

Reanálisis GRADE de los ensayos clínicos de la *Revisión de Xie y col.* y ampliación con los posteriores ensayos hasta marzo de 2016, sobre el tratamiento de la presión arterial intensivo frente al convencional.

Pérez-Revuelta A, Sánchez-Robles GA. Página web evalmed.es, 15-sep-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/reanalisis-grade-de-los-ensayos-clinicos-de-la-revision-de-xie-y-col-y-ampliacion-con-los-posteriores-ensayos-hasta-marzo-de-2016-sobre-el-tratamiento-de-la-presion-arterial-intensivo-frente-al-convencional-alejandro-perez-galo-sanchez>

Conflictos de intereses: Según el Formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para la declaración de potenciales conflictos de intereses, los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECA:** estudio controlado aleatorizado; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **FGe:** Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m²); **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **ITT:** análisis por intención de tratar; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo; **SAC:** síndrome agudo coronario.

NOTA: Todos los intervalos están calculados para nivel de confianza del 95% (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro.

INTRODUCCIÓN

La publicación del estudio SPRINT a finales del 2015 reavivó el interés del sector de la comunidad biomédica con una mayor propensión a tratar con fármacos la presión arterial intensivamente frente al tratamiento convencional. El diseño e implementación había sido similar a la del estudio ACCORD, que, tras 4,7 años de seguimiento en pacientes con diabetes tipo 2, no había encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el control intensivo y el convencional en mortalidad y eventos cardiovasculares mayores.

Pocas fechas antes Xie y col acababan de publicar una revisión sistemática con diecinueve ensayos clínicos (1), que no había podido incluir el estudio SPRINT. Sin el SPRINT, muy resumidamente, los metaanálisis no mostraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad y eventos cardiovasculares entre varios grados de tratamiento más intensivo frente a menos intensivo de la presión arterial.

Dado que, desde entonces hasta hoy no se ha publicado expresamente un resultado combinado de todos estos estudios, con sus análisis de subgrupos, a pesar de haber surgido varias reputadas Guías con recomendaciones, nosotros decidimos hacer un reanálisis de la revisión de Xie y col, incluyendo el SPRINT y todos los posibles ensayos clínicos posteriores hasta marzo de 2016, con la intención de revisar cada uno de ellos para graduar la validez de la evidencia mediante la metodología GRADE, y para extraer todos los primeros eventos de los resultados en salud susceptibles de ser combinados, a fin de practicar tantos metaanálisis como subgrupos por gravedad del resultado en salud, cuando la heterogeneidad clínica o estadística no lo impide.

El resultado de nuestro reanálisis es el que se expone a continuación.

RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO

Los resultados en salud que importan al usuario informado y autónomo, o a su representante, son los que mostramos al final en la **tabla 1**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo. Al no

haber podido disponer de pacientes informados para formar un panel de asignación de los grados de aversión, los hemos estimado nosotros asumiendo su representación.

Tabla 1: Resultados en salud que importan a las personas que usan medicamentos antihipertensivos susceptibles de tratarse mediante un control para bajar la presión sanguínea en tratamiento intensivo o convencional.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por causa cardiovascular
	9	ACV
	8	Infarto de miocardio
	8	Hospitalización por Insuficiencia cardíaca
	8	Enfermedad renal terminal
Aumento del riesgo basal	8	Hipotensión grave
	8	Otros efectos adversos graves

(*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Xie y col habían realizado su búsqueda en Cochrane Library, PubMed, y EMBASE para identificar estudios relevantes publicados en revistas desde el inicio de sus respectivas indexaciones hasta el 3-nov-2015. Utilizaron palabras clave relevantes y encabezados de temas médicos que incluyeron todas las formas de agentes antihipertensivos, objetivo de presión arterial, tratamiento o control intensivo de la presión arterial. También buscaron en el sitio web ClinicalTrials.gov los ensayos aleatorios que se registraron como completados pero que aún no se habían publicado.

Seleccionaron los estudios según los siguientes **criterios de inclusión**: 1) ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparan diferentes objetivos de presión arterial o diferentes cambios en la presión arterial en personas más intensamente tratadas frente a personas menos intensamente tratadas de la presión arterial; 2) participantes con hipertensión, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o renal, o ambos; 3) seis o más meses de seguimiento; 4) sin restricción de edad ni idioma; y 5) con al menos uno de los siguientes resultados en salud: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas; enfermedad renal en etapa terminal, y eventos adversos.

Dos de los investigadores del grupo de Xie y col examinaron los estudios obtenidos y resolvieron las discrepancias mediante discusión. Y como resultado obtuvieron 19 ensayos clínicos.

Nuestro diseño: Reanálisis GRADE de los ensayos clínicos obtenidos por Xie y col, más los posteriores desde su publicación hasta marzo de 2016, que comparen en adultos el control de la presión arterial intensivo frente al convencional, y que informen de uno o más de los resultados en salud contenidos en nuestra **tabla 1**; a saber: a) Muerte por todas las causas; b)

Muerte cardiovascular; c) Infarto de miocardio; d) Accidente cerebrovascular; e) Hospitalización por insuficiencia cardíaca; f) Incidencia de enfermedad renal terminal; g) hipotensión grave; y h) otros efectos adversos graves.

Nuestro análisis estadístico y síntesis de los resultados: Asumimos un nivel de significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de p (dos colas) para las diferencias mediante el test t para variables cuantitativas (2), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (2), o el test exacto de Fisher (3), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web evalmed.es de variables dicotómicas (2). Ésta obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe, después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (4). Mediante ésta calculamos su riesgo relativo (RR) combinado con inversos de las varianzas de cada estudio, asumiendo el modelo de efectos aleatorios, según DerSimonian y Laird (5), y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad, con cálculo de la I^2 para expresar el índice de heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis), los calculamos para un nivel de confianza del 95%. (IC 95%). Y, por si cada intervalo de confianza según el modelo de efectos aleatorios pudiera deberse por casualidad a una pequeña muestra de efectos que no captura toda la amplitud de los efectos, calculamos también su correspondiente intervalo de predicción, facilitando así la generalización de los resultados a la práctica clínica (6). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alto índice de heterogeneidad estadística I^2 , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianza o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (7). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la I^2 es mayor del 75% (8).

La validez de la evidencia del resultado combinado para cada variable la estimamos tomando en cuenta: 1) la validez de cada estudio individual para esa variable, y el peso con el que participa; y 2) el valor obtenido del intervalo de predicción.

ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

De todos los ensayos obtenidos por Xie y col, para nuestro reanálisis y ampliación son elegibles los ensayos clínicos que comparan un tratamiento con fármacos de la presión arterial más intensivo frente a otro convencional, y que informan de los resultados en salud contenidos en la **tabla 1**.

Dos de los incluidos por Xie y col no cumplieron nuestros criterios de inclusión para el reanálisis.

Por no estudiar ningún resultado en salud de nuestra tabla 1.

- 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. J Am Soc Nephrol. 2002 Jul;13(7):1733-9.

Por hacerse con niños y/o adolescentes y no incluir a adultos

- Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, on behalf of the ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1639-50.

Cumplieron nuestros criterios de inclusión 17 ensayos clínicos procedentes de Xie y col, más el posterior ensayo SPRINT (9-26), que constituye el 18. De todos ellos, siguiendo el esquema PICO (patient, intervention, comparison, outcomes), hemos resumido en las filas y columnas de la **tabla 2** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los eventos de los resultados en salud que importan a los usuarios, de los que se proporcionan datos.

Simultáneamente, de todos los resultados de interés obtenidos en cada ensayo clínico hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (27), tal como mostramos en la **tabla 3**.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES BUSCADAS

I. TODAS LAS COHORTES DE TRATAMIENTO MÁS INTENSIVO FRENTE A SUS RESPECTIVAS COHORTES DE MENOS INTENSIVO

Utilizando como criterio de agrupación las cohortes que recibieron un tratamiento más intensivo de la presión arterial frente a sus respectivas cohortes de comparación con un tratamiento menos intensivo, los resultados son los siguientes:

Mortalidad por todas las causas (tabla 4):

Para las 53.865 personas con un promedio de 69 años, que constituyen los participantes de 18 ECA (9-26), con I^2 del 37% (heterogeneidad estadística moderada), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,96% por año en el grupo de control intensivo frente al 1,09% en el grupo de control convencional; RR 0,90 (0,79-1,02), NNT 895 (432 a -4042) por año, equivalente a un NNT 241 (116 a -1086) en 3,7 años

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada. El Intervalo de Predicción obtenido, RR 0,90 (0,63-1,27), no rebaja esta graduación.

Mortalidad por causa cardiovascular (tabla 5):

Para las 51.239 personas con un promedio de 64,6 años, que constituyen los participantes de 13 ECA (9,11,13,15,17,19-26), con I^2 del 40% (heterogeneidad estadística moderada), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,31% por año en el grupo de control intensivo frente al 0,38% en el grupo de control convencional; RR 0,90 (0,79-1,02), NNT 1638 (846 a -11493) por año, equivalente a un NNT 346 (179 a -2427) en 3,7 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada, que no se rebaja en función del Intervalo de Predicción obtenido, RR 0,90 (0,51-1,36).

