hirakawa Y, Arima H, Webster R, Zoungas S, Li Q, Harrap S, Lisheng L, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Neal B, Williams B, Rogers A, Woodward M, Chalmers J. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2016;34:781–787. doi: 10.1097/HJH.0000000000000841.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1721–1728. doi: 10.2337/dc13-2334.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–615. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
- Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
- Kjeldsen SE, Hedner T, Narkiewicz K. HOPE-3, SPRINT, VALUE and a meta-analysis of trials in patients with diabetes support treatment of hypertension to a target below 140 mmHg. *Blood Press*. 2016;25:131–132. doi: 10.1080/08037051.2016.1182857.
- 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/NEJMoa1600175.
- 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.
- 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.

## Target Blood Pressure for Treatment: Should Current Recommendations Be Changed?

Enrico Agabiti Rosei

*Hypertension*. 2016;68:263-265; originally published online June 20, 2016;

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07469

*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/68/2/263>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/07/10/HYPERTENSIONAHA.116.07469.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/>

# Presión arterial objetivo durante el tratamiento ¿Deberían cambiarse las recomendaciones actuales?

Enrico Agabiti Rosei

Las guías sobre el tratamiento de la hipertensión emitidas por European and US Task Forces en 2013 y 2014<sup>1,2</sup> recomiendan niveles objetivo de presión arterial (PA) inferiores a 140/90 mmHg en la mayoría de los pacientes hipertensos, con valores superiores (<150/90 mmHg) en ancianos.

No obstante, estudios aleatorizados recientes como también nuevos metanálisis de datos disponibles han arrojado resultados que no son congruentes con estas recomendaciones, sino más bien avalan la posibilidad de un tratamiento antihipertensivo para lograr valores objetivo de PA mucho menores tanto en individuos de mediana edad como en ancianos. El propósito de este editorial es hacer una revisión de los resultados de estos estudios para evaluar si puede proponerse algún cambio en la PA objetivo durante el tratamiento antihipertensivo.

### El estudio SPRINT

El estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) se llevó a cabo en 9.361 pacientes con alto riesgo cardiovascular y una PA sistólica (PAS) al ingreso de 130 a 180 mmHg<sup>3</sup>, quienes fueron aleatorizados a un grupo con valor objetivo de PA con tratamiento intensivo (PAS <120 mmHg) o a uno con valor objetivo con tratamiento estándar (PAS <140 mmHg). Después de un tratamiento de más de 3 años de duración, el grupo que recibió tratamiento intensivo demostró un riesgo 25% y 27% menor de muerte por causas cardiovasculares y por todas las causas, respectivamente, en comparación con el grupo que recibió tratamiento estándar, razón por la cual el estudio se interrumpió prematuramente tras haber llegado a la conclusión de que una reducción intensiva de la PA deriva en un beneficio mayor que lo actualmente recomendado. Debido a que la cuarta parte de estos pacientes tenían  $\geq 75$  años de edad, esto también se aplicó a pacientes ancianos, en contraste radical con el valor de PA objetivo más elevado recomendado por las guías actuales.<sup>3</sup> A pesar de la terminación anticipada,

el estudio SPRINT adjudicó >500 eventos principales, lo cual aporta a su conclusión una adecuada potencia estadística. Aún así, tal como se menciona en varios comentarios,<sup>4,5</sup> algunos aspectos y resultados del estudio no son fáciles de interpretar, lo que sugiere tratar con precaución esta conclusión. Por ejemplo, el estudio SPRINT no incluyó a pacientes con diabetes mellitus, antecedentes de accidente cerebrovascular, proteinuria marcada y angina inestable o pacientes ancianos institucionalizados,<sup>6</sup> lo que significa que sus resultados no se aplican a todos los pacientes hipertensos, independientemente de sus características clínicas.

No obstante, de acuerdo con un estudio reciente de Bress et al., conforme a los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey, es posible que un porcentaje sustancial de adultos estadounidenses (es decir, 7,6% u 8,2 millones de adultos) cumpla con los criterios de elegibilidad del estudio SPRINT.<sup>7</sup>

Asimismo, y en contraste con los resultados de numerosos estudios anteriores, los pacientes sometidos a un tratamiento intensivo no mostraron una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; dicho resultado se debe, en gran parte, a una reducción notable de la incidencia y el riesgo de insuficiencia cardíaca, un beneficio que posiblemente se magnifica por el efecto enmascarado de los diuréticos sobre este desenlace, dado que los diuréticos fueron usados de manera predictiva con mucha mayor frecuencia en pacientes sometidos a tratamiento intensivo que en aquellos sometidos a tratamiento estándar.<sup>8</sup>

Además, ningún paciente inscrito en el estudio SPRINT presentó presión diferencial alta, y sólo el 23% de aquellos en el grupo de tratamiento intensivo presentó PAS <120 mmHg.

