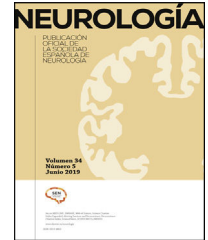




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Prevención de ictus en pacientes con hipertensión arterial: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología



M. Rodríguez-Yañez^{a,*}, M. Gómez-Choco^{b,*}, E. López-Cancio^c, S. Amaro^d, M. Alonso de Leciñana^e, J.F. Arenillas^f, O. Ayo-Martín^g, M. Castellanos^h, M.M. Freijoⁱ, A. García-Pastor^j, M. Gomis^k, P. Martínez Sánchez^l, A. Morales^m, E.J. Palacio-Portillaⁿ, J. Roquer^o, T. Segura^g, J. Serena^p, J. Vivancos-Mora^q, B. Fuentes^e y Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología[◇]

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Clínic i Universitari; Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Área de Neurociencias. Instituto de Investigación IdiPAZ, Madrid, España

^f Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^g Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^h Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; Instituto de Investigación Biomédica A Coruña, A Coruña, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Vizcaya, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón; Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^k Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^l Servicio de Neurología, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España

^m Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB), El Palmar, Murcia, España

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, España

^o Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: manuel.rodriguez.yanez@sergas.es (M. Rodríguez-Yañez), mgchoco@idibell.cat (M. Gómez-Choco).

◇ Autores que comparten la posición de primer firmante.

^P Servicio de Neurología; Biomedical Research Institute of Girona, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España^Q Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa; Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 23 de abril de 2020; aceptado el 29 de abril de 2020

Accesible en línea el 4 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVEIctus;
Prevención;
Presión arterial;
Fármacos
antihipertensivos**Resumen****Objetivo:** Actualizar las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención de ictus, tanto primaria como secundaria, en pacientes con hipertensión arterial.**Desarrollo:** Se han planteado diferentes preguntas para identificar cuestiones prácticas para el manejo de la presión arterial (PA) en prevención de ictus, analizando cuál debe ser el objetivo de control de la presión arterial y cuáles son los fármacos más adecuados en prevención primaria, cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo después de un ictus, cuáles son las cifras que debemos alcanzar y qué fármacos son los más adecuados en prevención secundaria de ictus. Se ha realizado una revisión sistemática en Pubmed analizando los principales ensayos clínicos para dar respuesta a estas preguntas y se han elaborado unas recomendaciones.**Conclusiones:** En prevención primaria se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo con cifras de PA > 140/90 mmHg, con un objetivo de control de PA < 130/80 mmHg. En prevención secundaria de ictus se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo pasada la fase aguda (primeras 24 h) con un objetivo de control de PA < 130/80 mmHg, siendo preferible el empleo de ARA-II o diuréticos solos o en combinación con IECA.© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).**KEYWORDS**Stroke;
Prevention;
Blood pressure;
Antihypertensive
drugs**Stroke prevention in patients with arterial hypertension: Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Stroke Study Group****Abstract****Objective:** To update the recommendations of the Spanish Society of Neurology on primary and secondary stroke prevention in patients with arterial hypertension.**Development:** We proposed several questions to identify practical issues for the management of blood pressure (BP) in stroke prevention, analysing the objectives of blood pressure control, which drugs are most appropriate in primary prevention, when antihypertensive treatment should be started after a stroke, what levels we should aim to achieve, and which drugs are most appropriate in secondary stroke prevention. We conducted a systematic review of the PubMed database and analysed the main clinical trials to address these questions and establish a series of recommendations.**Conclusions:** In primary stroke prevention, antihypertensive treatment should be started in patients with BP levels > 140/90 mmHg, with a target BP of < 130/80 mmHg. In secondary stroke prevention, we recommend starting antihypertensive treatment after the acute phase (first 24 hours), with a target BP of < 130/80 mmHg. The use of angiotensin-II receptor antagonists or diuretics alone or in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors is preferable.© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).**Introducción**

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable de ictus más prevalente y uno de los que más contribuyen al

desarrollo de estas enfermedades. Además, se asocia a ictus más graves y con peor pronóstico. El control de la presión arterial disminuye el riesgo de ictus en prevención primaria, pero también disminuye el riesgo de recurrencia tras haber sufrido un ictus. En este capítulo revisaremos el efecto que

ejerce la presión arterial sobre el riesgo de ictus y cuáles son los objetivos de control en prevención tanto primaria como secundaria.

Métodos

Se han planteado diferentes preguntas que identifiquen cuestiones prácticas en el manejo de la presión arterial en la prevención del ictus. Se ha analizado: 1) cuál debe ser el objetivo de control de la presión arterial en prevención primaria; 2) cuáles son los fármacos más adecuados en prevención primaria; 3) cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo después de un ictus; 4) cuáles son las cifras de presión arterial que debemos alcanzar en la prevención secundaria, y 5) qué fármacos son los más adecuados en prevención secundaria de ictus. Se ha realizado una revisión sistemática en Pubmed analizando los principales ensayos clínicos y metaanálisis para dar respuesta a estas preguntas y se han elaborado unas recomendaciones. Para la recomendación de cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo hemos excluido aquellos trabajos en los que se estudia la intervención sobre la presión arterial en pacientes que reciben terapias de reperfusión, por considerarlo dentro del tratamiento agudo del ictus.

