

# Medicina basada en evidencias: el caso de las cifras meta de presión arterial

(Evidence based medicine: the case of blood pressure targets)

José Agustín Arguedas-Quesada

### Resumen

El concepto de “Medicina basada en evidencias”, que ha adquirido mayor trascendencia en el transcurso de los últimos años, se apoya en el postulado de que la enseñanza y la práctica clínica de la medicina, así como la definición de las políticas de salud a nivel poblacional, deben estar respaldadas por evidencias científicas sólidas, que demuestren que existe una adecuada relación entre los beneficios y los potenciales inconvenientes asociados con la implementación práctica de cualquier intervención preventiva, diagnóstica o terapéutica. Lamentablemente, en la realidad muchas de las acciones usuales en la práctica médica no cumplen con esas condiciones, lo que puede resultar en una utilización inapropiada de los recursos disponibles y en la exposición de los pacientes a riesgos innecesarios. La “medicina basada en evidencias” parte de un análisis crítico exhaustivo de los diversos estudios clínicos que hayan evaluado una cuestión específica, con el fin de identificar la evidencia de mayor calidad y solidez científica disponible, y a partir de ahí, realizar una cuantificación que permita establecer si la balanza de los beneficios y de los riesgos justifica su aplicación clínica. Además, es un proceso dinámico, cuyos resultados pueden irse modificando paulatinamente, con el objetivo de mejorar la atención médica, a medida que surgen nuevas evidencias de calidad. El caso de las cifras meta de presión arterial usadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, es un tópico que ha sido sometido en años recientes al proceso de análisis de las evidencias; como resultado, han ocurrido cambios e implicaciones a nivel clínico y académico, y sirve de ejemplo para ilustrar el proceso descrito.

**Descriptores:** medicina basada en evidencias, cifras meta de presión arterial, hipertensión arterial.

### Abstract

The concept of “Evidence Based Medicine”, which has achieved greater importance during the last years, is based on the idea that teaching and practicing clinical medicine, as well as the definition of health policies at the population level, should be supported by solid scientific evidences showing that there is an adequate relationship between the benefits and potential risks associated with the practical implementation of any preventive, diagnostic, or therapeutic intervention. Unfortunately, many of the usual actions in medical practice do not fulfill those conditions, which may result in inappropriate use of available resources and exposure of patients to unnecessary risks. “Evidence Based Medicine” starts from an exhaustive critical inquiry of the clinical studies that have evaluated a specific issue, in order to identify the available evidence with higher quality and scientific support, and from there to perform a quantitative analysis that allows determining if the benefits/risks balance justifies its clinical application. In addition, it is a dynamic process, whose results can be gradually modified as new quality evidence emerges, with the final objective of improving medical care. The case of blood pressure targets used in the treatment of arterial hypertension is a topic that has been subjected in recent years to the process of analysis of the evidence. As a result, changes

Catedrático, Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

**Conflictos de interés:** el autor ha impartido charlas sobre el tema en actividades organizadas por las compañías Astra-Zeneca, MSD y Novartis, pero ninguna de ellas participó en la elaboración de este manuscrito, ni en las investigaciones que lo respaldan.  
✉ drarguedas@ampmd.com

and implications have occurred both at clinical and academic levels, and it serves as an example to illustrate the process described above.

**Keywords:** evidence based medicine, blood pressure targets, arterial hypertension.

**Fecha recibido:** 23 de mayo de 2017

**Fecha aprobado:** 25 de mayo de 2017

A partir de la última década del siglo pasado tomó fuerza el concepto de “medicina basada en la evidencia”, fundamentado en la premisa de que las decisiones en la práctica clínica deben estar sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, obtenida a partir de estudios clínicos adecuadamente diseñados y desarrollados.<sup>1</sup> Esa forma de razonamiento y de abordaje, que en un inicio fue empleada para la enseñanza de la medicina, permitió detectar con claridad que muchas de las conductas diagnósticas, preventivas y terapéuticas empleadas con frecuencia en la práctica clínica cotidiana, no tenían el respaldo de un sustento científico adecuado. Por lo tanto, en un intento de optimizar los recursos y de mejorar la calidad de la atención, el concepto de “medicina basada en la evidencia” pronto se extendió a otros ámbitos, incluyendo la atención directa de los pacientes y la formulación de las guías de manejo clínico y de las políticas de la salud a nivel poblacional.

