

Universidad Pública de Navarra

Departamento de Ciencias de la Salud

**Objetivos de tensión arterial en el
tratamiento de pacientes con hipertensión
y enfermedad cardiovascular**

TESIS DOCTORAL

LUIS CARLOS SAIZ FERNÁNDEZ

Director: Juan Erviti López

Pamplona, 2016

A Violeta, Miguel y Andrés,
tenaces investigadores de los pies a la cabeza.

A Covadonga,
sal y luz.

A mis padres,
siempre a favor.

*"Mi religión es buscar la verdad en la vida y la vida en la verdad,
aun a sabiendas de que no he de encontrarlas mientras viva".*

Miguel de Unamuno

Reconocimiento agradecido

Este proyecto de investigación ha recibido grandes dosis de lucidez y esfuerzo ajenos al autor que lo firma. Entre ellos es de ley mencionar a...

Juan Erviti, quien proyectó, dio forma al Grupo Cochrane de Navarra y me invitó a participar de un más que ilusionante reto. Él ha dirigido esta tesis aportándome su dilatada experiencia y una valiosa amistad.

Cristina Agudo y todo el equipo del Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica del Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea, así como la Fundación Miguel Servet - NavarraBiomed, los cuales han respaldado con generosidad la realización de este proyecto.

James M. Wright y el Cochrane Hypertension Group (British Columbia University, Vancouver, Canadá), quienes han impulsado y apoyado este proyecto desde sus inicios. Douglas Salzwedel realizó las búsquedas bibliográficas y Ciprian Jauca prestó ayuda metodológica y editorial.

El Grupo Cochrane de Navarra, constituido con el apoyo del Servicio Navarro de Salud y el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. De entre sus miembros, Javier Gorricho, Javier Garjón, M^a Concepción Celaya, Lourdes Muruzábal, M^a del Mar Malón, Rodolfo Montoya y Antonio López participaron en la elaboración del protocolo, la evaluación de estudios, la extracción de datos y la reflexión sobre los resultados y conclusiones del proyecto.

M^a José Áriz, Idoia Gaminde, Juan Erviti, Ana Azparren, José Javier Elizondo y Miguel Ángel Imízcoz participaron en la gestación del protocolo y colaboraron en la toma de decisiones.

Agustín Ciapponi y Demián Glujovsky (Institute of Clinical Effectiveness and Health Policy, Buenos Aires, Argentina), que proporcionaron la herramienta (*Early Review Organizing Software*) con que se realizó el cribado de estudios.

Annalisa Perna, Giuseppe Remuzzi y Piero Ruggenenti (*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*, Bérgamo, Italia), quienes facilitaron los datos individuales de pacientes del estudio REIN-2.

El repositorio central del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), el cual suministró los datos individuales de pacientes de los estudios AASK y MDRD. Del mismo modo, el repositorio de datos del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) contribuyó con los datos individuales de pacientes del estudio ACCORD.

Larrye Loss y Julie Ye (AstraZeneca, Wilmington, Estados Unidos), que facilitaron el acceso al *Clinical Study Report* y los datos individuales de pacientes del estudio HOT.

El Centro de Documentación e Información Biomédica de Navarra, que aportó la mayor parte de los documentos analizados en esta investigación. Stephen Adams (Vancouver, Canadá) contribuyó poniendo a nuestra disposición artículos científicos de difícil recuperación.

A todos ellos, personas e instituciones, mi más sincero agradecimiento. En la confianza de que el resultado de tan compleja colaboración sea percibido como útil por aquellos (decisiones, clínicos y población), a quienes va dirigido.

Resumen

Antecedentes

La hipertensión es una importante causa prevenible de morbilidad y mortalidad prematura. Los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se hallan en un especial alto riesgo, de modo que algunas guías clínicas recomiendan reducir la tensión arterial por debajo de los objetivos convencionales. Esta estrategia podría contribuir a una mayor reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular pero también incrementar los eventos adversos. Hasta el momento, la cifra óptima del objetivo de tensión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida se desconoce.

Objetivos

Determinar si un objetivo de tensión arterial 'Intensivo' ($\leq 135/85$ mmHg) se asocia con reducción en mortalidad, morbilidad y eventos adversos graves en comparación al objetivo de tensión arterial 'Estándar' ($\leq 140-160/90-100$ mmHg) en pacientes hipertensos adultos con enfermedad cardiovascular establecida.

Métodos

Revisión sistemática utilizando la metodología de la Colaboración Cochrane.

Búsqueda bibliográfica. Se buscaron estudios primarios a partir de las siguientes bases de datos: *The Hypertension Group Specialised Register* (1946 – Febrero 2016), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) 2016, Número 2, Ovid MEDLINE (1946 - Febrero 2016), Ovid Embase (1974 - Febrero 2016), *Latin American and Caribbean Health Science Literature Database* (LILACS) (1982 - Marzo 2016) y ClinicalTrials.gov

(actualizado hasta Febrero 2016). También se utilizaron la *International Clinical Trials Registry Platform* (WHO-ICTRP), TripDataBase (ambos actualizados hasta Febrero 2016) y otros recursos. Se contactó con los autores siempre que se estimó necesario. No hubo restricciones vinculadas al idioma en la búsqueda.

Criterios de inclusión. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados con más de 50 participantes adultos por grupo, diagnosticados de hipertensión y con historia previa de infarto de miocardio, ictus, enfermedad vascular periférica o angina. Para ser admitidos, los ensayos clínicos también debían garantizar un seguimiento mínimo de 6 meses, proporcionar datos de al menos una variable considerada como primaria y comparar objetivos de tensión arterial 'Estándar' e 'Intensivo' según la definición establecida previamente.

Extracción de datos y análisis. La búsqueda de resultados fue revisada de forma independiente por dos autores. Como variables primarias se incluyeron la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos adversos graves totales y eventos cardiovasculares totales. En cuanto a las variables secundarias se incluyeron los abandonos debidos a efectos adversos, las diferencias entre la tensión arterial sistólica y diastólica basal con respecto a la registrada al cabo de un año del estudio, la proporción de participantes que alcanzaron el objetivo propuesto en el ensayo clínico y el número de fármacos antihipertensivos necesarios al final del estudio.

Resultados principales

Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión, los cuales incluían 7938 participantes con un seguimiento medio de entre 3,7 y 4,7 años. Se consiguió realizar el análisis de los datos individuales de pacientes en el caso de 4918 participantes (estudios AASK, ACCORD y HOT).

No se constataron beneficios de una estrategia sobre otra en las variables de mortalidad global [RR=1,14 (IC95% 0,97-1,35)] o mortalidad cardiovascular.

[RR=1,05 (IC95% 0,82-1,35)]. Por otro lado, los resultados no variaron cuando los ensayos se analizaron por separado atendiendo a sus objetivos en tensión arterial sistólica, diastólica o media.

Con respecto a la variable de eventos cardiovasculares totales, que incluye infartos de miocardio, ictus, muerte súbita y hospitalización o muerte por insuficiencia cardiaca, se halló un ligero descenso a favor del grupo 'Intensivo' [RR=0,88 (IC95% 0,78-0,99)]. Sin embargo, este beneficio no se tradujo en diferencias en la variable de eventos adversos graves totales [RR=0,95 (IC95% 0,86-1,06)], la cual incluye en una sola variable la suma de efectos en mortalidad, eventos cardiovasculares y efectos adversos graves.

Por otro lado, no se pudo recuperar información relevante sobre los abandonos debidos a efectos adversos, haciendo incluso más difícil la misión de establecer una valoración global confiable de la relación entre beneficios y riesgos. También resulta destacable la ausencia de heterogeneidad en todas las variables primarias.

Finalmente, cabe resaltar que el grupo 'Intensivo' recibió, en comparación al grupo 'Estándar', más fármacos antihipertensivos y alcanzó diferencias más amplias con relación al dato basal, tanto en la tensión arterial sistólica (9,8 mmHg) como en la diastólica (5,4 mmHg). Los objetivos de tensión arterial fueron, tal y como se esperaba, más fácilmente alcanzados en el grupo 'Estándar'.

Con respecto a los otros análisis pre-especificados (subgrupo de hombres, mujeres y pacientes diabéticos), la magnitud del efecto fue similar que la descrita en el análisis principal. Cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo, no se hallaron diferencias entre ambas estrategias con relación a las variables principales.

En los ensayos clínicos sin patrocinio de la industria farmacéutica se encontró un ligero descenso en la variable de eventos cardiovasculares totales, lo cual no se tradujo en un mejor resultado al medir el total de eventos adversos graves.

Conclusiones

No se ha encontrado un beneficio adicional, en términos de mortalidad global y mortalidad cardiovascular, al comparar el establecimiento de un objetivo 'Intensivo' de tensión arterial frente a la estrategia 'Estándar'.

Por otra parte, el ligero descenso vinculado al objetivo 'Intensivo' en eventos cardiovasculares totales no se ha visto reflejado en diferencias respecto a los eventos adversos graves totales, variable que está configurada como la suma de efectos en mortalidad, eventos cardiovasculares y efectos adversos graves de otro origen.

Por lo tanto, se puede concluir que hasta el momento no ha sido posible acreditar un beneficio clínico neto suficiente como para justificar el uso de objetivos de tensión arterial más estrictos ($\leq 135/85$ mmHg) a los tradicionalmente establecidos ($\leq 140-160/90-100$ mmHg) en el caso de pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida.

Dado que la estimación de las principales variables de resultado no es aún suficientemente precisa, se requieren pruebas adicionales con objeto de aclarar definitivamente esta pregunta clínica.

Resumen en lenguaje sencillo

Pregunta clínica

Esta revisión se ha realizado para determinar si, en personas hipertensas con enfermedad cardiovascular ya establecida, debemos o no perseguir un objetivo de tensión arterial más bajo del habitualmente admitido.

Antecedentes

Muchas personas con enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, angina de pecho, ictus o enfermedad periférica vascular son al mismo tiempo hipertensas.

Algunas guías clínicas recomiendan alcanzar una tensión arterial más baja ($\leq 135 / 85$ mmHg) en las personas con enfermedad cardiovascular que en aquellas sin enfermedad cardiovascular ($\leq 140-160 / 90-100$ mmHg). Hasta el momento no está claro si ser más agresivo con los objetivos de tensión arterial es la mejor estrategia para esta población concreta.

Características del estudio

Se han evaluado todas las pruebas científicas sobre esta pregunta clínica hasta Febrero 2016. En la revisión se incluyeron cuatro ensayos clínicos con 7938 participantes, los cuales fueron estudiados durante una media de 3,7 a 4,7 años.

Dos de los cuatro ensayos clínicos compararon objetivos de tensión arterial sistólica, uno se centró en la tensión arterial diastólica y el último lo hizo en tensiones arteriales medias. Por otra parte, dos de los cuatro ensayos clínicos se financiaron con dinero público, uno lo patrocinó la industria farmacéutica y el

cuarto recibió ambas fuentes de financiación. Las características de los participantes y los objetivos principales de cada ensayo clínico no fueron completamente similares.

En definitiva, nuestro trabajo consistió en reunir los datos de todos los ensayos clínicos comparando los resultados en términos de mortalidad y eventos adversos del objetivo 'Intensivo' frente al 'Estándar', y concluir si había o no diferencias entre ellos.

Resultados clave

No se encontraron diferencias en la mortalidad de los participantes al comparar la estrategia de establecer un objetivo 'Intensivo' o 'Estándar'.

El único beneficio significativo a favor del objetivo 'Intensivo' fue un ligero descenso en los eventos cardiovasculares totales, sobre todo infartos de miocardio e infartos cerebrales. Sin embargo, cuando se tuvo en cuenta el total de los eventos adversos graves ocurridos (muertes, eventos cardiovasculares y otros tipos de daños graves), no se pudo constatar un beneficio clínico neto. Esta conclusión no varió aunque se modificaran los criterios originales de inclusión de estudios o se realizara el análisis en un subgrupo concreto de participantes.

En resumen, podemos concluir que, tras analizar las mejores pruebas científicas, los datos obtenidos no respaldan la recomendación de un objetivo 'Intensivo' de tensión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida.

Actualmente hay en marcha varios ensayos clínicos que podrían modificar nuestras conclusiones en el futuro. Confiamos en que puedan proporcionar información relevante para la población, referida a datos de mortalidad, calidad de vida en términos de salud y eventos adversos.

Índice

Reconocimiento agradecido.....	4
Resumen.....	6
Resumen en lenguaje sencillo.....	10
Índice.....	12
Listado de abreviaturas.....	21
INTRODUCCIÓN.....	23
1. Antecedentes.....	24
1.1 Descripción de la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular.....	24
1.1.1 Concepto de hipertensión.....	24
1.1.2 Relevancia y prevalencia de la hipertensión arterial.....	25
Figura 1. Factores de riesgo y contribución a la carga global de enfermedad en España.....	26
1.1.3 Hipertensión y enfermedades cardiovasculares.....	27
1.1.4 Prevención secundaria cardiovascular.....	28
Figura 2. Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad isquémica cardíaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, en ambos sexos. España, 1975-2010.....	28
1.2 Medicina basada en la evidencia y revisiones sistemáticas.....	30
Figura 3. Componentes que integran el concepto de Medicina Basada en la Evidencia.....	31
1.2.1 La revisión sistemática y el metanálisis.....	33
Figura 4. Número anual de publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados y de metanálisis indexados en PubMed.....	37
1.3 Colaboración COCHRANE.....	39
Figura 5. Archibald Leman Cochrane, (1909-1988).....	39
1.3.1 Grupo Cochrane de Hipertensión.....	42
1.4 Descripción de la intervención e hipótesis de trabajo.....	43
1.5 Justificación de la revisión.....	44
Figura 6. Relación entre el grado de control de la tensión arterial en centros de salud de Navarra y la tasa de eventos cerebrovasculares x 1000 personas ponderadas.....	46
1.5.1 ¿Menor es mejor? Controversia alrededor de la ‘Curva J’.....	46
Figura 7. Relación no ajustada (A) y ajustada (B) entre la tensión arterial diastólica alcanzada y el riesgo de variable primaria en pacientes hipertensos con enfermedad	

coronaria incluidos en el International Verapamil-Trandolapril Study.....	50
1.6 Recomendaciones actuales procedentes de guías clínicas y otras fuentes de interés	51
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.....	57
2. Objetivos	58
3. Metodología.....	59
3.1 Tipos de estudios.....	59
3.2 Tipos de participantes	60
3.3 Tipos de intervención	60
3.4 Tipos de variables	61
3.4.1 Variables primarias.....	61
3.4.2 Variables secundarias.....	62
3.5 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios	62
3.5.1 Búsquedas electrónicas.....	62
3.5.2 Búsqueda en otros recursos.....	63
3.5.3 Otros aspectos de los métodos de búsqueda	63
3.6 Recogida de datos y análisis.....	64
Figura 8. Captura de pantalla del programa de software EROS.....	65
3.6.1 Selección de estudios	66
3.6.2 Extracción de datos	67
3.6.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	67
3.6.4 Medidas del efecto del tratamiento.....	68
3.6.5 Aspectos sobre la unidad de análisis.....	69
3.6.6 Datos perdidos	70
3.6.7 Evaluación de la heterogeneidad	70
3.6.8 Evaluación del sesgo de publicación	70
3.6.9 Síntesis de datos.....	70
3.6.10 Análisis principal, análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad	71
3.6.11 Análisis de sensibilidad.....	71
3.6.12 Evaluación de la calidad de la evidencia	72
RESULTADOS	76
4. Resultados.....	77
4.1 Resultados de la búsqueda.....	77
Figura 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	78

4.2 Estudios incluidos	79
4.2.1 Métodos	79
4.2.2 Participantes.....	79
4.2.3 Intervenciones.....	82
4.2.4 Variables	82
4.2.5 Notas adicionales	83
4.3 Estudios excluidos	83
Figura 10. Razones de exclusión de los artículos cribados.....	84
4.4 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	86
4.4.1 Generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.....	86
4.4.2 Cegamiento de pacientes e investigadores.....	87
4.4.3 Datos incompletos.....	87
4.4.4 Notificación selectiva	88
4.4.5 Otras potenciales fuentes de sesgo	88
Figura 11. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores acerca de los distintos aspectos del riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión	89
4.5 Efectos de las intervenciones	89
4.5.1 Intensivo vs Estándar	89
Tabla 1. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar'	90
4.5.1.1 Mortalidad global.....	90
Figura 12. Forest plot variable 4.5.1.1. Intensivo vs Estándar	91
4.5.1.2 Mortalidad cardiovascular	91
Figura 13. Forest plot variable 4.5.1.2 Intensivo vs Estándar	92
4.5.1.3 Eventos cardiovasculares totales	92
Figura 14. Forest plot variable 4.5.1.3 Intensivo vs Estándar	93
4.5.1.4 Eventos adversos graves	93
Figura 15. Forest plot variable 4.5.1.4 Intensivo vs Estándar	94
4.5.1.5 Abandonos debidos a efectos adversos.....	94
Figura 16. Forest plot variable 4.5.1.5 Intensivo vs Estándar	95
4.5.1.6 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	95
Figura 17. Forest plot variable 4.5.1.6 Intensivo vs Estándar	96
4.5.1.7 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	96
Figura 18. Forest plot variable 4.5.1.7 Intensivo vs Estándar	97
4.5.1.8 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	97
Figura 19. Forest plot variable 4.5.1.8 Intensivo vs Estándar	98

4.5.1.9	Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	98
	Figura 20. Forest plot variable 4.5.1.9 Intensivo vs Estándar	99
4.5.1.10	Resumen de resultados para la comparación principal de la revisión.....	99
	Tabla 2. Resultados obtenidos en las variables críticas / importantes y calidad global de la evidencia. Estudios incluidos en la comparación principal de la revisión sistemática.....	100
	Tabla 3. Detalle de la evaluación de la calidad de la evidencia en las variables críticas / importantes. Estudios incluidos en la comparación principal de la revisión sistemática	101
4.5.2	Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	104
	Tabla 4. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial sistólica	104
4.5.2.1	Mortalidad global.....	104
	Figura 21. Forest plot variable 4.5.2.1 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	105
4.5.2.2	Mortalidad cardiovascular	105
	Figura 21. Forest plot variable 4.5.2.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	106
4.5.2.3	Eventos cardiovasculares totales	106
	Figura 23. Forest plot variable 4.5.2.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	107
4.5.2.4	Eventos adversos graves	107
	Figura 24. Forest plot variable 4.5.2.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	108
4.5.2.5	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	108
	Figura 25. Forest plot variable 4.5.2.5 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	109
4.5.2.6	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	109
	Figura 26. Forest plot variable 4.5.2.6 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	110
4.5.2.7	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	110
	Figura 27. Forest plot variable 4.5.2.7 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	111
4.5.2.8	Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	111
	Figura 28. Forest plot variable 4.5.2.8 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica	112
4.5.3	Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	112
	Tabla 5. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial diastólica.....	112
4.5.3.1	Mortalidad global.....	113
	Figura 29. Forest plot variable 4.5.3.1 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	113
4.5.3.2	Mortalidad cardiovascular	113
	Figura 30. Forest plot variable 4.5.3.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	114
4.5.3.3	Eventos cardiovasculares totales	114
	Figura 31. Forest plot variable 4.5.3.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	115

4.5.3.4	Eventos adversos graves	115
	Figura 32. Forest plot variable 4.5.3.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	116
4.5.3.5	Abandonos debidos a efectos adversos.....	116
	Figura 33. Forest plot variable 4.5.3.5 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	117
4.5.3.6	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	117
	Figura 34. Forest plot variable 4.5.3.6 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	117
4.5.3.7	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	118
	Figura 35. Forest plot variable 4.5.3.7 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	118
4.5.3.8	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	118
	Figura 36. Forest plot variable 4.5.3.8 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	119
4.5.3.9	Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	119
	Figura 37. Forest plot variable 4.5.3.9 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica	119
4.5.4	Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	120
	Tabla 6. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial media.....	120
4.5.4.1	Mortalidad global.....	120
	Figura 38. Forest plot variable 4.5.4.1 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	121
4.5.4.2	Mortalidad cardiovascular	121
	Figura 39. Forest plot variable 4.5.4.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	122
4.5.4.3	Eventos cardiovasculares totales	122
	Figura 40. Forest plot variable 4.5.4.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	123
4.5.4.4	Eventos adversos graves	123
	Figura 41. Forest plot variable 4.5.4.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	124
4.5.4.5	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	124
	Figura 42. Forest plot variable 4.5.4.5 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	124
4.5.4.6	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	125
	Figura 43. Forest plot variable 4.5.4.6 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	125
4.5.4.7	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	125
	Figura 44. Forest plot variable 4.5.4.7 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media.....	126
4.5.4.8	Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	126
4.5.5	Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	127
	Tabla 7. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', diabéticos.....	127
4.5.5.1	Mortalidad global.....	127
	Figura 45. Forest plot variable 4.5.5.1 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	128
4.5.5.2	Mortalidad cardiovascular	128

Figura 46. Forest plot variable 4.5.5.2 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	129
4.5.5.3 Eventos cardiovasculares totales	129
Figura 47. Forest plot variable 4.5.5.3 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	130
4.5.5.4 Eventos adversos graves	130
Figura 48. Forest plot variable 4.5.5.4 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	131
4.5.5.5 Abandonos debidos a efectos adversos.....	131
Figura 49. Forest plot variable 4.5.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	132
4.5.5.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	132
Figura 50. Forest plot variable 4.5.5.6 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	132
4.5.5.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	133
Figura 51. Forest plot variable 4.5.5.7 Intensivo vs Estándar, diabéticos.....	133
4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones.....	133
Tabla 8. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', varones.....	134
4.5.6.1 Mortalidad global.....	134
Figura 52. Forest plot variable 4.5.6.1 Intensivo vs Estándar, varones.....	134
4.5.6.2 Mortalidad cardiovascular	135
Figura 53. Forest plot variable 4.5.6.2 Intensivo vs Estándar, varones.....	135
4.5.6.3 Eventos cardiovasculares totales	135
Figura 54. Forest plot variable 4.5.6.3 Intensivo vs Estándar, varones.....	136
4.5.6.4 Eventos adversos graves	136
Figura 55. Forest plot variable 4.5.6.4 Intensivo vs Estándar, varones.....	137
4.5.6.5 Abandonos debidos a efectos adversos.....	137
Figura 56. Forest plot variable 4.5.6.5 Intensivo vs Estándar, varones.....	137
4.5.6.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	138
Figura 57. Forest plot variable 4.5.6.6 Intensivo vs Estándar, varones.....	138
4.5.6.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	138
Figura 58. Forest plot variable 4.5.6.7 Intensivo vs Estándar, varones.....	139
4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres	139
Tabla 9. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', mujeres	139
4.5.7.1 Mortalidad global.....	140
Figura 59. Forest plot variable 4.5.7.1 Intensivo vs Estándar, mujeres	140
4.5.7.2 Mortalidad cardiovascular	140
Figura 60. Forest plot variable 4.5.7.2 Intensivo vs Estándar, mujeres	141
4.5.7.3 Eventos cardiovasculares totales	141
Figura 61. Forest plot variable 4.5.7.3 Intensivo vs Estándar, mujeres	142

4.5.7.4	Eventos adversos graves	142
	Figura 62. Forest plot variable 4.5.7.4 Intensivo vs Estándar, mujeres	143
4.5.7.5	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	143
	Figura 63. Forest plot variable 4.5.7.5 Intensivo vs Estándar, mujeres	144
4.5.7.6	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	144
	Figura 64. Forest plot variable 4.5.7.6 Intensivo vs Estándar, mujeres	144
4.5.7.7	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	145
	Figura 65. Forest plot variable 4.5.7.7 Intensivo vs Estándar, mujeres	145
4.5.8	Análisis de sensibilidad para los estudios con bajo o incierto riesgo de sesgo.....	145
	Tabla 10. Resultados de la comparación objetivo ‘Intensivo’ vs ‘Estándar’, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	146
4.5.8.1	Mortalidad global.....	146
	Figura 66. Forest plot variable 4.5.8.1 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	147
4.5.8.2	Mortalidad cardiovascular	147
	Figura 67. Forest plot variable 4.5.8.2 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	148
4.5.8.3	Eventos cardiovasculares totales	148
	Figura 68. Forest plot variable 4.5.8.3 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	149
4.5.8.4	Eventos adversos graves	149
	Figura 69. Forest plot variable 4.5.8.4 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	150
4.5.8.5	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	150
	Figura 70. Forest plot variable 4.5.8.5 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	151
4.5.8.6	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	151
	Figura 71. Forest plot variable 4.5.8.6 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	152
4.5.8.7	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	152
	Figura 72. Forest plot variable 4.5.8.7 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo.....	153
4.5.9	Análisis de sensibilidad para los estudios financiados y no financiados por la Industria farmacéutica	153
	Tabla 11. Resultados de la comparación objetivo ‘Intensivo’ vs ‘Estándar’, financiación.....	154

4.5.9.1	Mortalidad global.....	155
	Figura 73. Forest plot variable 4.5.9.1 Intensivo vs Estándar, financiación.....	155
4.5.9.2	Mortalidad cardiovascular	156
	Figura 74. Forest plot variable 4.5.9.2 Intensivo vs Estándar, financiación.....	156
4.5.9.3	Eventos cardiovasculares totales	157
	Figura 75. Forest plot variable 4.5.9.3 Intensivo vs Estándar, financiación.....	157
4.5.9.4	Eventos adversos graves	158
	Figura 76. Forest plot variable 4.5.9.4 Intensivo vs Estándar, financiación.....	158
4.5.9.5	Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses.....	159
	Figura 77. Forest plot variable 4.5.9.5 Intensivo vs Estándar, financiación.....	159
4.5.9.6	Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal.....	160
	Figura 78. Forest plot variable 4.5.9.6 Intensivo vs Estándar, financiación.....	160
4.5.9.7	Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	161
	Figura 79. Forest plot variable 4.5.9.7 Intensivo vs Estándar, financiación.....	161
4.5.9.8	Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	162
	Figura 80. Forest plot variable 4.5.9.8 Intensivo vs Estándar, financiación.....	162
4.6	Publicaciones de la revisión sistemática	163
DISCUSIÓN.....		165
5.	Discusión	166
5.1	Resumen de los principales resultados	167
5.2	Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia.....	170
5.3	Calidad de la evidencia	172
5.4	Potenciales riesgos en el proceso de revisión.....	173
5.5	Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones	174
CONCLUSIONES		180
6.	Conclusiones	181
6.1	Implicaciones para la práctica clínica actual	181
6.2	Implicaciones para el diseño de futuros estudios	182
6.3	Potenciales futuras líneas de trabajo abiertas por la presente revisión.....	184
BIBLIOGRAFÍA.....		186
7.	Bibliografía	187

ANEXOS	211
8. Anexos.....	212
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	212
Anexo 2. Características de los estudios	221
Anexo 3. Características básicas de los participantes incluidos en la revisión	252
Anexo 4. Resultados de análisis ‘post-hoc’. Intensivo vs Estándar, Diabéticos, diferencia entre objetivos ≥ 10 mmHg.....	253
Anexo 5. Contribuciones a la investigación.....	254
Anexo 6. Declaraciones de conflictos de interés	255
Anexo 7. Fuentes de financiación	256
Anexo 8. Evaluación GRADE de la calidad de la evidencia	257
Anexo 9. Registro de título en el Grupo Cochrane de Hipertensión.....	260
Anexo 10. Formularios de extracción de datos de los estudios incluidos	272
Anexo 11. Diálogo con los autores de los estudios ACCORD BP y SPS3.....	301
Anexo 12. Resultado de la evaluación de artículos a texto completo	303
Anexo 13. Publicación del protocolo de la revisión en <i>The Cochrane Library</i>	307
Anexo 14. Póster presentado en el congreso ‘Preventing Overdiagnosis 2016’	317

LISTADO DE ABREVIATURAS

ARA II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II
CI	Intervalo de Confianza
IC	Intervalo de Confianza
DM	Diferencia de Medias
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Hemoglobina glicosilada o glucohemoglobina
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IV	Inverso de la Varianza
MeSH	Medical Subject Headings
M-H	Mantel-Haenszel, método de
NNTB	Número necesario a tratar para beneficiar a un individuo
NNTH	Número necesario a tratar para dañar a un individuo
NYHA	New York Heart Association
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomised Controlled Trial (ensayo aleatorizado y controlado)

RR	Razón de Riesgos
SD	Standard Deviation (Desviación estándar)
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAM	Tensión Arterial Media
TAS	Tensión Arterial Sistólica

Introducción

Antecedentes

1.1. Descripción de la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular

1.1.1. Concepto de hipertensión

Se considera a la hipertensión arterial como un importante factor de riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca o la enfermedad vascular periférica, así como al declive cognitivo y a patologías de la esfera renal (NICE 2011).

Históricamente, se ha prestado una mayor atención a la tensión arterial diastólica que a la sistólica en el intento de predecir la morbilidad cardiovascular y los eventos fatales. Sin embargo, un importante número de estudios observacionales han demostrado que tanto la tensión sistólica como la diastólica muestran una relación independiente y gradual con la morbilidad y la mortalidad (ESH-ESC 2013). De acuerdo con la guía NICE, la hipertensión no tratada se asociaría con una progresiva elevación de la tensión arterial, culminando con mucha probabilidad en un estado de resistencia al tratamiento debido al daño vascular y renal asociado (NICE 2011).

Los estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo asociado con la tensión arterial sigue una relación continua y, por encima de unas cifras estimadas en 115/70 mmHg, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular se multiplica por dos por cada elevación de 20/10 mmHg. Esto sugiere que, por cada 20 mmHg de reducción en la tensión arterial sistólica o 10 mmHg en la tensión arterial diastólica, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular se reduciría en alrededor de un 50% (Lewington 2002).

Los valores de tensión arterial siguen una distribución normal en la población general, de modo que no existe un punto de corte específico por encima del

cual puede hablarse con total certeza de hipertensión, ni tampoco de valores completamente normales por debajo de dicha cifra. El umbral de tensión arterial que determina la presencia de hipertensión se define como el nivel de tensión arterial por encima del cual los beneficios del tratamiento exceden a los daños (NICE 2011).

