

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO: Beneficios y Daños del tratamiento con antihipertensivos en personas con presión arterial 140-159 / 90-99 mm Hg, con puntuación de riesgo cardiovascular bajo.

Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, et al. Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients With Mild Hypertension. *JAMA Intern Med* 2018 Dec 1;178(12):1626-34.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular (ictus); **CPRD** (Clinical Practice Research Datalink): una base de datos de registros de salud electrónicos de Inglaterra; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **HR:** hazard ratio; **IM:** infarto de miocardio; **IQR:** rango intercuartílico entre el percentil 25 y 75; **InsufCard:** insuficiencia cardíaca; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo; **SAC:** síndrome agudo coronario

NOTA: Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN

A pesar de que las Guías de Práctica Clínica mencionan el inicio de antihipertensivos en personas sin enfermedad cardiovascular, con puntuación de riesgo cardiovascular bajo y con presión arterial leve: 140/90 a 159/99 mm Hg, no existe a día de hoy ninguna evidencia científica que respalde la reducción de la mortalidad ni de la enfermedad cardiovascular. En el año 2012 Diao y col¹ publicaron una revisión sistemática con metaanálisis, concluyendo que los antihipertensivos empleados en el tratamiento de adultos con hipertensión leve (presión arterial 140/90 a 159/99 mm Hg) no demostraron reducir la mortalidad ni la morbilidad cardiovascular en los 4 ensayos controlados aleatorizados, asociándose el tratamiento en este grupo de pacientes con un 9% de abandonos del fármaco debido a los efectos adversos. Pero como no podía descartarse una insuficiente potencia estadística en esta revisión, Sheppard y col han diseñado, implementado y publicado este amplio estudio retrospectivo con los registros de la práctica clínica en la vida real de Inglaterra.

II. LO PROYECTADO

A) OBJETIVO: Evaluar si el tratamiento antihipertensivo, frente al no tratamiento, se asocia con una reducción de la mortalidad y enfermedad cardiovascular en personas de bajo riesgo CV con hipertensión leve (presión arterial no tratada de 140/90 a 159/99 mm Hg).

Tiempo de seguimiento planificado: No se especifica, aunque se interpreta desde su cálculo del tamaño que planifican analizar al menos de 5 años de media de seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes retrospectivo. Habiendo establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística, para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos, los investigadores utilizan el modelo de regresión logística de Cox, con expresión de los resultados en Hazard Ratio crudo y ajustado, utilizando para este ajuste las 13 características sociodemográficas y clínicas (covariables) con las que construyen las condiciones basales de las que parten los pacientes.

Los registros de pacientes expuestos (al tratamiento con antihipertensivos) se emparejan con igual número de pacientes no expuestos mediante la construcción de un modelo

¹ La referencia, junto con las demás afines, se cita en nuestro apartado de discusión

de propensity score con 13 covariables (igual o similar puntuación de probabilidad o propensión de recibir la exposición antes de la fecha índice de diagnóstico).

Se calculó el tamaño de la muestra con una significación estadística del 5%, potencia del 90%, esperando para una tasa de mortalidad de 0,42% cada año en 5 años (2,10% en 5 años), y un HR 0,85 (estimados desde la revisión de Diao y col). Esperando unos abandonos o cruces de tratamiento del 20%, se obtienen 51.384 registros de pacientes por grupo, y 1.598 eventos totales en 5 años.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
$S_i = S_c^{HR} \Rightarrow 1 - RA_i = (1 - RA_c)^{HR} \Rightarrow RA_i = 1 - (1 - RA_c)^{HR}$			
si se espera un RA _c /año =	0,4%	durante	5,00 años => que se espera un RA _c =
y se espera un HR =	0,85		
entonces RA _i = 1 - (1 - RA _c) ^{HR} =	1,8%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	2,10%	qA	0,979
% RA intervención	1,79%	qB	0,982
pM (=proporción Media)	0,019	qM	0,981
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	10,00%	=> zβ =	1,282
Numerador	0,40		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	41.107		
2n (total) =	82.214		
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 90% = 10%	
Si espero pérdidas del	20,0%	=> Total =	51.384 por grupo
		Según estos cálculos, se esperan	
	863	Nº eventos esperados en el grupo control	
	735	Nº eventos esperados en el grupo intervención	
	1.598	Suma de los eventos	

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Registros de pacientes de la Clinical Practice Research Datalink (CPRD), una base de datos de registros de salud electrónicos de Inglaterra, con: 1) código de hipertensión leve (3 medidas de tensión arterial de 140-159 /90-99 mmHg en un período de 12 meses previos a la entrada en el estudio; 2) códigos para criterio de bajo riesgo cardiovascular²; 3) sin tratamiento previo con medicamentos antihipertensivos; 4) edad 18 a 74 años.