No obstante, los diversos tipos de estudios clínicos están expuestos a varios tipos de sesgos, que les pueden restar validez y solidez científica. Por eso, un componente fundamental de la “medicina basada en la evidencia” es categorizar la información de acuerdo con su solidez científica, a partir de un análisis crítico de los estudios bajo normas establecidas. El diseño del estudio clínico permite establecer la primera forma de categorizar las evidencias. La posibilidad de tener sesgos y factores que confundan los resultados se reduce en los estudios controlados y aleatorizados; a pesar de eso, aún ese tipo de estudios se encuentra expuesto a múltiples posibles inconvenientes, por lo que su calidad también debe ser minuciosamente analizada. De esa manera, la información obtenida a partir de buenos estudios controlados y aleatorizados, y aún más, de metaanálisis rigurosamente elaborados de ese tipo de estudios, se cataloga como evidencia de mayor solidez científica, que puede aportar recomendaciones prácticas más fuertes.

Los metaanálisis son en particular importantes cuando parece existir contradicción entre los resultados de distintos estudios, o cuando el número de eventos en los estudios individuales es pequeño y limita su poder estadístico. Otros tipos de estudios, como los de cohorte y los de casos y controles, están expuestos a mayores inconvenientes, por lo que las asociaciones entre las variables, aún siendo estadísticamente significativas, no implican necesariamente una relación de causalidad, y por lo tanto, en sentido estricto, las conclusiones derivadas de ellos deben servir para dar recomendaciones de menor fortaleza o para generar hipótesis de investigación.

Una vez que se cuenta con la mejor evidencia disponible que ha analizado una conducta diagnóstica, preventiva o terapéutica, el paso siguiente consiste en cuantificar los potenciales beneficios e inconvenientes asociados con esa

estrategia, de manera que pueda definirse si se justifica o no su implementación en la práctica clínica.

El objetivo de este artículo será revisar brevemente el concepto de “medicina basada en evidencias” a partir de un tópico específico: las cifras meta de presión arterial en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### Las cifras meta de presión arterial

La cifra meta de presión arterial ha sido un elemento muy utilizado para guiar el tratamiento de la hipertensión arterial. Se asume que la cifra meta es el valor de presión arterial por debajo del cual se consiguen los mayores beneficios clínicos con la terapia. Entonces, la recomendación práctica es que si la presión arterial continúa siendo mayor que la cifra meta, el médico tratante debe intensificar el tratamiento, ya sea aumentando las dosis o el número de los fármacos antihipertensivos, hasta reducir la presión arterial a valores por debajo de la meta.

Aunque la meta tradicional ha sido reducir la presión arterial a menos de 140/90 mm Hg, hasta finales de la década pasada estuvo muy en boga la idea de que era conveniente y necesario reducir más agresivamente la presión arterial.<sup>2</sup> Con base en ese postulado, se definieron cifras meta de presión arterial más bajas (menos de 130/80 mm Hg) para los pacientes catalogados de alto riesgo cardiovascular, como por ejemplo, los portadores de diabetes *mellitus*, de nefropatías crónicas y de cardiopatía isquémica.<sup>3-8</sup> Además, para esos subgrupos y para la población de hipertensos en general, se recomendaba que la presión se redujera todavía más si el paciente toleraba el proceso.<sup>3-8</sup> Sin embargo, un tratamiento más agresivo implica algunos inconvenientes, tales como mayores posibilidades de efectos adversos y de interacciones medicamentosas, así como un aumento en el costo económico. Por lo tanto, la recomendación de tratamiento más agresivo, debía estar respaldada por evidencias sólidas que mostraran suficientes beneficios clínicos para compensar esos potenciales inconvenientes.

La recomendación de tratar hasta cifras meta más bajas estaba principalmente basada en las siguientes tres evidencias:

1. Estudios observacionales que mostraban una relación continua y creciente entre la cifra de presión arterial y el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup> Aunque son muy útiles para establecer asociaciones epidemiológicas, tal tipo de estudios está sujeto a diversas limitaciones, como el sesgo de selección, lo que limita su solidez para establecer una relación de causa y efecto.<sup>10</sup> Además, un estudio

observacional es muy distinto de uno de intervención, y es inapropiado extrapolar las conclusiones de uno al otro.<sup>11</sup> En el caso específico que nos compete, la hipertensión arterial no es solo un factor de riesgo, sino que es también un marcador de que han ocurrido cambios anatómicos y funcionales complejos a nivel vascular, que pueden predisponer la aparición de las complicaciones, y no puede asegurarse que esos cambios revertirán por el simple hecho de reducir la cifra de presión arterial por medios farmacológicos.