Los niveles de evidencia se han clasificado como nivel de evidencia A (evidencia de alta calidad procedente de más de un ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis de alta calidad, o uno o más ensayos clínicos aleatorizados corroborados por estudios de registro de alta calidad); nivel de evidencia B (evidencia de calidad moderada procedente de uno o más ensayos clínicos aleatorizados, o de uno o más estudios no aleatorizados, observacionales o registros de alta calidad, metaanálisis de ensayos clínicos de moderada calidad, o metaanálisis de estudios no aleatorizados); nivel de evidencia C (datos limitados cuando los datos proceden de estudios observacionales o registros con limitaciones metodológicas en su diseño o ejecución). Se consideraron los siguientes grados de recomendación: clase I: fuerte recomendación (beneficio muy superior al riesgo); clase IIa: recomendación moderada (beneficio superior al riesgo); clase IIb: recomendación débil; clase III: no beneficio cuando el beneficio es equivalente al riesgo¹.

Manejo de la presión arterial en prevención primaria

La definición de hipertensión arterial ha ido cambiando a lo largo de los años, debido a que se ha ido conociendo más a fondo el efecto de la presión arterial sobre el riesgo vascular. Mientras que en los años cincuenta del pasado siglo se consideraba hipertensión arterial cifras de PAS > 180 mmHg y de PAD > 100 mmHg, en la actualidad se consideran cifras más bajas. Hoy en día se considera que la presión arterial es normal cuando la PAS está por debajo de 120 mmHg y la PAD por debajo de 80 mmHg. Hablamos de hipertensión arterial cuando las cifras de presión arterial superan los 130/80 mmHg, considerando un estadio 1 las cifras de PAS entre 130-139 mmHg o de PAD entre 80-89 mmHg y un estadio 2 las cifras de PAS $\geq$ 140 mmHg o PAD $\geq$ 90 mmHg. Las

cifras de PAS entre 120-129 mmHg son consideradas como elevadas².

Existe una relación directa entre las cifras de presión arterial y el riesgo vascular. Un estudio observacional que incluyó a un millón de individuos mostró que por cada 20 mmHg de incremento de la PAS o 10 mmHg la PAD se duplica el riesgo de mortalidad por ictus o enfermedad coronaria a partir de cifras de presión arterial de 115/75 mmHg³. También está ampliamente demostrado que el control de la presión arterial disminuye el riesgo de enfermedades vasculares. En un metaanálisis del año 2016 en el que se incluyeron más de 600.000 pacientes se demostró que por cada 10 mmHg que se disminuyese las cifras de PAS se conseguía disminuir un 20% (RR: 0,80, IC 95%: 0,77-0,83) el riesgo de eventos vasculares graves (infarto agudo de miocardio, muerte vascular, revascularización coronaria, ictus e insuficiencia cardíaca), un 17% el riesgo de cardiopatía isquémica (RR: 0,83; IC 95%: 0,78-0,88), un 27% el riesgo de ictus isquémico (RR: 0,73; IC 95%: 0,68-0,77) y un 13% la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,87; IC 95%: 0,84-0,91)⁴.

Sabemos que el control adecuado de la presión arterial disminuye el riesgo de ictus y otras enfermedades vasculares, pero es importante saber cuáles son las cifras de presión arterial que debemos alcanzar en prevención primaria y si existe algún fármaco que ejerza un mayor efecto en la disminución del riesgo de ictus.

¿Cuál es el objetivo de control de la presión arterial en prevención primaria?

Existen diferentes estudios que han demostrado que el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión reduce el riesgo de sufrir un ictus y otras enfermedades vasculares. En el año 2014 se publicó un metaanálisis basado en datos individuales de pacientes incluidos en ensayos clínicos que evaluaban diferentes fármacos antihipertensivos frente a placebo o estrategias intensivas de control de la presión arterial frente a otras más conservadoras. El objetivo principal consistía en analizar el riesgo de eventos vasculares definidos como ictus, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o mortalidad vascular⁵. Se analizaron 11 ensayos clínicos que incluyeron a 67.475 individuos con riesgo vascular estratificados en 4 grupos en función del riesgo estimado a 5 años de sufrir un evento vascular: grupo 1 (< 11%), grupo 2 (11-15%), grupo 3 (15-21%), grupo 4 (> 21%). El control de la presión arterial consiguió una disminución del riesgo relativo de eventos vasculares en todos los grupos de intervención (un 18% en el grupo 1, un 15% en el grupo 2, un 13% en el grupo 3 y un 15% en el grupo 4).