2º Criterios de exclusión: Registro de persona con un historial de ECV o alto riesgo cardiovascular en la puntuación >20% en el esquema QRISK2.

D) VARIABLES DE MEDIDA: Son las incluidas en la tabla de resultados.

III. LO CONSEGUIDO

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos: El factor de exposición es haber recibido una prescripción de cualquier antihipertensivo (incluido en la prestación de UK) en los 12 meses previos a la entrada en el estudio.

Tras partir de 108.804 registros para emparejar en dos grupos, mediante la estrategia que aplicaron los investigadores de propensity score, no pudieron emparejarse 70.558 (por no estar en tratamiento), tras lo cual pudieron emparejarse el resto, quedando así:

Grupo de expuestos: 19.143 personas

² Los pacientes de bajo riesgo se identificaron mediante la exclusión de cualquier persona con antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, diabetes, enfermedad renal crónica o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca prematura.

Grupo de no expuestos: 19.143 personas

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: Para verlas en extenso, los mostramos en la **tabla 1**.

Tabla 1: Características de los registros de los 38.286 pacientes examinados al final del análisis, tras no incluir 70.558 no emparejados por no estar en tratamiento.

Características basales sociodemográficas y clínicas	Tratados con antihipertensivos, n= 19.143	NO Tratados con antihipertensivos, n= 19.143	Valor de p
Edad, años	54,9 (DE 12,2)	54,7 (DE 11,8)	0,103
Índice de Masa Corporal, Kg/m ²	29,1 (DE 5,6)	29,2 (DE 5,6)	0,081
Varones	10641/19143 (55,59%)	10705/19143 (55,92%)	0,510
Etnia/ raza blanca	10654/19143 (55,65%)	10629/19143 (55,52%)	0,797
Etnia/ raza negra	388/19143 (2,03%)	369/19143 (1,93%)	0,485
Fumadores actuales	4685/19143 (24,47%)	4618/19143 (24,12%)	0,425
Alcohol, unidades/ semana	13 (DE 14,9)	12,1 (DE 15)	< 0,001
Con puntuación máxima (5) en índice múltiple de privación	2419/19143 (12,64%)	2372/19143 (12,39%)	0,468
Presión arterial sistólica, mm Hg (*)	145,6 (DE 5,5)	145,6 (DE 5,9)	0,999
Presión arterial diastólica, mm Hg (*)	88,5 (DE 5,2)	88,7 (DE 5,6)	< 0,001
Puntuación riesgo enfermedad cardiovascular	8,1 (DE 6,6)	7,9 (DE 6,6)	0,003
Con prescripción de estatinas	4329/19143 (22,61%)	4221/19143 (22,05%)	0,185
Con prescripción de antiagregantes plaquetarios	2181/19143 (11,39%)	2147/19143 (11,22%)	0,583

Los datos se presentan como número (porcentaje) en las variables dicotómicas, y como Media (desviación estándar) en las variables continuas. Faltaron datos para lo siguiente: IMC (15.892 registros), alcohol (25.203 registros) y puntuación de riesgo de Enfermedad cardiovascular (420 registros).

(*) Media de 3 lecturas de 3 visitas antes del inicio del tratamiento. Los datos se distribuyeron normalmente.

Las diferencias estadísticamente significativas observadas entre ambos grupos en consumo de alcohol, presión arterial diastólica y puntuación de riesgo cardiovascular no se consideran diferencias clínicamente significativas.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?

Al utilizarse el emparejamiento mediante una estrategia de propensity score, de las 13 características sociodemográficas sólo 3 tienen diferencia estadísticamente significativa, pero sin relevancia clínica. Incluso así, los resultados finales se ajustan mediante técnicas estadísticas apropiadas.

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos, y qué validez tiene la medición?

En el estudio la toma de los antihipertensivos se ha equiparado con las prescripciones, que los autores tomaron de los ya habituales registros de prescripción. Según estos registros, obtuvieron prescripciones las 19.143 personas (100%) del grupo de expuestos (con una mediana de 6,5 años, porque eran válidas las prescripciones un año antes de ingresar en el estudio) y 7.958 (4,6%) de personas del grupo de no exposición (que ocuparon una mediana de 3,6 años).