2. El estudio HOT,<sup>12</sup> en el cual un grupo grande de pacientes hipertensos de alto riesgo fue distribuido de manera aleatoria para recibir tratamiento ajustado, hasta alcanzar una de tres cifras meta distintas de presión arterial diastólica: < 90 mm Hg, < 85 mm Hg o < 80 mm Hg. Cuando se analizaron los resultados siguiendo el diseño original de estudio aleatorizado, no se encontró ninguna diferencia en la frecuencia de eventos cardiovasculares entre los tres grupos de tratamiento del estudio. Sin embargo, posteriormente se hizo un análisis adicional de los resultados a partir de la cifra de presión arterial alcanzada; este abordaje eliminó las bondades de la aleatorización, según la cual los grupos quedaban equitativamente distribuidos en cuanto a las características de los participantes. En otras palabras, HOT no se analizó como un estudio aleatorizado, sino como una cohorte y eso introdujo múltiples posibles sesgos. Por ejemplo, en el grupo que alcanzó la cifra de presión más baja, probablemente estaban sobrerrepresentados los pacientes más jóvenes, con lesión vascular menos avanzada, con hipertensión más fácil de tratar, o simplemente, aquellos que desde el principio del estudio tenían elevaciones discretas de la presión arterial, por lo que resultaba imposible saber cuánto del beneficio obtenido se debía a un tratamiento más agresivo y cuánto era solo una consecuencia lógica por tratarse de un grupo con menor riesgo cardiovascular global.
3. El estudio UKPDS,<sup>13</sup> un ensayo controlado y aleatorizado, publicado en 1998, que mostró que en los pacientes diabéticos el tratamiento antihipertensivo dirigido a alcanzar una cifra meta de presión arterial más baja, se asociaba con

una reducción significativa de los eventos cardiovasculares. No obstante, debe aclararse que en ese estudio la cifra meta en el grupo asignado a un tratamiento menos agresivo era en un principio < 200/105 mm Hg, y luego de varios años se redujo a < 180/105 mm Hg. Es obvio que esas cifras meta son inaceptablemente altas para los estándares de la medicina contemporánea, por lo que no es un estudio relevante en la actualidad.

### El cuestionamiento de la idea “entre más bajo, mejor”

Con base en lo anterior, era claro que la recomendación de tratar hasta cifras meta de presión arterial más bajas, no estaba respaldada por evidencia sólida. En busca de una evidencia de mayor solidez científica se desarrolló entonces un proyecto de investigación para la Colaboración Cochrane, en el que participó la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. A partir de una exhaustiva revisión sistemática, se identificaron 7 estudios controlados y aleatorizados de buena calidad, que habían evaluado el riesgo de eventos cardiovasculares asociados con la cifra meta tradicional de < 140/90 mm Hg, en comparación con cifras meta más bajas. La integración de esos estudios en un metaanálisis permitió analizar la información correspondiente a más de 22000 pacientes de alto riesgo cardiovascular, para un total de casi 84000 años/paciente de seguimiento.<sup>14</sup> A pesar de recibir un mayor número de agentes antihipertensivos y de alcanzar cifras significativamente menores de presión arterial, el grupo de pacientes tratado hacia una meta más baja de presión arterial, no obtuvo disminución en la incidencia de mortalidad total, mortalidad por causas cardiovasculares, eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, ni enfermedad renal crónica, mientras que la seguridad del tratamiento más agresivo no pudo evaluarse debido a la escasez de información sobre el total de eventos adversos serios (Cuadro 1). Se obtuvieron resultados similares en un análisis de sensibilidad que incluyó solo a los participantes con nefropatía crónica.

<b>Cuadro 1. Riesgo de mortalidad y de morbilidad asociadas con las cifra meta de presión arterial más bajas, en comparación con las cifras meta tradicionales</b>			
<b>Evento</b>	<b>Número de estudios</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Relación de riesgo (IC* 95%)</b>
Mortalidad total	6	21249	0,99 (0,86 – 1,15)
Mortalidad CV*	5	21172	1,03 (0,83 – 1,28)
Mortalidad no CV	5	21172	0,96 (0,78 – 1,18)
Total de eventos adversos serios	1	338	1,39 (0,90 – 2,15)
Eventos CV mayores	4	20834	0,94 (0,83 – 1,07)
Infarto de miocardio	3	19740	0,90 (0,74 – 1,09)
Ictus	3	19740	0,99 (0,79 – 1,25)
Insuficiencia cardíaca congestiva	3	19740	0,88 (0,59 – 1,32)
Enfermedad renal terminal	3	1509	1,01 (0,81 – 1,27)

\*IC= intervalo de confianza; CV= cardiovascular. Modificado con permiso a partir de la referencia<sup>14</sup>