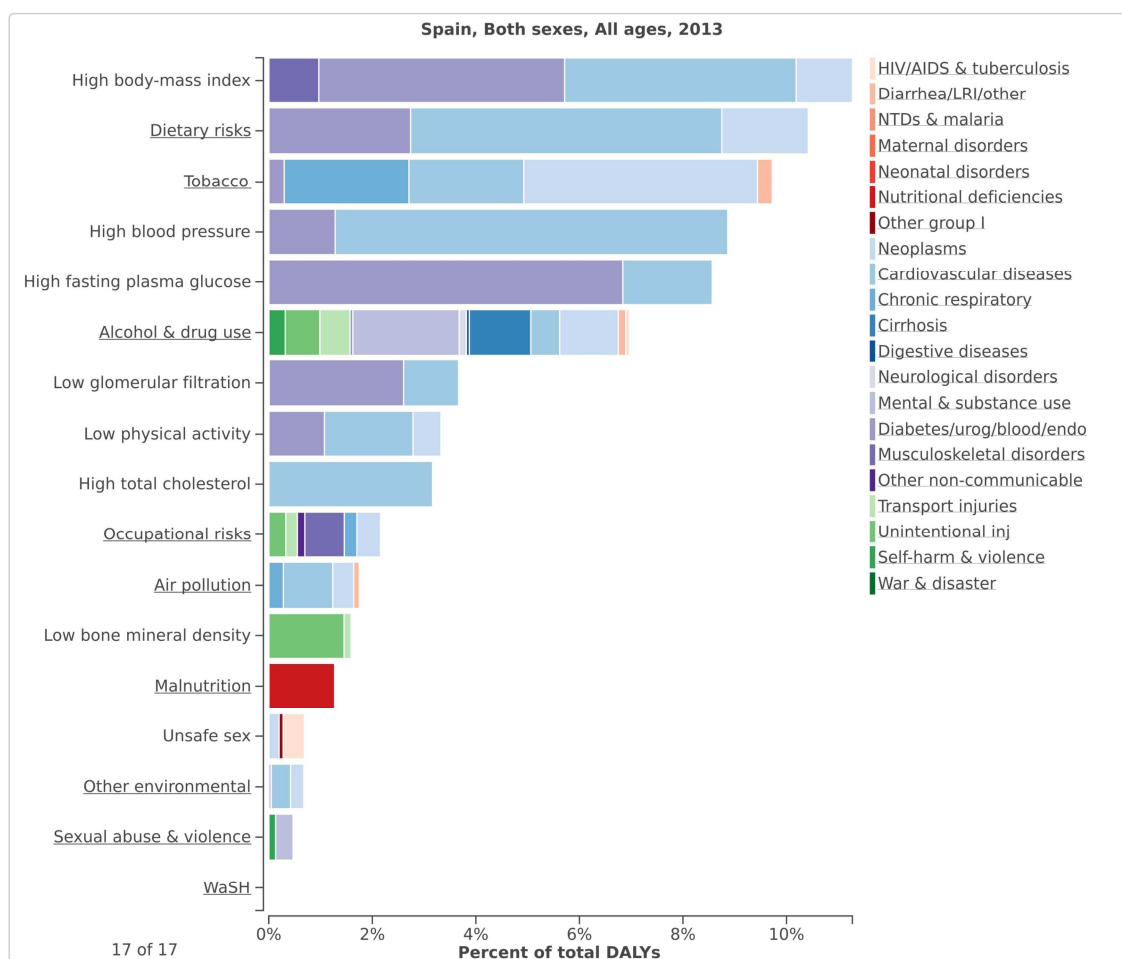
Cuando no es posible identificar una causa que provoque la elevación de la tensión arterial, lo que ocurre en alrededor de un 90% de los casos, se define como hipertensión esencial o primaria. Cuando, por el contrario, existe una patología causante de origen habitualmente endocrino, se define como hipertensión secundaria (NICE 2011).

Finalmente, la hipertensión se clasifica en función del valor alcanzado de tensión arterial: Grado 1 (140-159 mmHg de tensión sistólica o 90-99 de tensión diastólica), Grado 2 (160-179 mmHg de tensión sistólica o 100-109 de tensión diastólica) y Grado 3 (≥ 180 mmHg de tensión sistólica o ≥ 110 mmHg de tensión diastólica).

1.1.2. Relevancia y prevalencia de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las principales causas prevenibles en el mundo de morbilidad y mortalidad prematura. De hecho, con datos de 2013 se le ha descrito como el segundo factor de riesgo en importancia a nivel mundial en relación a la carga global de enfermedad (Forouzanfar 2015). En España se trata del cuarto factor en importancia, sólo superado por el tabaquismo, la obesidad y los problemas derivados de una dieta inadecuada (Figura 1).

Figura 1. Factores de riesgo y contribución a la carga global de enfermedad en España. En: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Accessed 29/08/2016).



La prevalencia de la hipertensión arterial a nivel mundial se ha estimado en el 24% para los varones y 21% para las mujeres (WHO 2015).

En España destacan dos estudios transversales, RIVANA 2009 y ENRICA 2011, encontrándose en el primero una prevalencia del 45% en la población de 35-84 años (RIVANA 2009) y en el segundo un 33% en personas > 18 años (ENRICA 2011). Es preciso destacar que esta prevalencia sensiblemente más elevada tiene relación con el hecho de que en estos estudios se medía la tensión arterial a todos los sujetos participantes.

A lo largo de los últimos años la prevalencia en España se ha incrementado, de acuerdo con los datos del Ministerio de Sanidad. Mientras que en 1993 la

hipertensión arterial afectaba al 11,2%, en 2012 se alcanzaba el 18,5% de los mayores de 14 años (MSSSI 2015).

Por otra parte, la hipertensión arterial ha sido descrita como el diagnóstico secundario más habitual en episodios de hospitalización (CMBD 2013), uno de los motivos de consulta más frecuentes en el ámbito de la atención primaria y la causa de una elevada prescripción de fármacos encaminados a su control (BIFAP 2016).

1.1.3. Hipertensión y enfermedades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo (Townsend 2016). Sólo este aspecto representa un mayor peso que el conjunto de enfermedades infecciosas, neonatales, nutricionales y asociadas al proceso del parto, además de doblar el número de muertes causadas por el cáncer. Desde una perspectiva global, las enfermedades cardiovasculares suponen aproximadamente 17 millones de muertes al año, cerca de un tercio del total. De todas ellas, las complicaciones de la hipertensión se encuentran implicadas en unos 9,4 millones de muertes al año en todo el mundo.

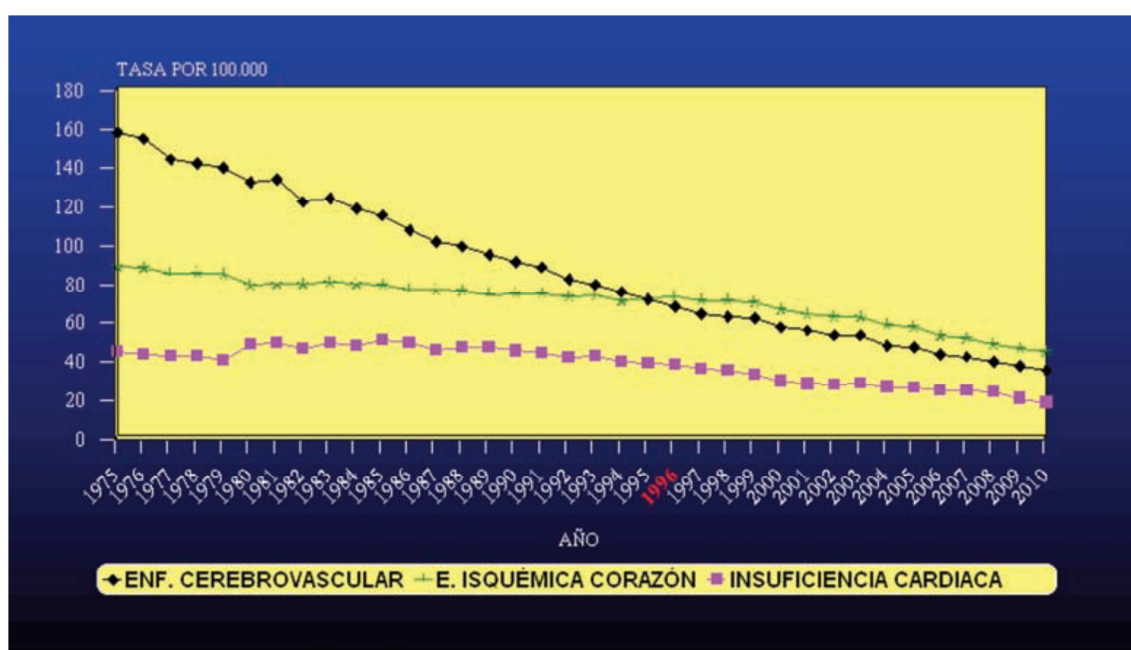
A pesar de ello, entre 1990 y 2013 la tasa de mortalidad estandarizada por edad de las enfermedades cardiovasculares y circulatorias se redujo en un 22%, debido principalmente a la tendencia a la baja en los países con un alto o medio grado de desarrollo (GBD 2013). Tanto la enfermedad isquémica cardiaca como la enfermedad cerebrovascular se consideran enfermedades cardiovasculares de gran trascendencia clínica, habiendo provocado unos 130 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos en 2010 (WHO 2011). En otro reciente informe de la OMS, se estima que el 51% de las muertes por ictus y hasta el 45% de las muertes por cardiopatías tienen su origen en la tensión arterial elevada (WHO 2013).

1.1.4. Prevención secundaria cardiovascular

La mortalidad derivada de enfermedades cardiovasculares ha ido disminuyendo en España a lo largo de los últimos 40 años de forma paulatina. Como puede apreciarse en la Figura 2, dentro de las enfermedades cardiovasculares, el descenso presenta un especial énfasis en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (la más vinculada a la hipertensión arterial), siendo más leve en el caso de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca.

Sin embargo, y a pesar de los datos positivos en mortalidad, la incidencia de la enfermedad cardiovascular sigue siendo un problema de primera magnitud que requiere un adecuado manejo. En concreto, la prevención secundaria cardiovascular se considera un aspecto particularmente clave, pues el grupo de pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular se encuentra en especial riesgo de volver a experimentar recidivas y complicaciones asociadas.

Figura 2. Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad isquémica cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca, en ambos sexos. España, 1975-2010. En: Rev Esp Salud Pública 2013;83:103-120.



La población con ictus aterosclerótico debería ser incluida entre aquellos pacientes juzgados como de alto riesgo para sufrir posteriores eventos coronarios ateroscleróticos, lo que supone una probabilidad igual o superior al 20% de desarrollarlos en los siguientes 10 años. Por otro lado, un porcentaje significativo de aquellos que tienen un primer infarto de miocardio son susceptibles de padecer un infarto recurrente, insuficiencia cardiaca, ictus o enfermedad coronaria fatal. De hecho, a lo largo de los 5 años posteriores a un infarto de miocardio, alrededor de un 20-30% de la población mayor de 65 años sufrirá un infarto recurrente o enfermedad coronaria fatal (Mozaffarian 2015).

Dada la importante influencia que tiene la hipertensión arterial en la aparición de eventos cardiovasculares y el riesgo extra que padece la población en prevención secundaria, se plantea la necesidad de establecer el objetivo de tensión arterial idóneo en esta situación clínica específica. En este sentido, la guía clínica del *Joint National Committee* (JNC-8 2014) ha identificado, entre otros aspectos, la siguiente pregunta no adecuadamente respondida en la actualidad:

- *¿Cuáles son los objetivos de tensión arterial durante el tratamiento, incluyendo objetivos de tratamiento basados en el riesgo cardiovascular total y los objetivos para personas con factores de riesgo cardiovascular específicos o concomitantes? JNC-8 2014*

Esta laguna de conocimiento se extiende, por tanto, a los objetivos de tensión arterial más adecuados para la población con enfermedad cardiovascular establecida.

En este sentido, una de las principales herramientas que tiene la comunidad científica para tratar de responderla es el proceso de revisión sistemática bajo los estándares de calidad promovidos por la medicina basada en la evidencia.

1.2. Medicina basada en la evidencia y revisiones sistemáticas

El concepto de 'medicina basada en la evidencia' procede de la expresión en inglés '*evidence based medicine*' que, en castellano, en términos estrictos tendría una mejor traducción con '*medicina basada en pruebas*'. En la práctica esta denominación no ha conseguido imponerse, quedando la primera como la más conocida y utilizada. Sin embargo, la palabra 'evidencia' tiene entre sus acepciones reconocidas la de 'prueba determinante en un proceso', siendo este significado el que más se acerca a su uso clínico (RAE 2016).

Ciertamente el gran calado de los cambios que surgieron en los inicios de la medicina basada en la evidencia hizo que ésta fuera considerada como una auténtica revolución de la práctica médica (Guyatt 1992). Sin embargo, hay mucho en ella que trata de recuperar la antigua aspiración de la medicina como disciplina plenamente integrada entre las ciencias, procurando que sus métodos fueran más transparentes y cercanos a la objetividad.

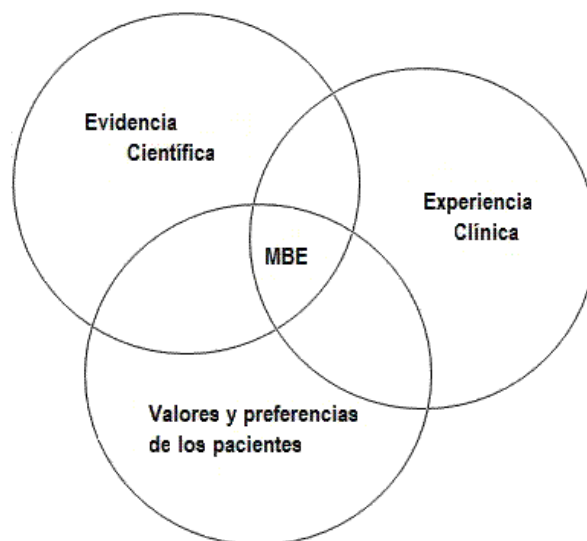
El empirismo, que en una primera fase había supuesto la consideración del mundo como un objeto que es posible medir y cuantificar, ahora amplía su curiosidad al propio ser humano. La medicina, entre otras ciencias con interés en el hombre, también desea encontrar los patrones de regularidad que pueden ser hallados en los procesos patológicos y terapéuticos. Es aquí donde la medicina basada en la evidencia va a dotar de nuevas herramientas al médico para conseguir mayor rigor en sus valoraciones y mejor reproducibilidad en sus experimentos.

De forma esquemática, el enfoque de la medicina basada en la evidencia implica el desarrollo de varios pasos sucesivos:

- ✓ Generar una pregunta clínica a partir de una incertidumbre médica.
- ✓ Identificar las pruebas disponibles más sólidas que puedan abordar la pregunta planteada.

- ✓ Trasladar el conocimiento aportado por dichas pruebas al contexto propio de la incertidumbre inicial, valorando las posibilidades reales de generalización.
- ✓ Combinar las enseñanzas obtenidas en este proceso de búsqueda de pruebas con el valor de la mejor experiencia clínica y el punto de partida del paciente implicado (Figura 3). En ocasiones se ha malinterpretado a la medicina basada en la evidencia como una práctica excesivamente 'mecánica' o teórica, cuando en realidad se concede una gran importancia tanto a la situación concreta del enfermo, con sus preferencias e irreductible percepción de lo que le pasa, como al bagaje profesional del clínico. Esta es la visión de importantes promotores de la medicina basada en la evidencia, como el Dr. David Sackett, de la Universidad de McMaster, Canadá.
- ✓ Valorar los resultados de aplicar los puntos anteriores, aprendiendo de los procesos y mejorando de esta forma la evidencia previa, de cara a preguntas clínicas similares que puedan ser planteadas en el futuro por otros profesionales.

Figura 3. Componentes que integran el concepto de Medicina Basada en la Evidencia.



La práctica de la medicina basada en la evidencia presenta puntos fuertes y también algunas debilidades a tener en cuenta (Garjón 2016):

- Por un lado se trata de un esfuerzo coordinado dentro de la comunidad científica que incluye la rápida difusión del conocimiento generado. Cuando los planteamientos de fondo acerca del cómo obtener información útil son compartidos, se crean sinergias que aceleran los resultados y pueden ser más rápidamente implementados por los responsables correspondientes.
- Un segundo aspecto positivo se centra en la limitación de la variabilidad clínica no justificada. Hasta ahora, la práctica clínica había estado fuertemente influida por los juicios subjetivos de los profesionales encargados de tomar decisiones. La medicina basada en la evidencia ofrece pautas comunes y referencias de apoyo para comparar y valorar la práctica individual. Se entiende así que hay aspectos de la atención clínica donde la homogeneización es imposible y no deseable, mientras que en otros muchos sí se pueden protocolizar aspectos que conllevan un incremento de la calidad ofrecida al paciente.
- Por último, la medicina basada en la evidencia también supone un paso adelante en el modo de llevar a cabo la práctica clínica, introduciendo elementos reflexivos y de crítica que buscan el progreso continuo de la disciplina. Como en otros ámbitos de la sociedad, el argumento de autoridad queda desacreditado y en la medicina también se impone paulatinamente la capacidad de razonar, persuadiendo con pruebas sobre aquellas terapias que pueden ser efectivas o perjudiciales.

En cuanto a las desventajas o puntos débiles de esta perspectiva, podemos destacar dos aspectos. Por un lado, su aplicación presupone el empleo de recursos propios, en términos de tiempo para formación y familiarización con los conceptos de la medicina basada en la evidencia, que no siempre son factibles.

En segundo lugar, una situación que se da con cierta frecuencia es la de constatar la ausencia de pruebas fiables sobre un determinado tema. En estos casos no es el procedimiento en sí quien falla, lo que en cierta medida supone una oportunidad de emprender nuevas investigaciones para ampliar el campo de conocimiento.

1.2.1 La revisión sistemática y el metanálisis

En la sociedad de la información que nos encontramos, el volumen de datos a asimilar por el profesional clínico o gestor es ingente y con una proyección de crecimiento exponencial. Se requieren, por tanto, soluciones prácticas que ayuden a condensar toda la evidencia generada, clasificándola y presentándola de forma accesible para la toma de decisiones.

Una de estas herramientas son las guías clínicas, un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática que tratan de colaborar con gestores, profesionales y pacientes en la toma de decisiones en contextos de incertidumbre, de forma que se seleccionen aquellas alternativas terapéuticas o diagnósticas de mayor valor en una patología o situación determinada. Las guías clínicas siguen una serie de pasos (objetivos, grupo elaborador, selección de las preguntas clínicas, búsqueda de la evidencia, formulación de recomendaciones, revisión externa, publicación e implementación), de los cuales el último aspecto, la traslación de su contenido a la práctica cotidiana, presenta una importancia capital para alcanzar un verdadero éxito (GPC 2007).

Es en este escenario donde adquiere un indudable valor la elaboración de revisiones sistemáticas, condensando de forma fiable el conocimiento disperso sobre un tema particular, lo que facilitará en gran medida a las guías clínicas su posterior misión.

En la búsqueda del origen de las revisiones sistemáticas una figura prominente es la del médico epidemiólogo británico Archie Cochrane, que en 1979 puso de manifiesto un claro desafío: *“Seguramente represente una gran crítica a nuestra profesión el no tener organizado un resumen crítico actualizado*

periódicamente por especialidad o subespecialidad de todos los estudios controlados aleatorizados relevantes” (Cochrane 2014).

Este es el reto al que a lo largo del siglo XX se lanza la medicina, cambiando el enfoque desde la habitual revisión narrativa a la naciente revisión sistemática que persigue fortalecer el prestigio científico del conocimiento biomédico.

La revisión narrativa posee un marcado acento subjetivo, al no contemplar un proceso formal de inclusión de estudios, lo que puede conllevar la selección privilegiada de aquellos estudios más afines a la visión de los autores. Tampoco son fácilmente reproducibles, dado que no siempre el método de búsqueda está explicitado. En el frecuente caso de encontrar discrepancias entre estudios, en ocasiones no prestan atención al tamaño de los mismos o su calidad metodológica, y por último, resultan poco eficientes a la hora de gestionar un número importante de estudios (Delgado 2008).

La revisión sistemática supone la revisión de una pregunta clínica concreta, utilizando métodos explícitos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, recogiendo y analizando los datos de los estudios incluidos.

Las revisiones sistemáticas, entre otros aspectos, aportan varias ventajas con respecto a la situación precedente:

- Son una forma eficiente de acceso al conocimiento de una materia.
- Ayudan a explorar las diferencias entre estudios.
- Suponen una base confiable para la toma de decisiones, en base a los procedimientos internos que persiguen una mayor objetividad.

Por otro lado, su elaboración debe seguir un estricto protocolo de pasos para que el resultado final sea de alta calidad. En el caso concreto de la Colaboración Cochrane, los pasos a realizar pueden ser sintetizados en diez puntos (Cochrane 2014):

- 1) Formular la pregunta (en este momento se registra el título de la revisión)
- 2) Planificar los criterios de elegibilidad
- 3) Planificar la metodología (una vez concretada se publica el protocolo)
- 4) Búsqueda de los estudios
- 5) Aplicación de los criterios de elegibilidad
- 6) Obtención de datos
- 7) Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios
- 8) Análisis y presentación de los resultados
- 9) Interpretación de resultados y obtención de conclusiones (en este momento se publica la revisión finalizada)
- 10) Mejora y actualización periódica de la revisión.

Con respecto a la pregunta clínica, ésta tratará siempre de ser lo más concreta posible e integrar en sí misma la información básica que todo lector necesita para saber qué puede esperar de la posterior revisión. Se sugiere adoptar en su elaboración el formato estructurado PICO, una metodología aceptada internacionalmente que consiste en explicitar la población diana (P), la intervención investigada (I) y su comparador (C), así como los resultados principales de interés (O de '*Outcome*'). Cuando la pregunta de investigación lo requiere, también puede ser conveniente informar sobre el diseño del estudio y el tiempo de seguimiento.

Los protocolos son un elemento clave de la revisión sistemática. Toda revisión sistemática implica juicios de valor que van desde la definición de la pregunta, los criterios de inclusión, las variables estimadas... Por ello es de la máxima importancia no basar la investigación en resultados ya conocidos. El protocolo

de una revisión sistemática será decidido y redactado antes de efectuarse la investigación. De este modo:

- ✓ Se reduce el impacto de los sesgos
- ✓ Se permite la revisión por pares
- ✓ Se reduce la duplicación
- ✓ Se planifican mejor las tareas y asignación de recursos.

En cuanto a las búsquedas bibliográficas realizadas en el contexto de una revisión sistemática, éstas requieren un esfuerzo exhaustivo pues una búsqueda limitada tiene el peligro de identificar únicamente un grupo de estudios no representativos de la totalidad de la evidencia. En este sentido, se prioriza la sensibilidad a la especificidad, quedando para posteriores fases la labor de cribar adecuadamente la información.

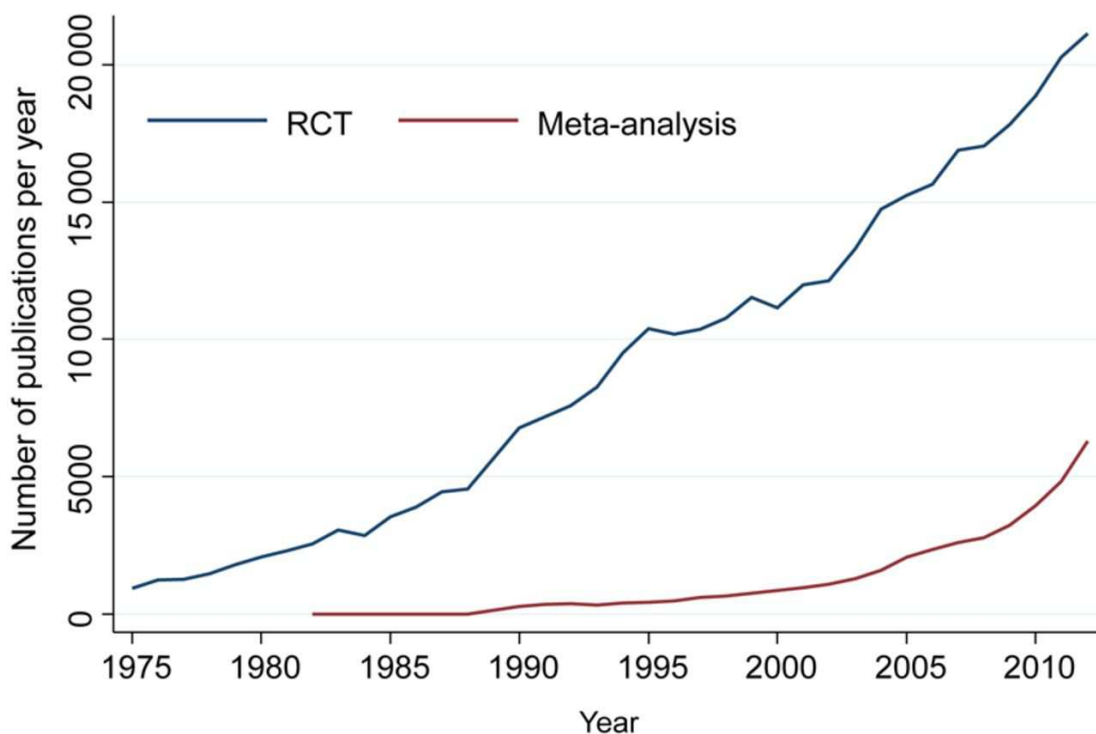
Un aspecto de gran trascendencia en una revisión sistemática es la evaluación de sesgos. La inclusión de estudios con alto riesgo de sesgo transmite el problema a la propia revisión, de forma que se hace necesario explorarlos y, en la medida de lo posible, evitarlos.

Afortunadamente se cuenta con dos exhaustivas baterías de criterios de calidad que se aplican a las revisiones sistemáticas y hacen posible su evaluación y continua mejora. Nos referimos a los criterios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' statement*) (PRISMA 2009) y los más específicamente dirigidos a revisiones Cochrane, denominados criterios MECIR (*Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews*) (MECIR 2013).

En ocasiones se confunde el concepto de la revisión sistemática con el de metanálisis. El metanálisis es la síntesis estadística de la revisión, en el caso de que sea posible realizar este resumen cuantitativo. Por ello, siempre es posible realizar una revisión sistemática sobre un tema, pero no siempre es adecuado culminar con un metanálisis los trabajos de la revisión.

Así como la publicación de ensayos clínicos experimentó un crecimiento muy importante a partir de los años 80, la publicación de metanálisis, muchas veces asociada a revisiones sistemáticas, ha experimentado un incremento enorme en los últimos 15 años (Figura 4).

Figura 4. Número anual de publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados y de metanálisis indexados en PubMed. RCT = Ensayos Clínicos Aleatorizados. En: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu424>



Las principales utilidades del metanálisis residen en su potencial para:

- ❖ Cuantificar los efectos de las intervenciones y su incertidumbre
- ❖ Incrementar la potencia estadística y la precisión
- ❖ Explorar diferencias entre estudios
- ❖ Resolver controversias entre estudios contradictorios
- ❖ Generar nuevas hipótesis

Los metanálisis sintetizan cuantitativamente los resultados de las variables de interés (Cochrane 2014). Estas variables podrán ser dicotómicas (riesgo relativo, odds ratio) o continuas (diferencia de medias, estandarizada o no). La ponderación de resultados se ajusta a dos tipos de modelos principales:

- Modelos fijos: Se asume que todos los estudios tratan de estimar un efecto real común a todos ellos. Si no hubiera error aleatorio, todos los resultados serían idénticos.
- Modelos aleatorios: Se asume que el efecto del tratamiento varía entre estudios y se estima el promedio de la distribución de los efectos. Da más peso a los estudios pequeños y pondera no sólo la variabilidad interna de cada estudio sino la que se da entre ellos (τ^2).

Otro aspecto de gran relevancia a la hora de llevar a cabo un metanálisis y relacionado con la elección del modelo de análisis es la detección y estudio de la heterogeneidad causada por la diversidad clínica y metodológica.

La heterogeneidad se suele describir con el estadístico I^2 , describiendo el porcentaje de variabilidad en las estimaciones del efecto que no es debido al azar. Su rango va de 0-100% y el establecimiento de umbrales no se ha realizado de forma rígida, al depender el I^2 de factores tales como la magnitud y dirección de los efectos o la amplitud de su intervalo de confianza. Según el Manual Cochrane (Higgins 2011), de forma orientativa se pueden diferenciar cuatro rangos con valores solapados:

- a) 0% al 40% (podría no ser importante)
- b) 30% al 60% (puede representar heterogeneidad moderada)
- c) 50% al 90% (puede representar heterogeneidad significativa)
- d) 75% al 100% (heterogeneidad considerable)

En cualquier caso, la heterogeneidad siempre debe ser tomada en cuenta al interpretar los resultados, siendo incluso necesario abandonar la idea de realizar el metanálisis cuando su valor sea especialmente alto. En cualquier caso es de obligado cumplimiento el explorar las causas de la heterogeneidad a través de análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad o técnicas de meta-

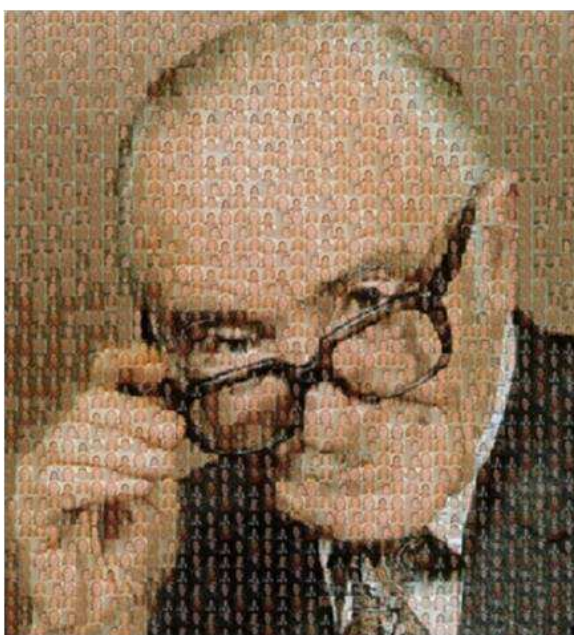
regresión. Se puede encontrar información adicional relativa al presente estudio en el apartado 3.6.7.

