

RECOMENDACIÓN 7

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Tratamiento Conservador No dialítico de la Enfermedad Renal Crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 en tratamiento conservador no dialítico. ¿Se debe alcanzar meta terapéutica de presión sistólica menor de 140 mmHg en comparación a una meta terapéutica de presión sistólica mayor a 140 mmHg?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 que no se encuentran en diálisis.

Intervención: Meta terapéutica de presión sistólica menor a 140 mmHg.

Comparación: Meta terapéutica de presión sistólica mayor a 140 mmHg.

Desenlace (outcome): Mortalidad, insuficiencia cardiaca crónica, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 23 revisiones sistemáticas que incluyen 30 estudios primarios, de los cuales 26 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente link: [Meta de control de presión arterial más intensiva versus menos intensiva](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	23 [1-23]
Estudios primarios	26 ensayos aleatorizados [24-49] y 4 estudios observacionales [50-53]

Estimador del efecto

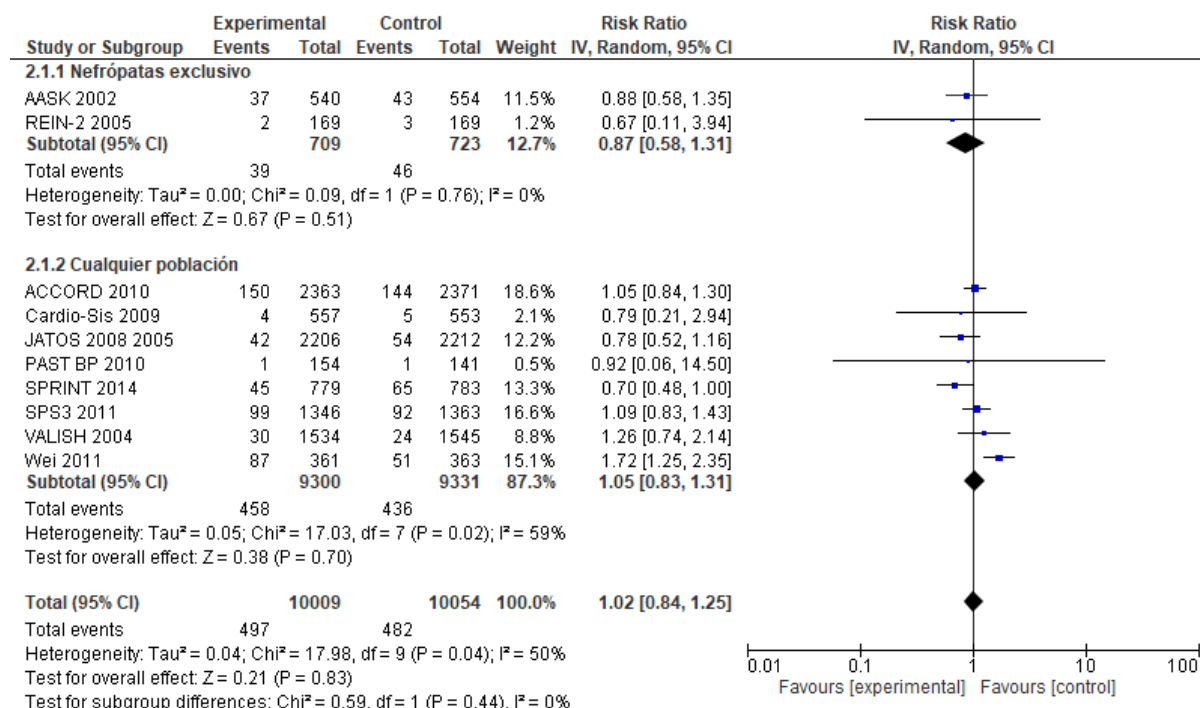
De la evidencia identificada, se decidió excluir algunos ensayos por las siguientes razones: Dos fueron excluidos por ser población pediátrica/adulto joven [30,35], dos porque no se aleatorizaron a distintas metas de presión, sino que distintos medicamentos para obtenerla [33,37], otro dos ensayos compararon metas no clínicamente aceptadas (PAS mayor versus menor de 180) [43-45] y 6 ensayos [24-26, 28, 32, 44] medían sólo como objetivo terapéutico la presión arterial diastólica. Además, los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante, por lo que no se consideraron en el análisis. Finalmente 12 ensayos [23, 27, 29, 34, 36, 38-42, 46-47] fueron relevantes para la pregunta. Considerando que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir el metanálisis, se decidió extraer la información directamente desde los estudios primarios [23, 27, 29, 34, 36, 38-42, 46-47].