Las prescripciones del grupo de no expuestos fueron, por definición, después de la fecha de entrada en el estudio.

Las densidades medias de tiempo por persona fueron 104.695 años / 19.143 personas = 5,47 años/persona en el grupo de expuestos, frente a 34.751 años/ 19.143 personas = 1,82 años/persona. Por tanto, el grupo de expuestos obtuvo 5,47 / 1,82 = 3 veces más prescripciones que el de no expuestos.

Sin embargo prescrito no significa inequívocamente que es tomado, y los investigadores no proporcionan una asociación entre prescripción y toma.

Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones, estimamos que la validez de estos datos como exposición real es BAJA-MODERADA.

2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?

La mortalidad por todas las causas se capturó con precisión en los datos de salud de rutina como parte del registro de mortalidad de la Oficina Nacional de Estadísticas. Los demás resultados se obtuvieron de las estadísticas básicas de episodios para pacientes hospitalizados y codificados en CIE-10, de los diagnósticos en la CPRD codificados en CIE-10³, y de los certificados de defunción de la Oficina de Estadísticas Nacionales de muertes.

No puede descartarse la posibilidad de un sesgo de información/notificación por caídas, por no haber ocasionado hospitalización ni incluso codificación por el médico de atención primaria, a pesar de que pudieran haber sido de gravedad moderada. De los demás resultados en salud cabría no esperar sesgo, pues al ser gravedad moderada a severa, se espera que hayan sido atendido al menos en un servicio de urgencias de atención primaria u hospitalario.

Por la combinación de estos factores, estimamos que la validez de estos datos es MODERADA-ALTA.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: mediana de 5,8 años [IQR, 5 a 5]. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí.

4º Pérdidas de seguimiento: No procede en este estudio.

C) RESULTADOS.

1º Beneficio (riesgos evitados)

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las variables: 1) Mortalidad por cualquier causa; 2) Enfermedad CV = [ACV, IM, SAC-no-IM, o InsufCard]; 3) ACV; 4) IM; 5) SAC-no-IM; 6) Insuficiencia cardíaca.

Mostramos exhaustivamente todos datos en la **tabla 2**.

2º Efectos adversos (riesgos añadidos)

1. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en contra de la exposición a antihipertensivos en las variables: 1) Síncope, con un **NND 137 (77 a 383) en 5 años**; 2) Hipotensión, con un **NND 219 (126 a 503) en 5 años**; 3) Fallo renal agudo, con un **NND 468 (197 a 75181) en 5 años**; 4) Anormalidades en electrolitos, con un **NND 590 (253 a 3477) en 5 años**.

2. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las variables: 1) Bradicardia; 2) Caídas; 3) Cáncer (control negativo).

Mostramos exhaustivamente todos datos en la **tabla 2**.

Con todos estos datos hemos elaborado una Hoja de Información a los usuarios (Fact Box), que mostramos en la **tabla 3a y 3b**.

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?

³ Incidencias que estén codificadas en CIE-10 así: Infarto de miocardio: I21 + I22; ACV: I60 +I61+ I62 + I63 + I64; InsufCard: I50; Hipotensión: I95; Síncope y colapso: R55; Bradicardia: R00.1; Anormalidades en electrolitos: E87; Caídas: W01+W19; Fallo renal agudo: N17.

Más vs menos dosis: Dentro del grupo de expuestos no se estudió si hay un gradiente de más efectos adversos con más dosis diarias definidas (DDD) frente a menos. Este análisis hubiera cabido también en el grupo de no expuestos.

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?

De los resultados en salud: Además de los ajustes del modelo de Cox por las covariables y además por los diagnósticos de cáncer en el inicio, los investigadores realizaron análisis estratificando por subgrupos de: a) alto y bajo riesgo cardiovascular en la puntuación QRISK2; b) edad mayor y menor de 65 años; c) sexo; c) presión arterial sistólica mayor y menor de 150 mm Hg; y d) subgrupos de medicamentos antihipertensivos (tiazidas, betabloqueantes, IECA, ARA-II). Los resultados de la variable mortalidad no cambiaron tras estos ajustes.