1.3. Colaboración COCHRANE

La presente revisión sistemática se enmarca dentro del proyecto internacional conocido como Colaboración Cochrane. En él confluyen un gran número de agentes (pacientes, clínicos, investigadores, personas con un interés específico en temas sanitarios) que, desde la independencia y el rigor, se esfuerzan en proporcionar información sanitaria fiable para su uso por parte de profesionales sanitarios, responsables de políticas sanitarias y la población en general. La Colaboración Cochrane está formada por unas 37000 personas presentes en más de 130 países (Cochrane 2016).

La organización debe su nombre al Dr. Archie Cochrane, previamente mencionado (Figura 5). Desde los años 70 fue uno de los pioneros defensores de las virtudes del ensayo clínico como camino para establecer evaluaciones sólidas y en los años 80 se fue adoptando su perspectiva por otros colegas.

*Figura 5. Archibald Leman Cochrane, (1909-1988)
(imagen compuesta a partir de cientos de fotos de colaboradores Cochrane)*



Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos fueron apareciendo en esta década y cuando muchos se convencieron de que merecía la pena seguir profundizando en esta vía de trabajo, culminó una etapa en la apertura del primer Centro Cochrane en Oxford, Reino Unido, en 1992, a lo que siguió la Fundación de la Colaboración Cochrane un año más tarde.

La Colaboración Cochrane persigue hoy similares metas a las que perseguía en el momento de su fundación pero posiblemente tenga hoy más sentido si cabe, dada la progresiva complejidad de las terapias a evaluar y la enorme cantidad de información que es preciso asimilar.

La labor de Cochrane se fundamenta en el decálogo que se muestra a continuación y que se puede encontrar en su página web oficial (Cochrane 2016):

1	Colaboración que promueve la cooperación internacional, el trabajo en equipo y la comunicación y toma de decisiones abiertas y transparentes.
2	Énfasis en el entusiasmo personal, implicando, apoyando y formando a personas con diferentes habilidades y experiencias.
3	Evitar duplicaciones a través de una buena gestión, coordinación y comunicaciones internas efectivas que maximicen la economía de esfuerzos.
4	Reducir al máximo los sesgos, mediante varios enfoques como el rigor científico, asegurar una amplia participación, evitar conflictos de intereses.
5	Actualización periódica del material producido, al comprometerse a asegurar que las Revisiones Sistemáticas Cochrane se mantienen a través de la identificación y la incorporación de nuevos datos objetivos.

6	Relevancia de las publicaciones, promoviendo la evaluación de preguntas en materia de salud mediante el uso de resultados que sean importantes para las personas que toman decisiones sanitarias o relacionadas con la salud.
7	Facilitación del acceso a la información de calidad en salud, mediante una amplia difusión de las publicaciones, aprovechando alianzas estratégicas y promoviendo modelos de acceso adecuados y soluciones que satisfagan con las necesidades de los usuarios de todo el mundo.
8	Garantizar la calidad, aplicando avances en metodología, desarrollando sistemas para mejorar la calidad y manteniendo a la institución abierta y receptiva a las críticas.
9	Continuidad, al asegurar el mantenimiento y la renovación de las responsabilidades relacionadas con las revisiones, los procesos editoriales y las funciones clave.
10	Amplia participación, mediante la reducción de barreras a la contribución y fomentando la diversidad.

La organización de la institución actualmente es compleja y se revisa periódicamente. Hay cuatro grandes planos organizativos:

- Los grupos de revisión Cochrane suponen la organización básica de la institución. Preparan y actualizan las revisiones sistemáticas. Actualmente hay más de 50 grupos asentados en instituciones variadas por todo el mundo y cada uno centrado en un tema concreto de investigación en salud.

- Los centros Cochrane actúan como coordinadores regionales de actividades Cochrane, definidos por áreas geográficas o lingüísticas.
- Las redes o ámbitos Cochrane se centran en dimensiones de la salud distintas a patologías concretas (contextos, tipos de usuario, etc).
- Los grupos Cochrane de metodología asesoran y cuidan de que el aspecto formal de las revisiones sea de alta calidad.

Por otro lado, en ningún caso se acepta financiación por parte de organismos que supongan un conflicto de interés, factor que, junto con la alta calidad global de sus productos, redundan en el respeto y alto prestigio internacional con que se considera a la institución.

1.3.1 Grupo Cochrane de Hipertensión

El grupo Cochrane de Hipertensión es uno de los grupos de revisión Cochrane, se encuentra adscrito a la Universidad de British Columbia, Vancouver, Canadá, y tiene la hipertensión como tema principal de investigación (CHG 2016).

En la actualidad, la biblioteca Cochrane ofrece 60 revisiones sistemáticas sobre hipertensión, 38 protocolos publicados con trabajo de revisión en marcha y 39 títulos registrados por autores interesados en llevar a cabo revisiones con la hipertensión como eje central.

Las últimas revisiones publicadas por el grupo han sido:

- Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension
- Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals
- Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension

- Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension
- Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension

Los temas principales abordados por el grupo han sido, entre otros, los señalados a continuación:

- Grado de reducción de tensión arterial mostrado por los distintos fármacos antihipertensivos, así como por las medidas higiénico-dietéticas más habituales
- Comparación entre las familias de antihipertensivos como fármacos de primera elección
- Efecto en la tensión arterial de determinados medicamentos para patologías no estrictamente cardiovasculares
- Fármacos antihipertensivos de elección en poblaciones especiales
- Objetivos de tensión arterial en distintas situaciones clínicas

1.4. Descripción de la intervención e hipótesis de trabajo

Los objetivos de tensión arterial se utilizan en la práctica clínica por los profesionales sanitarios para tomar decisiones relacionadas con la intensidad de la terapia antihipertensiva en cada paciente.

El concepto de hipertensión arterial ha evolucionado a lo largo del tiempo, indicando el punto de corte a partir del cual el tratamiento de la tensión arterial conlleva un balance beneficio-riesgo positivo.

En 1993, el JNC-5 aún informaba sobre el porcentaje de pacientes bien controlados aludiendo a cifras tensionales <160/95 mmHg. De forma coherente con este dato, en los años precedentes se habían llevado a cabo varios ensayos clínicos, en los que se ponía de manifiesto un beneficio del uso de antihipertensivos frente a placebo cuando la tensión arterial se reducía por debajo de valores próximos a 160/100 mmHg.

Sin embargo, este umbral fue tomando un valor progresivamente más bajo a pesar de la escasez de evidencia empírica a su favor. Así, el objetivo 'Estándar' de tensión arterial sistólica se redujo desde un valor de ≤ 160 mmHg a un valor de ≤ 140 mmHg y el objetivo de la tensión arterial diastólica pasó de ≤ 100 mmHg a ≤ 90 mmHg en la población con edad menor de 80 años (ESH-ESC 2007, NICE 2011). Con respecto a los pacientes con una historia previa de enfermedad cardiovascular, se han propuesto objetivos de tensión arterial incluso más bajos a los ya mencionados (ESH-ESC 2007, JNC-7 2003, AHA 2007).

Por último, es preciso destacar que las principales guías internacionales sobre hipertensión han llevado a cabo recientemente una reevaluación de algunas de sus recomendaciones, en base a la revisión de las pruebas disponibles. Como resultado de este proceso de actualización, se han visto modificadas especialmente las recomendaciones de pacientes ancianos, diabéticos y pacientes con enfermedad cardiovascular previamente establecida (Joint ESC 2016, ESH-ESC 2013, JNC-8 2014).

1.5. Justificación de la revisión

De acuerdo con determinados resultados de la evidencia científica, algunos autores e instituciones sugieren que el umbral idóneo de tratamiento antihipertensivo en individuos de alto riesgo debería ser más bajo que en la

población con menor riesgo. Se ha sugerido también que, buscando maximizar el ratio coste-eficacia en el manejo de la hipertensión, la intensidad del tratamiento farmacológico debería graduarse como una función del riesgo cardiovascular total. Sin embargo, hay una tendencia en las más recientes publicaciones de consensos científicos que propone la homogeneización de los objetivos de tensión arterial. Por ejemplo, las guías europeas de hipertensión recomiendan <140/90 mmHg en la mayor parte de situaciones clínicas (ESH-ESC 2007).

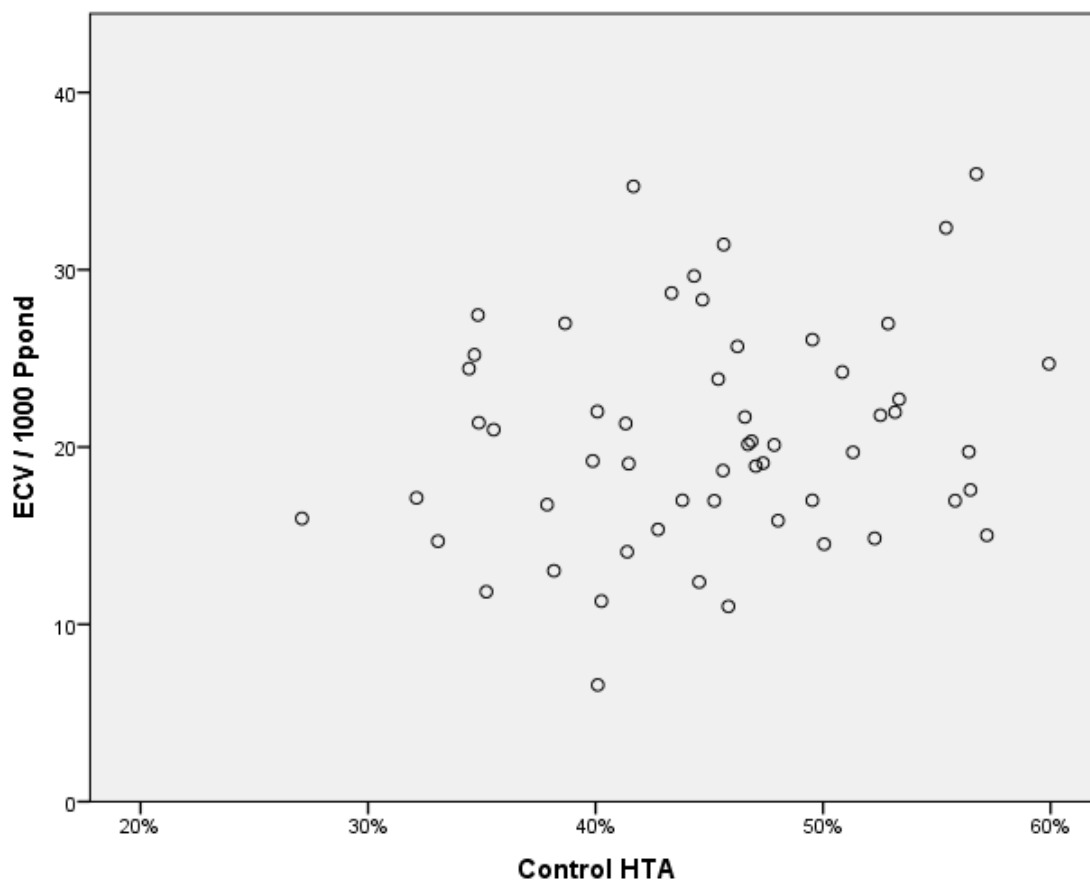
Los pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular son considerados como una población en alto riesgo de sufrir un nuevo evento. El efecto de reducir los valores de tensión arterial en estos pacientes podría, por tanto, conseguir una reducción absoluta de la morbilidad y mortalidad, aunque también podría estar asociado a un incremento absoluto de los eventos adversos.

La reducción de la tensión arterial por debajo de los objetivos 'Estándar' con medicamentos se ha recomendado en algunas guías clínicas como una estrategia a utilizar en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular.

No obstante, valores más bajos no implican obligatoriamente mejores resultados. Por ejemplo, en Navarra se ha constatado la dificultad para establecer una relación entre los centros de salud con mayor o menor control de la hipertensión arterial, entendido como la proporción de pacientes hipertensos con tensión arterial < 140/90 mmHg, y la tasa de enfermedad cerebrovascular estimada en dichos centros (Figura 6).

En cualquier caso es preciso tener en cuenta que, teóricamente, podrían existir otros factores de variabilidad entre centros afectando a la tasa de ictus. Se trata de un estudio ecológico, donde la unidad de medida es la población total en lugar del individuo y por ello los datos deben ser interpretados con especial cautela.

Figura 6. Relación entre el grado de control de la tensión arterial en centros de salud de Navarra y la tasa de eventos cerebrovasculares x 1000 personas ponderadas. El grado de control se estimó en base al porcentaje de hipertensos < 75 años con tensión arterial < 140/90 mmHg. Datos año 2013. ECV = Enfermedad cerebrovascular; Ppond = Población ponderada; HTA = Hipertensión arterial.



Así mismo, otro aspecto que cuestiona la idoneidad de perseguir unas cifras de tensión arterial cada vez más bajas puede encontrarse en el vivo debate mantenido en la actualidad sobre la potencial existencia de la denominada 'curva J'.

1.5.1 ¿Menor es mejor? Controversia alrededor de la 'Curva J'

Desde hace años se mantiene activo el diálogo en la comunidad científica acerca del potencial efecto perjudicial que podría implicar una excesiva reducción de la tensión arterial. Son muchos los artículos dedicados a reflexionar sobre este importante tema (Messerli 2006, Bangalore 2010), cuyos

argumentos principales podrían ser ejemplificados a partir de los dos textos publicados en 2014 por la revista *Hipertensión* (Mancia 2014 y Verdecchia 2014), donde se propuso un debate público entre escépticos y defensores de dicho efecto.

Las razones esgrimidas a favor de considerar la 'curva J' como un hecho clínico real se basarían, según Mancia 2014, en datos fisiológicos, estudios observacionales a gran escala y en el propio sentido común.

Por un lado se asume que el organismo debe de tener un límite por debajo del cual la perfusión de los órganos se compromete de forma irreversible, impidiendo su funcionamiento. Por lo tanto, el debate no estaría en si existe la 'curva J', sino en si ésta se manifiesta a los niveles de tensión arterial que se alcanzan con los fármacos antihipertensivos.

El autor considera también que el punto a partir del cual se produce el daño dependería de la situación clínica del paciente, de modo que en aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión o enfermedad cardiovascular establecida, el riesgo de reducir la tensión por debajo del umbral donde se preserva la perfusión podría ser mayor.

Como apoyo a estas afirmaciones se citan estudios observacionales, muchos de los cuales proceden de análisis post-hoc de ensayos clínicos basados en la comparación de la incidencia de eventos por distintas estrategias de intervención. Entre ellos se encontrarían los estudios INVEST, ONTARGET o PRoFESS. Las limitaciones de estas fuentes de evidencia provendrían del escaso número de pacientes y eventos en los tramos de tensión arterial más bajos y en la propia aproximación observacional, es decir, la ausencia de datos obtenidos a partir de comparaciones entre grupos aleatorizados.

Por último, se ha publicado una importante revisión de estudios epidemiológicos donde se afirma la linealidad de la relación entre descensos de tensión arterial y eventos cardiovasculares hasta cifras tensionales alrededor de 110/70 mmHg (Lewington 2002). Sin embargo, los críticos estiman que sí se puede identificar una desviación de la linealidad en los tramos más bajos de tensión arterial y que algunos estudios epidemiológicos individuales han

detectado efecto en 'curva J' en poblaciones especiales como, por ejemplo, en ancianos. Además, parece que esta linealidad se referiría a la población sin historia de enfermedad coronaria, observándose con más claridad la 'curva J' en aquellos con presencia previa de enfermedad coronaria.

En conclusión, Mancía 2014 considera el fenómeno de la 'curva J' como una prioridad en la agenda investigadora de la medicina cardiovascular. Reclama que las guías clínicas relajen la recomendación de objetivos de tensión y llama a los clínicos a aplicar el principio de precaución con sus pacientes.

Los argumentos en contra de la 'curva J' apuntan estas limitaciones y enfatizan la posibilidad de que no sea la excesiva reducción de tensión la que provoca mayor número de eventos cardiovasculares, sino precisamente el efecto contrario, conocido como causalidad reversa, donde un mayor riesgo cardiovascular basal sea el que conduzca a mayores descensos tensionales y nuevos eventos cardiovasculares.

Por otra parte, se ha descrito en estudios que el fenómeno de la 'curva J' se puede apreciar también en grupos placebo o no tratados y puede involucrar no sólo la aparición de más eventos cardiovasculares sino en aquellos de naturaleza no cardiovascular. De hecho, Mancía 2004 reconoce que la hipótesis de causalidad reversa podría ser la explicación a la 'curva J' descrita en pacientes con insuficiencia cardiaca. Otros estudios, como el UKPDS, ACCORD o HOT, donde no se ha evidenciado 'curva J', probablemente carecerían de suficientes diferencias tensionales entre grupos como para percibirla y, además, los valores medios de tensión alcanzada no son especialmente bajos.

En cualquier caso, los escépticos del fenómeno de la 'curva J' dudan de que la verdadera causa del daño resida en la reducción de la tensión en sí, en vez de en la situación clínica de partida del paciente.

En este sentido, la posición de Verdecchia 2014 es una negación general del efecto, excepto quizá en el caso de pacientes con enfermedad coronaria basal. Este punto concreto de cierto consenso entre detractores y defensores es muy relevante para nuestra revisión, donde todos los pacientes incluidos tienen

enfermedad cardiovascular previa y, por lo tanto, parece que podrían ser más susceptibles a experimentar el efecto de 'curva J', en especial los pacientes coronarios.

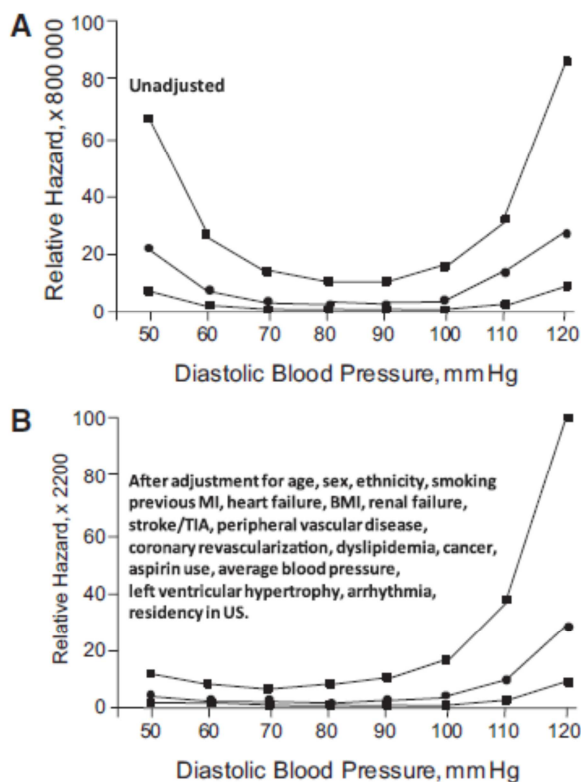
A este respecto, otro aspecto apuntado en contra del efecto sería el dato de que, en pacientes con ictus, la 'curva J' se ha detectado en los primeros 3-6 meses, pero no después.

Un reciente estudio de cohortes (Vidal-Petiot 2016) ha explorado la asociación entre la tensión arterial alcanzada y los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, concluyendo que en los pacientes donde se alcanzaban tensiones inferiores a 120/70 mmHg se detectaba una asociación con eventos adversos cardiovasculares, incluyendo la mortalidad. Estos datos apoyarían la hipótesis de la 'curva J' en esta población.

En todo caso, un problema importante para establecer con mayor certidumbre lo que ocurre realmente es la procedencia de la información a partir de datos observacionales. Se aprecia que, a medida que se ajustan las variables del modelo en mayor profundidad, el efecto de 'curva J' parece mostrar menor relevancia.

También se cuenta con información procedente de metanálisis donde se afirma que la reducción de tensión arterial beneficia a los pacientes al disminuir la incidencia de ictus sin implicar un mayor riesgo de infartos de miocardio.

Figura 7. Relación no ajustada (A) y ajustada (B) entre la tensión arterial diastólica alcanzada y el riesgo de variable primaria en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria incluidos en el International Verapamil-Trandolapril Study. MI = Infarto de miocardio; TIA = Accidente isquémico transitorio; En: Verdecchia P, et al. Hypertension 2014;63:37-40.



Por lo tanto, y como conclusión, la incertidumbre sobre muchos aspectos de este tema tan controvertido permanece vigente, conduciendo a diferentes opiniones entre los autores que han abordado la problemática en su conjunto.

Parece haber un cierto consenso en que se requiere nueva investigación sobre este aspecto y en que la reducción excesiva de tensión arterial en aquellos pacientes con enfermedad coronaria podría entrañar más daño que beneficios. En todo caso, el efecto de 'curva J' sigue siendo una hipótesis razonable pero aún no probada.

1.6. Recomendaciones actuales procedentes de guías clínicas y otras fuentes de interés

Actualmente no está claramente definido el umbral por encima del cual los beneficios del tratamiento farmacológico superan a los daños en el caso de pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida.

Algunas guías clínicas han recomendado una reducción de los objetivos de tensión arterial, mientras que otras se han mostrado en contra de esta medida. A continuación realizaremos un repaso de los posicionamientos mantenidos en los últimos años por parte de guías clínicas y otras instituciones, en relación con la tensión arterial deseable para la población hipertensa susceptible de prevención secundaria cardiovascular.

El Joint National Committee – 7 Report (**JNC-7**), publicado en 2003, recomendaba objetivos de tensión arterial <140/90 mmHg para todos los pacientes con hipertensión no complicada. En el caso de pacientes con hipertensión y diabetes o enfermedad renal, el objetivo de tensión arterial recomendado era 130/80 mmHg.

Más adelante, en 2014, se publicó una actualización del posicionamiento que realizaba cambios sustanciales en la política de objetivos. De esta forma, según lo establecido por el **JNC-8**, en la población general con al menos 60 años se sugiere perseguir el objetivo de <150 mmHg para la tensión arterial sistólica y <90 mmHg para la tensión arterial diastólica.

En la población general <60 años, la guía clínica mantiene la recomendación de tratar con fármacos según los objetivos de <140 mmHg para la tensión arterial sistólica y <90 mmHg para la tensión arterial diastólica.

En pacientes diabéticos o con enfermedad renal, los nuevos objetivos son similares a aquellos para la población general. En cuanto a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida no se concreta ninguna recomendación específica, pese a reconocerse como una pregunta clínica relevante que merece ser evaluada y respondida.

En 2007, la guía clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (**ESH-ESC 2007**) recomendaba que la tensión arterial sistólica y diastólica debería reducirse a <140/90 mmHg, e incluso a valores inferiores, en el caso de ser tolerados, en todos los pacientes hipertensos. Por otra parte, el objetivo de tensión arterial era <130/80 mmHg en diabéticos y otros pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con enfermedades asociadas (ictus, infarto de miocardio, disfunción renal, proteinuria).

Inspirado por este documento, la actualización de las guías clínicas europeas sobre el manejo de la hipertensión (**ESH 2009**) subraya el hecho de que reducir la tensión arterial a niveles de <130/80 mmHg no supone una recomendación fundada en evidencia clínica sólida.

Finalmente, la última actualización publicada (**ESH-ESC 2013**) propone un objetivo de tensión arterial sistólica <140 mmHg para los pacientes con riesgo cardiovascular bajo o moderado, diabetes, ictus previo, enfermedad coronaria fatal o enfermedad renal. En los pacientes hipertensos ancianos, se consideró que las pruebas eran suficientes como para recomendar reducir la tensión arterial sistólica a 140-150 mmHg independientemente de la edad, siempre que el paciente mantuviera una buena condición física y mental. En cuanto a la tensión arterial diastólica, se recomendaba <90 mmHg en todos los casos excepto en pacientes con diabetes, para quienes se sugería un valor <85 mmHg.

La Guía Clínica Europea 2016 sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (**Joint ESC 2016**) estima que hay suficiente evidencia para recomendar un objetivo de tensión arterial < 140/90 mmHg en todos los pacientes hipertensos (excepto en los pacientes ancianos donde el beneficio no ha sido confirmado a partir de ensayos clínicos).

De acuerdo con esta publicación, la recomendación de perseguir una tensión arterial más baja (<130 mmHg) en pacientes con diabetes y en aquellos con muy alto riesgo cardiovascular (eventos cardiovasculares previos) no está convenientemente contrastada a través de pruebas proporcionadas por ensayos clínicos. Por ello, sería prudente recomendar para todos los pacientes hipertensos el disminuir la tensión arterial a valores dentro del rango 130-

139/80-85 mmHg y, posiblemente, lo más cerca posible de los extremos más bajos de este rango.

El Programa de Educación en Hipertensión de Canadá de 2015 (*The 2015 Canadian Hypertension Education Program*), en sus recomendaciones para la medida de la tensión arterial, diagnóstico, evaluación del riesgo, prevención y tratamiento de la hipertensión (**CHEP 2015**), proponía objetivos de tensión arterial <140/90 mmHg en la mayor parte de situaciones clínicas, incluyendo aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

No obstante, en la reciente actualización de 2016 (**CHEP 2016**) se ha adoptado una visión más proclive a la intervención intensiva en determinados pacientes con alto riesgo cardiovascular, incluidos aquellos con enfermedad cardiovascular clínica o subclínica. En concreto, se recomienda plantear la reducción hasta cifras <120 mmHg, fundamentalmente en base a los resultados del estudio SPRINT (SPRINT 2015).

Una revisión sistemática Cochrane encontró que tratar la hipertensión arterial proponiendo objetivos inferiores a los objetivos estándar de tensión arterial ($\leq 140-160 / 90-100$ mmHg) no ha probado reducir la mortalidad o la morbilidad en la población general (**Arguedas 2009**).

Otra revisión sistemática Cochrane que analizó la misma pregunta clínica en pacientes diabéticos encontró una reducción en la incidencia de ictus con el objetivo más intensivo, pero al mismo tiempo también se observó un incremento significativo del número de eventos adversos graves (**Arguedas 2013**).

Sobre esta cuestión también se han pronunciado dos recientes revisiones sistemáticas (Ettehad 2016, Xie 2016).

La primera de ellas (**Ettehad 2016**) combinó los datos de todos los grandes ensayos clínicos sobre reducción de tensión arterial publicados, cuantificando los efectos de 10 mmHg de reducción tensional en la mortalidad y variables cardiovasculares en función de distintas características basales, entre ellas la presencia de enfermedad cardiovascular establecida.

Se encontró una disminución de la mortalidad y los eventos cardiovasculares importantes al reducir la tensión arterial, tanto en el análisis principal como al estratificar por la variable 'enfermedad cardiovascular basal'. En el aspecto de seguridad la revisión encontró datos muy dispares e inconsistentes.

La segunda revisión sistemática (**Xie 2016**) se centró en estudiar la eficacia y seguridad de las estrategias intensivas de reducción de tensión arterial, incluyendo ensayos con más de 6 meses de seguimiento y que aleatorizaran pacientes a tratamientos para la tensión arterial intensivos frente a menos intensivos, con distintos objetivos de tensión o diferentes cambios de tensión desde el estado basal.

Se concluyó que aquellos pacientes en el grupo más intensivo mostraban un menor riesgo de eventos cardiovasculares importantes y de ictus. La información sobre eventos adversos graves fue incompleta y se evidenció un mayor riesgo de hipotensión grave en aquellos pacientes tratados con mayor intensidad.

Por último, y centrándonos específicamente en el objetivo principal de la presente revisión, como es la prevención secundaria cardiovascular, se pueden encontrar varias guías clínicas a mencionar.

La guía clínica 2007 para el tratamiento de la hipertensión en la prevención y el manejo de la enfermedad isquémica cardiaca, de la Asociación Americana de Cardiología (**AHA 2007**) recomendaba unos objetivos de tensión arterial <130/80 mmHg para pacientes con enfermedad arterial coronaria demostrada o riesgo equivalente (enfermedad arterial carotídea, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y en personas de alto riesgo cardiovascular).

Más adelante, al proponerse indicadores de calidad de prescripción basados en estas recomendaciones, se admitieron limitaciones debido a la ausencia de ensayos clínicos que compararan directamente los resultados clínicos obtenidos por una muestra suficiente de cardiopatas aleatorizados a diferentes objetivos de tensión arterial (**Drozda 2011**).

En 2015 se publicó la última versión actualizada de la anterior guía clínica (**Rosendorff 2015**). Como conclusión final se subraya que el objetivo de <140/90 mmHg podría ser una meta razonable para la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión y enfermedad arterial coronaria.

Por otro lado, con menor apoyo de pruebas clínicas, un objetivo de tensión arterial más intensivo (<130/80 mmHg) podría ser apropiado en algunos pacientes con enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio previo, ictus u otros equivalentes de riesgo (enfermedad arterial carotídea, enfermedad arterial periférica o aneurisma aórtico abdominal).

Con respecto a la prevención secundaria del ictus, existen muy pocos datos que evalúen específicamente el objetivo de tensión arterial óptimo. Las guías clínicas americanas indican que los objetivos de tensión arterial y las metas de reducción de tensión arterial desde el nivel basal previo al tratamiento presentan un carácter incierto y deberían ser individualizadas (**Kernan 2014**). Para aquellos pacientes con un ictus lacunar reciente se acepta como razonable una tensión arterial sistólica de <130 mmHg; para los pacientes con otros tipos de ictus se recomiendan cifras <140/90 mmHg.

Como se ha explicado anteriormente, también debe ser considerada la posibilidad de que reducir demasiado la tensión arterial pueda causar eventos cardiovasculares adversos (Filippone 2011). Algunas observaciones han sugerido que una excesiva disminución de la tensión arterial con medicamentos se asocia con un número incrementado de muertes por enfermedad coronaria (Farnett 1991), particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria (Messerli 2006, Bangalore 2010). Teniendo en cuenta que la controversia permanece abierta sobre el potencial efecto conocido como 'curva en J' (Mancia 2014, Verdecchia 2014), se deberá esperar a la realización de estudios adicionales para clarificar el dilema.