Incidencia de Infarto de miocardio (tabla 6):

Para las 51.390 personas con un promedio de 64,9 años, que constituyen los participantes de 13 ECA (10-13,17-20,22-26), con I^2 del 78% (heterogeneidad estadística muy alta), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,59% por año en el grupo

de control intensivo frente al 0,78% en el grupo de control convencional; RR 0,75 (0,56-1,01), NNT 521 (294 a -16214) por año, equivalente a un NNT 145 (82 a -4513) en 3,6 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada, que, aparte de rebajarse ligeramente en función del Intervalo de Predicción obtenido, RR 0,75 (0,31-1,96), no podría invocarse como resultado combinado por el muy alto índice de heterogeneidad estadística.

Incidencia de Accidente cerebrovascular (tabla 7):

Para las 51.374 personas con un promedio de 64,6 años, que constituyen los participantes de 13 ECA (10-13,17,19-26), con I^2 del 14%¹ (heterogeneidad estadística baja), se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del 0,44% por año en el grupo de control intensivo frente al 0,54% en el grupo de control convencional, RR 0,83 (0,72-0,96), **NNT 1085 (657 a 4398) por año**, equivalente a un **NNT 290 (176 a 1177) en 3,7 años**.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada. Sin embargo, como el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,83 (0,64-1,08), estimamos una rebaja de la validez de la evidencia a Moderada-Baja, porque en algunas situaciones el tratamiento puede ser ineficaz, dado que, en la distribución estadística de los efectos, puede haber más efectos que los capturados por los estudios seleccionados.

Hospitalización por Insuficiencia cardíaca (tabla 8):

Para las 40.995 personas con un promedio de 64,4 años, que constituyen los participantes de 9 ECA (10-13,17-19,21,25,26), con I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,29% por año en el grupo de control intensivo frente al 0,34% en el grupo de control convencional; RR 0,86 (0,72-1,02), NNT 2090 (1061 a -13472) por, equivalente a un NNT 596 (303 a -3841) en 3,5 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada, que no se rebaja en función del Intervalo de Predicción obtenido, RR 0,86 (0,69-1,06).

Incidencia de Enfermedad renal terminal (tabla 9):

Para las 51.390 personas con un promedio de 64,9 años, que constituyen los participantes de 5 ECA (9,14,15,19,25), con I^2 del 85% (heterogeneidad estadística muy alta), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 1,98% por año en el grupo de control intensivo frente al 1,70% en el grupo de control convencional; RR 1,16 (0,83-1,63), NNT -360 (340 a -93) por año, equivalente a un NNT-94 (89 a -24) en 3,8 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada, que, aparte de rebajarse ligeramente en función del Intervalo de Predicción obtenido, RR 1,16 (0,41-3,30), no podría invocarse como resultado combinado por el muy alto índice de heterogeneidad estadística.

Efectos adversos graves o que motivan hospitalización, atribuibles al tratamiento (tabla 10):

Sólo tres estudios informan (19,20,25), con diferencia significativa en contra del tratamiento intensivo; RR 1,79 (1,27-2,54), **NNT -182 (-540 a -94) por año**, equivalente a un **NNT -50 (-149 a -26) en 3,6 años**.

El bajo número de estudios que informan de estos efectos adversos, la recogida de datos como efectos adversos, además del alto índice de heterogeneidad (74%), junto al intervalo de Predicción nos arroja un RR 1,79 (0,05-58,96), nos lleva a estimar una validez de la evidencia Baja.

Hipotensión grave o que motiva hospitalización, atribuible al tratamiento (tabla 11):

¹ Una I^2 del 14% indica el 14% de la estimación del efecto se explica por la heterogeneidad entre estudios.

Sólo tres estudios informan (19,24,25), con diferencia significativa en contra del tratamiento intensivo; RR 2,00 (1,04-3,85), **NNT -390 (-10155 a -137) por año**, equivalente a un **NNT-104 (-2718 a -37) en 3,6 años**.

El bajo número de estudios que informan de estos efectos adversos, la recogida de datos como efectos adversos, además del alto índice de heterogeneidad (64%), junto al intervalo de Predicción nos arroja un RR 2,00 (0,01-639), nos lleva a estimar una validez de la evidencia Baja.

Puesto que la hoja de información al usuario debe ser lo más sencilla posible, conteniendo el máximo de los resultados en salud que le importan, hemos elaborado nuestro habitual Fact Box con las frecuencias absolutas, pero sin incluir la validez de la evidencia ni los intervalos de confianza (**tabla 12**).

II. METAANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE RIESGOS

Al esperar que las intervenciones tengan un rendimiento mayor en las muestras con mayor riesgo cardiovascular, practicamos metaanálisis con los subgrupos, tomando como unidades de análisis las cohortes completas con más riesgo basal en el inicio (baseline), a saber: 1) con \geq del 20% de los participantes con enfermedad cardiovascular establecida; 2) con el 100% de los participantes con diabetes tipo 2; 3) ensayos clínicos cuya media muestral de Filtración Glomerular estimada es \leq 45 ml/min tras un criterio de inclusión de enfermedad renal crónica o filtración reducida; y 4) con $<$ 20% de enfermedad cardiovascular, y $<$ 100% de diabetes, y $>$ 45 ml/min de filtración glomerular estimada. Los cálculos pueden verse en detalle en el **suplemento 3**.

A) SUBGRUPO CON \geq DEL 20% DE LOS PARTICIPANTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL INICIO

1º Mortalidad por todas las causas: Once estudios (9,12-15,18,20,21,24-26), sin diferencia significativa, RR 0,90 (0,74-1,09).

2º Mortalidad por causa cardiovascular: Cinco estudios (13,20,24-26), sin diferencia significativa, RR 0,82 (0,58-1,16)

3º Incidencia de Infarto de miocardio: Siete estudios (12,13,14,20,24-26), sin diferencia significativa, RR 0,87 (0,74-1,02)

4º Incidencia de Accidente cerebrovascular: Seis estudios (12,13,20,24,25,16), sin diferencia significativa, RR 0,89 (0,70-1,13)

5º Hospitalización por Insuficiencia cardíaca: Seis estudios (12,13,18,21,25,26), sin diferencia significativa, RR 0,82 (0,59-1,13)

B) SUBGRUPO CON 100% DE LOS PARTICIPANTES CON DIABETES TIPO 2

1º Mortalidad por todas las causas: Cinco estudios (11-13,15,16), sin diferencia significativa, RR 0,89 (0,72-1,09)

2º Mortalidad por causa cardiovascular: Seis estudios (11,13,19,21,24,26), sin diferencia significativa, RR 0,89 (0,71-1,12)

3º Incidencia de Infarto de miocardio: Cuatro estudios (11-13,19), sin diferencia significativa, RR 0,56 (0,18-1,68)

4º Incidencia de Accidente cerebrovascular: Cuatro estudios (11,12,13,19), que encuentran una diferencia estadísticamente significativa entre un 0,40% de primeros eventos por año en tratamiento intensivo frente a un 0,66% en tratamiento convencional; RR 0,60 (0,45-0,80), **NNT**

381 (278 a 750) por año, equivalente a un NNT 71 (52 a 140) en 5,4 años. Con un Intervalo de predicción RR 0,83 (0,32-1,12), su validez de evidencia la graduamos en Moderada-Baja.

C) SUBGRUPO CUYA MEDIA MUESTRAL DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA ES \leq 45 ml/min

1º Mortalidad por todas las causas: Cuatro estudios (9,14,15,21), sin diferencia significativa, RR 1,14 (0,75-1,72)

2º Mortalidad por causa cardiovascular: Dos estudios (15,21), sin diferencia significativa, RR 1,03 (0,53-2,01)

3º Incidencia de Enfermedad renal terminal: Tres estudios (9,14,15), sin diferencia significativa, RR 0,95 (0,74-1,21)

D) SUBGRUPO CON < 20% DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, Y < 100% DE DIABETES, Y > 45 ml/min DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA

1º Mortalidad por todas las causas: Cuatro estudios (10,17,22,23), sin diferencia significativa, RR 0,85 (0,59-1,25).

2º Mortalidad por causa cardiovascular: Tres estudios (17,22,23), sin diferencia significativa, RR 0,65 (0,36-1,17)

3º Incidencia de Infarto de miocardio: Cuatro estudios (10,17,22,23), sin diferencia significativa, RR 0,84 (0,69-1,03)

4º Incidencia de Accidente cerebrovascular: Cuatro estudios (10,17,22,23), sin diferencia significativa, RR 0,89 (0,69-1,14)

5º Hospitalización por Insuficiencia cardíaca: Dos estudios (10,17), sin diferencia significativa, RR 1,10 (0,63-1,79)

DISCUSIÓN

Desde los datos combinados de los 53.865 participantes en 18 ensayos clínicos, durante 3,6 años de media de seguimiento, con una validez de evidencia Moderada, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento de la presión arterial intensivo frente al convencional en Mortalidad, Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca, ni Enfermedad renal terminal. Con una validez de evidencia Moderada-Baja, hemos encontrado diferencias a favor del tratamiento intensivo en Accidente cerebrovascular, con un NNT 1085 (657 a 4398) por año, equivalente a un NNT 290 (176 a 1177) en 3,7 años. Con una calidad de evidencia Baja, hemos encontrado diferencias en contra del tratamiento intensivo, tanto en Efectos adversos graves, con NNT -50 (-149 a -26) en 3,6 años, como en Hipotensión grave, con un NNT-104 (-2718 a -37) en 3,6 años.