Siete ensayos [23, 30, 35, 36, 39, 42, 44,] evaluaron exclusivamente pacientes nefrópatas, sin embargo, el análisis de este subgrupo mostró que no había diferencias al incluir el conjunto de estudios más amplio, por lo cual se decidió utilizar la muestra total de estudios pertinentes.

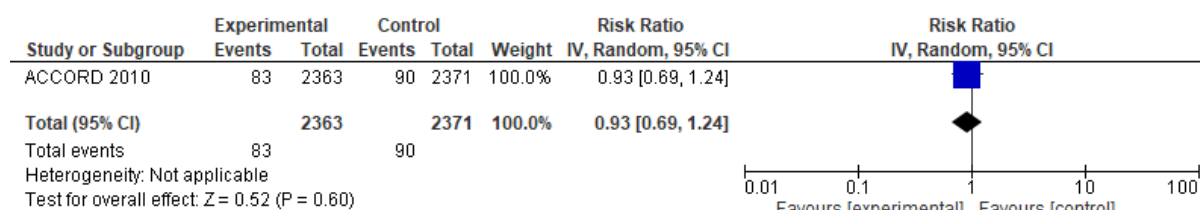
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica cuyas filas representan las revisiones sistemáticas y en las columnas los estudios primarios que responden una misma pregunta. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