De todo lo anterior podemos establecer que, en la actualidad, el objetivo de tensión arterial idóneo para reducir la morbilidad y mortalidad en los pacientes hipertensos con una historia de enfermedad cardiovascular es aún desconocido.

Por ello, la realización de una revisión sistemática completa y rigurosa parece una adecuada vía para establecer con buen grado de certidumbre si un objetivo de tensión arterial intensivo debería o no recomendarse a este grupo de pacientes.

Objetivos y Metodología

OBJETIVOS

Determinar si los objetivos de tensión arterial 'Intensivos' ($\leq 135/85$ mmHg) se asocian con una disminución en la mortalidad y la morbilidad cuando se los compara con los objetivos 'Estándar' ($\leq 140-160/90-100$ mmHg) en el tratamiento de los pacientes con hipertensión y una historia previa de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, ictus, enfermedad oclusiva vascular periférica). La adopción de un rango de cifras en el objetivo 'Estándar' responde, como hemos visto anteriormente, a la evolución temporal que ha sufrido el concepto de hipertensión arterial, reflejado en la progresiva reducción del umbral considerado como merecedor de tratamiento.

METODOLOGÍA

3.1 Tipos de estudios

Se incluyeron únicamente ensayos clínicos controlados y aleatorizados con más de 50 participantes por grupo y al menos 6 meses de seguimiento.

También se incluyeron aquellos estudios donde:

- a) Al menos el 70% de los participantes cumplían la definición arriba mencionada.
- b) Se tuvo acceso a todos los datos individuales de paciente o bien se proporcionó de forma separada la información de los pacientes que cumplían los criterios de la revisión sistemática, permitiendo la inclusión exclusivamente de esta población.

El cegamiento no fue posible dado que, al aleatorizarse los participantes a objetivos de tensión arterial diferentes, los investigadores debían conocer desde el inicio el objetivo de cada paciente particular, con objeto de proporcionar la medicación adecuada que permitiera alcanzar dicho objetivo más o menos estricto. La presencia de esta inevitable limitación confiere una gran importancia a la evaluación ciega de los resultados obtenidos en cada individuo.

Por otro lado, los ensayos clínicos incluidos debían presentar información para al menos una variable principal de las consignadas por la revisión.

Se excluyeron aquellos ensayos que utilizaran cualquier otro método de generación de la secuencia de asignación distinto a la aleatorización, tales como la asignación alterna, la semana de presentación del participante o los controles retrospectivos.

La búsqueda de estudios se llevó a cabo sin restricciones por razón de idioma.

3.2 Tipos de participantes

Los participantes debían tener al menos 18 años de edad, hipertensión documentada según la práctica habitual o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo, y tener una historia de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus, enfermedad oclusiva vascular periférica o angina).

No se limitó la inclusión de ensayos clínicos por ningún otro factor o riesgo basal.

3.3 Tipos de intervención

- Grupo intervención: Objetivo 'Intensivo' de tensión arterial sistólica / diastólica ($\leq 135/85$ mmHg).
- Grupo control: Objetivo 'Estándar' de tensión arterial sistólica / diastólica ($\leq 140-160/90-100$ mmHg).

La tensión arterial media también fue aceptada como una forma válida para medir las intervenciones, teniendo en cuenta los objetivos de tensión sistólica / diastólica arriba indicados y utilizando la siguiente ecuación para calcular la tensión arterial media:

$$TAM = [(2 \times TAD) + TAS] / 3$$

3.4 Tipos de variables

3.4.1 Variables primarias

- Mortalidad global
- Eventos adversos graves totales
- Eventos cardiovasculares totales, incluyendo infarto de miocardio, ictus, muerte súbita, hospitalización o muerte causada por insuficiencia cardiaca congestiva, y otros eventos vasculares significativos tales como ruptura de aneurisma (no se incluye angina, accidente isquémico transitorio, otros procedimientos quirúrgicos o de otro tipo, o hipertensión acelerada). En la práctica, la variable se midió como el número total de participantes con al menos un evento cardiovascular, incluyendo eventos cardiovasculares fatales y no fatales
- Mortalidad cardiovascular

Los eventos adversos graves se definieron como cualquier evento que conduzca a la muerte, conlleve riesgo vital, requiera hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización previa, provoque discapacidad permanente o significativa, o se pueda clasificar como anomalía congénita, según lo establecido por la *International Council on Harmonisation Guidelines* (ICH 1995).

Si un estudio utilizó una definición diferente para los eventos adversos graves, la inclusión de los datos se resolvió por consenso.

Todas las variables primarias se consideraron como variables importantes de cara a ser incluidas en la '*Tabla Resumen de Resultados*' (ver Apartado 4.5.1.10).

3.4.2 Variables secundarias

- Abandono de pacientes debido a efectos adversos (variable calificada como importante, según se explica en el apartado 3.6.12)
- Diferencia entre la tensión arterial sistólica basal con respecto a la registrada al cabo de un año del estudio
- Diferencia entre la tensión arterial diastólica basal con respecto a la registrada al cabo de un año del estudio
- Proporción de participantes que alcanzaron el objetivo propuesto en el ensayo clínico
- Número de fármacos antihipertensivos necesarios por participante al final del estudio

3.5 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se investigó la existencia de revisiones relacionadas con el objeto de este estudio en *The Cochrane Library*, Ovid MEDLINE y Ovid EMBASE.

En cuanto a los estudios primarios, se buscó en las siguientes bases de datos: *The Hypertension Group Specialised Register* (1946 – Febrero 2016), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) 2016 Número 2, Ovid MEDLINE (1946 – Febrero 2016), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) (1982 – Marzo 2016) y ClinicalTrials.gov (búsqueda actualizada a Febrero 2016).

3.5.1 Búsquedas electrónicas

Se buscaron estudios en bases de datos electrónicas utilizando la estrategia denominada '*Cochrane Highly Sensitive Search Strategy*' para identificar ensayos aleatorizados en MEDLINE. En su versión de 2008 se maximiza la sensibilidad y la precisión, incluyendo términos MeSH seleccionados y términos en texto libre relacionados con la hipertensión y la enfermedad cardiovascular.

La estrategia de búsqueda en MEDLINE fue adaptada para Embase, CENTRAL, *The Hypertension Group Specialised Register*, LILACS, y ClinicalTrials.gov, usando la apropiada terminología requerida cuando ello fuera aplicable (Anexo 1).

3.5.2 Búsqueda en otros recursos

También se revisaron en profundidad otras bases de datos, como la *International Clinical Trials Registry Platform* (WHO-ICTRP) y TripDataBase (www.tripdatabase.com), ambas actualizadas a Febrero de 2016 (Anexo 1).

Por otro lado, se intentó identificar nuevos estudios a través de las listas de referencias de los ensayos clínicos incluidos, así como mediante revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Se contactó con los autores de ensayos cuya información era incompleta para tratar de obtener dicha información.

3.5.3 Otros aspectos de los métodos de búsqueda

Cuando se identificó más de una publicación procedente de un solo ensayo original, dichos artículos se evaluaron de forma conjunta para maximizar la recogida de datos. En el caso de que se encontraran desacuerdos importantes entre ellos, se contactó con los autores para clarificar la situación.

Se revisó la bibliografía de los estudios incluidos y excluidos, de modo que se pudieran identificar nuevas referencias vinculadas a potenciales nuevos ensayos clínicos elegibles.

La búsqueda no tuvo restricciones por motivo del idioma. Cualquier estudio no escrito en inglés, francés o español y que se considerara potencialmente interesante, fue traducido antes de ser finalmente admitido o rechazado.

Se contactó con los investigadores de los ensayos por razones diversas, solicitándoles datos de subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, información no publicada o simplemente con objeto de aclarar detalles del estudio.

3.6 Recogida de datos y análisis

Los resultados de la búsqueda se revisaron por pares de forma independiente en un grupo de ocho revisores. El equipo de revisores estaba compuesto por:

- Seis farmacéuticos de atención primaria especialistas en Farmacia Hospitalaria, incluido el autor de esta tesis doctoral.
- Dos médicos de atención primaria, especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

Todos los revisores pertenecían al Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica del Servicio Nacional de Salud - Osasunbidea y/o al Comité de Redacción del Boletín de Información Terapéutica de Navarra (www.bit.navarra.es).

Un revisor (Luis Carlos Saiz) examinó todos los resultados y por tanto fue la pareja del resto de revisores.

Se utilizó el '*Early Review Organizing Software*' (EROS) en su versión 2.0 (www.eros-systematic-review.org) para realizar el cribado y clasificación de las referencias (Figura 8). Actualmente se encuentra ya activa la siguiente versión de este programa, denominado Covidence (<https://www.covidence.org/>).

Figura 8. Captura de pantalla del programa de software EROS. En: <http://www.eros-systematic-review.org/>

EROS Early Review Organizing Software ver.2.0

IECS INSTITUTE FOR CLINICAL EFFECTIVENESS AND HEALTH POLICY

Sugerencias

Proyecto Actual: Blood pressure targets for the tr Total de artículos:2424 Cerrar Sesión [Saiz Luis Carlos]

Timeline: Screening: 03 Dec 2012 | Full text assessment & Data extraction: 21 Jan 2013 | Analysis: 01 Apr 2013 | Report submission: 15 May 2013 | Paper submission: 30 Jun 2013

Actualizar Tabla

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

Estado	Art. Asignados	Consenso	Sólo clasificado por el co-revisor	Sólo clasificado por mi	Diseno	No clasificados	Pendiente	Incluidos	Excluidos
Tamizaje por Título/Resumen	2424	2424	0	0	0	0	0% 0 / 2424	137	2287
Evaluación por Texto completo	1	0	1	0	0	0	100% 1 / 1	0	0
Evaluación de Calidad	0	0	0	0	0	0	0% 0	---	---
Extracción de Datos	0	0	0	0	0	0	0% 0	---	---

Usuarios Conectados

Filtrar por: Ningún filtro | y/o por Revisor: Ningún filtro | Ordenar por: Ningún orden | Artículos por página: 10

Estado **Clasificación** **Criterios**

Tamizaje por Título y Resumen

#821127 - Role of hyperhomocysteinemia, gap junction proteins and NMDA NR1 receptor blockade on cardiac conduction and performance in a murine model

Introduction : Hyperhomocysteinemia (HHcy) has been identified as a nutritional, metabolic risk factor for cerebroand cardiovascular (1) disease in industrialized countries. We investigated the role of connexin (Cx) 40, 43 and 45, gap junction proteins critically for physiologic myocardial conduction, in HHcy. Hcy is an agonist at cardiac NMDA-NR1 receptors (2). We assessed whether NMDA-NR1 receptor blockade with MK-801, leading to blocked intracellular calcium flux, would influence Cx expression in mice with elevated Hcy levels. Blockade of intracellular calcium flux is widely used in treatment of hypertension in patients with cerebro- and cardiovascular disease, a patient group, which is also at risk for HHcy. Methods : Male C57BL6J mice, 12 weeks of age were fed for 12 weeks with Hcy rich diet. Animals were randomly assigned to one of four study groups (A: controls; B: Hcy diet; C: MK-801 injections, D: Hcy plus MK-801). All animals were monitored with telemetric ECG. Cardiac performance was assessed with 2D transthoracic echocardiography. Immunoblotting was used for quantification of Cx 40, 43,45 and cardiac NMDA-NR1. Hcy blood levels were measured with high pressure liquid chromatography (HPLC). Results : Animals treated with Hcy showed severe bradycardic episodes with prolonged atrioventricular conduction along with decreased left ventricular function. MK-801 and Hcy-treated animals showed no improvement in cardiac rhythm disturbances or improved ventricular performance in echocardiography. Animals treated with Hcy showed increased expression of NMDA-NR1 receptor expression compared with control animals. MK-801 treatment in combination with Hcy showed increased NMDA-NR1 receptor expression. Cx 43 and Cx 45 were significantly reduced in animals treated with Hcy as well as in animals treated with Hcy and MK-801. MK-801 treatment in presence of elevated Hcy levels did not lead to restored levels of Cx 43 or Cx 45 compared with controls. Discussion : NMDA-NR1 receptor blockade with MK-801 did not improve Cx expression in presence of elevated Hcy levels or reverse cardiac conduction related dysrhythmias or ventricular dysfunction. We assume that blockade of NMDA-NR1 post-Hcy exposure cannot improve Hcy induced damage as long as Hcyenriched diet is continued. We conclude further that treatment with targeted receptor blockade to prevent Hcy binding is not sufficient to correct established structural changes. We conclude that it is unlikely that established structural changes in HHcy are reversible. Elevated Hcy levels are contributing to cardiac disease even if treatment to control Hcy was applied. Anesthesiologists should include HHcy as a cardiac risk factor in their preoperative assessment.

Autor: Rosenberger, D. S.; Tyagi, S.
Dirección: (Rosenberger) Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of Louisville, Louisville, KY, United States (Tyagi) Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville, Louisville, KY, United States
Título Periódico:Anesthesia and Analgesia
Año: 2010
Páginas: 545
ID software de manejo de referencia: 762
URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed9&AN=71788271>

Palabras claves: heart conduction

Clasificación: Potencialmente elegible, Excluido, Información insuficiente

Criterios: No es un RCT, Menos de 50 pacientes por grupo, Seguimiento menor de 6 meses, No se comparan distintos objetivos de TA, No se compara el objetivo

3.6.1 Selección de estudios

En una fase inicial, dos revisores realizaron de forma independiente la selección de artículos, excluyendo registros cuando el título, las palabras clave o el resumen indicaran que se cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- No era un ensayo aleatorizado y controlado.
- Menos de 50 pacientes por grupo (estadísticamente se asume el supuesto de distribución normal en muestras donde $N \geq 30$, por lo que la estrategia adoptada en la revisión puede considerarse conservadora).
- Menos de 6 meses en el tiempo de seguimiento.
- Sin información de al menos una variable principal considerada en el protocolo de la revisión sistemática.
- Características de los participantes no ajustadas a los criterios del protocolo de la revisión sistemática.
- Objetivos de tensión arterial integrados en una intervención multifactorial o distintos a los requeridos en el protocolo de la revisión sistemática.

Se obtuvo el texto completo de todos los ensayos que superaron este primer cribado y, tras el análisis de la información completa, fueron excluidos siempre que los criterios de inclusión no se cumplieran (información adicional en Anexo 12). Por otro lado, cuando se estimó posible que un estudio incluyera un subgrupo de pacientes que podía cumplir los criterios de inclusión, dicho estudio se incluyó provisionalmente y se contactó con los autores para solicitarles esa información.

Al realizarse todo el trabajo de revisión por pares, se podían producir discrepancias entre los revisores. En este caso se resolvieron por discusión ente ambos o a través de un tercero si era necesario. Cuando el tema de discusión fue considerado de alto interés para todo el grupo de revisores, se debatió en sesión plenaria con la participación como asesor externo de un cardiólogo con dilatada experiencia clínica.

Como resumen de todo el trabajo de selección de estudios, se aporta el diagrama de flujo de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) correspondiente a los artículos incluidos y excluidos en la revisión sistemática (PRISMA 2009).

3.6.2 Extracción de datos

Dos revisores recogieron los datos de forma independiente de aquellos ensayos seleccionados, siguiendo un formulario de extracción de datos previamente diseñado a tal efecto, el cual incluía información básica, verificación de la elegibilidad del estudio, evaluación del riesgo de sesgo, características basales de los estudios incluidos, resultados de cada variable y análisis de subgrupos (más información en Anexo 10).

A continuación, los datos extraídos por cada revisor eran cotejados con los de su pareja. Las diferencias entre revisores se resolvieron por discusión y participación de un tercer revisor cuando fue necesario.

Con respecto a la síntesis y análisis de los datos, se utilizó el ‘*Cochrane Review Manager*’ software (RevMan, versión 5.3).

Los análisis cuantitativos de las variables se basaron en análisis por intención-de-tratar.

Se utilizó Microsoft Access[®] y Microsoft Excel[®] para analizar los datos individuales de paciente.

3.6.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo en cada estudio, utilizando los seis dominios del ‘*Risk of Bias Tool*’, de acuerdo con el método descrito en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011). Las diferencias de opinión sobre el riesgo de

sesgo se resolvieron por discusión entre todos los revisores (más información en Anexo 10).

Se intentó acceder a los protocolos de los ensayos para compararlos con los informes publicados.

Los revisores proporcionaron el riesgo global de sesgo para todos los estudios incluidos, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Bajo riesgo de sesgo (improbable sesgo que pueda alterar de forma significativa los resultados) si todos los dominios eran calificados como de riesgo bajo.
- Riesgo de sesgo incierto (sesgo que provoca ciertas dudas acerca de los resultados) cuando al menos un dominio era calificado como de riesgo incierto.
- Alto riesgo de sesgo (sesgo que reduce de forma importante la confianza en los resultados) si al menos un dominio era calificado como de riesgo alto.

Se planificaron análisis de sensibilidad preespecificados excluyendo aquellos ensayos con alto riesgo de sesgo o alto e incierto riesgo de sesgo.

3.6.4 Medidas del efecto del tratamiento

Las variables combinadas representan pacientes con al menos un evento en la variable. Se utilizó RevMan para todos los análisis. Los análisis cuantitativos de las variables se basaron en los resultados por intención-de-tratar. Se utilizó la razón de riesgos y el modelo de efectos fijos, cuando era apropiado, para combinar las variables dicotómicas de los distintos ensayos.

En este sentido, el modelo de efectos fijos asume que todos los estudios miden un mismo efecto del tratamiento y, por lo tanto, entiende que, si pudiéramos hacer desaparecer el error aleatorio de los distintos estudios, todos los resultados serían idénticos. En revisiones con baja heterogeneidad, el modelo de efectos fijos proporciona una mayor precisión al reducir la amplitud de los intervalos de confianza de los estimadores.

El modelo de efectos aleatorios asume, por el contrario, que el efecto real del tratamiento no es el mismo entre los distintos estudios, estimando el promedio de la distribución de dichos efectos. En este caso se pondera el peso de cada estudio no sólo por la variabilidad interna, sino por la variabilidad que se da entre ellos (τ^2). Esta opción de análisis da más peso a los estudios pequeños y resulta más conservador, ampliando los intervalos de confianza de los estimadores estudiados.

Por otro lado, se planeó calcular la reducción absoluta del riesgo, incremento absoluto del riesgo, NNTB, NNTH, eventos adversos graves totales y eventos cardiovasculares totales. Se estimaron los intervalos de confianza al 95%.

Se combinaron los datos procedentes de la tensión arterial alcanzada y la diferencia con respecto al dato basal utilizando un método de diferencia de medias ponderadas. Esto combina un peso basado en el número de individuos en el ensayo y la variancia interna del estudio. Si en el ensayo no se informaba de la variancia interna del descenso de la tensión arterial, la desviación estándar se imputaba a partir de la desviación estándar media de los otros ensayos. Esta imputación es una limitación. Para tratar de compensarla, se calculaba y presentaba el IC99%, en lugar del IC95% estándar para el resto de datos.

Los análisis de sensibilidad permitieron evaluar el impacto que suponía modificar las asunciones hechas de inicio.

3.6.5 Aspectos sobre la unidad de análisis

El análisis de los resultados se basó en los individuos aleatorizados, aunque si hubiera habido algún ensayo aleatorizado por '*clusters*' se habría realizado un análisis apropiado a esta situación.

Se ha tenido un especial cuidado en identificar si los datos presentados correspondían al número total de eventos o al número total de pacientes con un primer evento. Cuando fue necesario, se solicitó a los autores información adicional para clarificar este aspecto.

Como norma general, se seleccionaron los datos disponibles para el periodo de seguimiento más largo del ensayo.

3.6.6 Datos perdidos

Se intentó contactar con los autores para tener acceso a aquellos datos ausentes o perdidos de los ensayos incluidos.

3.6.7 Evaluación de la heterogeneidad

Se utilizaron los parámetros Chi^2 e I^2 para evaluar la heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los ensayos. Se consideró un valor $\text{Chi}^2 p < 0,05$ o $I^2 > 50\%$ como indicativo de heterogeneidad. En el caso de que existiera heterogeneidad importante y siempre que la idea de una distribución 'aleatoria' del efecto de la intervención pudiera estar justificada, se utilizó el modelo de efectos aleatorios como método de análisis.

En el caso de haber dispuesto de datos con una heterogeneidad como mínimo significativa ($I^2 > 60\%$), se había planificado investigar sus posibles causas. Del mismo modo, si no hubiera sido posible determinar las causas de dicha significativa heterogeneidad, la decisión preespecificada era no llevar a cabo el metanálisis de la presente revisión sistemática.

3.6.8 Evaluación del sesgo de publicación

El protocolo de la revisión sistemática contemplaba la realización de un test de asimetría tipo 'funnel plot', siempre que se hubieran incluido en el metanálisis al menos 10 ensayos clínicos.

3.6.9 Síntesis de datos

Dos revisores analizaron los datos utilizando la herramienta RevMan y comunicaron dicho análisis de acuerdo con las recomendaciones del Cochrane Handbook (Higgins 2011). Si el metanálisis no hubiera sido apropiado, se habría proporcionado en su lugar una descripción narrativa de los resultados.

3.6.10 Análisis principal, análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

El análisis principal se centró en la comparación de objetivos de tensión arterial 'Intensivos' vs 'Estándar'. Dado que en la literatura científica previa (Arguedas 2009, Arguedas 2013) no se encontró orientación sobre si es o no más adecuado realizar un análisis global o por separado según tipo de tensión arterial (sistólica, diastólica, media), y lo pertinente que juzgamos ambos enfoques, se optó por presentar tanto el análisis global como los análisis específicos.

Se preespecificaron los siguientes análisis de subgrupos, siempre que fuera posible realizar dichos análisis:

- Participantes diabéticos.
- Participantes varones y mujeres.
- Participantes ancianos con ≥ 75 años.

Se investigó la potencial heterogeneidad clínica examinando las diferencias en la tensión arterial alcanzada entre los ensayos, la duración de los ensayos, los diferentes tratamientos utilizados para la hipertensión y la historia de ictus o enfermedad coronaria como criterios de inclusión.

3.6.11 Análisis de sensibilidad

Se valoró la robustez de los resultados llevando a cabo varios análisis de sensibilidad, incluyendo:

- Riesgo de sesgo de los ensayos.

- Ensayos financiados y no financiados por la industria farmacéutica.

También se evaluó la robustez de los datos repitiendo el análisis utilizando diferentes medidas del tamaño de efecto (*odds ratio*) y diferentes modelos estadísticos.

3.6.12 Evaluación de la calidad de la evidencia

Se utilizó el sistema GRADE en su adaptación para las revisiones Cochrane (ver Anexo 8).

Las variables fueron clasificadas con respecto a su importancia en las siguientes categorías otorgándoles una puntuación que va de 1 a 9:

- Variable de resultado crítica para la toma de decisiones clínica (9-7).
- Variable de resultado importante pero no crítica para la toma de decisiones clínicas (6-4).
- Variable de resultado no importante (3-1).

Las variables de resultado críticas e importantes son las que se discuten en el resumen de resultados principales (apartado 4.5.1.10).

Todas las decisiones se tomaron por consenso del grupo de investigación, obteniéndose las siguientes puntuaciones:

- **Mortalidad global:** 9 - crítica para la toma de decisiones.
- **Mortalidad cardiovascular:** 8 – crítica para la toma de decisiones.
- **Eventos cardiovasculares totales:** 7 - crítica para la toma de decisiones.
- **Eventos adversos graves:** 7 - crítica para la toma de decisiones.
- **Abandonos debidos a efectos adversos:** 5 – importante pero no crítica.
- **Pacientes que alcanzan el objetivo de tensión arterial a los 12 meses:** 3 – no importante para la toma de decisiones.

- **Cambio de la presión arterial sistólica y diastólica desde la basal:** 3 – no importante para la toma de decisiones.

Por otra parte, la evaluación de la calidad global de la evidencia científica se realizó para cada una de las variables de resultado críticas o importantes seleccionadas.

Las posibles calificaciones y sus definiciones son:

- a) Calidad ALTA: Tenemos mucha confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimador del efecto
- b) Calidad MODERADA: Tenemos una confianza moderada en el estimador del efecto: Es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimador pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- c) Calidad BAJA: Nuestra confianza en el estimador del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimador del efecto.
- d) Calidad MUY BAJA: Tenemos muy poca confianza en el estimador del efecto: Posiblemente el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador del efecto.

Como las evidencias provenían de ensayos clínicos, se parte de que la evidencia es de alta calidad. Sin embargo, ésta puede ser disminuida en las siguientes circunstancias:

- **Limitaciones en el diseño o en la ejecución de los estudios:** por ejemplo, en el caso de un ECA, la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, pérdidas importantes, ausencia

de análisis por intención de tratar, finalización del estudio antes de lo previsto por razones de beneficio. La valoración de la calidad puede disminuir un nivel o dos si se aprecian limitaciones importantes o muy importantes en la ejecución de los estudios. Se usará la valoración del riesgo de sesgo realizada para cada estudio.

- **Resultados inconsistentes:** encontrar estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento en los distintos estudios disponibles (heterogeneidad o variabilidad en los resultados) hace sospechar la existencia de diferencias reales. Estas pueden deberse a diferencias en la población, en la intervención, en las variables de resultado o en la calidad de los estudios. Cuando exista heterogeneidad no explicada de manera razonable la calidad disminuye un nivel si es grave y dos si es muy grave.

- **Ausencia de evidencia científica directa:** por diseño, todos los estudios incluidos van a llevar a cabo comparaciones directas. Sin embargo, puede suceder que alguno se realice en una población muy seleccionada que sea poco representativa de los pacientes con hipertensión primaria objeto de nuestra pregunta de investigación. En este caso la calidad disminuye un nivel si hay alguna incertidumbre, o dos si hay gran incertidumbre acerca de la que evidencia científica sea directa.

- **Imprecisión:** cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos y pocos pacientes y, por tanto, presentan intervalos de confianza amplios, la evidencia científica puede considerarse como de menor calidad. La calidad disminuye un nivel en caso de imprecisión grave y dos si es muy grave.

- **Sesgo de publicación:** la calidad pueden disminuir si se tiene duda razonable sobre si se han podido incluir todos los estudios o sobre si aquellos han incluido o no todas las variables relevantes de resultado. Un ejemplo de

esto sería, en el primer caso, disponer de pocos ensayos, y financiados por la industria farmacéutica. La calidad de la evidencia se puede disminuir un nivel si se sospecha sesgo de publicación.

La valoración de la calidad se realizó en una reunión del grupo de investigación. Las decisiones se tomaron por consenso tras una discusión. Se usó el programa GRADE-Pro73 para documentar la valoración (más información en Anexo 8).

RESULTADOS

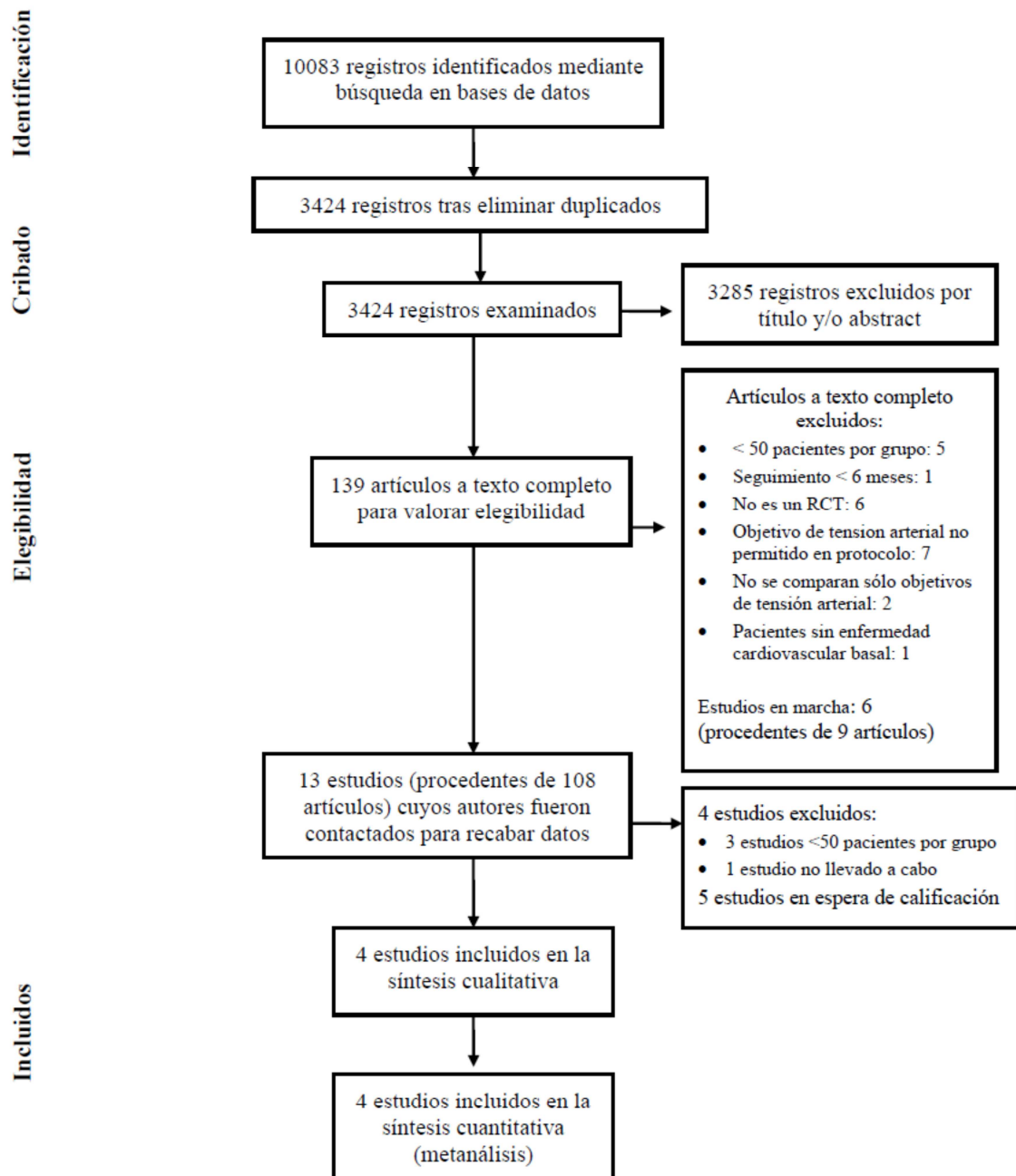
RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó inicialmente 10083 registros. Tras un cribado parcial y la eliminación de duplicados por parte del *Trial Research Coordinator* permanecieron un total de 3424 artículos. Una vez evaluados los resúmenes se redujo el número a 139 publicaciones y, después de acceder a los textos completos, únicamente se siguieron considerando 13 estudios. Por último, una vez contactados los autores de estos ensayos se estimó que 4 ensayos clínicos cumplían todos los criterios de inclusión.