Al practicar los metaanálisis exploratorios por los subgrupos de más riesgo, no hemos encontrado diferencias para ninguna de las variables de beneficios en los subgrupos de: a) con \geq del 20% de los participantes con enfermedad cardiovascular en el inicio; ni b) con media muestral de filtración glomerular estimada \leq 45 ml/min. En los subgrupos con el 100% de los participantes con diabetes tipo 2, no encontramos diferencias, salvo en Accidente cerebrovascular, con un NNT 381 (278 a 750) por año, equivalente a un NNT 71 (52 a 140) en 5,4 años, y validez de evidencia Moderada-Baja.

Al practicarlos con los de menos riesgo, es decir cuyos promedios de participantes en el inicio tenían < 20% de enfermedad cardiovascular, y < 100% de diabetes, y > 45 ml/min de

filtración glomerular estimada, no hemos encontrado diferencia significativa en ninguna de las variables con datos, a saber: Mortalidad, Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio, Accidente cerebrovascular e Insuficiencia cardíaca. Todos estos resultados pueden verse en detalle en el **suplemento 3**.

Entre las limitaciones de un reanálisis como el nuestro hay que citar que nosotros no hemos obtenido los 18 estudios tras practicar nuestra propia revisión sistemática, sino que hemos asumido la eficacia del motor de búsqueda de Xie y col, si bien estimamos que no habríamos tenido diferencias sustanciales con ellos, incluso excluyendo los dos ensayos clínicos por las causas mencionadas más arriba, y añadiendo el SPRINT.

Una fortaleza de nuestro reanálisis es la graduación, mediante la metodología GRADE, de la validez de las evidencias, y el cálculo de la magnitud (y precisión) del efecto hasta el NNT por año, de cada una de las variables de resultados en salud de las que había datos, además de sus respectivos intervalos de predicción. Está justificada nuestra inversión adicional de tiempo y recursos porque sin conocer la validez, la magnitud y la precisión, no puede estimarse la relevancia clínica, y por tanto es problemático y difícil hacer alguna recomendación, entre otras razones porque no puede situarse en una escala de prioridades.

Otra fortaleza de nuestro trabajo es que adicionalmente hemos hecho estimaciones exploratorias, no con los objetivos de presión arterial perseguidos, sino con las presiones conseguidas, porque las asociaciones entre los resultados en salud y las presiones arteriales son más precisas si son las alcanzadas de hecho que si son las perseguidas. Así, hemos practicado 21 correlaciones y rectas de regresión lineal simple, que pretenden estimar exploratoriamente las asociaciones de los tres bloques siguientes:

1º La asociación entre la diferencia de PAS al final entre los grupos de control intensivo y convencional (como variable independiente), y sus respectivas Reducciones Absolutas de los Riesgos (como variable dependiente). Tras practicarlas, no hemos encontrado ningún coeficiente de correlación ni coeficiente de regresión lineal estadísticamente significativos en ninguna de las variables de resultados en salud: Mortalidad por todas las causas, Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio, Accidente cerebrovascular, Insuficiencia cardíaca, Enfermedad renal terminal, Efectos adversos graves o que motivan hospitalización atribuibles al tratamiento. Los resultados, con sus gráficos comentados, pueden verse en detalle en el **suplemento 4, 1ª pestaña**.

2º La asociación entre las diferencias de PAS entre el final y el inicio de todas las 36 cohortes (como variable independiente), y sus respectivas incidencias de eventos por año (como variable dependiente). Tras practicarlas, no hemos encontrado ningún coeficiente de correlación ni coeficiente de regresión lineal estadísticamente significativos en ninguna de 5 variables siguientes: Mortalidad por todas las causas, Accidente cerebrovascular, Insuficiencia cardíaca, Enfermedad renal terminal.

Hemos encontrado significación estadística en la correlación y regresión para las variables Mortalidad cardiovascular e Infarto de miocardio, si bien la varianza explicada fue del 24% y 30% respectivamente, lo que significa que el 76% y el 70% de la Mortalidad CV y del Infarto de miocardio, respectivamente, se explican por factores ajenos a la diferencia de PAS entre el inicio y el final. Por si la historia de enfermedad cardiovascular o de diabetes en el inicio, pudieran haber influido como variables predictoras en el efecto de ambos resultados, las hemos añadido exploratoriamente, con el método “paso a paso” de la regresión múltiple, sin encontrar mejora en la significación estadística, y, como consecuencia, sin mejorar la proporción de varianza explicada.

También hemos encontrado significación estadística en la correlación y la regresión para la variable Efectos adversos graves o que motivan hospitalización, atribuibles al tratamiento. En este caso, la variabilidad explicada por modelo es del 73%, pero el resultado proviene sólo de las 6 cohortes de los tres ensayos clínicos que informan con garantías de éstos.

Los resultados y gráficos pueden verse en detalle en el **suplemento 4, 2ª pestaña**.

3º La asociación entre las PAS alcanzadas al final (como variable independiente) y sus respectivas incidencias de eventos por año (como variable dependiente). Tras practicarlas, no hemos encontrado ningún coeficiente de correlación ni coeficiente de regresión lineal en ninguna de 7 variables siguientes: Mortalidad por todas las causas, Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca, Enfermedad renal terminal, Efectos adversos graves o que motivan hospitalización, atribuibles al tratamiento.

Hemos encontrado significación estadística en la correlación y regresión para la variable Accidente cerebrovascular, si bien la varianza explicada fue del 20%, lo que significa que el 80% del Accidente cerebrovascular se explica por factores ajenos a las PAS alcanzadas al final. Por si la historia de enfermedad cardiovascular o de diabetes en el inicio, pudieran haber influido como variables predictoras en el efecto de ambos resultados, las hemos añadido exploratoriamente, con el método “paso a paso” de la regresión múltiple, sin encontrar mejora en la significación estadística, y, como consecuencia, sin mejorar la proporción de varianza explicada.

Los resultados y gráficos pueden verse en detalle en el **suplemento 4, 3ª pestaña**.

La muestra de 18 pares en el primer análisis exploratorio, y de 36 pares en el segundo y tercero, son pequeñas. Sin embargo, unidas sus ausentes o débiles asociaciones a los RR combinados que hemos obtenido de los metaanálisis, parece que el comportamiento de los resultados en salud (variable dependiente Y) está nula o débilmente asociada con el tratamiento intensivo con fármacos (la principal de las posibles variables independientes), y que la distancia entre el resultado pronosticado por el modelo (es decir, lo esperable al aplicar el RR combinado de la intervención) y el resultado real, es en su totalidad o en su mayoría explicado por el azar, es decir por el error aleatorio (ε_i), que es un conjunto de factores ajenos al tratamiento intensivo.

Al interpretarlo mediante la ecuación multivariable del modelo: $Y_i = (b_0 + b_1X_{1i} + b_2X_{2i} + \dots + b_nX_{ni}) + \varepsilon_i$, el resultado en salud Y se explica total o mayoritariamente por el error aleatorio ε (factores ajenos al tratamiento), y nula o minoritariamente por la intervención X_1 (RR combinado), sin haber podido identificar en este análisis otras variables independientes predictoras, desde la X_2 a la X_n .

Con búsquedas de resultados en salud, y criterios de inclusión total o parcialmente análogos a los nuestros, no difieren significativamente en sus hallazgos de los que nosotros hemos encontrado las siguientes revisiones con metaanálisis: Lv y col en 2012 (28), la ya citada de Xie y col en 2015 (1), Weiss y col en 2017 (29), Garrison y col en 2017 (30), y Saiz y col en 2018 (31). Por su parte, Brunstrom y col en 2018, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por todas las causas, y si las encuentran para eventos cardiovasculares mayores en estudios cuyos participantes tenían en el inicio una PAS de 140-159, así como en estudios cuyos participantes tenían insuficiencia cardíaca y PAS de 138 en el inicio (32), si bien no ofrecen la relevancia clínica en términos de NNT por año de ellos hallazgos en estos grupos.

CONCLUSIONES

Desde los datos combinados de los 53.865 participantes en 18 ensayos clínicos, durante 3,6 años de media de seguimiento, con una validez de evidencia Moderada, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento de la presión arterial intensivo frente al convencional en Mortalidad, Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca, ni Enfermedad renal terminal. Con una validez de evidencia Moderada-Baja, hemos encontrado diferencias a favor del tratamiento intensivo en Accidente

cerebrovascular, con un **NNT 1085 (657 a 4398) por año**, equivalente a un **NNT 290 (176 a 1177) en 3,7 años**. Con una calidad de evidencia Baja, hemos encontrado diferencias en contra del tratamiento intensivo, tanto en Efectos adversos graves o que motivan hospitalización, con **NNT -50 (-149 a -26) en 3,6 años**, como en Hipotensión grave o que motiva hospitalización, con un **NNT-104 (-2718 a -37) en 3,6 años**.

Tras practicar análisis por subgrupos poblacionales de riesgo más alto y más bajo en el inicio, junto con otros análisis exploratorios de correlación y regresión simple y múltiple, no hemos encontrado grupos o poblaciones con significativamente más beneficios ni daños que las cohortes de todos los participantes, salvo en los 6.831 de los 4 ensayos con un 100% de diabetes en el inicio, que únicamente en Accidente Cerebrovascular encuentra un **NNT 381 (278 a 750) por año**, equivalente a un **NNT 71 (52 a 140) en 5,4 años**, y validez de evidencia Moderada-Baja.