A pesar de que se sabe que el control de la presión arterial ejerce un efecto positivo en la disminución del riesgo vascular, existen controversias en cuanto a cuál debe ser el objetivo de control de la presión arterial en prevención primaria. El estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) fue realizado para investigar el efecto del control de la presión arterial en la disminución del riesgo de ictus en prevención primaria en pacientes con PAS > 160 mmHg⁶. Se comparó el uso de un diurético (clortalidona) con placebo durante un seguimiento de 4,5 años. El empleo del diurético se asoció a una disminución de la PAS hasta cifras de 143 mmHg, mientras que el grupo placebo alcanzó cifras de

155 mmHg. Este efecto se tradujo en una disminución del 36% del riesgo relativo de ictus en el grupo de tratamiento. Por otro lado, también se observó una disminución del 27% del riesgo relativo de infarto agudo de miocardio y del 13% de la mortalidad por cualquier causa. Otro estudio mostró que en pacientes mayores de 80 años que presentaban una PAS superior a 160 mmHg el control de presión arterial por debajo de 150/80 mmHg mediante indapamida, con o sin perindopril, conseguía reducir el riesgo relativo de ictus un 30%, la mortalidad por ictus un 39% y un 21% la mortalidad por cualquier causa en comparación con el placebo⁷.

En un metaanálisis del año 2011 se investigó cuáles deberían ser las cifras de presión arterial a partir de las cuales debemos iniciar tratamiento antihipertensivo⁸. Se incluyeron 22 ensayos clínicos con 201.566 participantes y se analizó el efecto del control de la presión arterial en diferentes grupos en función de la PAS basal: <140, 140-159, 160-179 y ≥ 180 mmHg. En todos los grupos se consiguió disminuir el riesgo relativo de enfermedades vasculares: un 15% en el grupo de PAS <140 mmHg, un 18% en el grupo de PAS 140-159 mmHg, un 20% en el grupo de PAS 160-179 mmHg y un 35% en el grupo de PAS ≥ 180 mmHg. La reducción del riesgo no fue significativamente diferente entre los grupos predefinidos de PAS basal ($p = 0,17$), ni usando otros puntos de corte de PAS y/o PAD. Tampoco se observó una diferencia significativa en la reducción del riesgo entre los diferentes grupos por cada mmHg de reducción obtenida de la PAS o la PAD, indicando que en todos los grupos se observa un beneficio similar.

El estudio *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) blood pressure trial (ACCORD-BP)* investigó el efecto del control intensivo de la presión arterial (objetivo de PAS <120 mmHg) comparado con el control estándar (PAS <140 mmHg), en pacientes con diabetes⁹. En este caso no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al objetivo principal de combinación de infarto de miocardio, ictus o mortalidad de causa vascular (HR: 0,88; IC 95%: 0,73-1,06; $p = 0,20$) ni de mortalidad (HR: 1,07; IC 95%: 0,85-1,35; $p = 0,55$). Lo que sí se observó es que en los pacientes con control intensivo de la presión arterial se consiguió disminuir un 41% el riesgo relativo de sufrir un ictus (HR: 0,59; IC 95%: 0,39-0,89; $p = 0,01$).

El estudio *The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* también analizó si el control intensivo de la presión arterial conseguía disminuir el riesgo de enfermedades vasculares, pero en este caso se excluyeron los pacientes con diabetes¹⁰. Este estudio incluyó 9.361 personas con un riesgo vascular elevado que no habían sufrido un ictus y con cifras de PAS por encima de 130 mmHg. Se aleatorizaron a 2 grupos: tratamiento intensivo (control de PAS <120 mmHg) o tratamiento estándar (control de PAS <140 mmHg). La variable principal del estudio fue la combinación de infarto agudo de miocardio, síndrome coronario, ictus, insuficiencia cardíaca o mortalidad por causa vascular. Se alcanzó la variable principal del estudio en el 1,65% de las personas en el grupo intensivo y en el 2,19% en el grupo estándar, lo que supone una disminución del 25% con tratamiento intensivo (HR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,89; $p < 0,001$). En el grupo de tratamiento intensivo también se demostró una disminución del 27% en la mortalidad (HR: 0,73; IC 95%: 0,60-0,90, $p = 0,003$). En el subgrupo de individuos mayores de 75 años se observó una disminución del 35% en la variable principal

del estudio y del 33% en la mortalidad en el grupo de control intensivo¹¹.

En el año 2016 se publicó un metaanálisis que recogía 16 ensayos clínicos que incluyeron 52.235 sujetos, que analizaban el efecto del control intensivo de la presión arterial sobre el riesgo vascular¹². De forma global, el control intensivo de la presión arterial consiguió reducir el riesgo relativo de ictus un 29%, de cardiopatía isquémica un 20% y de mortalidad vascular un 21%. Sin embargo, los diferentes estudios consideraban distintos objetivos de control de presión arterial, por lo que se realizó un análisis estratificando el efecto en función del objetivo de PAS alcanzado. Se comparó el control de PAS <130 vs. ≥ 130 mmHg, entre 130-139 vs. ≥ 140 mmHg y entre 140-149 y ≥ 150 mmHg. En todos los grupos el tratamiento intensivo consiguió una disminución del riesgo de ictus, cardiopatía isquémica y mortalidad vascular, y si bien no se observó una diferencia en la reducción del riesgo relativo de ictus entre los diferentes grupos de presión arterial objetivo, sí se observó que la reducción absoluta de riesgo era menor en el grupo de control <130 vs. ≥ 130 mmHg, sugiriendo que los pacientes con PAS inicial más baja presentaban un riesgo vascular menor.