Del modelo de propensity score construido: La validez del emparejamiento se examinó mediante un control negativo. En este caso utilizaron el cáncer (que no formaba parte de las covariables de emparejamiento), porque hasta la fecha no hay evidencias de que el tratamiento con antihipertensivos tenga una asociación significativa con la incidencia de cáncer. Si bien es cierto que, tras los 5,8 años de mediana de seguimiento, no se encontró diferencia entre ambos grupos, HR 1,01 (0,92-1,11), los investigadores encontraron que la prevalencia de cáncer era mayor en el grupo de tratamiento al inicio del estudio, y aunque esto se ajustó en el análisis de los resultados, no pudieron descartar la posibilidad de que en el inicio existieran otros factores de confusión no introducidos en el modelo (estilos de vida, etc), lo que hace que el grupo de expuestos al tratamiento pudiera tener un mayor riesgo en el inicio que los del grupo de no expuestos.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR)

1º Respecto al presente estudio

1) Los investigadores tomaron el cálculo del tamaño de la muestra como situación de partida, cuando debe ser una situación de llegada. En efecto, si querían contrastar la diferencia entre los promedios de mortalidad en ambos grupos, esperando una mortalidad en el grupo sin tratamiento de 2,10% en 5 años, y un HR 0,85, no hubieran podido detectar la diferencia con 19.173 registros de pacientes por grupo. Sin embargo, al encontrarse con una incidencia de 3,65% en 5 años, su muestra no resultó inadecuada.

2) Los del grupo de expuestos tuvieron prescripción 3 veces más años que los del grupo de no expuestos; por lo tanto, si el tratamiento con antihipertensivos en el grupo de no expuestos enmascarase una asociación con el tratamiento, tal asociación habría sido pequeña.

3) Los análisis de subgrupos para la variable mortalidad no garantizan estar equilibrados, pues los investigadores no mostraron las características basales de tales subgrupos.

3) No debe extrapolarse el resultado a períodos superiores a 5,8 años de mediana de seguimiento, pues para ello habría que implementar estudios diseñados adecuadamente para tal fin.

2º Respecto a otros estudios

La ausencia de beneficios en mortalidad y eventos cardiovasculares mayores es consistente con lo obtenido en la revisión y metaanálisis de Diao y col⁴, que, con similares criterios de inclusión al este estudio retrospectivo de Sheppard, sólo pudo incluir 4 ensayos clínicos, con 8.912 personas distribuidas en los dos grupos, y un seguimiento combinado de 4,5 a 5 años.

Diao y col no incluyeron el estudio OSLO en su revisión porque la mitad de los individuos tenían una presión arterial leve y la otra mitad ligeramente más elevada, sin poder distinguir los

⁴ Diao D, Wright JM, Cundiff DK, et al. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD006742.

resultados de ambos subgrupos. Este estudio, publicado en 1980 por Hageland y col⁵, aleatorizó a 785 personas de 40-50 años sin enfermedad CV ni daño en órganos diana, con presión arterial 155,8 (DE 7,3) / 96,8 (DE 7) en el inicio, a un grupo de hidroclorotiazida o a otro de no tratamiento. Si la presión subía por encima de determinado target, se podía añadir otro antihipertensivo (metildopa o propanolol). Tras 5 años de seguimiento no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares mayores.

En 1993 Neaton y col publicaron el estudio TOMHS⁶, que aleatorizó a 902 personas de 55 años sin enfermedad cardiovascular, con presión arterial 140 mmHg, a cinco grupos de antihipertensivos o a un grupo de placebo. Tras 4,4 años de seguimiento no se encontró diferencia estadísticamente significativa en eventos cardiovasculares mayores entre los tratados con fármacos antihipertensivos y con placebo.

En 2016 se publicó el ensayo clínico HOPE-3⁷, que aleatorizó a 12.715 personas en prevención primaria cardiovascular, con 66 años (DE 6,4) y presión arterial A 138 (DE 14,8) / 82 (DE 9,4), a un grupo de candesartán más HCTZ o un grupo de placebo. Tras una mediana de 5,6 años de seguimiento, no se encontró beneficios en mortalidad y eventos cardiovasculares mayores.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros.

Stevens declaró ser miembro del Comité Científico Independiente de Asesoramiento al CPRD, pero sin haber estado implicado en la aprobación del estudio. No hubo ninguna otra declaración de conflicto de intereses.

El estudio se financió con fondos de instituciones sanitarias públicas.