Referencias

1. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):435-43.
2. Las calculadoras para variables dependientes dicotómicas y continuas, con sus instrucciones, están disponibles respectivamente en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls
3. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
4. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials test. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7(3):177-88.
6. Catalá-López F, Tobías A. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 20;142(6):270-4.
7. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
9. 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 Int*. 1995 Sep;48(3):851-9.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, on behalf of the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. [Erratum in *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29.]
12. 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 Apr;23 Suppl 2:B54-64.
13. 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 Int*. 2002 Mar;61(3):1086-97.
14. 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. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 1;142(5):342-51.
15. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Mar 12;365(9463):939-46.
16. 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. *Am J Hypertens*. 2006 Dec;19(12):1241-8.

17. Goto Y, Ishii M, Saruta T, Oghihara T, on behalf of the JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008 Dec;31(12):2115-27.
18. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, on behalf of the 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 Aug 15;374(9689):525-33. [Erratum in *Lancet.* 2009 Sep 12;374(9693):880.]
19. Cushman WC, Evans GW, Byington RP on behalf of the ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.
20. Oghihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, on behalf of the 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 Aug;56(2):196-202.
21. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, on behalf of the AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):918-29.
22. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, on behalf of the HOMED-BP investigators. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res.* 2012 Nov;35(11):1102-10.
23. 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. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Jun;15(6):420-7.
24. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, on behalf of the SPS3 Study Group .Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013 Aug 10;382(9891):507-15.
25. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
26. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, on behalf of the PAST-BP investigators Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke--Blood Pressure) randomised controlled trial). *BMJ.* 2016 Feb 24;352:i708.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):995-8.
28. 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 Med.* 2012;9(8):e1001293.
29. Weiss J, Freeman M, et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017 doi:10.7326/M16-1754
30. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, McCracken RK, Heran BS, Allan GM. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 8;8:CD011575.
31. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 20;7:CD010315.
32. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Jan 1;178(1):28-36.

Tabla 2.a: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	20061231-ECA ABCD-2V 1,9y, DM 43,5y BP126 CV9 (16)	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	Si	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí, aunque no informan cómo	sí, 3 x 2 factorial y estratificada por 8 factores	sí, sobres estratificados por tto prev HTA	sí, pero no informan cómo	sí, por bloques permutados.	sí, 2 x 2 factorial centralizada	sí (computadora central)	sí, estratificada por sexo y creatinina basal	sí (computadora central)
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí, salvo 14% vs 27% microalbuminuria	sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	sí, sí	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	no informan pero estimamos que sí	sí	sí	sí	sí para eventos CV, no para toma de PA	sí	no informa	sí	sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	se para por penalización de la p por futilidad	sí, con enmienda var princip por no alcanzar reclutamiento	sí (2 años)
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	no informa	sí	no informa	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	no informa	sí	no informa	sí	sí	sí	sí	sí	si
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	informa por ITT	sí al informar que es un diseño PROBE	ITT	no informan	ITT	ITT	ITT	informa por ITT	informa por ITT
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	sí	estimamos que sí	no informa	sí	sí	sí	sí	sí	estimamos que sí
Conflictos de intereses:	no informan	no informan	Sin detallar, ninguna declaración.	no informan	no informan	Declaran que no	Declaran que no tienen	no informa	no informa
Financiación:	no informan	Lab Astra	13 Instit Públ, 13 Lab Fcos y 5 Indust Disposit	no informan	Lab Bayer e Inst Nnal Diab, Digest y Enf Renales	Inst Públ: Inst Nnal Diab, Digest y Enf Renales	Lab Aventis e Inst Mario Negri de Invest Farmacológica	Lab Novartis	Lab Shionogi
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Moderada

Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos

Los eventos analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Mortalidad cardiovascular		Moderada	Moderada		Moderada		Moderada		Moderada
Infarto de miocardio		Moderada	Moderada		Moderada				Moderada
Accidente cerebrovascular		Moderada	Moderada		Moderada				Moderada
Insuficiencia cardíaca		Moderada			Moderada				Moderada
Enfermedad renal terminal	Moderada					Alta-Moderada	Moderada		
Hipotensión grave									
Otros efectos adversos graves							Baja		Baja

Tabla 2.b: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	20090815-ECA Cardio- sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100 (26)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí, estratificada por centros, bloques de 4	sí, bloques permutados	sí, estratificada por edad, PA, Mto HTA, centros	sí, 3 x 2 factorial	sí, 3 x 2 factorial	sí (computadora central)	sí, 2 x 2 factorial (PA x Antiagregantes)	sí, estratificada por centros	sí, estratificada por 8 factores
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí	sí	sí salvo fumadores actuales	sí salvo fumadores actuales	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no	no, no
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí	sí	no informa	sí	sí	sí	sí	no informa
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí (2 años)	se para por penalización de la p	sí (2,85 años)	sí	sí	sí	sí (3,7 años)	se para por penalización de la p	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	sí	sí	sí	no informa	sí	sí	sí	sí	no informa
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	si	si	si	no informa	si	sí	sí	si	no informa
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	informa por ITT	informa por ITT	informa por ITT y PP	no informa	informa por ITT	informa por ITT	informa por ITT	informa por ITT	informa por ITT
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	estimamos que sí	estimamos que sí	estimamos que sí	no informa	estimamos que sí	estimamos que sí	estimamos que sí	estimamos que sí	no informa
Conflictos de intereses:	Delaran 6 sí y 5 no tener	Delaran 9 sí y 9 no tener	Delaran todos (14) sí tener	Declaran mayoría no y minoría sí	Delaran 5+4 sí y ¿resto? no tener	no informan	Declaran no tener	Delaran 3 sí y 17 no tener	Delaran 2 sí y 7 no tener
Financiación:	Lab Boehringer-Ingelheim, Sanofi - Aventis, Pfizer	Inst Públ: Inst Nnal Coraz, Pulm y Sánger	Int Públ. Japan CV Research Foundation	4 Inst Públ y King Pharmaceuticals	Int Públ. Japan CV Research Foundation	no informan	Inst Públ: Inst Nnal Desórd Neurol e Ictus (de los NIH)	Inst Públ: Inst Nnal Coraz, Pulm y Sánger	Inst Públ: Inst Nnal Investig en Salud
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	Moderada	Moderada - -	Moderada	Moderada	Baja

Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos

Los eventos analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª, salvo EnfRenTerm como EA	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como variable 1ª ó 2ª	como EA (por los registros al final)
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja-Muy baja
Mortalidad cardiovascular		Moderada	Moderada	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja-Muy baja
Infarto de miocardio	Moderada	Moderada	Moderada		Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja-Muy baja
Accidente cerebrovascular		Moderada	Moderada	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja-Muy baja
Insuficiencia cardíaca	Moderada	Moderada		Baja				Moderada	Baja-Muy baja
Enfermedad renal terminal		Baja (EA)						Moderada	
Hipotensión grave	Baja	Baja					Baja	Baja	
Otros efectos adversos graves	Baja	Baja	Baja					Baja	Baja

Tabla 3.a: Esquema PICO del Re-análisis GRADE y ampliación de ensayos clínicos que comparan control de la presión sanguínea intensivo frente a al convencional [actualizado a 30-mar-2016]