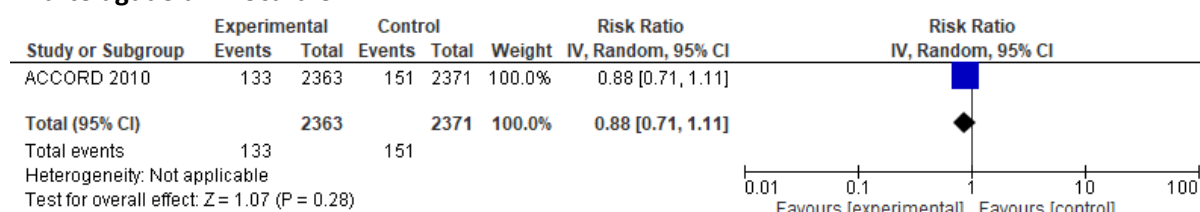
Mortalidad



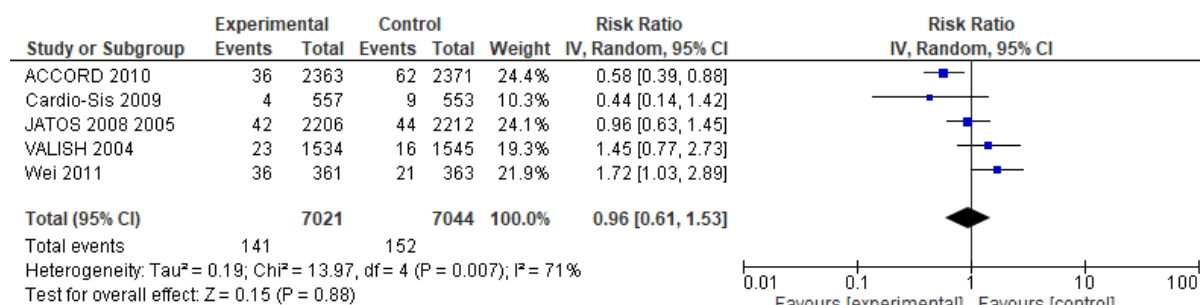
Insuficiencia cardiaca crónica



Infarto agudo al miocardio



Accidente cerebrovascular



Enfermedad renal crónica

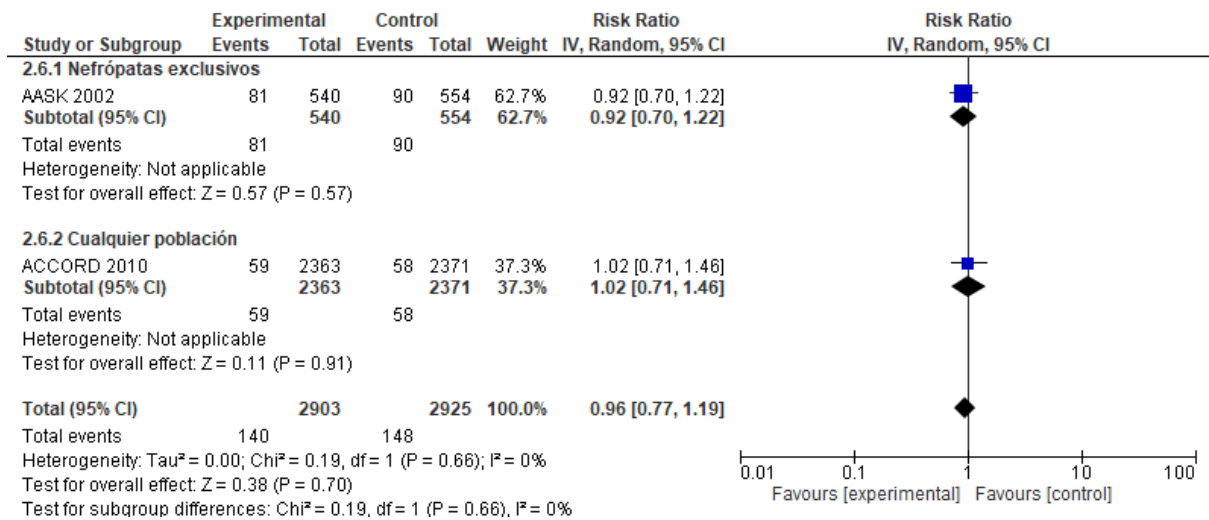


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

META TERAPÉUTICA DE PRESIÓN SISTÓLICA MENOR A 140 MMHG COMPARADO CON META TERAPÉUTICA DE PRESIÓN SISTÓLICA MAYOR A 140 MMHG EN PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA						
Pacientes	Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 que no se encuentran en diálisis.					
Intervención	Meta terapéutica de presión sistólica menor a 140 mmHg					
Comparación	Meta terapéutica de presión sistólica mayor a 140 mmHg					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		meta mayor a 140	meta menor a 140	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR: 1,02 (0,84 a 1,25) -- 10 ensayos/ 20.063 pacientes [23, 27, 29, 34, 38-41, 46-47]	48 por 1000	48 por 1000	Diferencia: 0 paciente (8 menos a 12 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de una meta de compensación de presión arterial sistólica menor de 140 mm de Hg podría tener poco o nulo impacto en mortalidad comparado con una meta menor a 150 mm de Hg. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja. Además, la magnitud del efecto podría ser no relevante para los pacientes.
Insuficiencia cardíaca crónica	RR: 0,93 (0,69 a 1,24) -- 1 ensayos/4734 pacientes [27]	38 por 1000	35 por 1000	Diferencia: 3 pacientes menos (12 menos a 9 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de una meta de compensación de presión arterial sistólica menor de 140 mm de Hg podría tener poco o nulo impacto en el riesgo de insuficiencia cardíaca comparado con una meta menor a 150 mm de Hg. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja. Además, la magnitud del efecto podría ser no relevante para los pacientes.
Infarto agudo al miocardio	RR: 0,88 (0,71 a 1,11) -- 1 ensayos/4734 pacientes [27]	64 por 1000	56 por 1000	Diferencia: 8 menos (18 menos a 7 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de una meta de compensación de presión arterial sistólica menor de 140 mm de Hg podría reducir el riesgo de infarto agudo al miocardio comparado con una meta menor a 150 mm de Hg. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Accidente cerebrovascular	RR: 0,96 (0,61 a 1,53) -- 5 ensayos/14.065 pacientes [27, 29, 34, 46-47]	22 por 1000	21 por 1000	Diferencia: 1 menos (8 menos a 11 más)	⊕○○○ ^{1,3,4} Muy baja	El uso de una meta de compensación de presión arterial sistólica menor de 140 mm de Hg podría tener poco o nulo impacto en el riesgo de accidente cerebrovascular comparado con una meta menor a 150 mm de Hg. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Enfermedad renal crónica	RR: 0,96 (0,77 a 1,19) -- 2 ensayos/5.828 pacientes [23, 27]	51 por 1000	49 por 1000	Diferencia: 2 menos (12 menos a 10 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de una meta de compensación de presión arterial sistólica menor de 140 mm de Hg podría tener poco o nulo impacto en el riesgo de enfermedad renal crónica comparado con una meta menor a 150 mm de Hg. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja. Además, la magnitud del efecto podría ser no relevante para los pacientes.