Recomendaciones:

1. Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en prevención primaria de ictus en pacientes con cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg (*recomendación clase I, nivel de evidencia A*).
2. En pacientes con hipertensión arterial está indicado alcanzar cifras de presión arterial <130/80 mmHg (*recomendación clase I, nivel de evidencia A*).

¿Cuáles son los fármacos más adecuados para el control de la presión arterial en prevención primaria?

Se han estudiado diferentes fármacos antihipertensivos en la prevención de eventos vasculares, como diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) o antagonistas del calcio. Los resultados de los principales ensayos clínicos se recogen en un metaanálisis de 2018 que compara los diferentes antihipertensivos en prevención primaria¹³. De forma global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos antihipertensivos en cuanto a la prevención de infarto agudo de miocardio o muerte de causa vascular. Únicamente se observó una tendencia a una mayor mortalidad vascular cuando se usaban betabloqueantes comparado con los diuréticos tiazídicos (OR: 1,20; IC 95%: 0,98-1,40) y los antagonistas del calcio (OR: 1,2; IC 95%: 0,98-1,40). Analizando específicamente el riesgo de ictus, se encontró que los betabloqueantes conferían un aumento del 30% del riesgo relativo de ictus comparado con los diuréticos tiazídicos (OR: 1,30; IC 95%: 1,1-1,6) y de un 40% (OR: 1,4; IC 95%: 1,1-1,7) comparado con los antagonistas del calcio. No se encontraron diferencias entre los IECA y los ARA-II y el resto de los fármacos antihipertensivos.

Recientemente se ha publicado un estudio que analiza el momento en el que debe tomarse la medicación

antihipertensiva¹⁴. Incluyeron 19.084 pacientes con hipertensión arterial que fueron aleatorizados a tomar el tratamiento antihipertensivo al acostarse o al levantarse por la mañana. Como objetivo principal analizaron el riesgo vascular definido como mortalidad vascular, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca o ictus. Los pacientes que tomaban el tratamiento al acostarse presentaron un 45% menos de riesgo vascular (OR: 0,55; IC 95%: 0,50-0,61). Analizando específicamente la enfermedad cerebrovascular, la toma de medicación nocturna redujo un 49% el riesgo relativo de ictus (OR: 0,51; IC 95%: 0,41-0,63).

Recomendaciones:

1. No está claro cuál es el fármaco más adecuado para el control de la hipertensión arterial en prevención primaria de ictus. Como tratamiento de inicio es razonable utilizar diuréticos tiazídicos y antagonistas del calcio en lugar de betabloqueantes (*recomendación clase I, nivel de evidencia A*).
2. La toma nocturna de la medicación antihipertensiva puede ser útil en la reducción del riesgo de ictus y otras enfermedades vasculares (*recomendación clase IIa, nivel de evidencia B*).

Manejo de la presión arterial en prevención secundaria de ictus

En la mayoría de los pacientes se produce una elevación de la presión arterial durante la fase aguda del ictus¹⁵, con una disminución progresiva en los días siguientes hasta alcanzar los niveles basales¹⁶. En estudios observacionales se ha evidenciado que las cifras de presión arterial durante la fase aguda del ictus ejercen un efecto en U, y tanto valores extremos tanto altos como bajos de presión arterial se asocian a un peor pronóstico funcional, con mayor porcentaje de deterioro neurológico precoz, recurrencia de ictus y mortalidad^{17,18}. Este efecto puede explicarse por el hecho de que las cifras elevadas de presión arterial incrementan el riesgo de edema y transformación hemorrágica¹⁹ y las cifras bajas pueden disminuir la perfusión cerebral en la región isquémica²⁰. También puede deberse a un aumento de la respuesta inflamatoria que se asocia a un peor pronóstico, que se observa en los pacientes con cifras elevadas de presión arterial durante la fase aguda del ictus que no tenían diagnóstico previo de hipertensión arterial²¹.

En base a estos hallazgos nos preguntamos cuándo se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo tras un ictus, cuáles son las cifras que debemos alcanzar en prevención secundaria de ictus y si existe algún fármaco más adecuado para el control de la presión arterial tras un ictus.

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo después de un ictus?

Fuera del manejo de la presión arterial en el contexto de terapias de reperfusión, los datos de los que disponemos para contestar a esta pregunta proceden en su mayor parte

de estudios en los se evalúa el efecto del tratamiento antihipertensivo durante las primeras 72 h del ictus (*tabla 1*), si bien en algunos de estos estudios la población objetivo estudiada incluye también pacientes con ictus hemorrágico y un muy pequeño porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento trombolítico.

Un metaanálisis²² publicado en 2015 que incluyó 13 estudios en los que se valoró el efecto del inicio del tratamiento antihipertensivo durante los primeros 3 días tras el inicio de los síntomas en 12.703 pacientes con ictus agudo demostró que el tratamiento antihipertensivo en este periodo de tiempo no se asociaba con un peor pronóstico funcional a los 3 meses (OR: 1,04, IC 95%: 0,96-1,13).