El diagrama de flujo que describe en detalle la búsqueda bibliográfica se muestra en la Figura 9.

Figura 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica



4.2 Estudios incluidos

Dos ensayos (SPS3 2013 y el subgrupo de participantes con enfermedad cardiovascular establecida en ACCORD BP 2010) compararon dos diferentes objetivos de tensión arterial sistólica que cumplían los criterios de inclusión. Un ensayo (HOT 1998) comparó, en un subgrupo de participantes con prevención cardiovascular secundaria, dos objetivos de tensión arterial diastólica que se ajustaban a los criterios predefinidos de 'Estándar' e 'Intensivo'. Finalmente, un ensayo (AASK 2002) examinó la comparación entre dos objetivos de tensión arterial media que también cumplían los criterios de inclusión predeterminados.

Las características basales de estos cuatro estudios se describen con detalle en el Anexo 2.

4.2.1 Métodos

Todos los ensayos incluidos fueron aleatorizados y abiertos con un diseño de evaluación ciega de los resultados.

En AASK 2002 los participantes también se aleatorizaron, según un diseño factorial 3x2, al uso de metoprolol, ramipril o amlodipino.

Del mismo modo, los participantes del ACCORD BP 2010 se aleatorizaron también a recibir un control glicémico estándar o intensivo, siguiendo un diseño factorial 2x2.

En el estudio HOT 1998 también se contempló un diseño factorial 3x2 y los pacientes fueron aleatorizados a recibir ácido acetilsalicílico o placebo.

La duración media del seguimiento abarcó un rango de entre 3,7 y 4,7 años.

4.2.2 Participantes

El estudio AASK 2002 se llevó a cabo en los Estados Unidos, el ACCORD BP 2010 en Estados Unidos y Canadá, el SPS3 2013 en ocho países de América y

Europa, mientras que el HOT 1998 se realizó en más de veinte países de Asia, América y Europa.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión fueron diferentes en los distintos estudios (Anexo 3). Con respecto a la enfermedad cardiovascular basal de los participantes, la presente revisión ha aceptado los siguientes perfiles de paciente de acuerdo al protocolo previamente publicado:

- En el estudio AASK 2002, los participantes padecían de enfermedad isquémica cardíaca, ictus y/o enfermedad vascular periférica.
- En el estudio ACCORD BP 2010 los participantes presentaban infarto de miocardio, ictus y/o angina.
- En el estudio HOT 1998 los participantes también presentaban infarto de miocardio, ictus y/o angina.
- En el estudio SPS3 2013 algunos pacientes acreditaban enfermedad isquémica cardíaca pero, en cualquier caso, todos ellos habían sufrido un ictus lacunar reciente.

La enfermedad isquémica cardíaca definida por electrocardiograma o revascularización coronaria y los eventos isquémicos silentes fueron considerados aceptables y, por lo tanto, válidos a los efectos de cumplimiento de los criterios de inclusión de la revisión.

En general, el ictus fue la patología cardiovascular más prevalente entre los participantes del estudio AASK 2002 y SPS3 2013, mientras que el infarto de miocardio lo fue entre los participantes del estudio ACCORD BP 2010 y HOT 1998.

Por otro lado, hay que destacar que el estudio AASK 2002 excluía a los pacientes con historia de diabetes, mientras que HOT 1998 y SPS3 2013 incluían algunos pacientes diabéticos y todos los participantes del estudio ACCORD BP 2010 presentaban este factor de riesgo.

Todos los estudios incluyeron más varones que mujeres, con una media de edad que iba desde los 55 a los 70 años.

En cuanto a los grupos étnicos, en el estudio HOT 1998 la gran mayoría eran caucásicos, en el estudio AASK 2002 eran afroamericanos y en el caso del ACCORD BP 2010 o SPS3 2013 las poblaciones eran mixtas.

Con respecto al perfil clínico principal de los participantes, los ensayos incluyeron pacientes con función renal disminuida (AASK 2002), factores de riesgo cardiovascular adicionales (ACCORD BP 2010), ictus lacunar reciente (SPS3 2013) y población hipertensa general (HOT 1998).

La tensión arterial basal requerida para participar en los estudios también podía variar. El ensayo AASK 2002 y el HOT 1998 requerían una TAD ≥ 95 mmHg o TAD 100-115 mmHg respectivamente, mientras el ACCORD BP 2010 exigía una TAS 130-180 mmHg en pacientes que tomaran un número menor de cuatro antihipertensivos. En cuanto al estudio SPS3 2013, el 75% de los participantes mostraban una TAS ≥ 140 mmHg y/o TAD ≥ 90 mmHg.

El número total de participantes incluidos en la revisión fue de 7938 (Objetivo 'Estricto', 4523; Objetivo 'Estándar', 3415).

El estudio AASK 2002 incluyó 155 participantes (14% del total del estudio AASK).

El estudio ACCORD BP 2010 incluyó 1531 participantes (32% del total del estudio ACCORD BP).

El estudio HOT 1998 incluyó 3232 participantes (17% del total del estudio HOT).

El estudio SPS3 2013 incluyó 3020 participantes (100% del total del estudio SPS3).

Finalmente, el estudio HOT 1998 fue completamente financiado por una compañía farmacéutica, mientras que el estudio AASK 2002 fue parcialmente financiado por compañías farmacéuticas. El estudio ACCORD BP 2010 y el SPS3 2013 fueron completamente financiadas por administraciones públicas estadounidenses, el *National Heart, Lung and Blood Institute*, y el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, respectivamente.

4.2.3 Intervenciones

Los participantes del estudio AASK 2002 fueron aleatorizados a una tensión arterial media de 102-107 mmHg (objetivo Estándar) o < 92 mmHg (objetivo Intensivo).

El estudio ACCORD BP 2010 aleatorizó a los participantes a una TAS < 140 mmHg (objetivo Estándar) o una TAS < 120 mmHg (objetivo Intensivo).

En el caso del estudio SPS3 2013, los participantes fueron aleatorizados a una TAS 130-149 mmHg (objetivo Estándar) o TAS < 130 mmHg (objetivo Intensivo).

Finalmente, los participantes del estudio HOT 1998 fueron aleatorizados a una TAD \leq 90 mmHg (objetivo Estándar) o TAD \leq 85 mmHg o \leq 80 mmHg (objetivo Intensivo).

En el estudio AASK 2002, si el objetivo de tensión arterial no podía ser alcanzado con la ayuda del primer fármaco utilizado (metoprolol, ramipril o amlodipino), se permitía el uso abierto de otros antihipertensivos (furosemina, doxazosina, clonidina, hidralazina o minoxidil) de forma secuencial. La terapia antihipertensiva basal en el estudio HOT 1998 fue felodipino, añadiendo otros medicamentos de acuerdo a un régimen de cinco pasos. En los estudios ACCORD BP 2010 y SPS3 2013 no se establecen instrucciones concretas relacionadas con este aspecto.

4.2.4 Variables

El análisis principal del estudio AASK 2002 valoraba el cambio de la tasa de filtración glomerular, midiendo la incidencia de eventos cardiovasculares relevantes como variables secundarias.

En el estudio ACCORD BP 2010 y HOT 1998, la variable principal se centraba en la aparición de varios tipos de eventos cardiovasculares.

En el caso del estudio SPS3 2013, el principal análisis estimaba el tiempo hasta la recurrencia de ictus.

4.2.5 Notas adicionales

El estudio AASK 2002 se llevó a cabo entre febrero de 1995 y septiembre de 2001.

El estudio ACCORD BP 2010 se desarrolló entre enero de 2001 y junio de 2009.

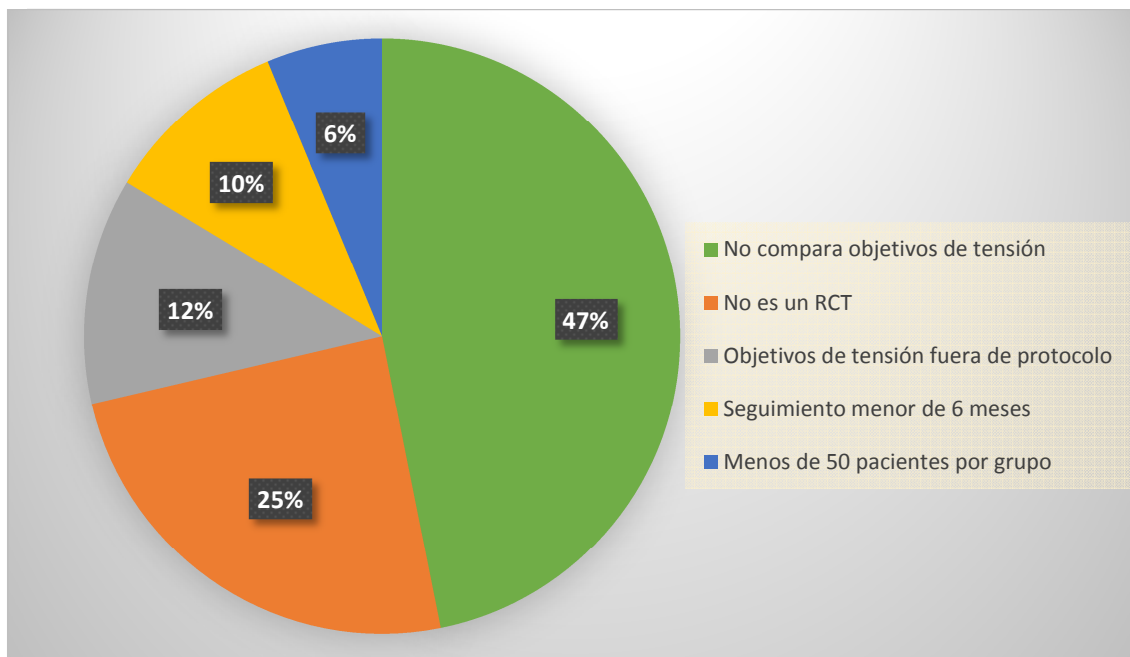
El estudio HOT 1998 se llevó a cabo entre octubre de 1992 y agosto de 1997.

Finalmente, el estudio SPS3 2013 fue realizado entre febrero de 2003 y abril de 2012.

4.3 Estudios excluidos

Los motivos que condujeron a la exclusión de estudios estuvieron basados en el incumplimiento de uno o más criterios especificados en el protocolo de la revisión. A partir de la información proporcionada por el software EROS se pueden agrupar en las siguientes razones (Figura 10), subrayando que sólo se recogió un motivo independientemente de que existieran otros adicionales:

Figura 10. Razones de exclusión de los artículos cribados



Por su especial relevancia, se aporta información con mayor grado de detalle de varios estudios excluidos a lo largo del proceso de cribado (también se aporta una breve reseña en el Anexo 2).

Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD 1994)

Este estudio está principalmente enfocado en los efectos de la restricción proteica de la dieta y el control de la tensión arterial sobre la progresión de la enfermedad crónica renal.

El *National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK, Estados Unidos) proporcionó datos individuales de pacientes. Sin embargo, después de un primer análisis se excluyó debido a que el número de los participantes que podían contribuir a la revisión era menor de 50 por grupo (objetivo 'Intensivo' (N = 56), 8 muertes totales; objetivo 'Estándar' (N = 47), 3 muertes totales).

Prevention Of Decline in Cognition After Stroke Trial

(PODCAST 2013)

La variable principal de este estudio fue el test de cribado *Addenbrooke's Cognitive Examination*. Entre las variables secundarias se incluyen los eventos vasculares, calidad de vida, resultados funcionales, depresión y muerte.

El ensayo ha reclutado en su fase piloto 83 pacientes y se encuentra actualmente cerrado a nuevas inclusiones. Debido al bajo reclutamiento el ensayo no progresará hacia la fase principal, por lo que no se espera que alcance el umbral mínimo de 50 pacientes por brazo de tratamiento recogido en los criterios de inclusión.

Ramipril Efficacy IN efficacy trial 2

(REIN-2 2005)

Este ensayo se diseñó para establecer si, de modo adicional al efecto de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, una reducción mayor de la tensión arterial podía ser beneficiosa en la enfermedad renal crónica. De acuerdo con esta hipótesis, el objetivo principal fue evaluar el efecto del control intensivo de la tensión arterial frente al control convencional en la progresión a enfermedad renal terminal.

El Instituto de Investigación Farmacológica Mario Negri (Bérgamo, Italia) proporcionó datos individuales de pacientes, los cuales confirmaron que había menos de 50 pacientes por brazo de tratamiento cumpliendo los criterios de inclusión (objetivo Intensivo (N = 34), 2 muertes totales; objetivo Estándar (N = 39), 2 muertes totales).

Rationale of the REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial in Asia Pacific (RESTART-AP 2013)

Este estudio se diseñó para determinar si el reinicio del tratamiento con agentes antitrombóticos tenía un impacto en el número de nuevos microsangrados cerebrales y si la reducción intensiva de la tensión arterial era capaz de reducir el número de estos nuevos microsangrados cerebrales.

Desafortunadamente, y de acuerdo con la información proporcionada por los propios autores del estudio, los problemas de financiación del estudio no han permitido completar el ensayo y, por ello, ha debido ser excluido de la revisión.

4.4 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El resumen de la evaluación del riesgo de sesgo en cada ensayo se presenta en la Figura 11.

Además de en la presente sección, se proporciona información adicional sobre sesgos en el Apartado 5.4 (Potenciales sesgos en el proceso de revisión), el Anexo 2 (Características de los estudios) y el Anexo 10 (Formularios de extracción de datos).

La evaluación del riesgo de sesgo se ha basado en datos publicados y no publicados. Entre la información adicional considerada se encuentra la comunicación con los autores de los estudios, de especial relevancia en lo referente a clarificar los datos de eventos adversos (más información en Anexo 11).

4.4.1 Generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación

Todos los estudios incluidos utilizaron un sistema electrónico para la aleatorización. Los métodos para establecer la generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación fueron considerados apropiados.

Por ello, se consideró que todos los estudios presentaban bajo riesgo de selección (*selection bias*).

4.4.2 Cegamiento de pacientes e investigadores

Ninguno de los estudios incluidos estuvo cegado a los participantes o a los investigadores clínicos a causa de la necesidad de titular la dosis de antihipertensivos para alcanzar un objetivo de tensión arterial específico.

Sin embargo, los eventos clínicos fueron evaluados en todos los estudios por comités independientes que desconocían la asignación de cada paciente a uno u otro grupo de tratamiento.

En base a la razón descrita en el párrafo anterior, se estimó que todos los ensayos podían ser merecedores de la calificación de bajo riesgo de sesgo de realización (*performance bias*) y detección (*detection bias*).

4.4.3 Datos incompletos

La información disponible para el estudio AASK 2002 y el ACCORD BP 2010, teniendo en cuenta los documentos publicados y no publicados, no sugiere un desequilibrio significativo entre ambos grupos de tratamiento en los abandonos o retiradas del estudio. Por ello se clasificó a estos dos ensayos como de bajo riesgo de desgaste (*attrition bias*).

En el estudio HOT 1998, el 14% del total de los electrocardiogramas no pudieron ser obtenidos, lo que conlleva alguna incertidumbre sobre la incidencia de infartos de miocardio silentes. A pesar de que sólo el 6% de los participantes incluidos en la presente revisión no disponían de

electrocardiograma, se decidió asumir la perspectiva conservadora y considerar que el ensayo presentaba riesgo de sesgo incierto en este apartado.

Por último, en el estudio SPS3 2013 no se proporciona información acerca de cuántos participantes perdidos prematuramente pertenecían al grupo del objetivo estándar y al intensivo. Por lo tanto, se determinó que el riesgo de sesgo de desgaste también era incierto en este caso.

4.4.4 Notificación selectiva

Se ha comprobado la coherencia entre los protocolos y los artículos publicados en el caso del estudio AASK 2002, ACCORD BP 2010 y HOT 1998, sin signos aparentes de sesgo de notificación selectiva. Por ello, se ha considerado un bajo riesgo de sesgo de notificación (*reporting bias*) para estos ensayos.

Con respecto al estudio SPS3 2013, destaca el hecho de que sólo se comunican los eventos adversos graves relacionados con la hipotensión y el manejo de la tensión arterial. Esta ausencia relevante de información ha conducido a la decisión de considerar a este ensayo con la calificación de alto riesgo de sesgo de notificación.

4.4.5 Otras potenciales fuentes de sesgo

Todos los datos, excepto aquellos que proceden del estudio SPS3 2013, pertenecen a subgrupos de participantes no predefinidos en los estudios originales.

Por otro lado, algunos de los estudios fueron parcialmente (AASK 2002) o totalmente (HOT 1998) financiados por la industria farmacéutica.

Figura 11. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores acerca de los distintos aspectos del riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AASK 2002	+	+	+	+	+	+	?
ACCORD BP 2010	+	+	+	+	+	+	?
HOT 1998	+	+	+	+	?	+	?
SPS3 2013	+	+	+	+	?	-	+

4.5 Efectos de las intervenciones

4.5.1 Intensivo vs Estándar

Se identificaron cuatro ensayos aleatorizados (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013) que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y

no publicadas. En aquellos estudios que facilitaron información sobre los infartos de miocardio silentes, se consideró que éstos se ajustaban a la definición de evento cardiovascular de interés para la revisión.

Tabla 1. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar'

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,14 [0,97 a 1,35]
Mortalidad cardiovascular	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,05 [0,82 a 1,35]
Eventos cardiovasculares totales	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,88 [0,78 a 0,99]
Eventos adversos graves	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,86 a 1,06]
Abandonos debidos a efectos adversos	1	395	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,42 [0,29 a 20,54]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	4	7623	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,88 [0,86 a 0,91]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	4	7260	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-9,80 [-15,43 a -4,18]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	3	4561	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-5,38 [-7,86 a -2,90]
Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	3	6909	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	0,58 [0,11 a 1,05]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

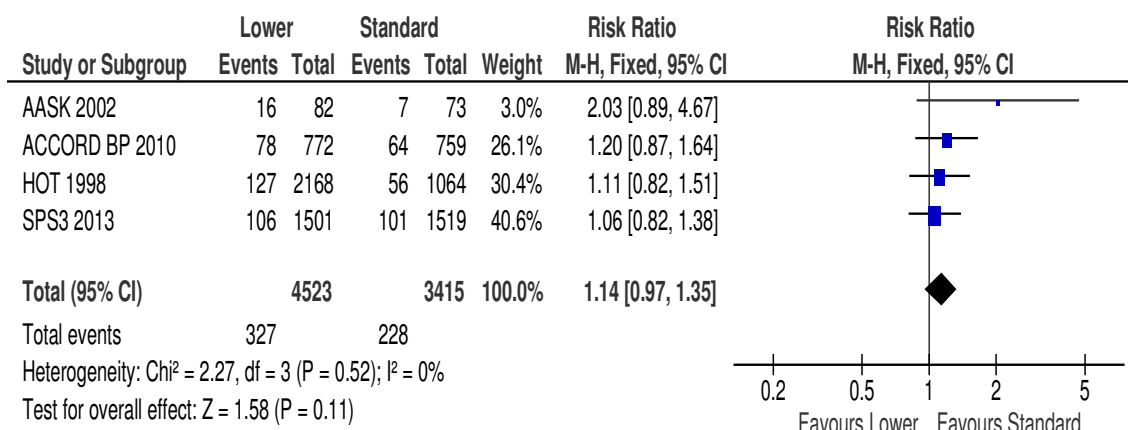
4.5.1.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,14 (IC95% 0,97 a 1,35)], p = 0,11.

Se contabilizaron 327 muertes en los 4523 participantes del grupo 'Intensivo' y 228 en los 3415 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 12).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

Figura 12. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.1 Mortalidad global



4.5.1.2 Mortalidad cardiovascular

Antes de describir los datos de esta variable es preciso realizar unos comentarios con relación al estudio AASK 2002.

En el ensayo AASK 2002 había dos documentos distintos que los investigadores utilizaron para registrar la causa de muerte (CARDIO_REVW Form #38 y CC_DEATH Form #48), los cuales no eran completamente superponibles. Tras la discusión del grupo de todas las opciones posibles, se decidió considerar válida la ‘mortalidad cardiovascular’ cuando el investigador hubiera respondido afirmativamente a la pregunta número 4 del Form #38: ‘Was there a cardiovascular death?’, lo que ocurrió en once ocasiones. Los datos del Form #48 también fueron analizados caso por caso por dos clínicos, un cardiólogo y un médico de atención primaria, añadiendo dos nuevos casos de mortalidad cardiovascular después de un cuidadoso proceso de validación.

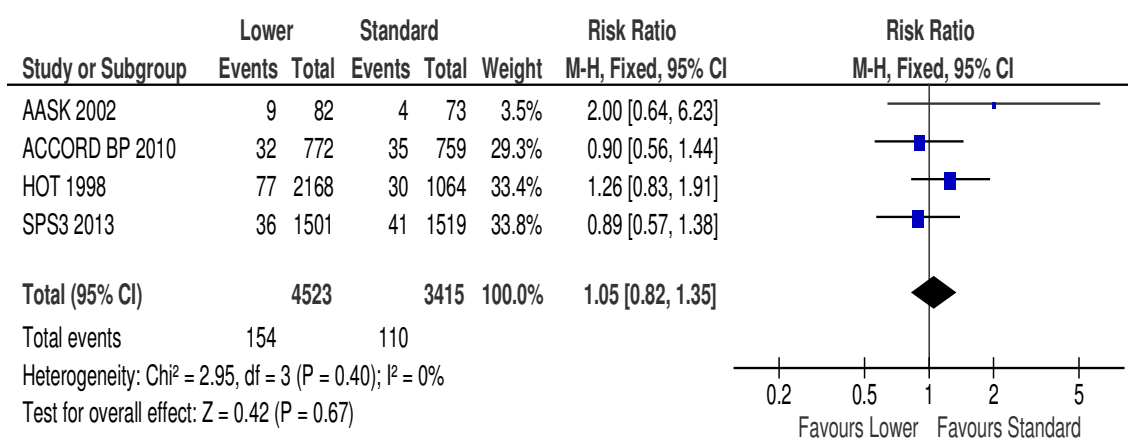
El resto de los ensayos proporcionó los datos a través de categorías bien definidas.

Tomando en cuenta lo anterior, no se hallaron diferencias en la variable ‘mortalidad cardiovascular’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 1,05 (IC95% 0,82 a 1,35)], $p = 0,67$.

Se contabilizaron 154 muertes en los 4523 participantes del grupo 'Intensivo' y 110 en los 3415 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 13).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

Figura 13. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.2 Mortalidad cardiovascular



4.5.1.3 Eventos cardiovasculares totales

En el estudio AASK 2002, se consideró que 27 participantes cumplían los criterios en esta variable a partir de eventos cardiovasculares individuales (infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardiaca), y 7 pacientes adicionales lo hacían a partir de un diagnóstico directo de mortalidad cardiovascular.

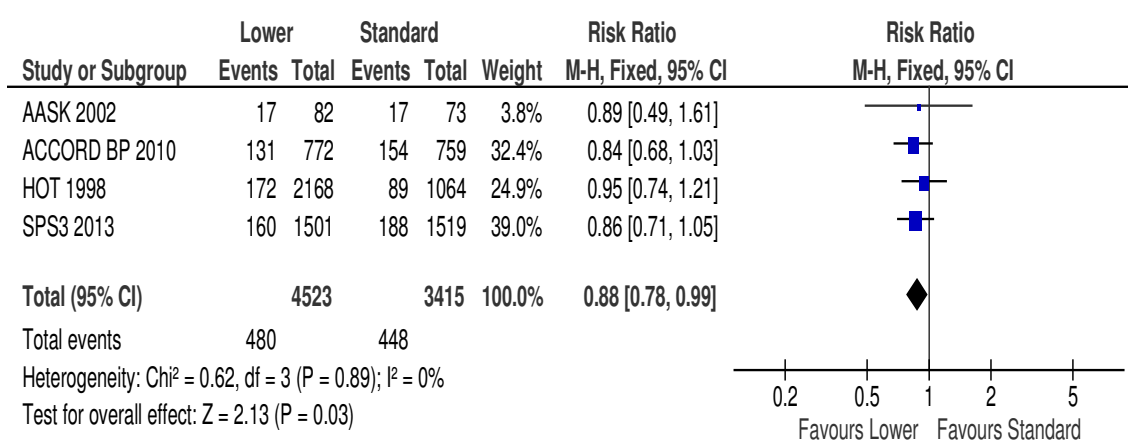
El resto de los ensayos proporcionó los datos a través de categorías bien definidas.

Globalmente, el resultado de la variable 'eventos cardiovasculares totales' fue menor desde un punto de vista estadístico en el grupo con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' que en el 'Estándar': [RR = 0,88 (IC95% 0,78 a 0,99)], p = 0,033.

Se contabilizaron 480 participantes con algún nuevo evento cardiovascular en los 4523 participantes del grupo 'Intensivo' y 448 en los 3415 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 14).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

Figura 14. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.3 Eventos cardiovasculares totales



4.5.1.4 Eventos adversos graves

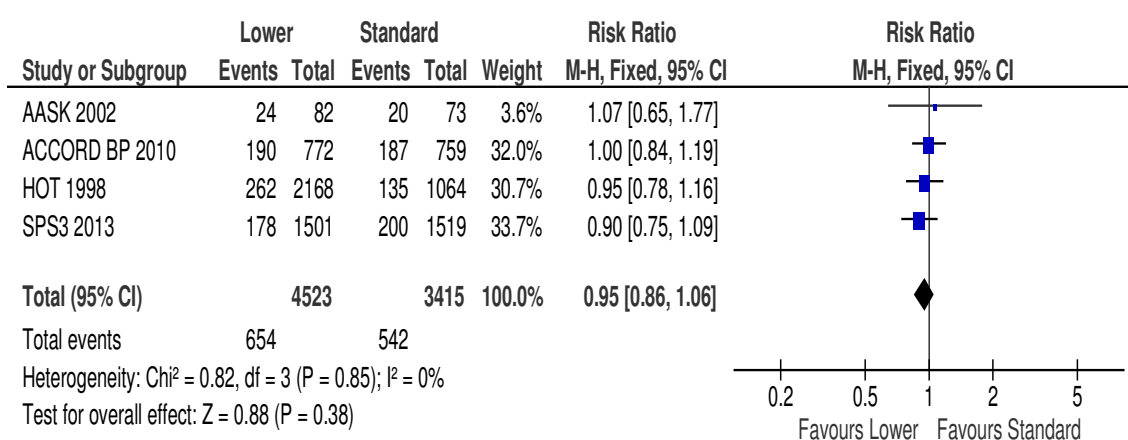
Se adoptó una definición amplia de evento adverso grave, de acuerdo con la definición ICH 1995. En la práctica, se incluyó en esta variable la mortalidad por cualquier causa, cualquier evento cardiovascular tal y como se definió previamente en el protocolo, o cualquier otro evento adverso grave definido como tal por los autores de los ensayos, evitando en todo momento la duplicación de pacientes.

Agrupando todos los datos, no se hallaron diferencias en la variable 'eventos adversos graves' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,95 (IC95% 0,86 a 1,06)], p = 0,38.

Se contabilizaron 654 participantes en los 4523 participantes del grupo 'Intensivo' con al menos un evento adverso grave y 542 en los 3415 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 15).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

Figura 15. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.4 Eventos adversos graves



4.5.1.5 Abandonos debidos a efectos adversos

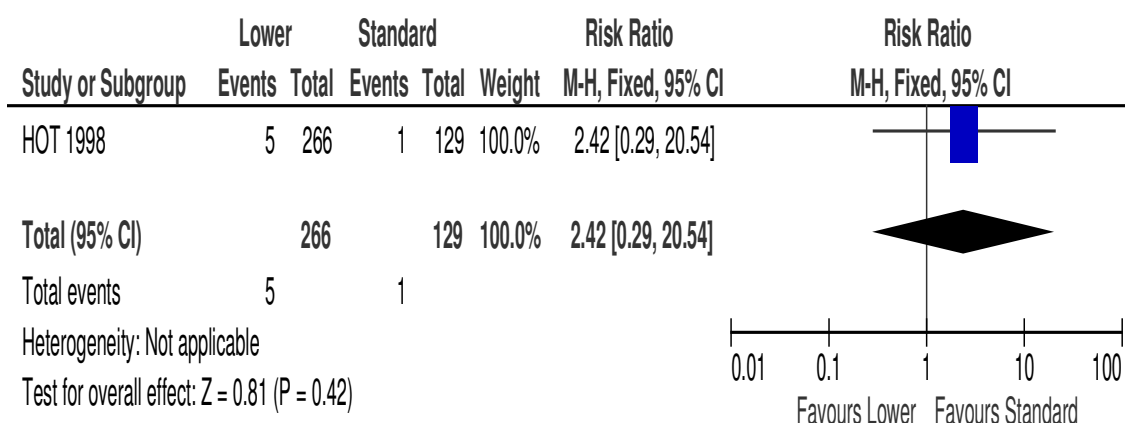
Tres de los cuatro estudios incluidos en la revisión (AASK 2002, ACCORD BP 2010, SPS3 2013) no proporcionaron ninguna información acerca de los abandonos debidos a los efectos adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular basal y, en el único que lo hizo, los datos se obtuvieron a través de notas de texto libre. A causa de esto, no se pueden extraer conclusiones sólidas a partir de este análisis.

Tomando en cuenta lo anterior, no se hallaron diferencias en los abandonos debidos a efectos adversos entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 2,42 (IC95% 0,29 a 20,54)], p = 0,42.

Se contabilizaron 5 abandonos declarados en relación a efectos adversos en los 266 participantes con información del grupo 'Intensivo' y sólo 1 en los 129 participantes con información del grupo 'Estándar' (Figura 16).