Ensayo clínico	19950930-ECA Tota 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	20061231-ECA ABCD-2V 1,9y, DM 43,5y BP126 CV9 (16)	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	
P (población)	Nº participantes (Int / Conv)	42 / 35	6264 / 12528	758 / 390	237 / 233	237 / 243	432 / 408	167 / 168	66 / 63	2212 / 2206
	% de varones	62,0%	53,0%	44,5%	67,4%	54,5%	60,1%	74,9%	67,4%	39,9%
	Edad (años), media	55,7	61,5	56,4	57,9	59	51,7	53,9	55,7	73,6 (DE 5,25)
	% con enfermedad CV previa	36%	7,7%	0% por criterio de exclusión	53%	27,5%			8,5%	7,4%
	% con DM2 previa	0%	8%	100%	100%	100%	5%	0%	100%	11,8%
	% de fumadores		Actual: 15,9%	Exfumador: 40%; Actual: 22%	18,6 Paq/año, y esta equilibrado	Exfumador: 45,5%; Actual: 13%			Exfumador: 46,5%; Actual: 10,1%	Exfumador: 4,5%; Actual: 13,5%
	Presión sistólica/diastólica (mm Hg), media	123 / 76,5	170 / 105	159 / 94	155 / 98	136 / 84	130,5 / 80	136,7 / 84,1	126 / 84	171,6/ 89,1
	Filtración glomerular estimada (ml/min), media	37,9			85		32,5	35	107	
Col-total / Col-LDL (mg/dl), media		232	213	218			217		205,5 / 121,9	
I Intervención (I): Tto intensivo para reducir la PA	PAD 80 - 65	PAD <85 y <80	<150/85	PAD 75	PAD < 10 respecto al inicio	<125/75	PAD < 90	PAD < 75	PAS < 140 mm Hg	
C Control (I): Tto convencional para reducir la PA	PAD 85 - 95	PAD <90	<180/105	PAD 80-89	PAD 80-89	140/90	PAS < 130, PAD < 80	PAD 80-90	PAS < 160 mm Hg	
O (outcomes: resultados)	Media o mediana seguimiento (años)	3,45	3,8	8,4	5	5	6,2	1,6	1,9	2
	PA (mmHg)	133/81 vs 138/87	139,7/81,4 vs 142,6/84,2	144/82 vs 154/87	132/75 vs 138/86	128/75 vs 137/81	A los 2,2y 126/76 vs 133/80	130/80 vs 134/82	118/75 vs 124/80	135,9/74,8 vs 145,6/78,1
	Diferencias entre los cambios de PA	Dif PAS -7 / PAD -5	Dif PAS -2,9 / PAD -3,1	Dif PAS -10 / PAD -5	Dif PAS --6,8 / PAD -8,6	Dif PAS -7 / PAD -5	A los 2,2 y Dif PAS -6,8 / PAD -3,8	Dif PAS -5 / PAD -2	Dif PAS -6 / PAD -5	Dif PAS -9,7 / PAD -3,3
	Método para medir PA	Media de 3, intervalo 2 min, tras supino ≥5 min, SFM mercurio	Media 3, tras sentado 5 min / a los 3 y 6 meses	Media de 2ª y 3ª, tras sentado 5 min/ 3 meses, Disposi electrón o SFM si FibrAuric			SFM mercurio/ mes	Media de 3, tras sentado ≥5 min, SFM mercurio / 3 meses		Media de ≥ 2 tras sentado 5-10 min, SFM mercurio / 1 mes
	Mortalidad por cualquier causa	1/ 42 vs 0/ 35	206/ 6262 vs 383/ 12528	134/ 758 vs 83/ 390	13/ 237 vs 25/ 233	18/ 237 vs 20/ 243	44/ 432 vs 26/ 408	2/ 167 vs 3/ 168	1/ 66 vs 0/ 63	9/ 2212 vs 8/ 2206
	Mortalidad cardiovascular		96/ 6262 vs 177/ 12528	69/ 758 vs 54/ 390		13/ 237 vs 9/ 243		1/ 167 vs 2/ 169		9/ 2212 vs 7/ 2206
	Infarto de miocardio		99/ 6262 vs 242/ 12528	10/ 758 vs 69/ 390	16/ 237 vs 14/ 233, interpolado desde MA Xie	19/ 237 vs 15/ 243				6/ 2212 vs 6/ 2206
	Accidente cerebrovascular		89/ 6262 vs 205/ 12528	38/ 758 vs 34/ 390	9/ 237 vs 9/ 233, interpolado desde MA Xie	4/ 237 vs 13/ 243				52/ 2212 vs 49/ 2206
	Insuficiencia cardíaca		19/ 6262 vs 35/ 12528		9/ 237 vs 9/ 233, interpolado desde MA Xie	12/ 237 vs 11/ 243				8/ 2212 vs 7/ 2206
	Enfermedad renal terminal	7/ 42 vs 2/ 35					268/432 vs 286/408	38/ 167 vs 37/ 169		
	Hipotensión grave									
Otros efectos adversos graves							3,6% vs 1,8% motivan abandono tto		1,6% vs 1,6% motivan abandono tto	

Abreviaturas: PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; AIT: ataque isquémico transitorio; atrib: atribuible al tratamiento; CV: cardiovascular; DM2: diabetes tipo 2; Hospit: hospitalización por...; InsCar: insuficiencia cardíaca; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SFM: esfigmomanómetro;

Tabla 3.b: Esquema PICO del Re-análisis GRADE y ampliación de ensayos clínicos que comparan control de la presión sanguínea intensivo frente a al convencional [actualizado a 30-mar-2016]

Ensayo clínico	20090815-ECA Cardio- sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	20160224-ECA PAST 1y, TIAóACV 72y BP143 CV100 (26)	
P (población)	Nº participantes (Int / Conv)	557 / 553	2362 / 2371	1545 / 1534	540 / 554	1759 / 1759	363 / 361	1519 / 1501	4678 / 4683	266 / 263
	% de varones	41,0%	41,7%	37,4%	61,2%	50,0%	66,3%	63,0%	35,6%	59,0%
	Edad (años), media	67	62,2 (DE 6,9)	76,1	54,6	59,6	76,5	63	67,9	71,8
	% con enfermedad CV previa	22,4%	11,5% + 1,7% InsCar	33,7% + 4,3% InsCar		3%	6,6% ACV sólo	[99% ACV lacun sintom, 1% AIT] y 11% EnfCor	22%	100%
	% con DM2 previa	0%	100%	13%	0%	15%	23%	37%	0%	16%
	% de fumadores	Actual: 21,5%	Exfumador: 41,9%; Actual: 13,2%	Actual: 21,1% vs 17,4%	Actual: 33,7% vs 25,1%	Exfumador: 17%; Actual: 22%	Actual: 24,9%	Actual: 21,5%	Exfumador: 42,5%; Actual: 13,3%	Actual: 11%
	Presión sistólica /diastólica (mm Hg), media	163,3 / 89,6	139,2 / 76	169,5 / 81,5	150,5 / 95,5	151,6 / 90	159,5 / 84,2	143,5 / 78,5	139,7 / 79,1	142,6 / 80,1
	Filtración glomerular estimada (ml/min), media		91,6		47,4				71,7	
	Col- total / Col-LDL (mg/dl), media	216 / 131	193 / 110			176,7		190 / 112		
I	Intervención (I): Tto intensivo para reducir la PA	PAS < 130 mm Hg	PAS < 120 mm Hg	PAS < 140 mm Hg	Media PAS y PAD < 92 => PAS < 130	PAS < 125 mm Hg	PAS < 140 mm Hg	PAS < 130 mm Hg	PAS < 120 mm Hg	PAS < 130 mm Hg
C	Control (I): Tto convencional para reducir la PA	PAS < 140 mm Hg	PAS < 140 mm Hg	PAS < 150 mm Hg	Media PAS y PAD 102-107 => PAS < 140	PAS < 134 mm Hg	PAS < 150 mm Hg	PAS < 149 mm Hg	PAS < 140 mm Hg	PAS < 140 mm Hg
O (outcomes: resultados)	Media o mediana seguimiento (años)	2	4,7	2,85	3	4,92	4	3,7	3,26	1
	PA (mmHg)	136/79,3 vs 137,8/80,8	PAS 120,5 vs 133,5 desde gráfica a 4,7 años	136,6/74,8 vs 142/76,5	130/78 vs 141/86	128,7/76,1 vs 130,4/76,8	135,7/76,2 vs 149,7/82,1	PAS 123 vs 137 desde gráfica a 3,7 años	PAS: 121,5 vs 134,6	PAS: 126,9 vs 129,2
	Diferencias entre los cambios de PA	Dif PAS -3,8 / PAD -1,5	Dif PAS -13,1	Dif PAS -5,6 / PAD -1,7	Dif PAS -14 / PAD -9	Dif PAS -1,4 / PAD -0,7	Dif PAS -14 / PAD -6	Dif PAS -11	Dif PAS -13,1	Dif PAS -3
	Método para medir PA	Media de 3 tras sentado ≥ 10 min, SFM mercurio / 4 meses	Media de 3 tras sentado 5 min, Omron 907 automático / 2 vs 4 meses			Media de 2 tras sentado 2 min, Omron 907 automático / 3 a 6 semanas	Media de 2 tras sentado 5-10 min, SFM ¿¿mercurio?? / 6 meses	Media de 3, SFM automat Colin 8800-C / 3 meses	Media de 3 tras sentado 5 min, Omron 907 automático / 1 vs 3 meses	Media de 2ª y 3ª (de 6) tras sentado 5 min, British Hypert Soc automático / 6 meses
	Mortalidad por cualquier causa	4/ 557 vs 5/ 553	150/ 2362 vs 144/ 2371	24/ 1545 vs 30/ 1534	Suppl 38/ 540 vs 44/ 554 antes de EnfRenT	27/ 1759 vs 31/ 1759	51/ 363 vs 87/ 361	106/ 1501 vs 101/ 1519	155/ 4678 vs 210/ 4683	2/ 266 vs 1/ 263
	Mortalidad cardiovascular		60/ 2362 vs 58/ 2371	11/ 1545 vs 11/ 1534	16/ 540 vs 15/ 554	3/ 1759 vs 5/ 1759	25/ 363 vs 50/ 361	36/ 1501 vs 41/ 1520	37/ 4678 vs 65/ 4683	0/ 266 vs 1/ 263
	Infarto de miocardio	4/ 557 vs 6/ 553	126/ 2362 vs 146/ 2371 no fatal	5/ 1545 vs 4/ 1534 fatal + no fatal		25 vs 28 Enf Isqu Corazón	9/ 363 vs 9/ 361	125/ 1501 vs 152/ 1519	97/ 4678 vs 116/ 4683	1/ 266 vs 1/ 263
	Accidente cerebrovascular		34/ 2362 vs 55/ 2371 no fatal	16/ 1545 vs 16/ 1534 fatal + no fatal	26/ 540 vs 29/ 554	20/ 1759 vs 16/ 1759	21/ 363 vs 36/ 361	36/ 1501 vs 36/ 1520	62/ 4678 vs 70/ 4683	0/ 266 vs 3/ 263
	Insuficiencia cardíaca	3/ 557 vs 7/ 553	83/ 2362 vs 90/ 2371 fatal + no fatal		27/ 540 vs 23/ 554				62/ 4678 vs 100/ 4683	0/ 266 vs 0/ 263
	Enfermedad renal terminal		59/ 2362 vs 58/ 2371 efecto adverso	Informa 5 vs 2 Insuf Renal sin precisar grado	Informa dentro de una combinada no disociable				193/ 4678 vs 117/ 4683	
	Hipotensión grave	síntomas hipotensión 0,9% vs 0,4%	graves o que motivan hospit 0,5% vs 0,04% atrib					graves o que motivan hospit 1,53% vs 1% atrib	graves o que motivan hospit 2,4% vs 1,4% atrib	
	Otros efectos adversos graves	de cualquier tipo 13% vs 11%	graves o que motivan hospit 3,3% vs 1,3% atrib	graves o que motivan hospit 5,6% vs 4,4% atrib					graves o que motivan hospit 4,7% vs 2,5% atrib	graves o que motivan hospit 0,75% vs 0,75%