El estudio que incluyó pacientes de manera más precoz fue el *Very Early Nimodipine Use in Stroke* (VENUS)²³, que comparó el uso de nimodipino durante 10 días frente a placebo, iniciando el tratamiento durante las primeras 6 h tras el inicio de los síntomas en 454 pacientes con ictus, sin observarse diferencias en el pronóstico funcional a los 3 meses (RR 1,2; IC 95%: 0,9-1,6).

Entre los estudios que incluyeron un mayor número de pacientes destacan los estudios *The China Antihypertensive Trial in Ischemic Stroke* (CATIS) y el *Efficacy of Nitric Oxide in Stroke* (ENOS). El estudio CATIS incluyó a más de 4.000 pacientes con ictus isquémico agudo en los que se inició tratamiento antihipertensivo en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas²⁴. De manera global, el inicio del tratamiento antihipertensivo no modificó el pronóstico funcional a los 3 meses (OR: 0,99; IC 95%: 0,86-1,15). Sin embargo, el inicio del tratamiento antihipertensivo entre las 24 y las 48 h se asoció con una mayor probabilidad de buen pronóstico funcional a los 3 meses (OR: 0,73; IC 95%: 0,55-0,97).

El estudio ENOS²⁵ incluyó 4.011 pacientes (3.348 ictus isquémicos), también dentro de las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas. En este estudio se comparó el empleo de nitroglicerina transdérmica vs. tratamiento convencional, sin observarse ninguna diferencia en el análisis ordinal de la escala de Rankin modificada (ERm) en el día 90.

El estudio *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors* (ACCESS)²⁶ valoró el tratamiento con candesartán frente a placebo en pacientes con ictus isquémico durante 7 días. Los pacientes eran incluidos dentro de las primeras 36 h del inicio de los síntomas, y aunque no hubo diferencias en el objetivo principal de dependencia a los 3 meses, el estudio fue parado de forma prematura con 339 pacientes incluidos por mayor número de eventos vasculares (9,8 vs. 18,7%; $p=0,026$) y mortalidad a los 12 meses (2,9 vs. 7,2%; $p=0,07$) en el grupo placebo. Sin embargo, estos resultados no fueron reproducidos posteriormente en el *Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial* (SCAST)²⁷, un estudio que incluyó 2.029 pacientes, 1.733 de ellos con ictus isquémico, dentro de las primeras 30 h del inicio de los síntomas y que valoraba un régimen de tratamiento con candesartán o placebo durante 7 días. El estudio tuvo que ser parado prematuramente debido a un lento reclutamiento y falta de fondos. Este estudio empleó dos variables principales: la ERm a los 6 meses y un objetivo combinado de muerte vascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal a los 6 meses. En ninguna de las dos variables principales se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de

Tabla 1 Resumen de los principales estudios que valoran el inicio temprano del tratamiento antihipertensivo

Nombre del estudio y cita	Año	Número de pacientes	Tiempo límite para inclusión, horas	Tiempo desde inicio de los síntomas, horas (media)	% tPA	Intervención	Resultados
VENUS ²³	2001	454 (261 ictus isquémicos)	< 6	ND	ND	Nimodipino vs. placebo 10 días	ERm > 3 a los 3 meses Global: RR: 1,2 (IC 95%: 0,9-1,6) Isquémico: RR: 1,4 (IC 95%: 1-2,1)
ACCESS ²⁶	2003	339 ictus isquémicos	< 36	30 (media)	ND	Candesartán vs. placebo 7 días	IB a los 3 meses: no diferencias. Estudio parado de forma prematura por más eventos vasculares y mortalidad a los 12 meses en el grupo placebo. OR: 0,48 (IC 95%: 0,25-0,90)
ProFESS ²⁹	2009	1.360 ictus isquémicos	< 72	58 (media)	ND	Telmisartán vs. placebo 90 días	ERm al día 30: No diferencias en análisis ordinal (OR: 1,03; IC 95% 0,84-1,26) o dicotómico (OR: 1; IC 95%: 0,77-1,29)
CHHIPS ²⁸	2009	176 (99 ictus isquémicos)	< 36	ND	0	Labetalol o lisinopril vs. placebo 2 semanas	ERm > 3 a las 2 semanas RR: 1,03; IC 95%: 0,8-1,33 Mortalidad día 90 reducida en el grupo de tratamiento (HR: 0,4; IC 95%: 0,2-1)
COSSACS ³⁰	2010	763 (454 isquémicos)	< 48	ND	0	Continuar vs. interrumpir medicación antihipertensiva durante 2 semanas	ERm > 3 a las 2 semanas. Global: RR: 0,86; IC 95%: 0,65-1,14 Ictus isquémico RR: 0,70; IC 95%: 0,51-0,99; p = 0,045
SCAST ²⁷	2011	2.029 (1.733 isquémicos)	< 30	ND	8,7	Candesartán vs. placebo 7 días	ERm > 2 a los 6 meses. OR: 1,13; IC 95%: 0,97-1,32; ajustado 1,17; IC 95%: 1-1,38 Muerte vascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal a los 6 meses (HR: 1,09; IC 95%: 0,84-1,41)
CATIS ²⁴	2013	4.071 con ictus isquémico	< 48	15 (media)	0	Medicación antihipertensiva o no durante la hospitalización	ERm > 2 a los 14 días o al alta hospitalaria. Global: OR: 1; IC 95%: 0,88-1,14 Inicio de tratamiento > 24 h: OR: 0,73; IC 95%: 0,55-0,97
VENTURE ³¹	2015	393	< 48	12 (media)	ND	Valsartán o no tratamiento 7 días	ERm > 2 al día 90 OR: 1,1; IC 95%: 0,69-1,79 Mayor deterioro neurológico temprano en el grupo de valsartán. OR: 2,43; IC 95%: 1,25-4,73
ENOS ²⁵	2015	4.011 (3.348 isquémicos)	< 48	26 (mediana)	10,6	NTG transdérmica vs. no-NTG durante 7 días	ERm al día 90 ordinal. OR: 1,01; IC 95%: 0,91-1,13