En consecuencia, la evidencia científica más sólida disponible hasta ese momento no apoyaba la idea de tratar hasta cifras meta más bajas que las tradicionales (<140/90 mm Hg) y se cuestionó la validez del postulado “entre más bajo, mejor”.<sup>15-17</sup>

Un nuevo metaanálisis Cochrane, realizado con la misma metodología anterior, pero que incluyó solamente a participantes con diabetes *mellitus*, fue publicado unos pocos años después.<sup>18</sup> En esta ocasión se analizaron los datos correspondientes a más de 7300 pacientes, provenientes de 5 ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad, para un seguimiento de casi 33000 años/paciente. Los resultados mostraron que en el grupo de pacientes con diabetes, tratar hacia una cifra meta de presión arterial sistólica más baja que la tradicional, se asociaba con una reducción estadísticamente significativa, pero cuantitativamente pequeña, en el riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral (reducción absoluta 1%); en contraposición, el tratamiento más agresivo también se asociaba con un incremento significativo en la incidencia de eventos adversos serios atribuidos a la terapia antihipertensiva (aumento absoluto 2%). En el caso de la presión diastólica, no se obtuvo ningún beneficio con el tratamiento hacia cifras meta más bajas. En resumen, la balanza de riesgos y beneficios tampoco justificaba una cifra meta menor en los pacientes diabéticos.

Una de las consecuencias de toda la polémica suscitada fue que varias guías de manejo clínico a nivel mundial modificaron sus recomendaciones, eliminando tanto la cifra meta de < 130/80 mm Hg para ciertos subgrupos de pacientes, como el concepto de “más bajo si es tolerado”.<sup>19-22</sup>

Aún más, ciertas guías recomendaron incluso subir a < 150 mm Hg la cifra meta de la presión sistólica en los adultos mayores,<sup>20</sup> con base en los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados realizados de manera exclusiva en pacientes de ese grupo etario, que no mostraron reducción de los eventos cardiovasculares al comparar la cifra meta tradicional de la presión sistólica < 140 mm Hg con metas menos intensas (< 150 mm Hg o < 160 mm Hg, respectivamente).<sup>23,24</sup>

### Otras evidencias y nuevas perspectivas

Por otra parte, es importante recordar algunos hallazgos de los ensayos aleatorizados HOPE y EUROPA (25, 26), efectuados con pacientes de riesgo cardiovascular muy alto que fueron distribuidos al azar, para continuar con su terapia convencional o para agregar un inhibidor de la ECA a dosis fija. Estos estudios no fueron incluidos en nuestro metaanálisis, pues el tratamiento no se ajustaba para alcanzar cifras meta de presión arterial determinadas. En ambos estudios, los grupos a los que se le agregó el IECA tuvieron un mayor descenso de la presión arterial y se asociaron a reducciones importantes en los eventos cardiovasculares. Conviene aclarar que la hipertensión arterial no era un requisito para entrar a esos estudios; un análisis específico de subgrupo realizado solo en los pacientes sin hipertensión arterial, mostró resultados similares a los de la población global del estudio. Obviamente, el diseño de esos estudios no permite establecer si la reducción de los eventos se debió solo al descenso numérico de la cifra de presión arterial, o si fue un efecto atribuible, de forma específica, al tipo de droga empleado.

Entonces, por un lado, los resultados de los metaanálisis indican que, cuando la terapia antihipertensiva se guía solo por las cifras meta de presión arterial, se puede estar sobretratando a muchos pacientes, sin aportarles mayores beneficios; por el otro, a partir de HOPE y de EUROPA, si solo se presta atención a la cifra meta, se puede estar subtratando a muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular con tensión arterial en el rango de “normal”. Es evidente que en ambos escenarios la terapia basada en la cifra numérica de la presión arterial medida por el método convencional, no es la estrategia óptima para conseguir una mayor reducción de las complicaciones de la hipertensión. Por lo tanto, en lugar de un abordaje general, se ha planteado la necesidad de desarrollar nuevas estrategias que permitan identificar de forma temprana a los pacientes que en realidad podrían beneficiarse de un tratamiento antihipertensivo más intenso, incluyendo parámetros como la variabilidad diurna y nocturna de la presión arterial, y la presencia de daño subclínico a los órganos blancos.<sup>15, 27</sup>

### El resurgir de la idea de cifras meta menores

El debate sobre las cifras meta más bajas que las tradicionales volvió a activarse hace poco más de un año, a partir de la publicación del estudio SPRINT.<sup>28-30</sup> En SPRINT, que incluyó solo a pacientes hipertensos sin diabetes, el tratamiento hasta una cifra meta de presión sistólica < 120 mm Hg, se asoció con mayor reducción de los eventos cardiovasculares, en comparación con < 140 mm Hg, pero a expensas de un incremento en algunos eventos adversos serios.<sup>28</sup>

Sin embargo, los resultados beneficiosos de SPRINT no se observaron en otros estudios recientes con diseño similar, como ACCORD<sup>31</sup> y SPS3.<sup>32</sup> En esas circunstancias, dada la existencia de estudios con resultados contradictorios, se planteó la necesidad de realizar un nuevo metaanálisis de Cochrane actualizado, que ya se está llevando a cabo y que se espera que pueda ser publicado a corto plazo.