Abreviaturas: PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; AIT: ataque isquémico transitorio; atrib: atribuible al tratamiento; CV: cardiovascular; DM2: diabetes tipo 2; Hospit: hospitalización por...; InsCar: insuficiencia cardíaca; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SFM: esfigmomanómetro;

Tabla 4: Mortalidad por todas las causas en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	ECA		3,5	1 / 42	0,69%	0 / 35	0,0%	55,7	0,0%	-----	-2,38% (7,7% a -12,32%)	-42 (-8 a 13)	Moderada	
	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	ECA		3,8	206 / 6262	0,87%	383 / 12528	0,80%	75	13,9%	1,08 (0,91-1,27)	-0,23% (0,29% a -0,78%)	-430 (-127 a 347)	Moderada	
	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM56y BP160 (11)	ECA		8,4	134 / 758	2,10%	83 / 390	2,53%	56	11,0%	0,83 (0,65-1,06)	3,6% (8,63% a -1,14%)	28 (-88 a 12)	Moderada	
	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	ECA		5,0	13 / 237	1,10%	25 / 233	2,15%	57	3,3%	0,51 (0,27-0,97)	5,24% (10,39% a 0,27%)	19 (370 a 10)	Moderada	
	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	ECA		5,0	18 / 237	1,52%	20 / 243	1,65%	59	3,7%	0,92 (0,5-1,7)	0,64% (5,6% a -4,34%)	157 (-23 a 18)	Moderada	
	20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	ECA		6,2	44 / 432	1,64%	26 / 408	1,03%	51,7	5,5%	1,6 (1-2,55)	-3,81% (-0,05% a -7,59%)	-26 (-13 a -1940)	Alta-Moderada	
	20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	ECA		1,6	2 / 167	0,75%	3 / 168	1,12%	53,9	0,5%	0,67 (0,11-3,96)	0,59% (4,03% a -2,69%)	170 (-37 a 25)	Moderada	
	20061231-ECA ABCD-2V 1,9y, DM43,5y BP126 CV9 (16)	ECA		1,9	1 / 66	0,80%	0 / 63	0,00%	43,5	0,0%	-----	-1,52% (4,37% a -8,1%)	-66 (-12 a 23)	Moderada	
	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	ECA		2,0	9 / 2222	0,20%	8 / 2206	0,18%	73,6	1,7%	1,12 (0,43-2,89)	-0,04% (0,36% a -0,45%)	-2359 (-224 a 279)	Moderada	
	20090815-ECA Cardio-sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	ECA		2,0	4 / 557	0,36%	5 / 553	0,45%	67	0,9%	0,79 (0,21-2,94)	0,19% (1,46% a -1,04%)	538 (-96 a 69)	Moderada	
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	150 / 2362	1,35%	144 / 2371	1,29%	62,2	11,8%	1,05 (0,84-1,3)	-0,28% (1,1% a -1,66%)	-361 (-60 a 91)	Moderada	
	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	ECA		3,1	24 / 1545	0,51%	30 / 1534	0,64%	76,1	4,5%	0,79 (0,47-1,35)	0,4% (1,37% a -0,55%)	249 (-183 a 73)	Moderada	
	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	ECA		3,0	38 / 540	2,35%	44 / 554	2,65%	54,5	6,3%	0,89 (0,58-1,35)	0,91% (4,07% a -2,26%)	110 (-44 a 25)	Baja	
	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	ECA		4,9	27 / 1759	0,31%	31 / 1759	0,36%	59,6	4,8%	0,87 (0,52-1,45)	0,23% (1,1% a -0,63%)	440 (-158 a 91)	Moderada	
	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	ECA		4,0	51 / 363	3,51%	87 / 361	6,02%	76,5	8,8%	0,58 (0,43-0,8)	10,05% (15,71% a 4,34%)	10 (23 a 6)	Moderada	
	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	ECA		3,7	106 / 1501	1,91%	101 / 1519	1,80%	63	10,4%	1,06 (0,82-1,38)	-0,41% (1,4% a -2,23%)	-242 (-45 a 72)	Moderada	
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	155 / 4678	1,02%	210 / 4683	1,38%	67,9	12,5%	0,74 (0,6-0,91)	1,17% (1,96% a 0,39%)	85 (258 a 51)	Moderada	
	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100 (26)	ECA		1,0	2 / 266	0,75%	1 / 263	0,38%	66	0,3%	1,98 (0,18-21,68)	-0,37% (1,45% a -2,34%)	-269 (-43 a 69)	Baja-Muy baja	
Total estudios:	18		I² = 32%	3,7	985 / 23994	1,10%	1201 / 29871	1,09%	69,0	100,0%	0,90 (0,79-1,02)			Moderada	
Mortalidad por todas las causas, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 1,09% de eventos/año en el control, para una edad media de 69,0 años de edad									0,97%	1,09%	0,90 (0,79-1,02)	0,11% (-0,02% a 0,23%)	895 (432 a -4042)	por año
	Aplicando al 4,04% de eventos estimados en el control en 3,7 años de seguimiento									3,63%	4,04%	0,90 (0,79-1,02)	0,42% (-0,09% a 0,86%)	241 (116 a -1086)	en 3,7 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,90 (0,63-1,27)

Tabla 5: Mortalidad cardiovascular en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	ECA		3,8	96 / 6262	0,40%	177 / 12528	0,4%	61,5	17,3%	1,09 (0,85-1,39)	-0,12% (0,23% a -0,51%)	-832 (-197 a 427)	Moderada
	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	ECA		8,4	69 / 758	1,08%	54 / 390	1,65%	56	14,2%	0,66 (0,47-0,92)	4,74% (8,95% a 0,93%)	21 (108 a 11)	Moderada
	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	ECA		5,0	13 / 237	1,10%	9 / 243	0,74%	59	4,7%	1,48 (0,65-3,4)	-1,78% (2,12% a -5,85%)	-56 (-17 a 47)	Moderada
	20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	ECA		1,6	1 / 167	0,37%	2 / 168	0,74%	53,9	0,7%	0,5 (0,05-5,49)	0,59% (3,68% a -2,26%)	169 (-44 a 27)	Moderada
	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	ECA		2,0	9 / 2222	0,20%	7 / 2206	0,16%	73,6	3,5%	1,28 (0,48-3,42)	-0,09% (0,3% a -0,49%)	-1140 (-206 a 334)	Moderada
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	60 / 2362	0,54%	58 / 2371	0,52%	62,2	13,5%	1,04 (0,73-1,48)	-0,09% (0,81% a -1%)	-1064 (-100 a 124)	Moderada
	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	ECA		3,1	11 / 1545	0,23%	11 / 1534	0,23%	76,1	4,6%	0,99 (0,43-2,28)	0,01% (0,65% a -0,64%)	19587 (-157 a 154)	Moderada
	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	ECA		3,0	16 / 540	0,99%	15 / 554	0,90%	54,5	6,1%	1,09 (0,55-2,19)	-0,26% (1,8% a -2,34%)	-392 (-43 a 56)	Baja
	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	ECA		4,9	3 / 1759	0,03%	5 / 1759	0,06%	59,6	1,8%	0,6 (0,14-2,51)	0,11% (0,51% a -0,25%)	880 (-394 a 196)	Moderada
	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	ECA		4,0	25 / 363	1,72%	50 / 361	3,46%	76,5	10,6%	0,5 (0,31-0,79)	6,96% (11,47% a 2,53%)	14 (39 a 9)	Moderada
	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	ECA		3,7	36 / 1501	0,65%	41 / 1519	0,73%	63	11,0%	0,89 (0,57-1,38)	0,3% (1,45% a -0,84%)	333 (-118 a 69)	Moderada
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	37 / 4678	0,24%	65 / 4683	0,43%	67,9	12,1%	0,57 (0,38-0,85)	0,6% (1,03% a 0,18%)	167 (567 a 97)	Moderada
	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100 (26)	ECA		1,0	0 / 266	0,00%	1 / 263	0,38%	72	0,0%	-----	0,38% (2,12% a -1,08%)	263 (-93 a 47)	Baja-Muy baja
Total estudios:	13		I² = 40%	3,7	376 / 22660	0,44%	495 / 28579	0,47%	64,6	100,0%	0,90 (0,79-1,02)			Moderada