ERm: Escala de Rankin modificada; HR: hazard ratio; IB: índice de Barthel; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

tratamiento. Aunque en un análisis ordinal de la ERM ajustada por edad, tipo de ictus, gravedad clínica y PAS había una tendencia a favor de placebo, la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa al usar dos variables principales. Entre las variables secundarias se observó un mayor porcentaje de progresión del ictus en los pacientes en el grupo de candesartán (6% vs. 4%; $p=0,04$).

El estudio *Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS)²⁸ aleatorizó a 176 pacientes, 99 con ictus isquémico, dentro de las primeras 36 h desde el inicio de los síntomas a un tratamiento antihipertensivo con labetalol y/o lisinopril vs. placebo durante 2 semanas. La variable principal, ERM > 3 a las 2 semanas, no fue diferente entre los dos grupos, pero se observó una reducción de la mortalidad a los 90 días en el grupo que recibió tratamiento antihipertensivo.

En un subanálisis del estudio *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS)²⁹ se evaluó el uso de telmisartán administrado durante las primeras 72 h del ictus frente a placebo en 1.360 pacientes con ictus isquémico, sin encontrarse diferencias en el pronóstico funcional a los 3 meses entre ambos grupos (OR 1,03; IC 95%: 0,84-1,26).

El estudio multicéntrico *Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study* (COSSACS)³⁰ incluyó a 763 pacientes con ictus agudo que estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo antes del ictus, de los cuales 454 eran ictus isquémicos. Este estudio evaluó el mantenimiento o la discontinuación del tratamiento antihipertensivo durante las primeras dos semanas del ictus en pacientes incluidos dentro de las 48 h tras el inicio de los síntomas. Si bien tuvo que suspenderse de forma prematura por reclutamiento lento y falta de financiación, continuar el tratamiento antihipertensivo no modificó el riesgo de dependencia funcional a los 3 meses (RR: 0,86; IC 95%: 0,65-1,14; $p=0,30$). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al riesgo vascular, la mortalidad a los 6 meses o el número de efectos adversos.

El estudio *Valsartan Efficacy on modest blood pressure Reduction in acute ischemic stroke* (VENTURE)³¹ aleatorizó a 393 pacientes con ictus isquémico a un tratamiento con valsartán o placebo durante 7 días. La variable principal era el grado de dependencia en la ERM el día 90, para la cual no se observaron diferencias significativas. Sí se observó mayor deterioro neurológico temprano en el grupo de valsartán (OR: 2,43; IC 95%: 1,25-4,73).

Recomendaciones:

1. En los pacientes con ictus isquémico se recomienda iniciar el tratamiento de la presión arterial pasadas las primeras 24 h desde el inicio de los síntomas (*recomendación clase I, nivel de evidencia A*).
2. El inicio del tratamiento antihipertensivo entre las 24-72 h tras el inicio de los síntomas es seguro y puede ser razonable (*recomendación clase I, nivel de evidencia B*).
3. En los pacientes que estaban tomando tratamiento antihipertensivo antes del ictus puede considerarse reiniciar el tratamiento antihipertensivo entre las 24-48 h tras el ictus (*recomendación clase I, nivel de evidencia B*).

¿Cuáles son las cifras que debemos alcanzar en prevención secundaria de ictus?

Diferentes estudios han demostrado que el control de la presión arterial consigue disminuir el riesgo de recurrencia tras un ictus, pero es importante conocer a partir de qué cifras de presión arterial debemos iniciar tratamiento antihipertensivo y qué cifras debemos alcanzar como objetivo de control.

El *The perindopril protection against recurrent stroke study* (PROGRESS)³² incluyó 6.015 pacientes, con o sin hipertensión arterial, que habían sufrido un ictus en los últimos 5 años y fueron aleatorizados a recibir perindopril con o sin indapamida o placebo. El tiempo de seguimiento medio fue de 3,9 años y el objetivo principal del estudio fue evaluar la recurrencia de ictus. De manera global se demostró que el tratamiento antihipertensivo disminuía el riesgo de recurrencia de ictus un 28%. Analizando por subgrupos de pacientes en función de las cifras de PAS basal se encontró que por encima de los 140 mmHg el tratamiento antihipertensivo disminuía la recurrencia de ictus. Cuando las cifras de PAS basales estaban entre 120 y 139 mmHg se encontró una tendencia hacia el beneficio del tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa, y por debajo de 120 mmHg el tratamiento antihipertensivo no ejercía ningún efecto en la prevención de ictus.