Finalmente, cabe mencionar que en el estudio SPRINT, la PA en consultorio se midió con un dispositivo automático sin la presencia de un médico o enfermero, con lo cual se evitó el efecto de guardapolvo blanco que, por el contrario, estaba presente en los estudios previos en los que se midió la PA mediante enfoques más convencionales. Debido a que el efecto de guardapolvo blanco puede agregar, en promedio,  $\geq 10$  mmHg, esto implica que los valores objetivo de PA observados en el estudio SPRINT pueden haber estado más cerca de aquellos de los estudios previos que lo que aparece a partir de los valores publicados.<sup>9,10</sup>

### Nuevos metanálisis

Los resultados del estudio SPRINT son congruentes con los de los metanálisis recientes que han logrado incluir estudios aleatorizados tanto previos como recientes en cuanto una enorme

---

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

Del Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italia.

Dirigir la correspondencia a: Enrico Agabiti Rosei, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Piazzale Spedali Civili 1, c/o II Medicina Spedali Civili Brescia, Brescia 25100, Italia. Correo electrónico: enrico.agabitirosei@unibs.it

(Hypertension. 2016;68:263-265.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07469.)

© 2016 American Heart Association, Inc.

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

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07469

cantidad de pacientes y resultados y, por consiguiente, tienen una potencia estadística extremadamente amplia. Xie et al.<sup>11</sup> han agrupado datos de 19 estudios (44.989 participantes) que evaluaron los efectos del tratamiento antihipertensivo más intensivo frente al menos intensivo conforme a resultados cardiovasculares y renales. A pesar de que la PA absoluta bajo tratamiento presentó gran variación entre los estudios (118/75-144/82 mmHg en los pacientes sometidos a un tratamiento más intensivo y 124/80-154/87 mmHg en los pacientes sometidos a un tratamiento menos intensivo), en promedio, el tratamiento antihipertensivo intensivo estuvo acompañado de una PA significativamente menor (133/79 mmHg en comparación con 140/81 mmHg en el grupo de referencia). Sin embargo, no estuvo acompañado de una diferencia entre grupos en cuanto a mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y enfermedad renal terminal. No obstante, sí estuvo acompañado de una reducción significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y, en pacientes diabéticos, albuminuria o avance a retinopatía. Los beneficios resultaron ser más evidentes en pacientes ancianos, como también en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal, lo que sugiere un efecto protector mayor de las estrategias terapéuticas antihipertensivas más intensivas y valores de PA menores bajo tratamiento. La conclusión antedicha es congruente con los resultados de otros 2 metanálisis que han agrupado datos de una enorme cantidad de pacientes y resultados. En uno de ellos, Ettehad et al.<sup>12</sup> incluyeron 123 estudios y 613.815 pacientes para relacionar el efecto de la reducción de la PA sobre el riesgo cardiovascular con los valores de PA inicial, comorbilidades o clases de medicamentos. En todas las afecciones, una reducción de 10 mmHg en la PAS redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mórbidos y fatales, y mostró también una reducción significativa (-13%) de la mortalidad por todas las causas. Una reducción del riesgo proporcionalmente similar se observó en estudios con un valor medio de PAS inicial mayor y menor, lo que incluye una PAS inicial <130 mmHg. Además, también se observó un beneficio significativo en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, a pesar de que en cualquiera de las afecciones la reducción del riesgo de algún modo fue menor que en la población general analizada.

Se obtuvieron resultados similares en otros metanálisis que incluyeron 34 estudios aleatorizados, uno de los cuales fue el estudio SPRINT.<sup>13</sup> En >138.000 pacientes, una disminución más intensiva de la PAS y la presión arterial diastólica (10 y 5 mmHg, respectivamente) redujo el accidente cerebrovascular, los eventos coronarios y la mortalidad cardiovascular, independientemente de que la PAS inicial fuera 150, 140 o 130 mmHg, a pesar de que para la mayoría de los desenlaces, la reducción del riesgo absoluto fue menor con valores menores de PA inicial y objetivo.