Los datos provienen de un solo ensayo (HOT 1998).

Figura 16. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.5 Abandonos debidos a efectos adversos

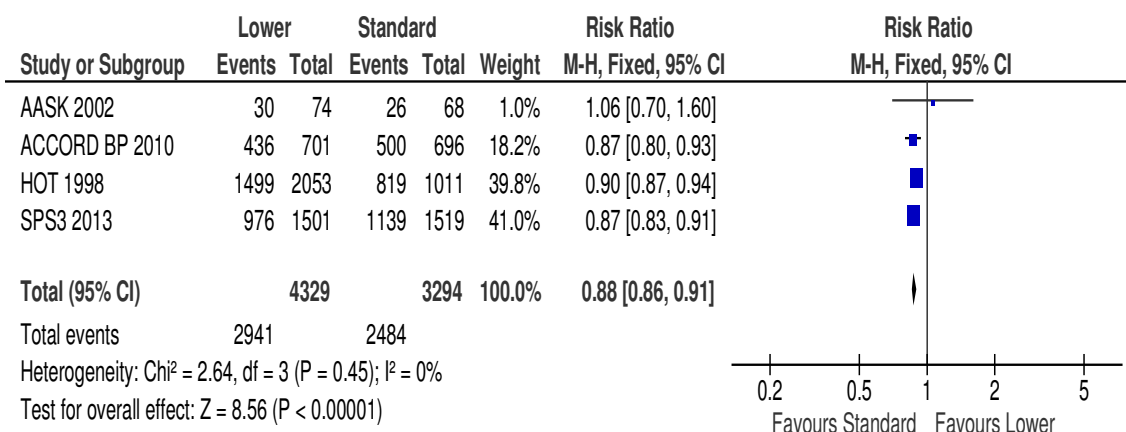


4.5.1.6 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 2941 participantes que alcanzaron el objetivo en los 4329 participantes con información del grupo 'Intensivo' (68%) y 2484 en los 3294 participantes del grupo 'Estándar' (75%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 17).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

Figura 17. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.6 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



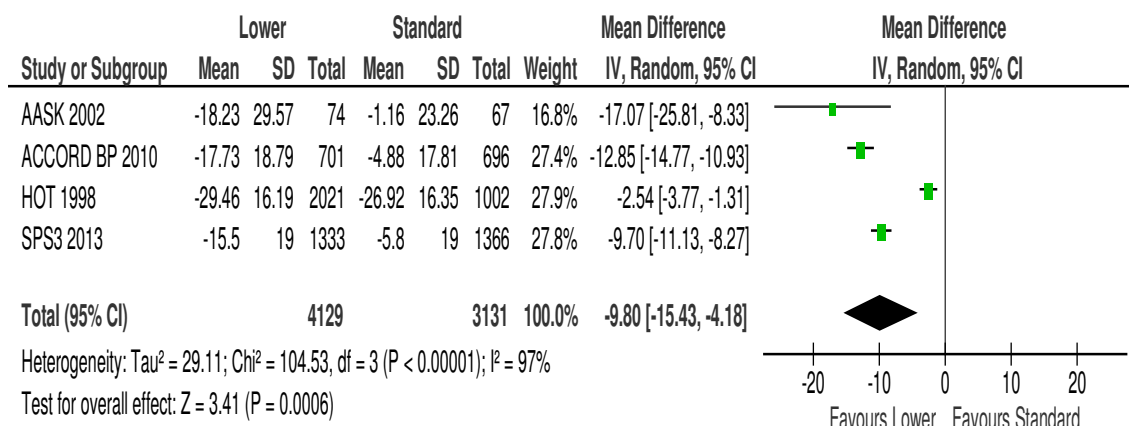
4.5.1.7 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [Diferencia de Medias (DM) = -9,80 mmHg (IC95% -4,18 mmHg a -15,43 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 18).

Los datos provienen de cuatro ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

La heterogeneidad entre los ensayos para esta variable fue alta, escogiéndose el modelo de efectos aleatorios para este análisis.

Figura 18. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.7 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



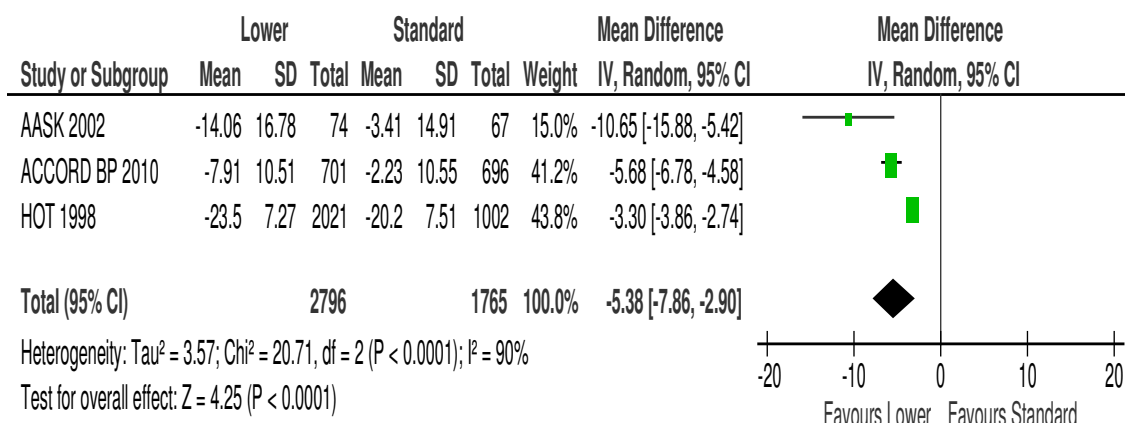
4.5.1.8 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -5,38 mmHg (IC95% -2,90 mmHg a -7,86 mmHg)], p < 0,00001 (Figura 19).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

La heterogeneidad entre los ensayos para esta variable fue alta, escogiéndose el modelo de efectos aleatorios para este análisis.

Figura 19. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.8 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



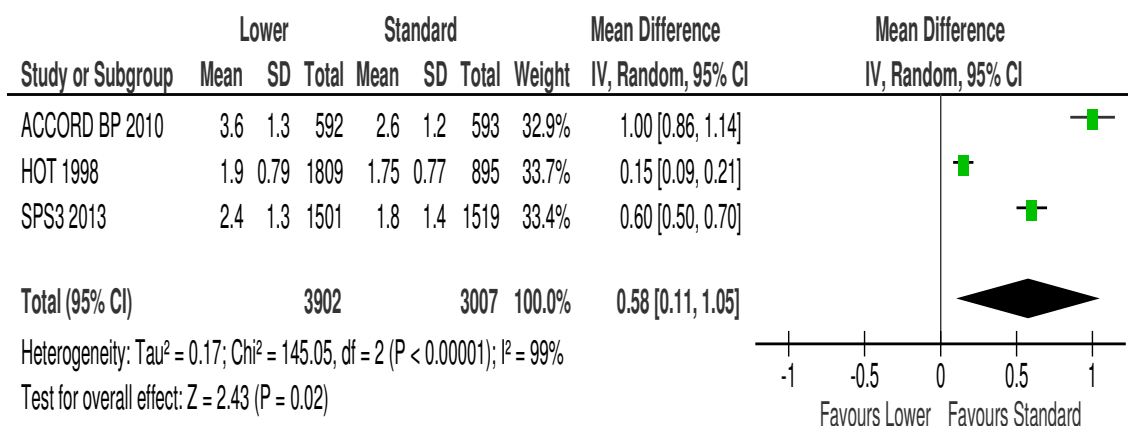
4.5.1.9 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio

Al final del estudio el número requerido de antihipertensivos fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial ‘Estándar’ (media de 1,9 fármacos) que en el grupo ‘Intensivo’ (media de 2,4 fármacos): [DM = 0,58 (IC95% 0,11 a 1,05)], $p = 0,02$ (Figura 20).

Los datos provienen de tres ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013).

La heterogeneidad entre los ensayos para esta variable fue alta, escogiéndose el modelo de efectos aleatorios para este análisis.

Figura 20. Forest plot de la comparación: 4.5.1 Intensivo vs Estándar, variable 4.5.1.9 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio



4.5.1.10 Resumen de resultados para la comparación principal de la revisión

A continuación se presenta la tabla resumen que agrupa los resultados obtenidos en las cinco variables principales de la revisión (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares totales, eventos adversos graves y abandonos debidos a efectos adversos), junto a una estimación de los riesgos absolutos en ambos grupos de tratamiento y la calidad de evidencia estimada para cada variable (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados obtenidos en las variables críticas / importantes y calidad global de la evidencia. Estudios incluidos en la comparación principal de la revisión sistemática.

Población : Hipertensión con enfermedad cardiovascular establecida

Contexto: Pacientes extrahospitalarios

Intervención : Objetivo 'Intensivo' $\leq 135/85$ mmHg

Comparación: Objetivo 'Estándar' $\leq 140-160/90-100$ mmHg

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Standard	Riesgo con Lower				
Mortalidad global	67 por 1.000	76 por 1.000 (65 a 90)	RR 1.14 (0.97 a 1.35)	7938 (4 Ensayos controlados aleatorizados)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{1,2}	Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes
Mortalidad cardiovascular	32 por 1.000	34 por 1.000 (26 a 43)	RR 1.05 (0.82 a 1.35)	7938 (4 Ensayos controlados aleatorizados)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{1,2}	Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes
Eventos cardiovasculares totales	131 por 1.000	115 por 1.000 (102 a 130)	RR 0.88 (0.78 a 0.99)	7938 (4 Ensayos controlados aleatorizados)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{2,3}	Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes
Eventos adversos graves	159 por 1.000	151 por 1.000 (136 a 168)	RR 0.95 (0.86 a 1.06)	7938 (4 Ensayos controlados aleatorizados)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,4}	Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado
Abandonos debidos a efectos adversos	8 por 1.000	19 por 1.000 (2 a 159)	RR 2.42 (0.29 a 20.54)	395 (1 ensayo controlado aleatorizado)	⊕○○○ MUY BAJA ^{2,4,5}	Tenemos muy poca seguridad del efecto estimado: el efecto verdadero es muy probablemente sustancialmente distinto al efecto estimado

* **El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de Confianza; **RR:** Razón de Riesgos

- (1) El intervalo de confianza al 95% es más amplio que la diferencia mínima relevante (10%) para esta variable (NICE CG127, 2011)
- (2) No es probable que las potenciales limitaciones (por ejemplo, subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no predefinidos en varios estudios) puedan reducir la confianza en el estimador del efecto, teniendo en cuenta el gran tamaño de las muestras de los estudios, el diseño del ensayo SPS3 completamente ajustado al protocolo (38% del total de participantes), el

resultado de los análisis de sensibilidad sobre riesgos de sesgo y la fortaleza de contar con datos individuales de pacientes en dichos subgrupos.

- (3) El intervalo de confianza al 95% es más amplio que la diferencia mínima relevante (15%) para esta variable (NICE CG127, 2011)
- (4) Los datos disponibles son insuficientes con respecto a la incidencia de efectos adversos.
- (5) El intervalo de confianza al 95% es extremadamente amplio.

Los diferentes aspectos evaluados de la calidad de la evidencia se recogen de manera resumida en la Tabla 3.

Tabla 3. Detalle de la evaluación de la calidad de la evidencia en las variables críticas / importantes. Estudios incluidos en la comparación principal de la revisión sistemática.

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lower	Standard	Relativo (IC95%)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad global												
4	Ensayos controlados y aleatorizados	no es serio ²	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	327/4523 (7.2%)	228/3415 (6.7%)	RR 1.14 (0.97 a 1.35)	9 más por 1.000 (de 2 menos a 23 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad cardiovascular												
4	Ensayos controlados y aleatorizados	no es serio ²	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	154/4523 (3.4%)	110/3415 (3.2%)	RR 1.05 (0.82 a 1.35)	2 más por 1.000 (de 6 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Eventos cardiovasculares totales												
4	Ensayos controlados y aleatorizados	no es serio ²	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	480/4523 (10.6%)	448/3415 (13.1%)	RR 0.88 (0.78 a 0.99)	16 menos por 1.000 (de 1 menos a 29 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Eventos adversos graves												
4	Ensayos controlados y aleatorizados	no es serio ²	no es serio	no es serio	serio ¹	sospecha fuerte de sesgo de publicación ⁴	654/4523 (14.5%)	542/3415 (15.9%)	RR 0.95 (0.86 a 1.06)	8 menos por 1.000 (de 10 más a 22 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Abandonos debidos a efectos adversos												
1	Ensayos controlados y aleatorizados	no es serio ²	no es serio	no es serio	muy serio ⁵	sospecha fuerte de sesgo de publicación ⁴	5/266 (1.9%)	1/129 (0.8%)	RR 2.42 (0.29 a 20.54)	11 más por 1.000 (de 6 menos a 151 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

- (1) El intervalo de confianza al 95% es más amplio que la diferencia mínima relevante (10%) para esta variable (NICE CG127, 2011)
- (2) No es probable que las potenciales limitaciones (por ejemplo, subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no predefinidos en varios estudios) puedan reducir la confianza en el estimador del efecto, teniendo en cuenta el gran tamaño de las muestras de los estudios, el diseño del ensayo SPS3 completamente ajustado al protocolo (38% del total de participantes), el

resultado de los análisis de sensibilidad sobre riesgos de sesgo y la fortaleza de contar con datos individuales de pacientes en dichos subgrupos.

- (3) El intervalo de confianza al 95% es más amplio que la diferencia mínima relevante (15%) para esta variable (NICE CG127, 2011)
- (4) Los datos disponibles son insuficientes con respecto a la incidencia de efectos adversos.
- (5) El intervalo de confianza al 95% es extremadamente amplio.

- Con respecto al riesgo de sesgo, se reconoce la existencia de limitaciones en tres de los cuatro estudios (subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no predefinidos) que pueden llevar a calificar dicho riesgo de sesgo como incierto.

De acuerdo con la metodología GRADE (ver Anexo 8), en esta situación se deja al criterio de los investigadores el disminuir o no disminuir el nivel de la calidad de la evidencia.

En nuestro caso hemos optado por no disminuir la calificación por varias razones, entre las que se encuentran el gran tamaño general de las muestras de los estudios y subestudios, el hecho de contar con el diseño del ensayo SPS3 completamente ajustado al protocolo (38% del total de participantes), el resultado obtenido tras los análisis de sensibilidad sobre riesgos de sesgo y la fortaleza de contar con datos individuales de pacientes en aquellos subgrupos que protagonizan la limitación.

- Con relación a la inconsistencia, no se han encontrado razones para disminuir el nivel de la calidad de la evidencia. Los estudios han arrojado resultados muy homogéneos para todas las variables de mayor importancia.
- En cuanto al punto de la evidencia indirecta, tampoco se han encontrado motivos para disminuir el nivel de la calidad de la evidencia.

La gran mayoría de los participantes incluidos en la revisión sistemática (el 100% de los incluidos procedentes de los estudios AASK, ACCORD BP y HOT, más el 75% de los participantes procedentes del estudio

SPS3) se ajustan al perfil de paciente estudiado por la revisión, es decir, hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida.

- En lo que respecta a la imprecisión, en todas las variables se ha disminuido la calidad de evidencia, por lo general un nivel y, en el caso de 'Abandonos debidos a efectos adversos', dos niveles. Esto se debe a la excesiva amplitud de los intervalos de confianza, que hacen compatible distintos resultados y no permiten una sola interpretación con alto grado de certidumbre.

La variable 'Abandonos debidos a efectos adversos' presentaba una información tan escasa que la imprecisión era máxima.

- Por último, en el apartado de 'otras consideraciones', se ha llamado la atención sobre el muy probable sesgo de notificación en el caso de las variables relacionadas con los efectos adversos.

Este hecho se ha juzgado de gran relevancia y ha sido motivo para disminuir en un nivel adicional la calidad de la evidencia de las variables 'eventos adversos graves' y 'abandonos debidos a efectos adversos'.

De acuerdo con lo descrito en el apartado de Métodos 3.6.10, se expone a continuación el análisis principal en función del tipo de tensión arterial estimada: tensión arterial sistólica (apartado 4.5.2), diastólica (apartado 4.5.3) o media (apartado 4.5.4).

4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica

Se identificaron dos ensayos aleatorizados (ACCORD BP 2010, SPS3 2013) que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 4. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial sistólica

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,12 [0,91 a 1,36]
Mortalidad cardiovascular	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,65 a 1,23]
Eventos cardiovasculares totales	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,85 [0,74 a 0,98]
Eventos adversos graves	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,83 a 1,08]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	2	4417	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,87 [0,83 a 0,90]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	2	4096	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-11,21 [-14,29 a -8,12]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	1	1397	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-5,68 [-6,78 a -4,58]
Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	2	4205	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	0,80 [0,40 a 1,19]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

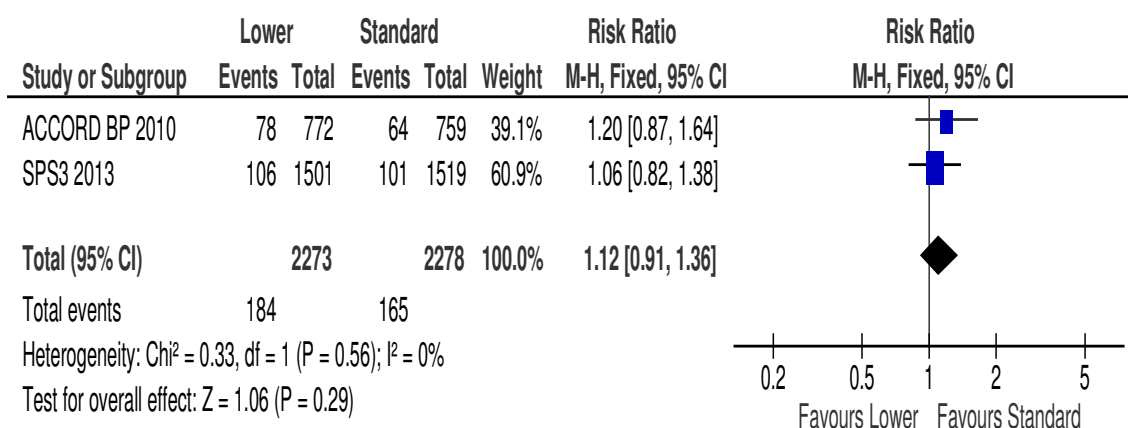
4.5.2.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,12 (IC95% 0,91 a 1,36)], p = 0,29.

Se contabilizaron 184 muertes en los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 165 en los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 21).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

Figura 21. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.1 Mortalidad global



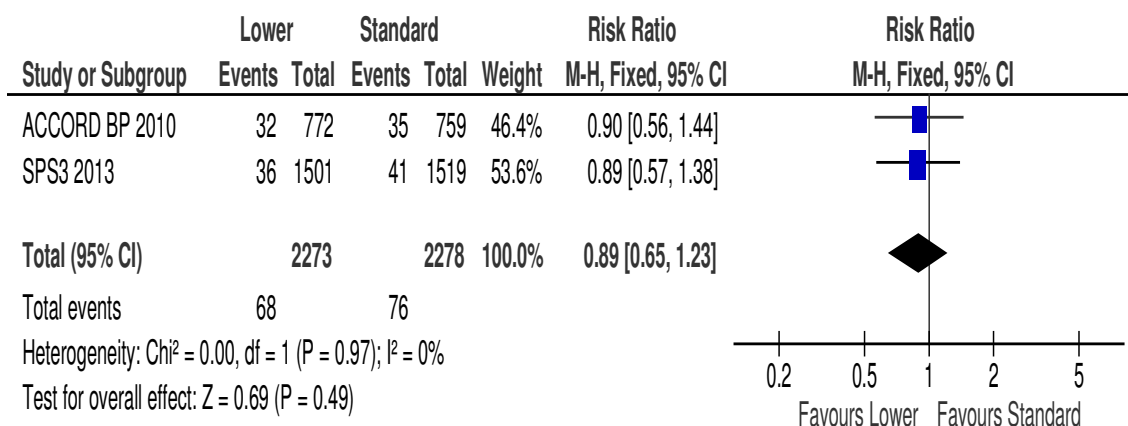
4.5.2.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable ‘mortalidad cardiovascular’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 0,89 (IC95% 0,65 a 1,23)], p = 0,49.

Se contabilizaron 68 muertes en los 2273 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 76 en los 2278 participantes del grupo ‘Estándar’ (Figura 22).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

Figura 22. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.2 Mortalidad cardiovascular



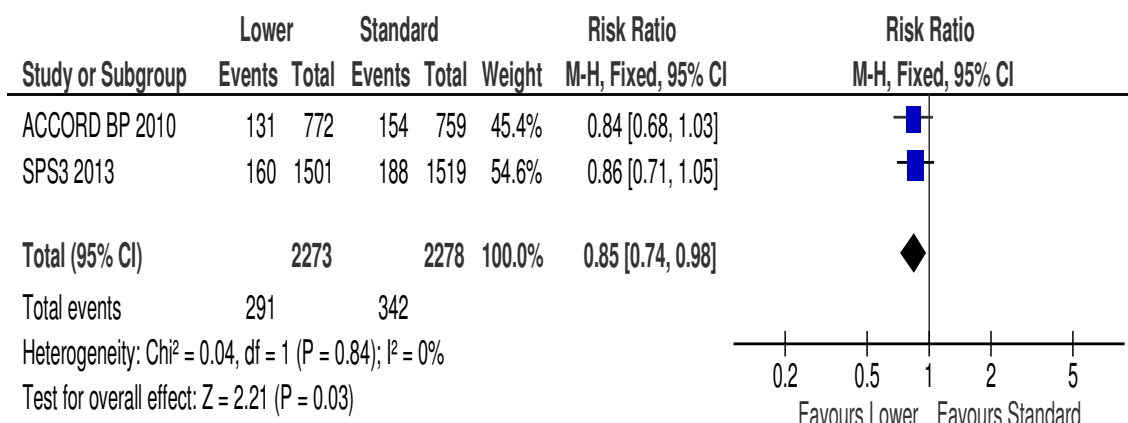
4.5.2.3 Eventos cardiovasculares totales

El resultado de la variable 'eventos cardiovasculares totales' fue menor desde un punto de vista estadístico en el grupo con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' que en el 'Estándar': [RR = 0,85 (IC95% 0,74 a 0,98)], p = 0,027.

Se contabilizaron 291 participantes con algún nuevo evento cardiovascular en los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 342 en los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 23).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

Figura 23. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.3 Eventos cardiovasculares totales



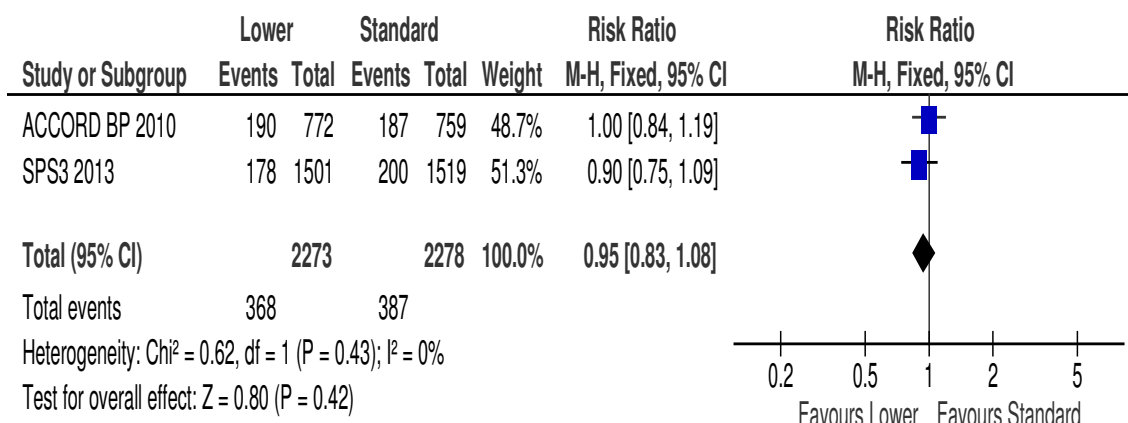
4.5.2.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable ‘eventos adversos graves’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 0,95 (IC95% 0,83 a 1,08)], p = 0,42.

Se contabilizaron 368 participantes en los 2273 participantes del grupo ‘Intensivo’ con al menos un evento adverso grave y 387 en los 2278 participantes del grupo ‘Estándar’ (Figura 24).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

Figura 24. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.4 Eventos adversos graves

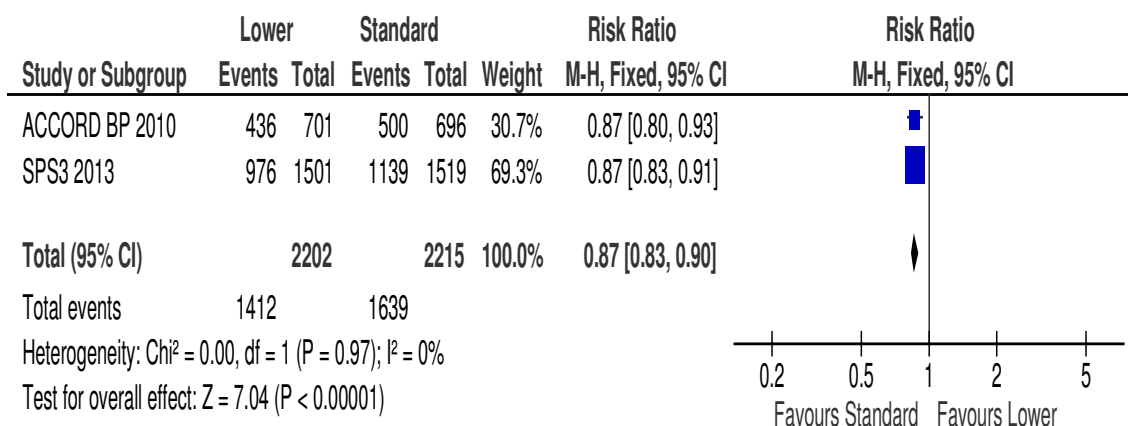


4.5.2.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 1412 participantes que alcanzaron el objetivo en los 2202 participantes con información del grupo 'Intensivo' (64%) y 1639 en los 2215 participantes del grupo 'Estándar' (74%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 25).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

Figura 25. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



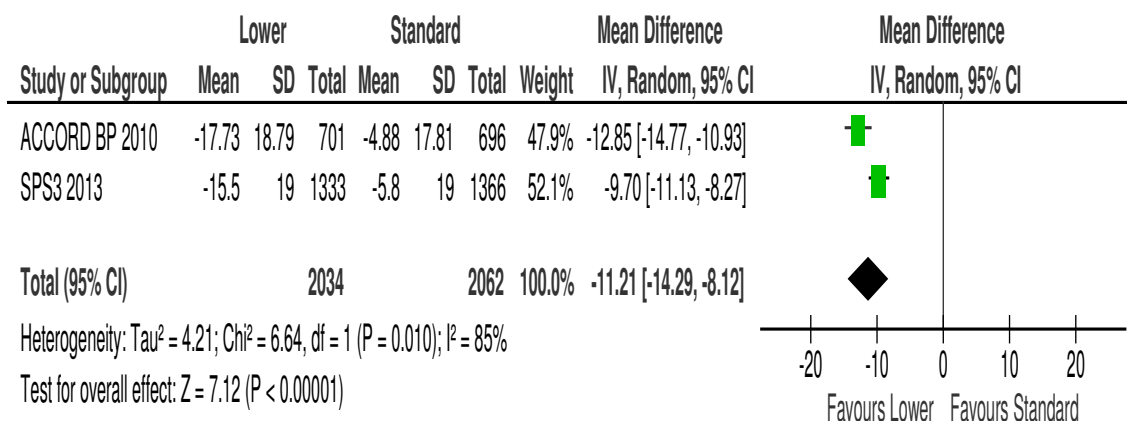
4.5.2.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo ‘Intensivo’ fue inferior a la del grupo ‘Estándar’: [DM = -11,21 mmHg (IC95% -8,12 mmHg a -14,29 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 26).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

La heterogeneidad entre los ensayos para esta variable fue alta, escogiéndose el modelo de efectos aleatorios para este análisis.

Figura 26. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

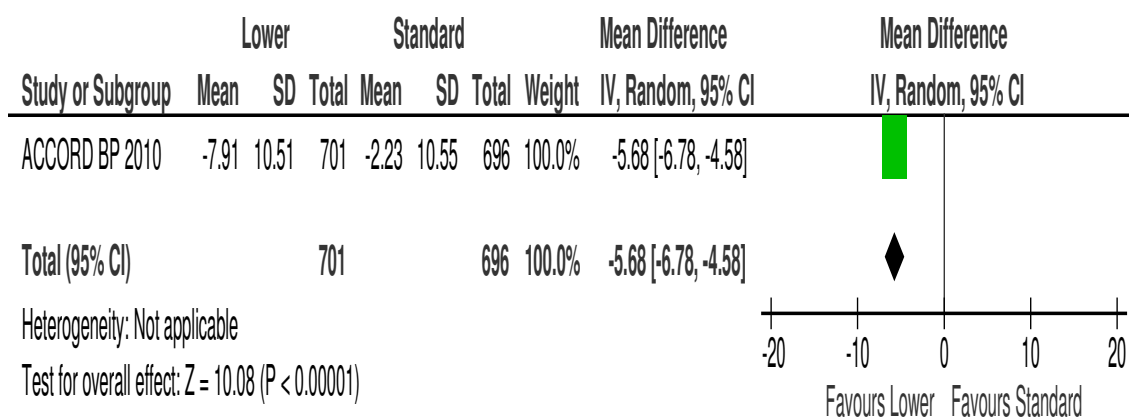


4.5.2.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo ‘Intensivo’ fue inferior a la del grupo ‘Estándar’: [DM = -5,68 mmHg (IC95% -4,58 mmHg a -6,78 mmHg)], p < 0,00001 (Figura 27).

Los datos provienen de un ensayo (ACCORD BP 2010).