Más adelante surgieron otros estudios, que fueron incluidos en un metaanálisis publicado en el año 2009³³, en el que se demostró que el tratamiento antihipertensivo conseguía disminuir la recurrencia de ictus con cifras basales de PAS por encima de 130 mmHg (OR: 0,75; IC 95%: 0,62-0,89) y cifras basales de PAD por encima de 70 mmHg (OR: 0,64; IC 95%: 0,50-0,80). Con cifras basales de PAS por debajo de 130 mmHg no se consiguieron diferencias en cuanto al riesgo de recurrencia de ictus (OR: 0,56; IC 95%: 0,26-1,17).

Sin embargo, otros estudios han demostrado que cuanto más bajas sean las cifras de presión arterial alcanzadas, el riesgo de recurrencia vascular es menor. En un subanálisis del estudio PROGRESS³⁴ el riesgo de recurrencia anual de ictus fue del 2,23% cuando las cifras de PAS alcanzadas fueron < 120 mmHg, del 2,81% para PAS entre 120-139 mmHg, del 3,36% para PAS entre 140-159 mmHg y del 5,65% para PAS > 160 mmHg.

En el año 2017 se publicó un metaanálisis que analizó el riesgo de recurrencia de ictus en función de las cifras de PAS alcanzadas durante el seguimiento³⁵. El subgrupo de pacientes que alcanzó una PAS < 130 mmHg presentó una menor tasa de recurrencia de ictus (8,3%), comparado con el grupo que alcanzó PAS entre 130 y 140 mmHg (9,2%) y el grupo de PAS > 140 mmHg (11,7%), alcanzando una significación estadística ($p=0,048$).

Otros estudios han analizado el efecto del control intensivo de la presión arterial en el riesgo de recurrencia de ictus. El *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes* (SPS3)³⁶ comparó el control intensivo de presión arterial (PAS < 130 mmHg) frente al control estándar (PAS entre 130-149 mmHg) en pacientes con ictus lacunar. Aunque no se observaron diferencias en cuanto al riesgo de global de ictus (HR: 0,81; IC 95%: 0,64-1,03), se observó una reducción del 63% del riesgo de hemorragia cerebral en el grupo de control intensivo (OR: 0,37; IC 95%: 0,15-0,95). Recientemente se ha publicado el estudio *Recurrent Stroke Prevention*

Tabla 2 Características de los principales ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos en prevención secundaria de ictus

Estudio, cita	Año	Número de pacientes	Grupos de estudio	Tiempo de seguimiento medio	Objetivo de control de presión arterial alcanzado	Disminución del riesgo de ictus	OR
PATS ³⁸	1995	5.665	1. Placebo 2. Indapamida	2 años	1. Placebo: 149/87 mmHg 2. Indapamida: 144/89 mmHg	29% a favor de indapamida	OR: 0,71; p=0,0009
PROGRESS ³²	2001	6.015	1. Placebo 2. Perindopril 3. Perindopril + indapamida	3,9 años	1. Perindopril: disminuye entre 4,4-5,7 mmHg respecto a placebo 2. Perindopril + indapamida: disminuye entre 9,3-14,2 mmHg respecto a placebo	43% a favor de perindopril + indapamida	1. Perindopril vs. placebo: OR: 0,95 (IC 95%: 0,77-1,19) 2. Perindopril + indapamida vs. placebo: OR: 0,57 (IC 95%: 0,46-0,70)
MOSES ³⁹	2005	1.405	1. Eprosartán 2. Nitrendipino	2,5 años	1. Eprosartán: 137,5/80,8 mmHg 2. Nitrendipino: 136,0/80,2 mmHg	25% a favor de eprosartán	OR: 0,75 (IC 95%: 0,58-0,97)

OR: odds ratio

Clinical Outcome (RESPECT)³⁷, que incluyó 1.280 pacientes con ictus en los últimos 3 años que se asignaron de forma aleatoria a conseguir un control intensivo de presión arterial (PA <120/80 mmHg) o tratamiento estándar (PA <140/90 mmHg). En este estudio, el control intensivo no se asoció a una disminución del riesgo de ictus (OR: 0,73; IC 95%: 0,49-1,11) ni de cardiopatía isquémica (OR: 1,23; IC 95%: 0,33-4,59) o mortalidad (OR: 0,80; IC 95%: 0,49-1,29), pero de nuevo se encontró una importante disminución del riesgo de hemorragia cerebral (OR: 0,09; IC 95%: 0,01-0,70). Los datos de este estudio se incluyeron en un metaanálisis posterior³⁷, en el que se encontró que el control intensivo de la presión arterial disminuía el riesgo relativo de recurrencia de ictus un 22% (OR: 0,78; IC 95%: 0,64-0,96), siendo el objetivo de control que mostró mayor beneficio el alcanzar cifras de presión arterial <130/80 mmHg.