Los efectos beneficiosos de la reducción más intensiva de la PA informados en el estudio SPRINT y los metanálisis anteriores deberían tenerse en cuenta con respecto a la mayor cantidad de efectos secundarios serios que, por lo general, se han relacionado con valores menores de PA bajo tratamiento. En el estudio SPRINT, los pacientes en el grupo de tratamiento

de PAS objetivo <120 mmHg presentaron mayor cantidad de eventos de hipotensión, síncope, trastornos electrolíticos, lesión renal aguda e insuficiencia. Además, en 5 estudios incluidos en el metanálisis de Xie et al.<sup>11</sup> se informó una incidencia mayor de hipotensión grave. A pesar de que los investigadores afirman que los beneficios absolutos del tratamiento superan a los daños absolutos, esto no puede minimizarse debido a que en el contexto de la práctica clínica diaria, los efectos secundarios serios derivan en la discontinuación del tratamiento, lo cual es acompañado de una incidencia de eventos mucho mayor.<sup>6, 14</sup>

### Hipertensión y diabetes mellitus

Los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo cardiovascular mucho mayor, como también mayor susceptibilidad a complicaciones relacionadas con la hipertensión. Continúa siendo una cuestión de debate si en estos pacientes debieran recomendarse valores de PA objetivo menores, no obstante, debido a algunas excepciones, aún no se ha hallado que la reducción más intensiva de la PA incremente el efecto protector del tratamiento antihipertensivo. Claramente, este ha sido el caso del estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), en el cual una reducción de la PAS a  $\approx$  120 mmHg no fue acompañada de un riesgo menor de eventos cardiovasculares y fallecimiento en comparación con una reducción de la PAS a  $\approx$  135 mmHg.<sup>15</sup> Esta conclusión debería templarse por la observación de que, al considerar el diseño factorial del estudio ACCORD, tanto el tratamiento antihipertensivo intensivo como el tratamiento glucémico intensivo solos se relacionaron con un mejor desenlace de enfermedad cardiovascular en comparación con el tratamiento estándar, pero no hubo un beneficio adicional al combinar los 2 tratamientos.<sup>16</sup> No obstante, se ha llegado a diferentes conclusiones gracias a una revisión reciente de la relación entre el tratamiento antihipertensivo y los eventos cardiovasculares en base a 100.354 pacientes diabéticos e hipertensos provenientes de 40 estudios.<sup>17</sup> Cada reducción de 10 mmHg en la PAS se relacionó con un riesgo significativamente menor de muerte (-13%), eventos cardiovasculares (-11%), eventos coronarios (-12%) y accidente cerebrovascular (-27%). No se observó una reducción significativa de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, sin embargo, retinopatía (-13%) y albuminuria (-17%) fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes a los que se trató de manera más intensiva. Asimismo, a pesar de que la reducción en el resultado se observó mayormente cuando la PAS se redujo de  $\geq$ 140 mmHg a un valor de entre 130 y 140 mmHg bajo tratamiento, la disminución de la PAS a <130 mmHg se acompañó de una mayor reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular y en el avance de albuminuria, lo que sugiere que una estrategia terapéutica antihipertensiva más intensiva puede maximizar el beneficio también en pacientes en quienes coexisten diabetes mellitus y elevación de la PA. Otro metanálisis reciente que incluyó a 73.778 participantes en 49 estudios llegó a la conclusión de que el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus si la PAS inicial es >140 mmHg. No obstante, si la PAS ya está por debajo

de 140 mmHg, un tratamiento adicional podría ser perjudicial. De hecho, pareciera que la propuesta de un estudio clínico aleatorizado, concluyente y de adecuada potencia en pacientes hipertensos diabéticos podría ser adecuada.<sup>18, 19</sup>

### Estudio HOPE-3: tratamiento antihipertensivo en pacientes con PA normal alta y con hipertensión de grado 1 con riesgo cardiovascular intermedio