		Mortalidad por todas las causas, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios			% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,47%	de eventos/año en el control, para una edad media de	64,6	años de edad	0,31%	0,38%	0,90 (0,79-1,02)	0,06% (-0,01% a 0,12%)	1638 (846 a -11493)	por año
	Aplicando al	1,74%	de eventos estimados en el control en	3,7	años de seguimiento	1,49%	1,78%	0,90 (0,79-1,02)	0,29% (-0,04% a 0,56%)	346 (179 a -2427)	en 4,7 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,90 (0,51-1,36)

Tabla 6: Incidencia de infarto de miocardio en el grupo de control intensivo de la presión sanguínea frente al grupo de control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas					
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia		
8	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	ECA		3,8	99 / 6262	0,42%	242 / 12528	0,5%	61,5	12,3%	0,82 (0,65-1,03)	0,35% (0,73% a -0,06%)	285 (-1727 a 137)	Moderada		
	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	ECA		3,4	10 / 758	0,39%	69 / 390	5,20%	56	8,0%	0,07 (0,04-0,14)	16,37% (20,51% a 12,74%)	6 (8 a 5)	Moderada		
	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	ECA		5,0	16 / 237	1,35%	14 / 233	1,20%	57,3	7,6%	1,12 (0,56-2,25)	-0,74% (3,85% a -5,35%)	-135 (-19 a 26)	Moderada		
	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	ECA		5,0	19 / 237	1,60%	15 / 243	1,23%	59	8,0%	1,3 (0,68-2,49)	-1,84% (2,86% a -6,65%)	-54 (-15 a 35)	Moderada		
	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	ECA		2,0	6 / 2222	0,14%	6 / 2206	0,14%	73,6	4,4%	0,99 (0,32-3,07)	0% (0,35% a -0,35%)	51060 (-287 a 283)	Moderada		
	20090815-ECA Cardio-sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	ECA		2,0	4 / 557	0,36%	6 / 553	0,54%	67	3,8%	0,66 (0,19-2,33)	0,37% (1,7% a -0,89%)	273 (-112 a 59)	Moderada		
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	126 / 2362	1,13%	146 / 2371	1,31%	62,2	12,3%	0,87 (0,69-1,09)	0,82% (2,16% a -0,51%)	121 (-197 a 46)	Moderada		
	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	ECA		3,1	5 / 1545	0,11%	4 / 1534	0,08%	76,1	3,6%	1,24 (0,33-4,61)	-0,06% (0,39% a -0,52%)	-1591 (-191 a 260)	Moderada		
	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	ECA		4,9	25 / 1759	0,29%	28 / 1759	0,32%	59,6	9,2%	0,89 (0,52-1,52)	0,17% (1,01% a -0,66%)	586 (-152 a 99)	Moderada		
	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	ECA		4,0	9 / 363	0,62%	9 / 361	0,62%	76,5	5,7%	0,99 (0,4-2,48)	0,01% (2,48% a -2,45%)	7280 (-41 a 40)	Moderada		
	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	ECA		3,7	125 / 1501	2,25%	152 / 1519	2,70%	63	12,3%	0,83 (0,66-1,04)	1,68% (3,75% a -0,38%)	60 (-260 a 27)	Moderada		
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,2	97 / 4678	0,65%	116 / 4683	0,77%	67,9	12,0%	0,84 (0,64-1,09)	0,4% (1,01% a -0,2%)	248 (-492 a 99)	Moderada		
	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100 (26)	ECA		1,0	1 / 266	0,38%	1 / 263	0,38%	72	1,0%	0,99 (0,06-15,72)	0% (1,77% a -1,75%)	23319 (-57 a 56)	Baja-Muy baja		
Total estudios:	13		I² = 78%	3,6	542 / 22747	0,67%	808 / 28643	0,78%	64,9	100,0%	0,75 (0,56-1,01)			Moderada		
Infarto de miocardio, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,78% de eventos/año en el control, para una edad media de 64,9 años de edad										0,59%	0,78%	0,75 (0,56-1,01)	0,19% (-0,01% a 0,34%)	521 (294 a -16214)	por año
	Aplicando al 2,80% de eventos estimados en el control en 3,6 años de seguimiento										2,11%	2,80%	0,75 (0,56-1,01)	0,69% (-0,02% a 1,22%)	145 (82 a -4513)	en 3,6 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,75 (0,31-1,96)

Tabla 7: Incidencia de Accidente cerebrovascular en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	ECA		3,8	89 / 6262	0,37%	205 / 12528	0,4%	61,5	21,3%	0,87 (0,68-1,11)	0,22% (0,57% a -0,17%)	465 (-588 a 175)	Moderada
	19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	ECA		8,4	38 / 758	0,60%	34 / 390	1,04%	56	8,9%	0,58 (0,37-0,9)	3,7% (7,19% a 0,7%)	27 (143 a 14)	Moderada
	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	ECA		5,0	9 / 237	0,76%	9 / 233	0,77%	57,3	2,5%	0,98 (0,4-2,43)	0,07% (3,83% a -3,67%)	1534 (-27 a 26)	Moderada
	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	ECA		5,0	4 / 237	0,34%	13 / 243	1,07%	59	1,7%	0,32 (0,1-0,95)	3,66% (7,39% a 0,28%)	27 (357 a 14)	Moderada
	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	ECA		2,0	52 / 2222	1,17%	49 / 2206	1,11%	73,6	11,3%	1,05 (0,72-1,55)	-0,12% (0,77% a -1,01%)	-840 (-99 a 129)	Moderada
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	34 / 2362	0,31%	55 / 2371	0,49%	62,2	9,7%	0,62 (0,41-0,95)	0,88% (1,68% a 0,1%)	114 (969 a 60)	Moderada
	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	ECA		3,1	16 / 1545	0,34%	16 / 1534	0,34%	76,1	4,1%	0,99 (0,5-1,98)	0,01% (0,76% a -0,75%)	13466 (-134 a 131)	Moderada
	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	ECA		3,0	26 / 540	1,60%	29 / 554	1,74%	54,5	6,9%	0,92 (0,55-1,54)	0,42% (3,07% a -2,24%)	238 (-45 a 33)	Baja
	20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	ECA		4,9	20 / 1759	0,23%	16 / 1759	0,19%	59,6	4,5%	1,25 (0,65-2,4)	-0,23% (0,46% a -0,93%)	-440 (-107 a 216)	Moderada
	20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	ECA		4,0	21 / 363	1,45%	36 / 361	2,49%	76,5	6,9%	0,58 (0,35-0,97)	4,19% (8,23% a 0,24%)	24 (417 a 12)	Moderada
	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	ECA		3,7	36 / 1501	0,65%	36 / 1519	0,64%	63	8,6%	1,01 (0,64-1,6)	-0,03% (1,08% a -1,14%)	-3519 (-87 a 92)	Moderada
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	62 / 4678	0,41%	70 / 4683	0,46%	67,9	13,8%	0,89 (0,63-1,24)	0,17% (0,65% a -0,31%)	590 (-319 a 153)	Moderada
	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100	ECA		1,0	0 / 266	0,00%	3 / 263	1,14%	72	0,0%	-----	1,14% (3,3% a -0,47%)	88 (-213 a 30)	Baja-Muy baja
	Total estudios:	13			$I^2 = 14%$	3,7	407 / 22730	0,48%	571 / 28644	0,54%	64,6	100,0%	0,83 (0,72-0,96)	

Accidente cerebrovascular, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios		% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Aplicando al	0,54% de eventos/año en el control, para una edad media de	0,44%	0,54%	0,83 (0,72-0,96)	0,09% (0,02% a 0,15%)	1085 (657 a 4398)	por año
Aplicando al	2,01% de eventos estimados en el control en	1,66%	2,01%	0,83 (0,72-0,96)	0,34% (0,08% a 0,57%)	290 (176 a 1177)	en 3,7 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,83 (0,64-1,08)

Tabla 8: Hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	ECA		3,8	19 / 6262	0,08%	35 / 12528	0,1%	61,5	9,9%	1,09 (0,62-1,9)	-0,02% (0,13% a -0,21%)	-4159 (-473 a 769)	Moderada
	20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	ECA		5,0	9 / 237	0,76%	9 / 233	0,77%	57,3	3,7%	0,98 (0,4-2,43)	0,07% (3,83% a -3,67%)	1534 (-27 a 26)	Moderada
	20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	ECA		5,0	12 / 237	1,01%	11 / 243	0,91%	59	4,8%	1,12 (0,5-2,49)	-0,54% (3,48% a -4,63%)	-186 (-22 a 29)	Moderada
	20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	ECA		2,0	8 / 2222	0,18%	7 / 2206	0,16%	73,6	3,0%	1,13 (0,41-3,12)	-0,04% (0,34% a -0,43%)	-2341 (-234 a 296)	Moderada
	20090815-ECA Cardio-sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	ECA		2,0	3 / 557	0,27%	7 / 553	0,63%	67	1,7%	0,43 (0,11-1,64)	0,73% (2,1% a -0,49%)	138 (-202 a 48)	Moderada
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	83 / 2362	0,75%	90 / 2371	0,81%	62,2	35,6%	0,93 (0,69-1,24)	0,28% (1,36% a -0,8%)	355 (-126 a 73)	Moderada
	20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	ECA		3,0	27 / 540	1,67%	23 / 554	1,38%	54,5	10,4%	1,2 (0,7-2,07)	-0,85% (1,68% a -3,42%)	-118 (-29 a 60)	Baja
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	62 / 4678	0,41%	100 / 4683	0,66%	67,9	30,9%	0,62 (0,45-0,85)	0,81% (1,35% a 0,28%)	123 (354 a 74)	Moderada
	20160224-ECA PAST 1y, TIA6ACV 72y BP143 CV100	ECA		1,0	0 / 266	0,00%	0 / 263	0,00%	72	0,0%	-----	0% (1,44% a -1,43%)	2331933 (-70 a 69)	Baja-Muy baja
Total estudios:	9		I² = 0%	3,5	223 / 17361	0,37%	282 / 23634	0,34%	64,4	100,0%	0,86 (0,72-1,02)			Moderada
Hospitalización por insuficiencia cardíaca, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,34% de eventos/año en el control, para una edad media de 64,4 años de edad								0,29%	0,34%	0,86 (0,72-1,02)	0,05% (-0,01% a 0,09%)	2090 (1061 a -13472)	por año
	Aplicando al 1,18% de eventos estimados en el control en 3,5 años de seguimiento								1,01%	1,18%	0,86 (0,72-1,02)	0,17% (-0,03% a 0,33%)	596 (303 a -3841)	en 3,5 años