Recomendaciones:

1. En prevención secundaria de ictus se recomienda alcanzar cifras <130/80 mmHg como objetivo de control de presión arterial (*recomendación clase I, nivel de evidencia B*).
2. Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en pacientes que han sufrido un ictus isquémico cuando presentan cifras mantenidas de presión arterial >140/90 mmHg (*recomendación clase I, nivel de evidencia A*).
3. En pacientes con ictus lacunar se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo cuando presentan cifras de presión arterial >130/80 mmHg (*recomendación clase I, nivel de evidencia B*).
4. En pacientes que han sufrido un ictus y presentan cifras de presión arterial <140/90 mmHg puede ser

beneficioso iniciar tratamiento antihipertensivo (*recomendación clase IIb, nivel de evidencia B*).

¿Cuáles son los fármacos más adecuados para el control de la presión arterial en prevención secundaria de ictus?

Se han realizado diferentes estudios en prevención secundaria de ictus que han empleado distintos fármacos, como diuréticos, IECA, ARA-II, betabloqueantes y antagonistas del calcio (tabla 2). El *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS) fue el primer estudio que mostró que el uso del diurético indapamida reducía el riesgo relativo de ictus un 29% comparado con placebo en pacientes con ictus o AIT³⁸.

Estudios posteriores también evidenciaron que los diuréticos ejercían un efecto beneficioso en el riesgo de recurrencia de ictus. El estudio PROGRESS³² incluyó 6.015 pacientes con ictus o AIT en los últimos 5 años, que fueron aleatorizados en 3 grupos: placebo, perindopril y perindopril + indapamida. Comparado con placebo, el grupo que recibió solo perindopril no consiguió disminuir el riesgo de recurrencia de ictus (OR: 0,95; IC 95%: 0,77-1,19); sin embargo, la asociación de perindopril e indapamida consiguió reducir un 43% el riesgo relativo de recurrencia respecto al placebo (OR: 0,57; IC 95%: 0,46-0,70).

El estudio *The Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention* (MOSES)³⁹ comparó un ARA-II (eprosartán) con un antagonista del calcio (nitrendipino) en pacientes que habían sufrido un ictus en los últimos 2 años. A pesar de que las cifras de presión arterial alcanzadas en ambos grupos fueron similares (137,5/80,8 mmHg en el grupo de eprosartán vs. 136,0/80,2 en el grupo de nitrendipino), los pacientes que recibieron eprosartán presentaron un 25%

menos de riesgo relativo de recurrencia de ictus (OR: 0,75; IC 95%: 0,58-0,97).

Recomendaciones:

- Como tratamiento de inicio es recomendable utilizar ARA-II o diuréticos solos o en asociación con IECA en prevención secundaria de ictus (*recomendación clase I, nivel de evidencia B*). No obstante, no hay datos suficientes que comparen los diferentes fármacos antihipertensivos entre sí respecto a la prevención secundaria de ictus.

Bibliografía

- Halperin JL, Levine GN, al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2016;133:1426–8.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2018;138:e426–83.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, et al., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67.
- Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Jarmali J, Lloyd-Jones D, et al., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591–8.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–64.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
- Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. 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. *J Hypertens*. 2011;29:4–16.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus (ACCORD). *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al., SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–16.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive versus standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes among adults age 75 and older. *JAMA*. 2016;315:2673–82.
- 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;34:613–22.
- Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2018;138:e595–616.
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Rios MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2019.
- Lattanzi S, Silvestrini M, Provinciali L. Elevated blood pressure in the acute phase of stroke and the role of angiotensin receptor blockers. *Int J Hypertens*. 2013;94:1783–8.
- Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke*. 1986;17:861–4.
- Carlberg B, Asplund K, Hägg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 1993;24:1372–5.
- Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520–6.
- Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. *Hypertension*. 2004;43:18–24.
- Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens*. 2011;13:205–11.
- Rodríguez-Yañez M, Castellanos M, Blanco M, García MM, Nombela F, Serena J, et al. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2006;67:1973.
- Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: Meta-analysis. *Stroke*. 2015;46, 1883-1839.
- Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nifedipine Use in Stroke (VENUS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001;32:461–5.
- He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;5:479–89.
- ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): A partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617–28.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al., Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*. 2003;34:1699–703.
- Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Körv J, Lunders S, et al., SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741–50.
- Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): A randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:48–56.
- Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R, et al., PROFOSS Study Group. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute

- mild ischemic stroke: A PRoFESS subgroup analysis. *Stroke*. 2009;40:3541–6.
30. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): A prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;8:767–75.
 31. Oh MS, Yu KH, Hong KS, Kang DW, Park JM, Bae HJ, et al., Valsartan Efficacy on Modest blood pressure Reduction in acute ischemic stroke (VENTURE) study group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: A prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int J Stroke*. 2015;10:745–51.
 32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
 33. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;388:b1665.
 34. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: The PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201–8.
 35. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: A systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension*. 2017;69:171–9.
 36. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al., SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507–15.
 37. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: A randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76:1309–18.
 38. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710–7.
 39. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al., Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218–24.