El estudio HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>20</sup> ha investigado recientemente los efectos de la reducción de la PA en 12.705 personas con un nivel de riesgo cardiovascular intermedio y PA inicial promedio de 138/82 mmHg, quienes fueron aleatorizados a un grupo de tratamiento con principio activo (una combinación de un antagonista receptor de la angiotensina y un diurético) o con placebo durante una mediana de seguimiento de 5,6 años. En comparación con el placebo, el tratamiento activo redujo la PAS 6 mmHg y la PA diastólica 3 mmHg. Esto no se relacionó con un riesgo menor de eventos cardiovasculares graves. De hecho, la incidencia de eventos cardiovasculares se superpuso en los grupos a los que se trató con principio activo y con placebo. No obstante, cuando se analizó de acuerdo con el valor de PA inicial, el tratamiento activo estuvo acompañado de una reducción del 23% de los resultados cardiovasculares en pacientes con una PAS inicial >143,5. Debido únicamente a que una pequeña cantidad de sujetos reclutados para el estudio HOPE-3 estaban tomando antihipertensivos en el período inicial, estos resultados aportan evidencia de que las reducciones en la PA pueden conllevar escaso o ningún beneficio en sujetos con una PA normal alta cuyo riesgo no es elevado. También muestran, no obstante, que en los pacientes con hipertensión de grado 1, el tratamiento antihipertensivo puede ser beneficioso incluso cuando su riesgo no es elevado —un hallazgo que hace un aporte importante a la evidencia previa disponible. Se ha llegado a conclusiones similares mediante un metanálisis de 32 estudios realizados en 104.359 individuos en los cuales se ha informado que las intervenciones para reducir la PA disminuyen significativamente el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos de grado 1 con riesgo inicial de reducido a moderado.<sup>21</sup>

### Conclusiones

En resumen, los resultados de estudios clínicos aleatorizados así como también las revisiones sistemáticas a gran escala de los efectos hipotensores sobre el riesgo cardiovascular aportan un nuevo e importante fundamento para analizar el valor objetivo de la PA a alcanzar con un tratamiento antihipertensivo, así como también el nivel de PA al que debería iniciarse la administración de antihipertensivos. Todos estos estudios se han centrado, en gran parte, en la PAS, a pesar de que la manera de lograr un valor bajo de PA diastólica aún sigue siendo un tema a explorar en otros estudios específicos.

Al parecer no hay evidencia de que el uso de antihipertensivos en pacientes de riesgo intermedio con PA normal alta se relacione con una reducción de eventos cardiovasculares, al menos cuando el seguimiento se limita a pocos años. Por el contrario, los eventos cardiovasculares pueden disminuirse

significativamente con la reducción de la PA en pacientes con hipertensión de grado 1, incluso cuando su riesgo cardiovascular no es elevado. Conforme a metanálisis y al estudio SPRINT, una reducción de la PA más intensiva puede reducir aún más los eventos cardiovasculares en los pacientes hipertensos de alto riesgo. No obstante, los datos disponibles a la fecha y su diseño específico no permiten establecer una PA objetivo precisa. Podría obtenerse información más precisa mediante estudios que exploren el efecto protector de 3 en lugar de 2 objetivos terapéuticos diferentes para la PAS, como el estudio en curso ESH\_CHL\_SHOT (*Optimal Blood Pressure and Cholesterol Targets for Preventing Recurrent Stroke*).<sup>22</sup> Por cierto, serán necesarios estudios adicionales a fin de identificar quién se beneficia con una PA menor. Los estudios específicos en grupos de pacientes con una caracterización cuidadosa de sus manifestaciones fenotípicas y posiblemente también de los marcadores genéticos pueden ser el enfoque más útil y preciso para evaluar cuándo iniciar el tratamiento y cuán bajo debería reducirse la PA.

### Agradecimientos

Reconocemos con gratitud los comentarios fructíferos y preciado del Prof. Giuseppe Mancia.

### Declaración de conflictos de interés

Ninguna.

### Referencias

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 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. 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.
3. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
4. Touyz RM, Dominiczak AF. Successes of SPRINT, but still some hurdles to cross. *Hypertension*. 2016;67:268-269. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06725.
5. Mancia G. The SPRINT Trial: Cons. *JACC*. 2015. [http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons?w\\_nav=LC](http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons?w_nav=LC).
6. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-825. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
7. Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT results to the US adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:463-472. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.037.
8. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press*. 2016;25:63-66. doi: 10.3109/08037051.2015.1130775.
9. 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.

10. Kaplan NM, Thomas G, Pohl M. Blood pressure measurement in the diagnosis and management of hypertension in adults. 2016. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
12. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
13. 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.
14. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, Zoungas S, Li Q, Harrap S, Lisheng L, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Neal B, Williams B, Rogers A, Woodward M, Chalmers J. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2016;34:781-787. doi: 10.1097/HJH.0000000000000841.
15. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
16. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1721-1728. doi: 10.2337/dc13-2334.
17. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
18. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
19. Kjeldsen SE, Hedner T, Narkiewicz K. HOPE-3, SPRINT, VALUE and a meta-analysis of trials in patients with diabetes support treatment of hypertension to a target below 140 mmHg. *Blood Press*. 2016;25:131-132. doi: 10.1080/08037051.2016.1182857.
20. 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.
21. 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.
22. 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.