Efectos adversos serios	RR: 0,99 (0,83 a 1,18) -- 6 ensayos/11.310 pacientes [23, 27, 38, 39, 41, 46]	166 por 1000	165 por 1000	Diferencia: 1 menos por 1000 (28 menos a 30 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de meta menor de compensación de presión arterial sistólica 140 mm de Hg comparado con menor a 150 mm de Hg podría tener poco o nulo impacto en el riesgo de efectos adversos serios. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los estudios incluidos tienen poco poder para detectar eventos infrecuentes. Además, la magnitud del efecto podría ser no relevante para los pacientes.

RR: Riesgo relativo. //IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El riesgo **CON meta menor a 140 mm de Hg** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo **CON meta menor a 140 mm de Hg** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
¹ Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo: una proporción importante de los estudios no eran ciegos, o no estaba clara la secuencia de aleatorización u ocultamiento de ésta.
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
³ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que los estudios abordan una población diferente a la población de interés en el presente informe. Se trata de una población con menor severidad de daño renal, por lo que el efecto beneficioso y perfil de seguridad podría ser muy diferente.
⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I² = 71%).
Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2018

Referencias

1. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD008277.
2. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(3):CD004349.
3. Bangalore S., Toklu B., Gianos E., Schwartzbard A., Weintraub H., Ogedegbe G., Messerli F.H.. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *American Journal of Medicine*. 2017;130(6):707-719.e8.
4. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799-810, 9 p following 810.
5. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):486-493.
6. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016;352:i717.
7. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, Patel A, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2011;29(1):4-16.
8. Etehad 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 (London, England)*. 2016;387(10022):957-67.
9. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, McCracken RK, Heran BS, Allan GM. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:CD011575.
10. Kaiser T, Florack C, Stephan U, Sawicki PT. Should BP targets be lower in diabetic patients with microalbuminuria or nephropathy? A systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2003;3(4):278-281.
11. Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Ovbiagele B. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke?. *Annals of neurology*. 2012;71(1):133-40.
12. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* :

Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(11):949-57.