2º Factores que pueden aumentar la calidad de un estudio de cohortes retrospectivo:

1. ¿Magnitud grande del efecto?: La magnitud nula del efecto en los beneficios y las magnitudes bajas a muy bajas de los efectos adversos, mantenidos tras los ajustes, análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad apuntan a tales efectos (nulos beneficios, y efectos adversos de magnitud baja a muy baja).

2. ¿Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que modifican el efecto, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto. Si, pero no puede descartarse que pudiera haber más variables de confusión no contempladas en las características sociodemográficas y clínicas en el inicio.

3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?: No se practicó un análisis de gradiente de DDD-respuesta.

Sistema GRADE: **Calidad de la evidencia MODERADA-BAJA.** Justificamos el aumento de la calidad por el mantenimiento de los efectos de beneficios y de efectos adversos tras los ajustes por factores de confusión, los análisis de subgrupos y los análisis de sensibilidad. No aumentamos más esta graduación de la calidad de la evidencia porque no se dispone de análisis de gradiente dosis-respuesta, no puede descartarse el no haber contemplado algunos posibles factores de confusión y/o modificadores del efecto en el inicio.

⁵ Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. Am J Med. 1980 Nov;69(5):725-32.

⁶ Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, on behalf of the TOMHS study. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA. 1993 Aug 11;270(6):713-24.

⁷ Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2009-20.

VI. CONCLUSIONES

Con una validez de evidencia moderada-baja, en personas de 55 años (DE 12) con presión arterial de 140/90 a 159/99 mm Hg, sin enfermedad cardiovascular y puntuación de riesgo cardiovascular bajo, entre el grupo tratado con antihipertensivo y el no tratado:

1. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las variables: **1)** Mortalidad por cualquier causa; **2)** ACV (ictus); **3)** Infarto de miocardio; **4)** Síndrome agudo coronario no infarto de miocardio; **5)** Insuficiencia cardíaca.

2. Simultáneamente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en contra de la exposición a antihipertensivos en las variables: **1)** Síncope, con un **NND 137 (77 a 383) en 5 años**; **2)** Hipotensión, con un **NND 219 (126 a 503) en 5 años**; **3)** Fallo renal agudo, con un **NND 468 (197 a 75181) en 5 años**; **4)** Anormalidades en electrolitos, con un **NND 590 (253 a 3477) en 5 años**.

Tabla 2: Personas de 55 años (DE 12) con presión arterial de 140/90 a 159/99 mm Hg, sin enfermedad cardiovascular, y puntuación de riesgo cardiovascular bajo.

EstRetr, Sheppard JP. JAMA Int Med. 29-oct-18; mediana seguimiento 5,8 años	Tratados con fármacos antihipertensivos, n= 19.143	NO Tratados con fármacos antihipertensivos, = 19.143	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por 13 covariables (*)			
	Eventos ajustados (*) / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) en 5 años
Mortalidad	0,75%	0,73% (**)	1,02 (0,88-1,17)	-0,01% (-0,12% a 0,09%)	-6844 (1140 a -806)	-1390 (231 a -164)
Enf CV = [ACV, IM, SAC-no-IM, o InsufCard]	0,71%	0,65% (**)	1,09 (0,95-1,25)	-0,06% (-0,16% a 0,03%)	-1704 (3066 a -614)	-346 (621 a -125)
ACV	0,25%	0,26% (**)	0,97 (0,78-1,2)	0,01% (-0,05% a 0,06%)	12809 (1746 a -1922)	2575 (351 a -387)
IM	1,30%	1,30% (**)	1 (0,8-1,25)	0% (-0,32% a 0,26%)	Infinito	Infinito
SAC-no-IM	0,06%	0,05% (**)	1,19 (0,74-1,91)	-0,01% (-0,05% a 0,01%)	-10408 (7605 a -2173)	-2084 (1522 a -436)
Insuficiencia cardíaca	0,16%	0,12% (**)	1,34 (0,1-1,86)	-0,04% (-0,1% a 0,11%)	-2478 (931 a -980)	-497 (186 a -197)