Figura 27. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



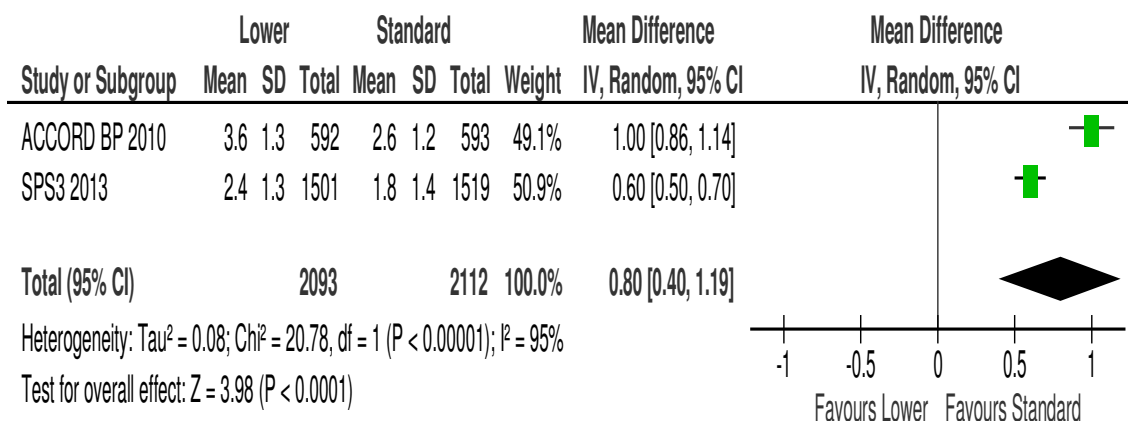
4.5.2.8 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio

Al final del estudio el número requerido de antihipertensivos fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial ‘Estándar’ (media de 2,0 fármacos) que en el grupo ‘Intensivo’ (media de 2,7 fármacos): [DM = 0,80 (IC95% 0,40 a 1,19)], p = 0,0001 (Figura 28).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, SPS3 2013).

La heterogeneidad entre los ensayos para esta variable fue alta, escogiéndose el modelo de efectos aleatorios para este análisis.

Figura 28. Forest plot de la comparación: 4.5.2 Intensivo vs Estándar, tensión arterial sistólica, variable 4.5.2.8 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio



4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica

Sólo un ensayo aleatorizado (HOT 1998) cumplía los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 5. Resultados de la comparación objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial diastólica

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,11 [0,82 a 1,51]
Mortalidad cardiovascular	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,26 [0,83 a 1,91]
Eventos cardiovasculares totales	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,74 a 1,21]
Eventos adversos graves	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,78 a 1,16]
Abandonos debidos a efectos adversos	1	395	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,42 [0,29 a 20,54]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	1	3064	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,90 [0,87 a 0,94]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	1	3023	Diferencia de Medias (IV, Efectos fijos, CI95%)	-2,54 [-3,77 a -1,31]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	1	3023	Diferencia de Medias (IV, Efectos fijos, CI95%)	-3,30 [-3,86 a -2,74]
Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	1	2704	Diferencia de Medias (IV, Efectos fijos, CI95%)	0,15 [0,09 a 0,21]

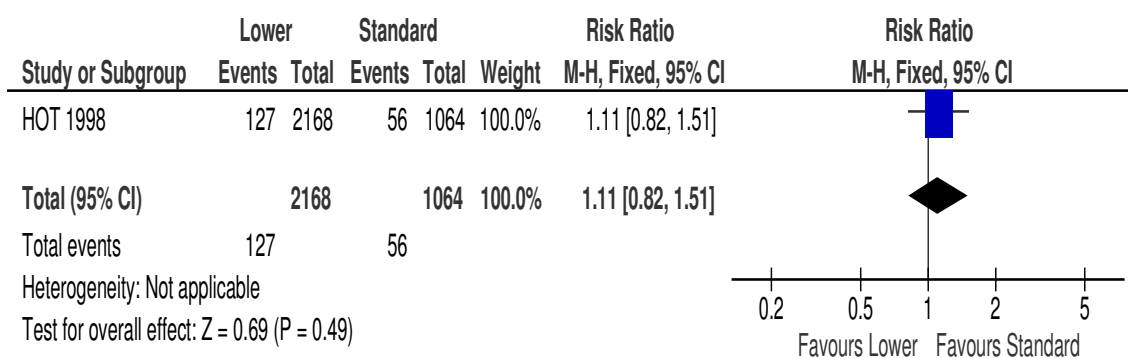
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%

4.5.3.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 1,11 (IC95% 0,82 a 1,51)], p = 0,49 (Figura 29).

Se contabilizaron 127 muertes en los 2168 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 56 en los 1064 participantes del grupo ‘Estándar’.

Figura 29. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.1 Mortalidad global

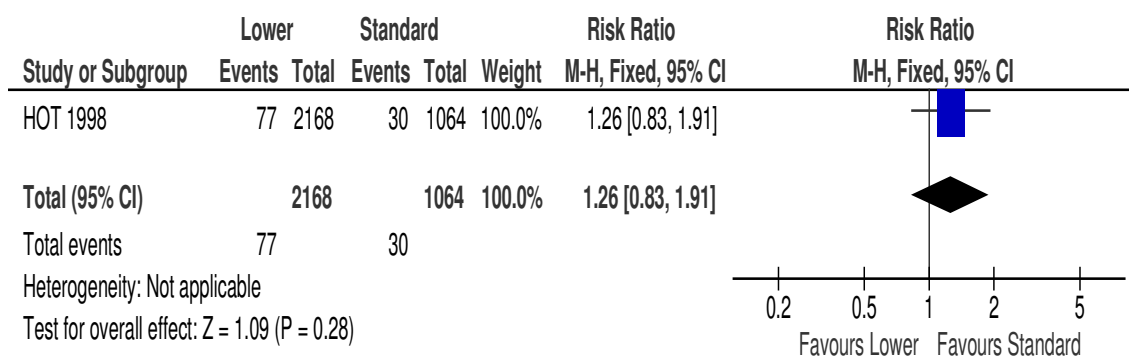


4.5.3.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable ‘mortalidad cardiovascular’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 1,26 (IC95% 0,83 a 1,91)], p = 0,28 (Figura 30).

Se contabilizaron 77 muertes en los 2168 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 30 en los 1064 participantes del grupo ‘Estándar’.

Figura 30. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.2 Mortalidad cardiovascular

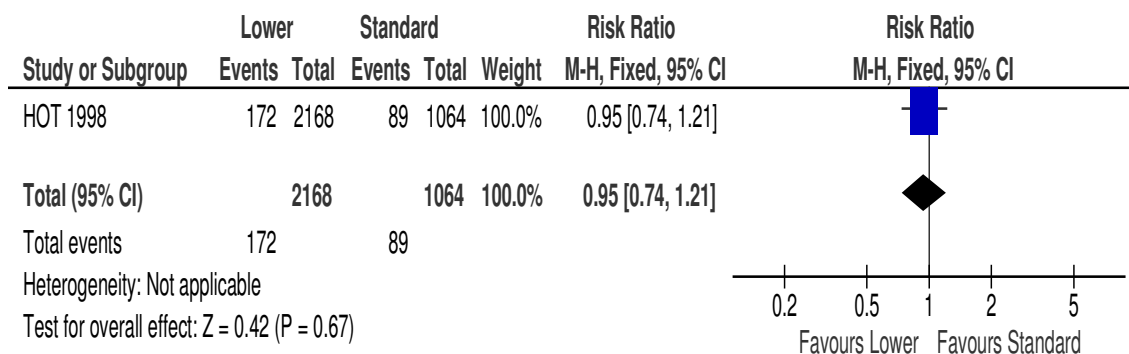


4.5.3.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable ‘eventos cardiovasculares totales’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 0,95 (IC95% 0,74 a 1,21)], p = 0,67 (Figura 31).

Se contabilizaron 172 participantes con algún evento cardiovascular en los 2168 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 89 en los 1064 participantes del grupo ‘Estándar’.

Figura 31. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.3 Eventos cardiovasculares totales

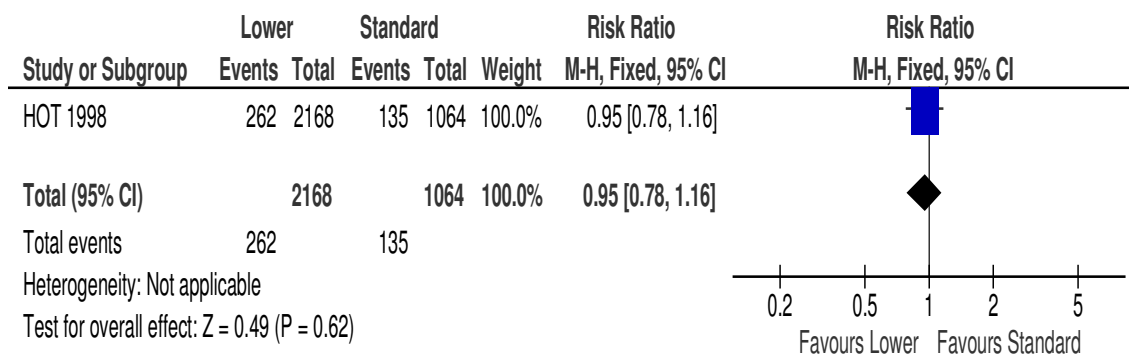


4.5.3.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos adversos graves' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,95 (IC95% 0,78 a 1,16)], p = 0,62 (Figura 32).

Se contabilizaron 262 participantes en los 2168 participantes del grupo 'Intensivo' con al menos un evento adverso grave y 135 en los 1064 participantes del grupo 'Estándar'.

Figura 32. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.4 Eventos adversos graves



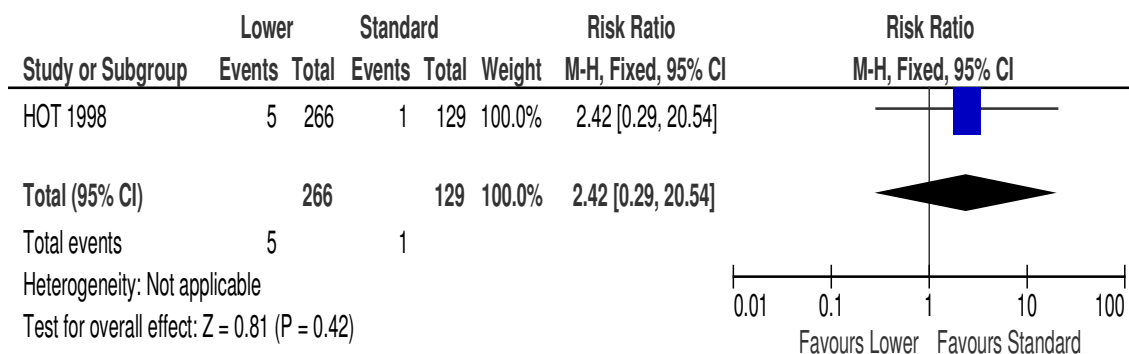
4.5.3.5 Abandonos debidos a efectos adversos

Los datos se recogieron de notas de texto y son tan escasas que no se pueden extraer conclusiones sólidas de este análisis.

Tomando en cuenta lo anterior, no se hallaron diferencias en los abandonos debidos a efectos adversos entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 2,42 (IC95% 0,29 a 20,54)], p = 0,42 (Figura 33).

Se contabilizaron 5 abandonos declarados en relación a efectos adversos en los 266 participantes con información del grupo 'Intensivo' y sólo 1 en los 129 participantes con información del grupo 'Estándar'.

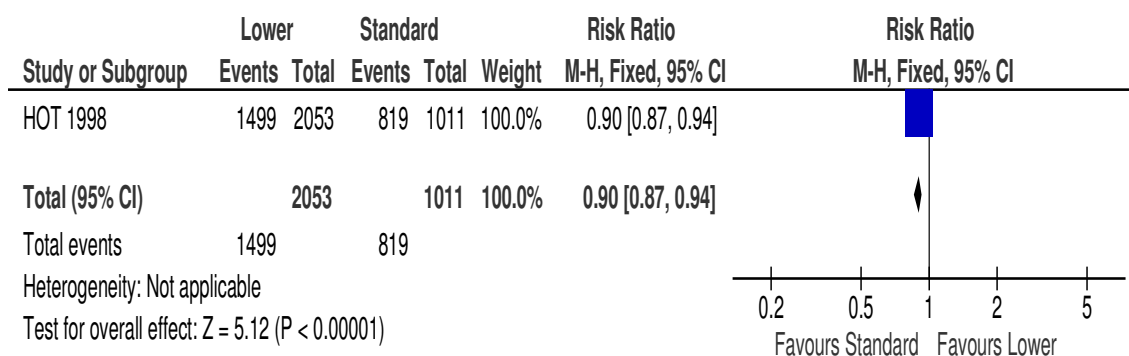
Figura 33. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.5 Abandonos debidos a efectos adversos



4.5.3.6 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 1499 participantes que alcanzaron el objetivo en los 2053 participantes con información del grupo 'Intensivo' (73%) y 819 en los 1011 participantes del grupo 'Estándar' (81%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 34).

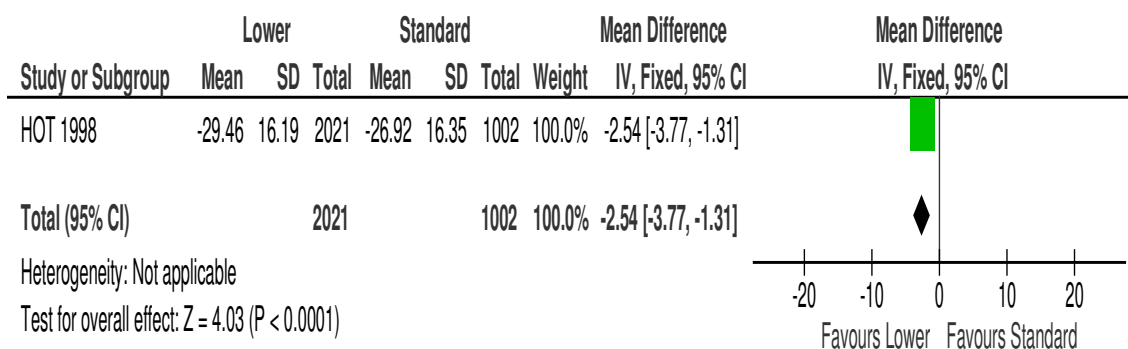
Figura 34. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.6 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.3.7 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -2,54 mmHg (IC95% -1,31 mmHg a -3,77 mmHg)], $p < 0,000055$ (Figura 35).

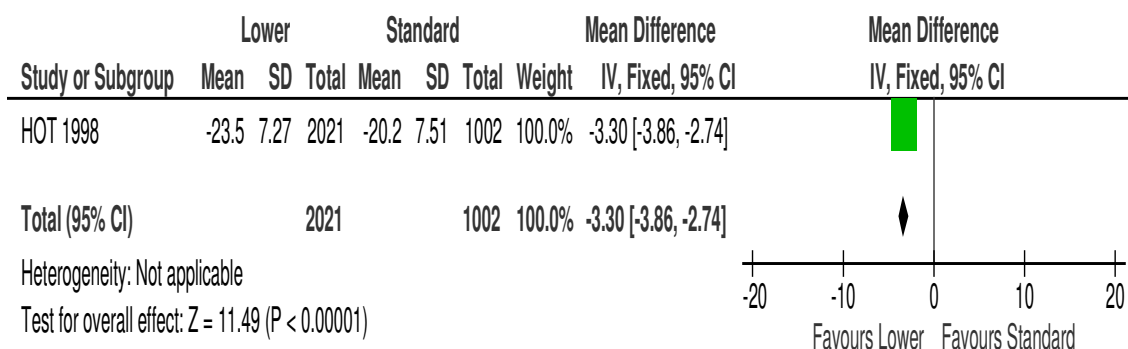
Figura 35. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.7 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.3.8 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -3,30 mmHg (IC95% -2,74 mmHg a -3,86 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 36).

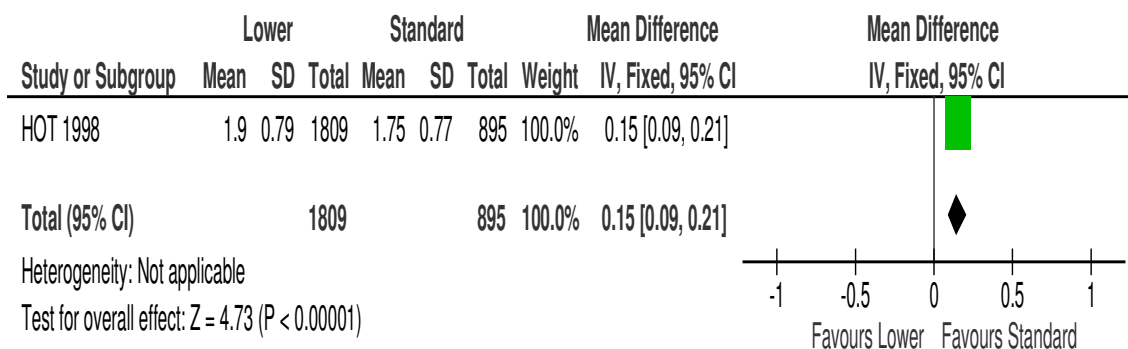
Figura 36. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.8 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.3.9 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio

Al final del estudio el número requerido de antihipertensivos fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial ‘Estándar’ (media de 1,7 fármacos) que en el grupo ‘Intensivo’ (media de 1,9 fármacos): [DM = 0,15 (IC95% 0,09 a 0,21)], p = 0,00001 (Figura 37).

Figura 37. Forest plot de la comparación: 4.5.3 Intensivo vs Estándar, tensión arterial diastólica, variable 4.5.3.9 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio



4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media

Sólo un ensayo aleatorizado (AASK 2002) cumplía los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 6. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', tensión arterial media

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,03 [0,89 a 4,67]
Mortalidad cardiovascular	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,00 [0,64 a 6,23]
Eventos cardiovasculares totales	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,49 a 1,61]
Eventos adversos graves	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,07 [0,65 a 1,77]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	1	142	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,06 [0,70 a 1,60]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	1	141	Diferencia de Medias (IV, Efectos fijos, CI95%)	-17,07 [-25,81 a -8,33]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	1	141	Diferencia de Medias (IV, Efectos fijos, CI95%)	-10,65 [-15,88 a -5,42]

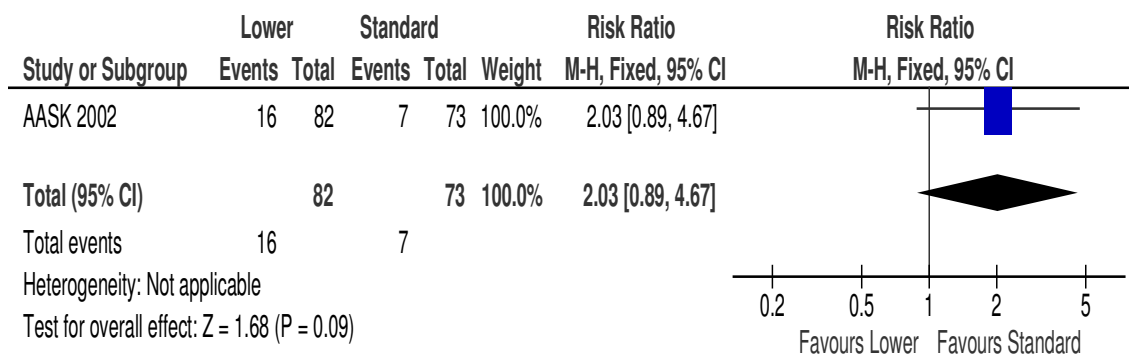
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%

4.5.4.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 2,03 (IC95% 0,89 a 4,67)], $p = 0,094$ (Figura 38).

Se contabilizaron 16 muertes en los 82 participantes del grupo 'Intensivo' y 7 en los 73 participantes del grupo 'Estándar'.

Figura 38. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.1 Mortalidad global

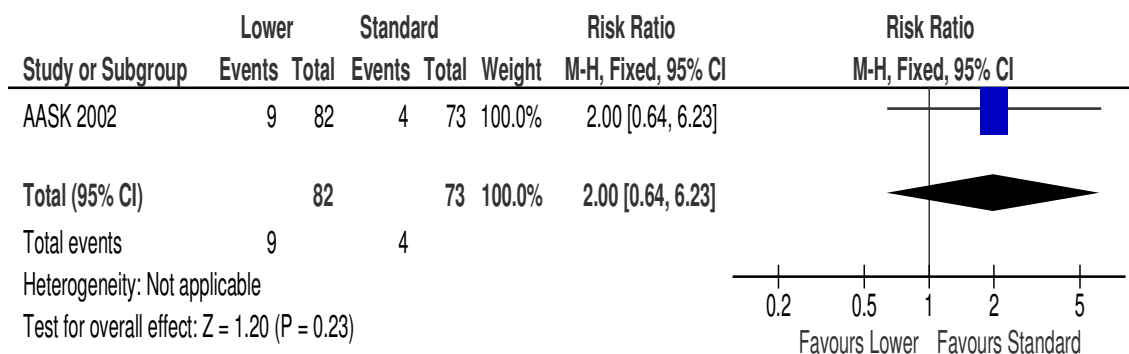


4.5.4.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable ‘mortalidad cardiovascular’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 2,00 (IC95% 0,64 a 6,23)], p = 0,23 (Figura 39).

Se contabilizaron 9 muertes en los 82 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 4 en los 73 participantes del grupo ‘Estándar’.

Figura 39. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.2 Mortalidad cardiovascular

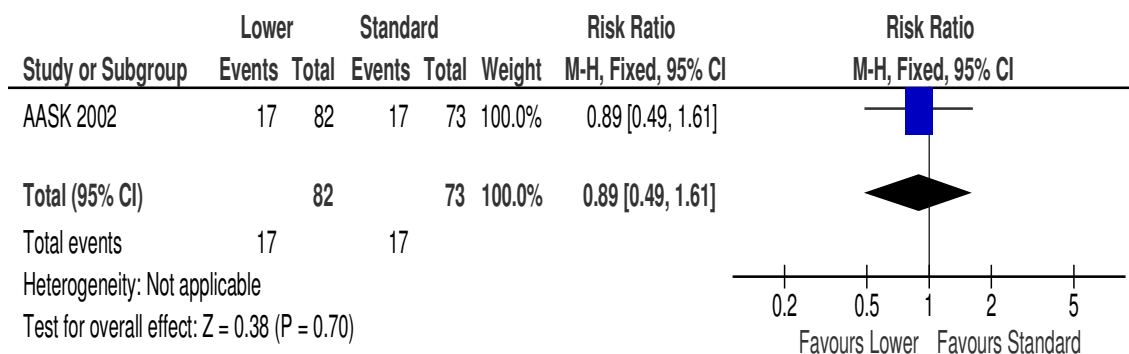


4.5.4.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos cardiovasculares totales' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,89 (IC95% 0,49 a 1,61)], p = 0,70 (Figura 40).

Se contabilizaron 17 participantes con algún evento cardiovascular en los 82 participantes del grupo 'Intensivo' y 17 en los 73 participantes del grupo 'Estándar'.

Figura 40. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.3 Eventos cardiovasculares totales

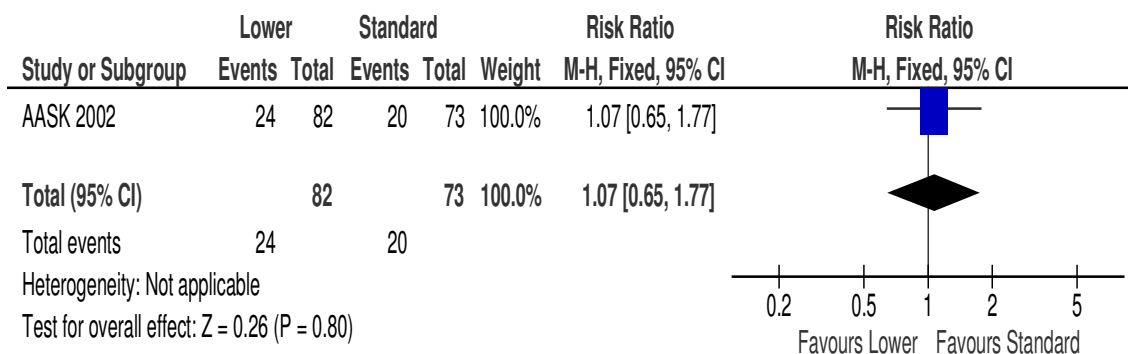


4.5.4.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable ‘eventos adversos graves’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 1,07 (IC95% 0,65 a 1,77)], p = 0,80 (Figura 41).

Se contabilizaron 24 participantes en los 82 participantes del grupo ‘Intensivo’ con al menos un evento adverso grave y 20 en los 73 participantes del grupo ‘Estándar’.

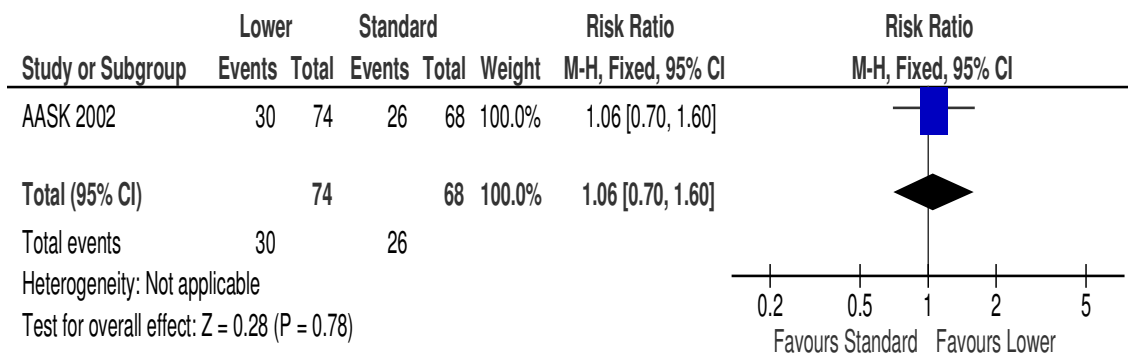
Figura 41. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.4 Eventos adversos graves



4.5.4.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 30 participantes que alcanzaron el objetivo en los 74 participantes con información del grupo 'Intensivo' (41%) y 26 en los 68 participantes del grupo 'Estándar' (38%) (Figura 42).

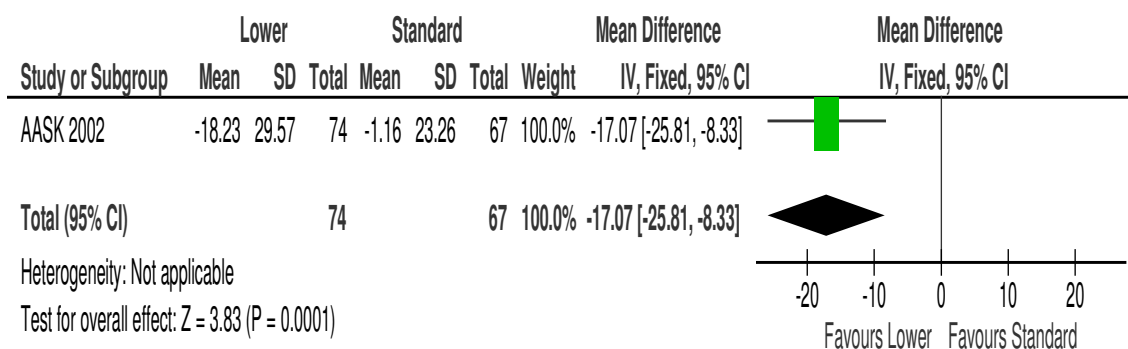
Figura 42. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.4.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': DM = -17,07 mmHg, IC95% -8,33 mmHg a -25,81 mmHg, P < 0,00013 (Figura 43).

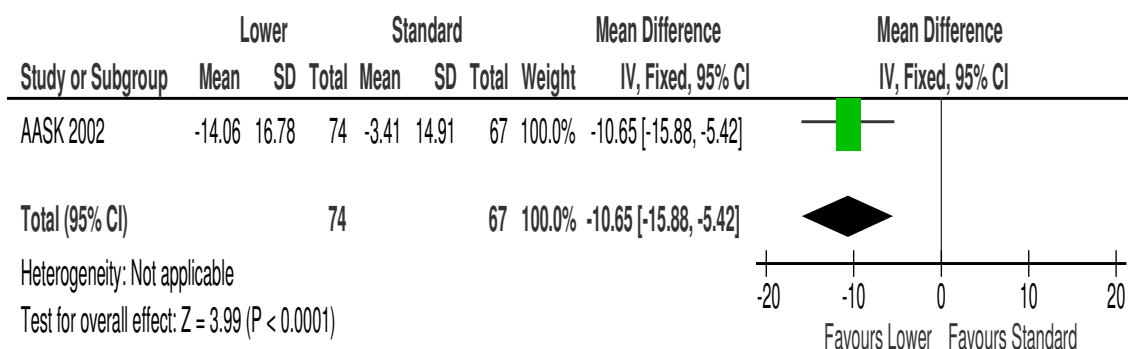
Figura 43. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.4.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -10,65 mmHg (IC95% -5,42 mmHg a -15,88 mmHg)], p < 0,000066 (Figura 44).

Figura 44. Forest plot de la comparación: 4.5.4 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.4.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.4.8 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio

Al final del estudio el número requerido de antihipertensivos fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial 'Estándar' (media de 1,7 fármacos) que en el grupo 'Intensivo' (media de 1,9 fármacos): [DM = 0,15 (IC95% 0,09 a 0,21)], p = 0,00001.

Análisis de subgrupos

El protocolo establecía que, cuando fuera posible, se llevarían a cabo análisis de subgrupos en pacientes diabéticos, participantes varones / mujeres y pacientes ancianos ≥ 75 años.

- No se halló información disponible para realizar el análisis de subgrupo en ancianos ≥ 75 años.
- Con respecto a los pacientes diabéticos y los resultados en varones / mujeres, se dispone de datos individuales de pacientes procedentes del

estudio ACCORD BP 2010 y el estudio HOT 1998. Los subgrupos de varones / mujeres en el estudio AASK 2002 no alcanzaron los 50 participantes por brazo de tratamiento, por lo que los datos no se consideraron relevantes para ser presentados. A continuación sólo se muestran los resultados en las variables primarias de la revisión sistemática.