13. Lv J, Neal B, Ehteshami P, Ninomiya T, Woodward M, Rodgers A, Wang H, Macmahon S, Turnbull F, Hillis G, Chalmers J, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(8):e1001293.
14. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2017;177(10):1498-1505.
15. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2012;172(17):1296-303.
16. Moraes AAI, Baena CP, Muka T, Bano A, Buitrago-Lopez A, Zazula A, Erban BO, Schio NA, Guedes MH, Bramer WM, Franco OH, Faria-Neto JR. Achieved systolic blood pressure in older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):279.
17. Saiz, Luis Carlos, Gorricho, Javier, Garjón, Javier, Celaya, M^a Concepción, Erviti, Juan, Leache, Leire. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7:CD010315.
18. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.
19. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Annals of internal medicine*. 2011;154(8):541-8.
20. Weiss J, Freeman M, Low A, Fu R, Kerfoot A, Paynter R, Motu'apuaka M, Kondo K, Kansagara D. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2017;166(6):419-429.
21. Weiss J, Kerfoot A, Freeman M, Motu'apuaka M, Fu R, Low A, Paynter R, Kondo K, Kansagara D. Benefits and Harms of Treating Blood Pressure in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *VA Evidence-based Synthesis Program Reports*. 2016;
22. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10017):435-43.
23. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Ko MJ, Pai MF, Tu YK, Hung KY, Chien KL. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2017;177(6):792-799
24. AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension). Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of

- hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(19):2421-31.
25. ABCD-2V (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Part 2 with Valsartan). Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension*. 2006;19(12):1241-8.
 26. ABCD-H (Appropriate blood pressure control in diabetes (hypertensive)). Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64.
 27. ABCD-N (Appropriate blood pressure control in diabetes (normotensive)). 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 international*. 2002;61(3):1086-97.
 28. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575-85
 29. BBB (Behandla Blodtryck Bättre [Treat Blood Pressure Better in Swedish]). Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. *Behandla Blodtryck Bättre. Blood pressure*. 1994;3(4):248-54.
 30. Cardio-Sis (Italian Study on the Cardiovascular Effects of Systolic Blood Pressure Control). Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G, Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374(9689):525-33.
 31. ESCAPE (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients) ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine*. 2009;361(17):1639-50.
 32. HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, Thijs L, Staessen JA, Imai Y, Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP). Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2012;35(11):1102-10.
 33. HOT (Hypertension Optimal Treatment) 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(9118):1755-62.
34. INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(21):2805-16.
 35. JATOS 2008 (JATOS 2008) JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31(12):2115-27.
 36. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;34(5):809-17.
 37. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Annals of internal medicine*. 2005;142(5):342-51
 38. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2012;30(4):802-10; discussion 810.
 39. PAST BP Fletcher K, Mant J, McManus R, Campbell S, Betts J, Taylor C, Virdee S, Jowett S, Martin U, Greenfield S, Ford G, Freemantle N, Hobbs FD. Protocol for Past BP: a randomised controlled trial of different blood pressure targets for people with a history of stroke of transient ischaemic attack (TIA) in primary care. *BMC cardiovascular disorders*. 2010;10:37.
 40. REIN-2 (Ramipril Efficacy in Nephropathy 2) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-46.
 41. SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103-16.
 42. SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial) McClure LA, Szychowski JM, Benavente O, Hart RG, Coffey CS. A post hoc evaluation of a sample size re-estimation in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study. *Clinical trials (London, England)*. 2016;13(5):537-44.
 43. Schrier et al (Standard versus rigorous blood pressure control) Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison L. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(7):1733-9.

44. Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
45. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney international*. 1995;48(3):851-9
46. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes care*. 1999;22(6):960-4.
47. VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H, Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56(2):196-202.
48. Wei et al (Intensive antihypertensive treatment). 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. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2013;15(6):420-7.
49. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, Chapman AB, HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371(24):2255-66
50. Peng J, Lu F, Wang Z, Zhong M, Sun L, Hu N, Liu Z, Zhang W. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(12):904-10.
51. Sacktor N, Gray S, Kawas C, Herbst J, Costa P, Fleg J. Systolic blood pressure within an intermediate range may reduce memory loss in an elderly hypertensive cohort. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1999;12(1):1-6.
52. Liu H, Gao S, Hall KS, Unverzagt FW, Lane KA, Callahan CM, Hendrie HC. Optimal blood pressure for cognitive function: findings from an elderly African-American cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(6):875-81.
53. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(4):722-9.