### Conclusión

La práctica de la medicina debe basarse en evidencias, como una estrategia para tratar de optimizar el uso de los recursos y conseguir la mejor relación de riesgos y beneficios derivados de determinada intervención. Así, tanto en la enseñanza como en la práctica clínica, en lugar de solamente repetir lo que se acostumbra hacer, se requiere un análisis crítico y exhaustivo de los estudios clínicos disponibles, con el fin de seleccionar las evidencias que tengan mayor solidez científica. De manera similar, el descubrimiento de la falta de evidencias sólidas obliga a cuestionar los esquemas convencionales de abordaje y conduce a la necesidad de plantear hipótesis que sirvan para generar nuevas investigaciones orientadoras del ejercicio adecuado de la medicina en esa área específica.

Es preciso reconocer que la medicina basada en evidencias es un proceso dinámico, en el que no hay verdades absolutas, sino que las recomendaciones pueden cambiar con el paso del tiempo, a medida que se publiquen nuevos hallazgos capaces de refinar, modificar o desechar las recomendaciones previas. En síntesis, se trata de un proceso de actualización permanente, cuyo objetivo final es mejorar la calidad de la atención.

En el caso específico de las cifras meta de presión arterial, el análisis de las evidencias ha permitido determinar que la estrategia tradicional, de simplemente tratar hasta conseguir cifras meta de presión arterial más baja, es una simplificación burda del asunto. Como opción, en lugar de un tratamiento agresivo generalizado, se ha planteado que para conseguir los mayores beneficios en términos de reducción de los eventos cardiovasculares, sin exponer a los pacientes a riesgos e inconvenientes innecesarios, conviene identificar mejor y de forma temprana a los pacientes que pudieran beneficiarse de estrategias de tratamiento más intensas, además de utilizar esquemas terapéuticos que hayan demostrado ser eficaces para modificar el curso de la lesión vascular, desde las etapas tempranas del proceso de aterosclerosis.

Por lo tanto, en el manejo de la hipertensión arterial, como en casi todas las áreas de la medicina clínica, queda todavía mucho por investigar y mejorar; la medicina basada en evidencias es una herramienta útil para tal fin.

---

## Referencias

---

1. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268: 2420-2425.
2. Laurent S. Guidelines from the British Hypertension Society. The lower the pressure the better. *BMJ* 2004;328:593-594
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
5. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43 (5 Suppl 1):S1-290.
6. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, *et al*. British Hypertension Society Guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-640.
7. Mancia G, De Backer G, Domiiczak A, *et al*. 2007 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 Hypertension* 2007;25:1105-1187.
8. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, *et al*. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115:2761-2788.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al*. 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.
10. Gueyffier F. Observational epidemiological studies: values and limitations. *J Hypertens* 2001;21:673-675.
11. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 2001;357:455-462.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al*, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
13. 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.
14. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.
15. Arguedas JA. Blood pressure targets: are clinical guidelines wrong? *Curr Op Cardiol* 2010;25:350-354.
16. Filippone EJ, Foy A, Newman E. Goal directed antihypertensive therapy: lower may not always be better. *Clev Clin J Med* 2011;78:123-133.
17. Grossman E. Blood pressure: the lower, the better. The con side. *Diabetes Care* 2011;34 (suppl 2):308-312.
18. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. 10: CD 008277.
19. 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.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, *et al*. 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.
21. Weber MA, Schiffrin EL, White B, *et al*. Clinical practice guideline 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.
22. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl1):S60-71.
23. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31:2115-2127.
24. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, *et al*. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-153.
26. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003;362:782-788.
27. Arguedas JA. Does our understanding of blood pressure targets in diabetes need rethinking? *Diabetes Management* 2014;4:215-218.
28. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Eng J Med* 2015;373:2103-2116.
29. 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.
30. Laurent S, Boutouyrie P. Blood pressure lowering trials: wrapping up the topic? *Lancet* 2016;387:923-924.
31. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type-2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2010;362:1575-1585.
32. The SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.