Efectos adversos asociados a los fármacos anti-HTA

Síncope	0,68%	0,53%	1,28 (1,1-1,5)	-0,15% (-0,26% a -0,05%)	-676 (-1892 a -379)	-137 (-383 a -77)
Hipotensión	0,22%	0,13%	1,69 (1,3-2,2)	-0,09% (-0,16% a -0,04%)	-1091 (-2508 a -627)	-219 (-503 a -126)
Fallo renal agudo	0,16%	0,12%	1,37 (1,0023-1,88)	-0,04% (-0,1% a 0%)	-2332 (-375031 a -981)	-468 (-75181 a -197)
Anormalidades en electrolitos	0,08%	0,05%	1,72 (1,12-2,65)	-0,03% (-0,08% a -0,01%)	-2895 (-17366 a -1263)	-580 (-3477 a -253)
Bradicardia	0,08%	0,07% (**)	1,11 (0,75-1,65)	-0,01% (-0,04% a 0,02%)	-13233 (5822 a -2240)	-2286 (1005 a -387)
Caídas	0,04%	0,04% (**)	1,09 (0,95-1,25)	0% (-0,01% a 0%)	-31574 (56832 a -11367)	-5449 (9806 a -1962)
Cáncer (control negativo)	1,58%	1,56% (**)	1,01 (0,92-1,11)	-0,02% (-0,17% a 0,12%)	-6441 (805 a -586)	-1156 (144 a -106)

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular (ictus); Enf CV: enfermedad cardiovascular; HR: hazard ratio; IM: infarto de miocardio; InsufCard: insuficiencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; SAC: síndrome agudo coronario.

(*) Los ajustes se hicieron por las siguientes covariables: edad, sexo, origen étnico, índice de deprivación de Townsend, estatus de fumador, consumo de alcohol (unidades por semana), IMC, presión arterial antes del tratamiento (en los 12 meses anteriores), comorbilidades (artritis reumatoide, hipercolesterolemia), medicamentos prescritos (estatinas y antiplaquetarios).

(**) El porcentaje de eventos/año se ha interpolado tomando como media de seguimiento 5,8 años, a pesar de que el seguimiento no fue expresado en media sino en mediana 5,8 años [IQR, 2,6 a 9]. Justificamos esta licencia porque consideramos más importante ofrecer un dato muy cercano al exacto, que no ofrecer ninguno.

Tabla 3.a: Hoja de información a los usuarios (Fact Box)

Personas de 55 años (DE 12) con presión arterial de 140/90 a 159/99 mm Hg, sin enfermedad cardiovascular, y puntuación de riesgo cardiovascular bajo.

Con una calidad de evidencia Moderada-Baja, Nº esperable de personas representadas en el estudio retrospectivo de Sheppard y col en Inglaterra, **que padecen un primer evento**, durante 5 años de tratamiento y seguimiento (*).

	De cada 1.000 personas con antihipertensivos	De cada 1.000 personas sin antihipertensivos
Beneficios (personas que padecen un evento)		
Mortalidad por cualquier causa	37	37
Accidente cerebrovascular (ictus)	13	13
Infarto de miocardio	65	65
Síndrome agudo coronario, no infarto de miocardio	3	3
Insuficiencia cardíaca	7	7
Daños añadidos (personas que padecen un evento adverso moderado o grave)		
Síncope	34	27
Hipotensión	11	7
Fallo renal agudo	8	6
Anormalidades en electrolitos	4	3
Bradicardia	4	4
Caídas	2	2

(* Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, et al. Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients With Mild Hypertension. JAMA Intern Med. Published online October 29, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4684

Tabla 3.b: Hoja de información a los usuarios (Fact Box)

Tratamiento intensivo de la presión arterial frente a Tratamiento convencional.

Con una calidad de evidencia Moderada-Baja, Nº esperable de personas representadas en el estudio retrospectivo de Sheppard y col en Inglaterra, **que permanecen sin evento**, durante 5 años de tratamiento y seguimiento (*).

	De cada 1.000 personas con antihipertensivos	De cada 1.000 personas sin antihipertensivos
Beneficios (personas que permanecen sin evento)		
Mortalidad por cualquier causa	963	963
Accidente cerebrovascular (ictus)	987	987
Infarto de miocardio	935	935
Síndrome agudo coronario, no infarto de miocardio	997	997
Insuficiencia cardíaca	993	993
Daños añadidos (personas que permanecen sin evento adverso moderado o grave)		
Síncope	966	974
Hipotensión	989	994
Fallo renal agudo	992	994
Anormalidades en electrolitos	996	998
Bradicardia	996	996
Caídas	998	998

(* Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, et al. Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients With Mild Hypertension. JAMA Intern Med. Published online October 29, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4684