Intervalo de predicción al 95%: **0,86 (0,69-1,06)**

Tabla 9: Incidencia de Enfermedad renal terminal en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	ECA		3,5	7 / 42	4,83%	2 / 35	1,7%	55,7	4,3%	2,92 (0,65-13,15)	-10,95% (4,41% a -25,49%)	-9 (-4 a 23)	Moderada
	20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	ECA		6,2	268 / 432	10,01%	286 / 408	11,31%	51,7	28,0%	0,89 (0,8-0,98)	8,06% (14,36% a 1,65%)	12 (61 a 7)	Alta-Moderada
	20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	ECA		1,6	38 / 167	14,22%	37 / 168	13,76%	53,9	20,5%	1,03 (0,69-1,54)	-0,73% (8,19% a -9,64%)	-137 (-10 a 12)	Moderada
	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	59 / 2362	0,53%	58 / 2371	0,52%	62,2	21,7%	1,02 (0,71-1,46)	-0,05% (0,84% a -0,95%)	-1936 (-105 a 118)	Baja
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	193 / 4678	1,27%	117 / 4683	0,77%	67,9	25,4%	1,65 (1,32-2,07)	-1,63% (-0,9% a -2,36%)	-61 (-42 a -111)	Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 85\%$	3,8	565 / 7681	1,92%	500 / 7665	1,70%	64,9	100,0%	1,16 (0,83-1,63)			Moderada
Incidenca de Enfermedad renal terminal, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 1,70% de eventos/año en el control, para una edad media de 64,9 años de edad								1,98%	1,70%	1,16 (0,83-1,63)	-0,28% (-1,08% a 0,29%)	-360 (340 a -93)	por año
	Aplicando al 6,53% de eventos estimados en el control en 3,8 años de seguimiento								7,59%	6,53%	1,16 (0,83-1,63)	-1,06% (-4,14% a 1,13%)	-94 (89 a -24)	en 3,8 años
Intervalo de predicción al 95%: 1,16 (0,41-3,30)														

Tabla 10: Incidencia de Efectos adversos graves o que motivan hospitalización atribuibles al tratamiento, en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	77 / 2362	0,69%	30 / 2371	0,3%	62,2	27,6%	2,58 (1,7-3,91)	-1,99% (-1,16% a -2,88%)	-50 (-35 a -86)	Baja
	20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	ECA		3,1	86 / 1545	1,81%	67 / 1534	1,4%	71,6	33,6%	1,27 (0,93-1,74)	-1,2% (0,34% a -2,75%)	-83 (-36 a 291)	Baja
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	220 / 4678	1,44%	118 / 4683	0,8%	67,9	38,8%	1,87 (1,5-2,33)	-2,18% (-1,43% a -2,95%)	-46 (-34 a -70)	Baja
Total estudios:	3		I² = 74%	3,6	383 / 8585	1,23%	215 / 8588	0,69%	67,0	100,0%	1,79 (1,27-2,54)			Baja
Hospitalización por efectos adversos graves, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,69% de eventos/año en el control, para una edad media de 67,0 años de edad								1,24%	0,69%	1,79 (1,27-2,54)	-0,55% (-1,06% a -0,19%)	-182 (-540 a -94)	por año
	Aplicando al 2,50% de eventos estimados en el control en 3,6 años de seguimiento								4,49%	2,5%	1,79 (1,27-2,54)	-1,99% (-3,86% a -0,67%)	-50 (-149 a -26)	en 3,6 años

Intervalo de predicción al 95%: 1,79 (0,05-58,96)

Tabla 11: Incidencia de Hipotensión grave o que motiva hospitalización atribuibles al tratamiento, en el grupo de control intensivo de la presión arterial frente al grupo de control convencional

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Intensivo	% Eventos/año, Grupo Intensivo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo convencional	% Eventos/año, Grupo convencional	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	ECA		4,7	17 / 2362	0,15%	1 / 2371	0,0%	62,2	9,0%	17,06 (2,27-128,12)	-0,68% (-0,34% a -1,11%)	-148 (-90 a -291)	Baja
	20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	ECA		3,7	23 / 1501	0,41%	15 / 1519	0,3%	63	37,9%	1,55 (0,81-2,96)	-0,54% (0,27% a -1,4%)	-184 (-72 a 371)	Baja
	20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	ECA		3,3	110 / 4678	0,72%	66 / 4683	0,4%	67,9	53,1%	1,67 (1,23-2,26)	-0,94% (-0,39% a -1,5%)	-106 (-66 a -254)	Baja
Total estudios:	3		I² = 61%	3,7	150 / 8541	0,47%	82 / 8573	0,26%	65,5	100,0%	2,00 (1,04-3,85)			Baja
Hospitalización por hipotensión grave, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Intensivo	% Eventos, Grupo convencional	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,26% de eventos/año en el control, para una edad media de 65,5 años de edad								0,51%	0,26%	2,00 (1,04-3,85)	-0,26% (-0,73% a -0,01%)	-390 (-10155 a -137)	por año
	Aplicando al 0,96% de eventos estimados en el control en 3,7 años de seguimiento								1,91%	0,96%	2,00 (1,04-3,85)	-0,96% (-2,73% a -0,04%)	-104 (-2718 a -37)	en 3,6 años

Intervalo de predicción al 95%: 2,00 (0,01-639)



Tabla 12.a: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
Tratamiento intensivo de la presión arterial frente a Tratamiento convencional.		
Número esperable de personas representadas en los 18 ensayos clínicos del reanálisis, de 65 a 69 años, que padecen un primer evento , durante 3,5 años de tratamiento y seguimiento (*).		
	De cada 1.000 personas en tratamiento intensivo	De cada 1.000 personas en tratamiento convencional
Beneficios (personas que padecen un evento)		
Mortalidad por cualquier causa	36	36
Mortalidad cardiovascular	12	12
Accidente cerebrovascular	15	19
Infarto de miocardio	24	24
Insuficiencia cardíaca	11	11
Enfermedad renal terminal (según características en el inicio)	64	64
Daños añadidos (personas que padecen un evento)		
Afectos adversos graves o que motivan hospitalización (según objetivo PAS y características en el inicio)	43	24
(*) Pérez-Revuelta A, Sánchez-Robles GA. Reanálisis GRADE de los ensayos clínicos de la Revisión de Xie y col. y ampliación con los posteriores ensayos hasta marzo de 2016, sobre el tratamiento de la presión arterial intensivo frente al convencional. Página web evalmed.es, 15-sep-2018. Disponible en: http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/reanalisis-grade-de-los-ensayos-clinicos-de-la-revision-de-xie-y-col-y-ampliacion-con-los-posteriores-ensayos-hasta-marzo-de-2016-sobre-el-tratamiento-de-la-presion-arterial-intensivo-frente-al-convencional-alejandra-perez-galo-sanchez		

Tabla 12.b: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
Tratamiento intensivo de la presión arterial frente a Tratamiento convencional.		
Número esperable de personas representadas en los 18 ensayos clínicos del reanálisis, de 65 a 69 años, que permanecen sin evento , durante 3,5 años de tratamiento y seguimiento (*).		
	De cada 1.000 personas en tratamiento intensivo	De cada 1.000 personas en tratamiento convencional
Beneficios (personas que permanecen sin evento)		
Mortalidad por cualquier causa	964	964
Mortalidad cardiovascular	988	988
Accidente cerebrovascular	985	981
Infarto de miocardio	976	976
Insuficiencia cardíaca	989	989
Enfermedad renal terminal (según características en el inicio)	936	936
Daños añadidos (personas que permanecen sin evento)		
Afectos adversos graves o que motivan hospitalización (según objetivo PAS y características en el inicio)	957	976
(*) Pérez-Revuelta A, Sánchez-Robles GA. Reanálisis GRADE de los ensayos clínicos de la Revisión de Xie y col. y ampliación con los posteriores ensayos hasta marzo de 2016, sobre el tratamiento de la presión arterial intensivo frente al convencional. Página web evalmed.es, 15-sep-2018. Disponible en: http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/reanalisis-grade-de-los-ensayos-clinicos-de-la-revision-de-xie-y-col-y-ampliacion-con-los-posteriores-ensayos-hasta-marzo-de-2016-sobre-el-tratamiento-de-la-presion-arterial-intensivo-frente-al-convencional-alejandra-perez-galo-sanchez		