4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos

Se identificaron tres ensayos aleatorizados (ACCORD BP 2010, HOT 1998, SPS3 2013) que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión sistemática pero sólo dos (ACCORD BP 2010, HOT 1998) proporcionaron datos utilizables por la presente revisión. Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 7. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', diabéticos

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	2	1934	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,15 [0,86 a 1,53]
Mortalidad cardiovascular	2	1934	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,88 [0,58 a 1,33]
Eventos cardiovasculares totales	2	1934	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,83 [0,68 a 1,01]
Eventos adversos graves	2	1934	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,98 [0,83 a 1,15]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	2	1779	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,86 [0,81 a 0,92]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	2	1783	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-8,03 [-16,00 a 1,93]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	2	1783	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-4,90 [-6,90 a -2,90]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

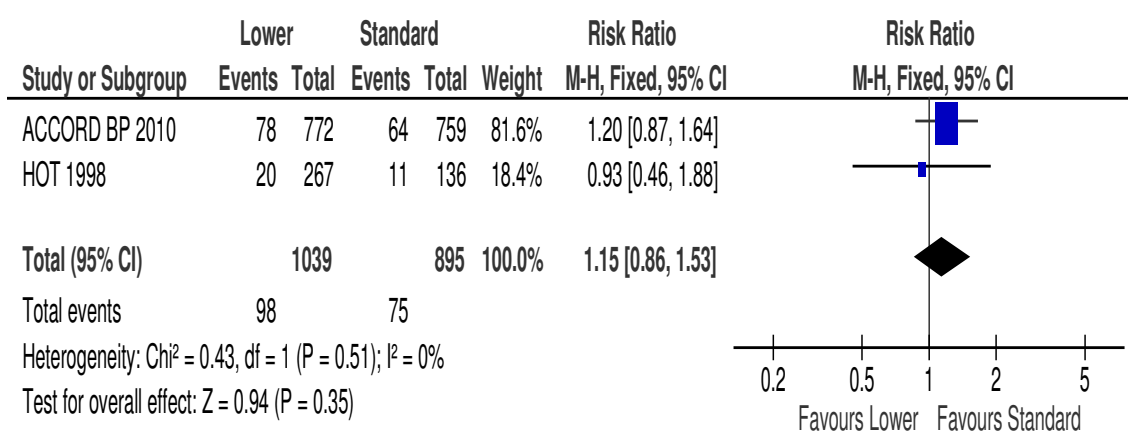
4.5.5.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,15 (IC95% 0,86 a 1,53)], p = 0,35.

Se contabilizaron 98 muertes en los 1039 participantes del grupo 'Intensivo' y 75 en los 895 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 45).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 45. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.1 Mortalidad global



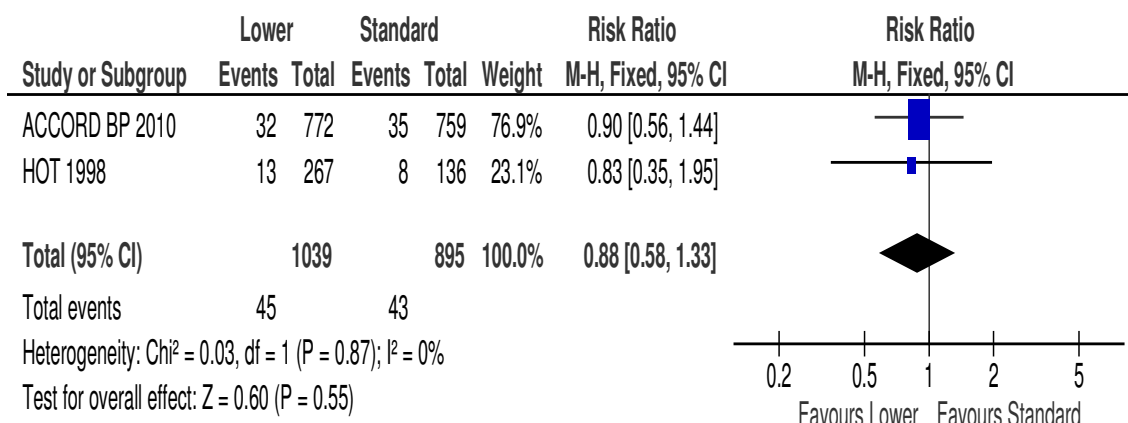
4.5.5.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable 'mortalidad cardiovascular' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,88 (IC95% 0,58 a 1,33)], p = 0,55.

Se contabilizaron 45 muertes en los 1039 participantes del grupo 'Intensivo' y 43 en los 895 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 46).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 46. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.2 Mortalidad cardiovascular



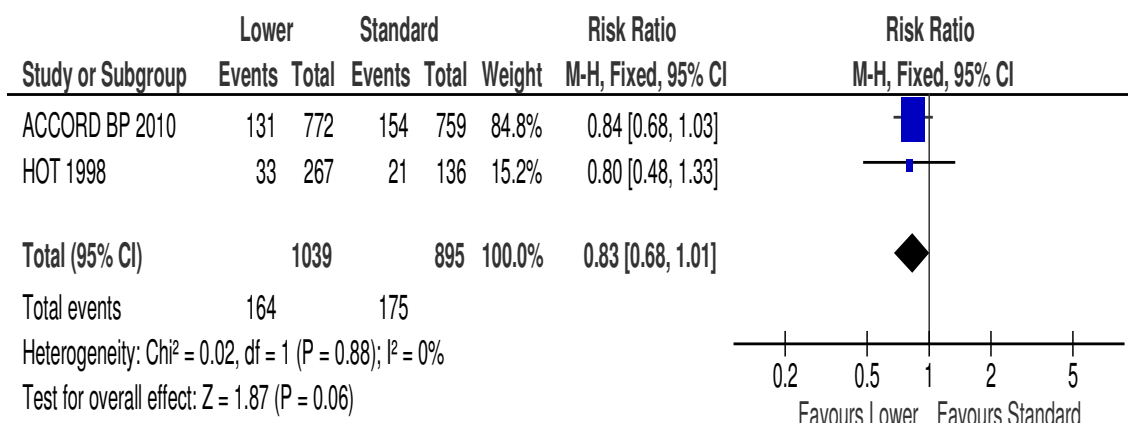
4.5.5.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos cardiovasculares totales' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,83 (IC95% 0,68 a 1,01)], p = 0,06.

Se contabilizaron 164 participantes con algún evento cardiovascular en los 1039 participantes del grupo 'Intensivo' y 175 en los 895 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 47).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 47. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.3 Eventos cardiovasculares totales



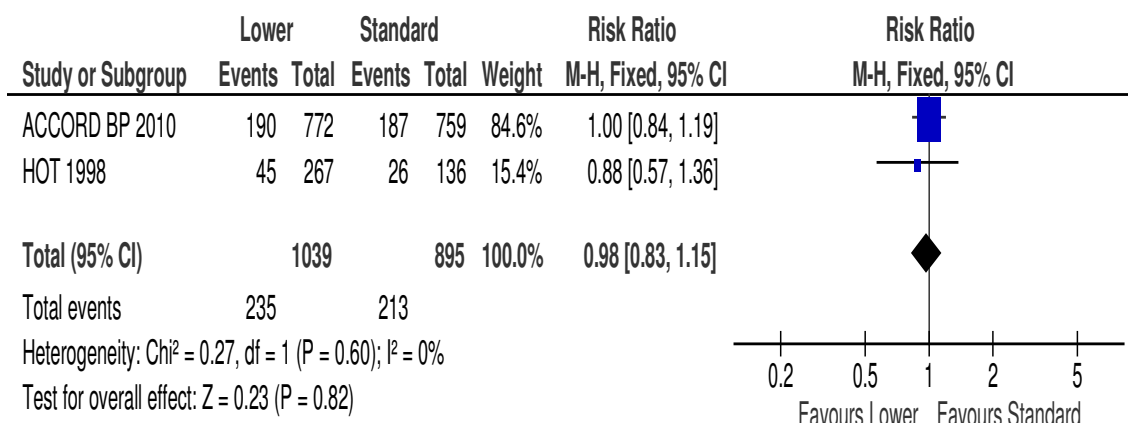
4.5.5.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable ‘eventos adversos graves’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 0,98 (IC95% 0,83 a 1,15)], $p = 0,82$.

Se contabilizaron 235 participantes en los 1039 participantes del grupo ‘Intensivo’ con al menos un evento adverso grave y 213 en los 895 participantes del grupo ‘Estándar’ (Figura 48).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 48. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.4 Eventos adversos graves

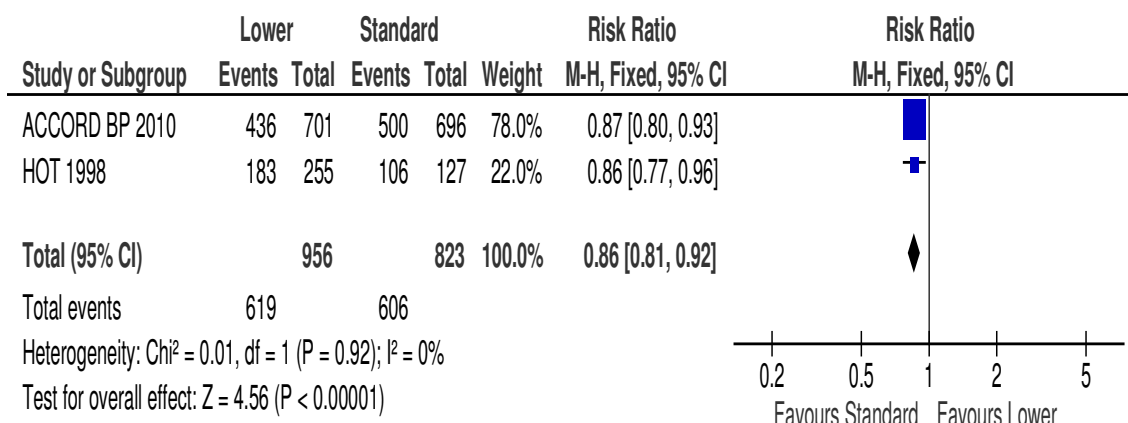


4.5.5.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 619 participantes que alcanzaron el objetivo en los 956 participantes con información del grupo 'Intensivo' (65%) y 606 en los 823 participantes del grupo 'Estándar' (74%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 49).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

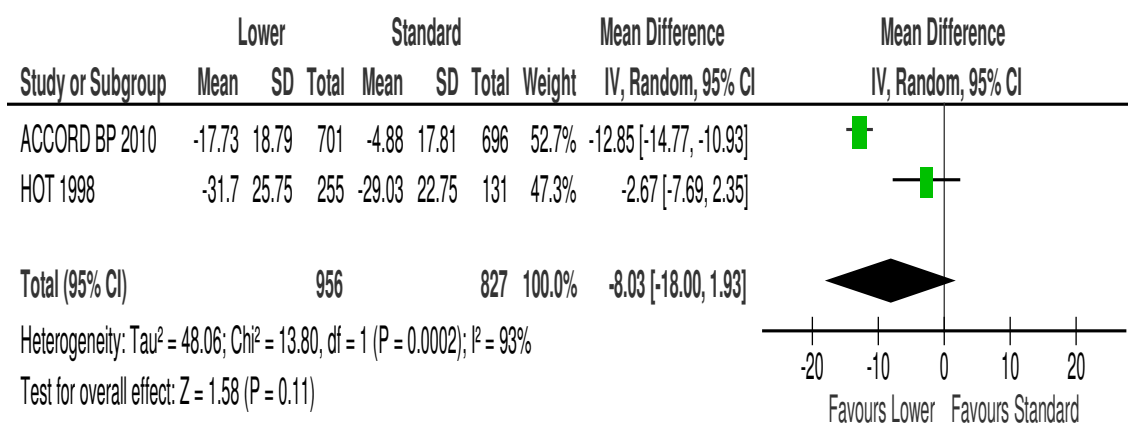
Figura 49. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.5.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' puede ser inferior o superior a la del grupo 'Estándar': [DM = -8,03 mmHg (IC95% 1,93 mmHg a -18,00 mmHg)], p < 0,00020 (Figura 50).

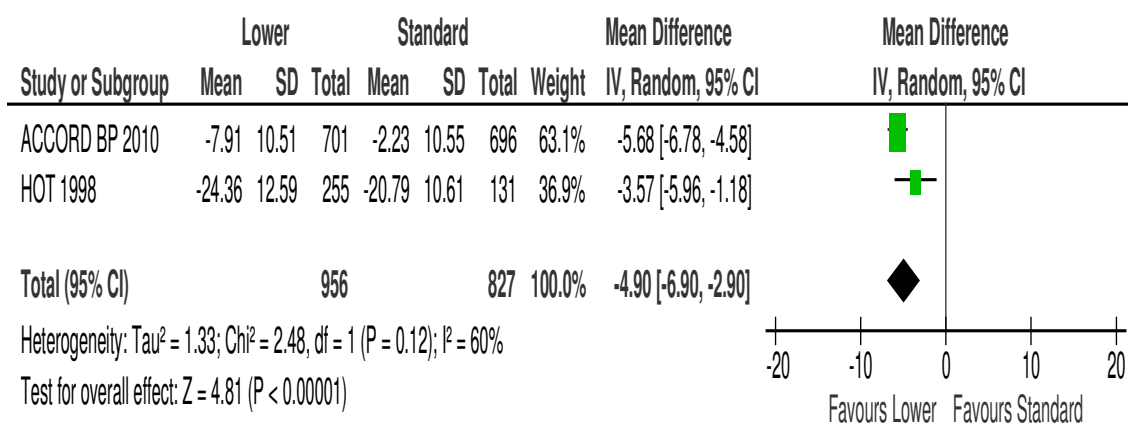
Figura 50. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, diabéticos, variable 4.5.5.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.5.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -4,90 mmHg (IC95% -2,90 mmHg a -6,90 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 51).

Figura 51. Forest plot de la comparación: 4.5.5 Intensivo vs Estándar, tensión arterial media, variable 4.5.5.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones

Se identificaron dos ensayos aleatorizados (ACCORD BP 2010, HOT 1998) que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión sistemática con datos utilizables por la presente revisión. La heterogeneidad fue considerada alta en dos variables principales ('Mortalidad cardiovascular' y 'Eventos cardiovasculares totales'). Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 8. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', varones

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	2	2690	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,10 [0,84 a 1,44]
Mortalidad cardiovascular	2	2690	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,07 [0,72 a 1,59]
Eventos cardiovasculares totales	2	2690	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,90 [0,74 a 1,10]
Eventos adversos graves	2	2690	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,94 [0,80 a 1,11]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	2	2527	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,85 a 0,93]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	2	2527	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-8,28 [-17,52 a 0,96]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	2	2527	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-5,10 [-7,46 a -2,75]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

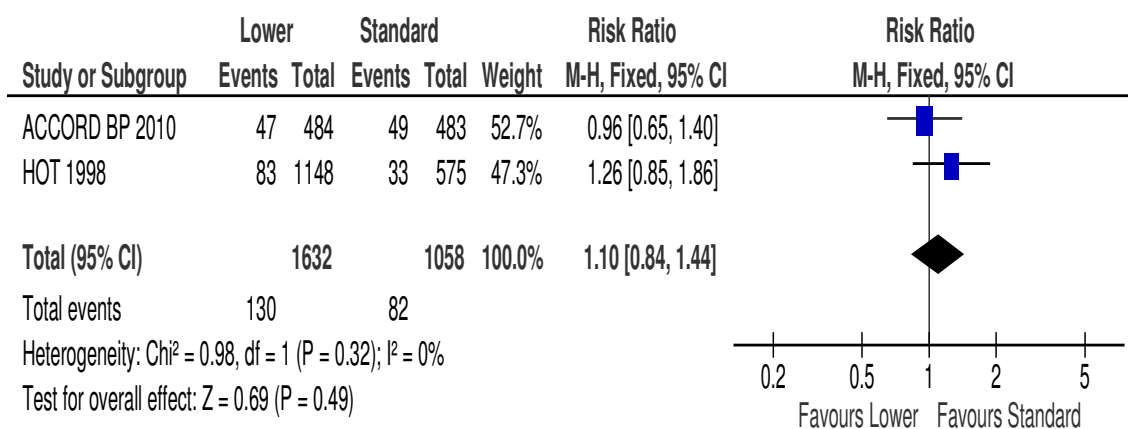
4.5.6.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,10 (IC95% 0,84 a 1,44)], p = 0,49.

Se contabilizaron 130 muertes en los 1632 participantes del grupo 'Intensivo' y 82 en los 1058 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 52).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 52. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.1 Mortalidad global



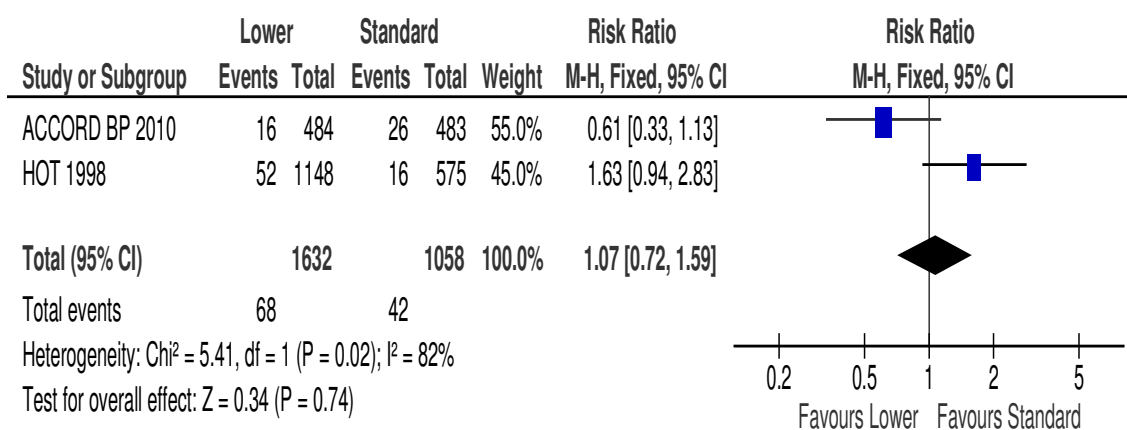
4.5.6.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable 'mortalidad cardiovascular' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,07 (IC95% 0,72 a 1,59)], p = 0,74.

Se contabilizaron 68 muertes en los 1632 participantes del grupo 'Intensivo' y 42 en los 1058 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 53).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 53. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.2 Mortalidad cardiovascular



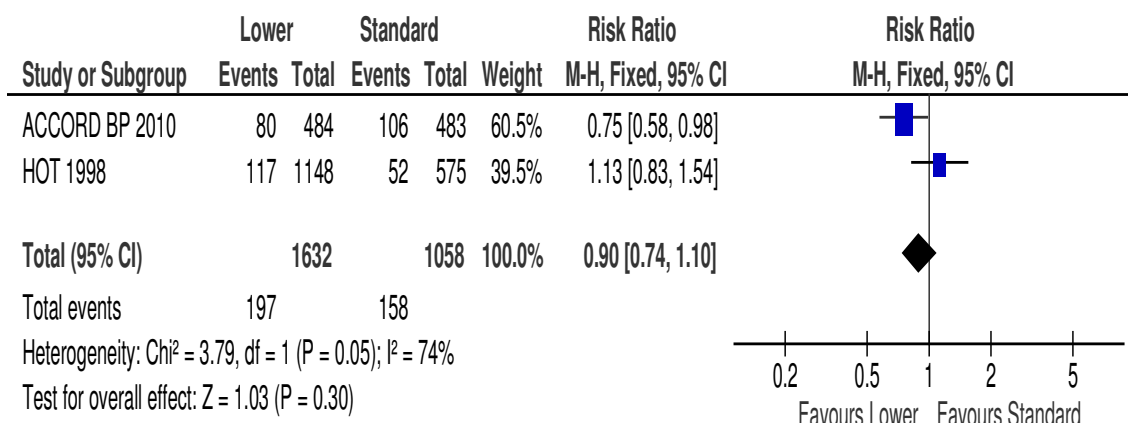
4.5.6.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos cardiovasculares totales' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,90 (IC95% 0,74 a 1,10)], p = 0,30.

Se contabilizaron 197 participantes con algún evento cardiovascular en los 1632 participantes del grupo 'Intensivo' y 158 en los 1058 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 54).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 54. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.3 Eventos cardiovasculares totales



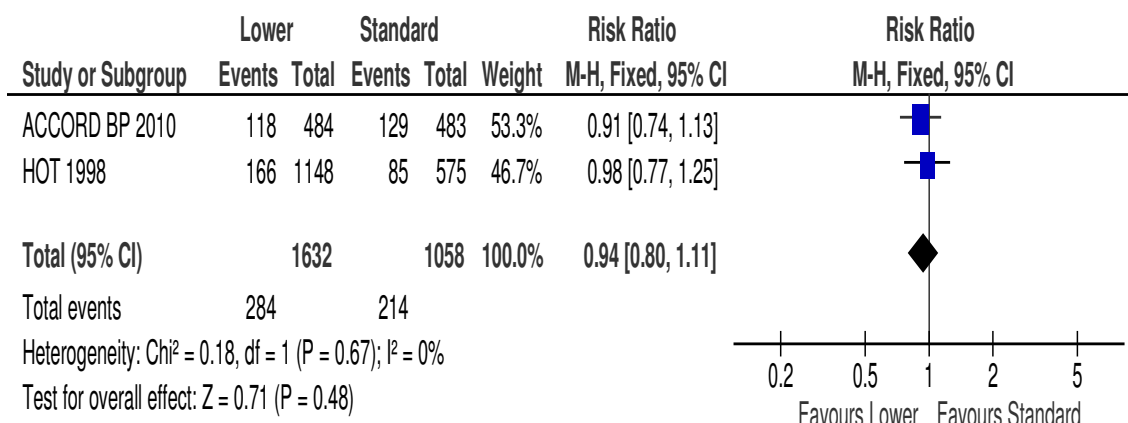
4.5.6.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable ‘eventos adversos graves’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 0,94 (IC95% 0,80 a 1,11)], $p = 0,48$.

Se contabilizaron 284 participantes en los 1632 participantes del grupo ‘Intensivo’ con al menos un evento adverso grave y 214 en los 1058 participantes del grupo ‘Estándar’ (Figura 55).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 55. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.4 Eventos adversos graves

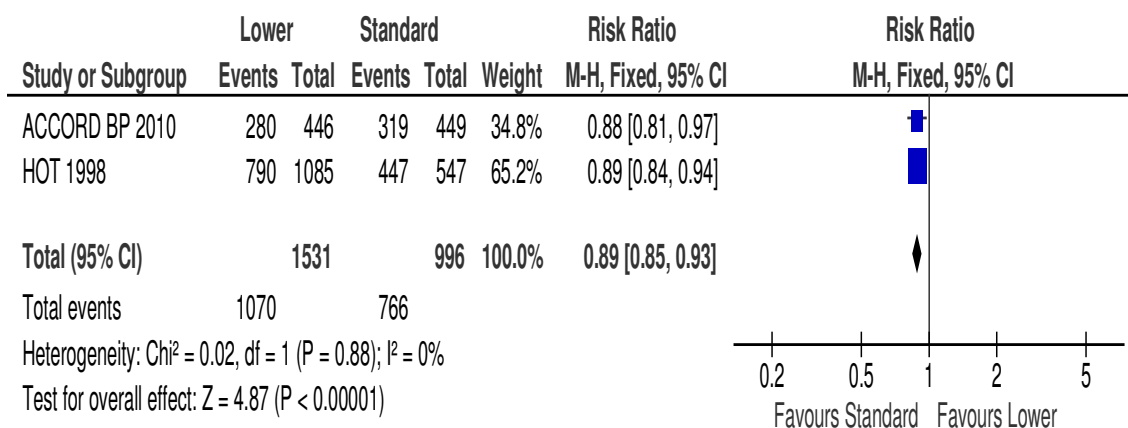


4.5.6.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 1070 participantes que alcanzaron el objetivo en los 1531 participantes con información del grupo 'Intensivo' (70%) y 766 en los 996 participantes del grupo 'Estándar' (77%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 56).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

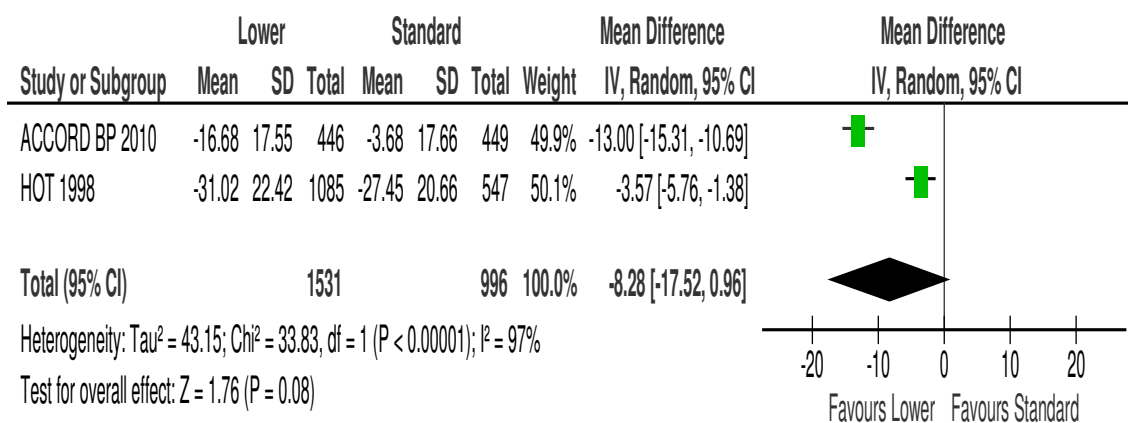
Figura 56. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.6.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' puede ser inferior o superior a la del grupo 'Estándar': [DM = -8,28 mmHg (IC95% 0,96 mmHg a -17,52 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 56).

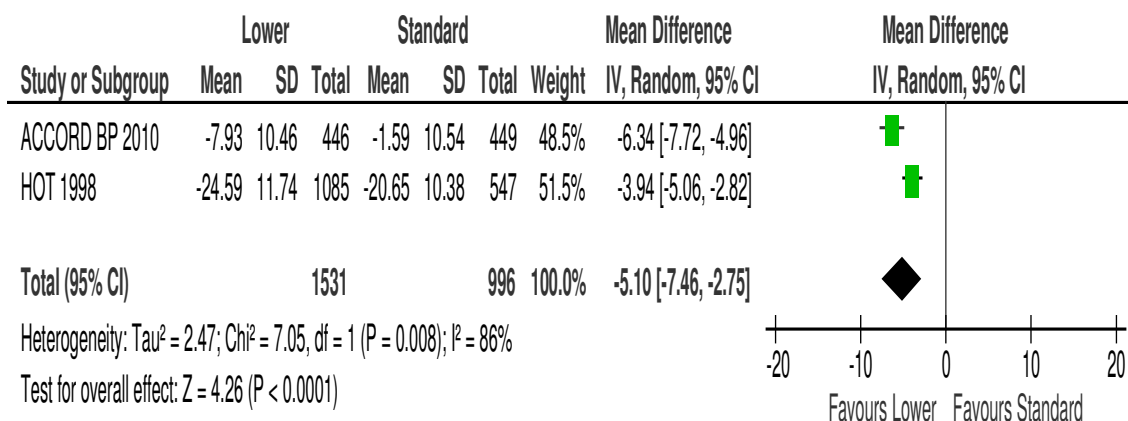
Figura 57. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.6.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -5,10 mmHg (IC95% -2,75 mmHg a -7,46 mmHg), $p < 0,00020$ (Figura 58).

Figura 58. Forest plot de la comparación: 4.5.6 Intensivo vs Estándar, varones, variable 4.5.6.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres

Se identificaron dos ensayos aleatorizados (ACCORD BP 2010, HOT 1998) que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión sistemática con datos utilizables por la presente revisión. La heterogeneidad fue considerada alta en una variable principal ('Mortalidad global'). Los datos se obtuvieron a partir de fuentes publicadas y no publicadas.

Tabla 9. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', mujeres

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	2	2073	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,27 [0,87 a 1,84]
Mortalidad cardiovascular	2	2073	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,13 [0,69 a 1,86]
Eventos cardiovasculares totales	2	2073	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,86 [0,66 a 1,13]
Eventos adversos graves	2	2073	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,05 [0,84 a 1,31]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	2	1934	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,84 a 0,94]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	2	1934	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-7,76 [-16,92 a 1,41]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	2	1934	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-3,95 [-5,03 a -2,86]

M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%

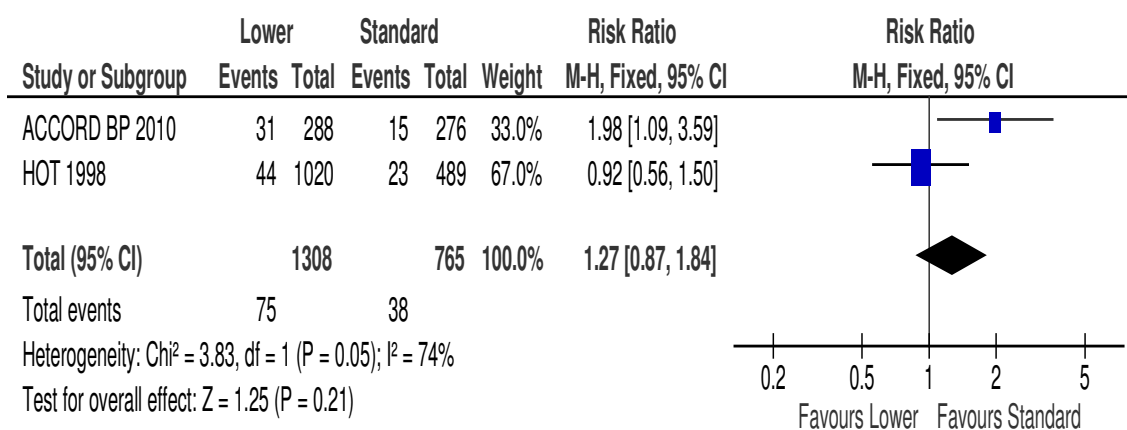
4.5.7.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,27 (IC95% 0,87 a 1,84)], p = 0,21.

Se contabilizaron 75 muertes en los 1308 participantes del grupo 'Intensivo' y 38 en los 765 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 59).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 59. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.1 Mortalidad global



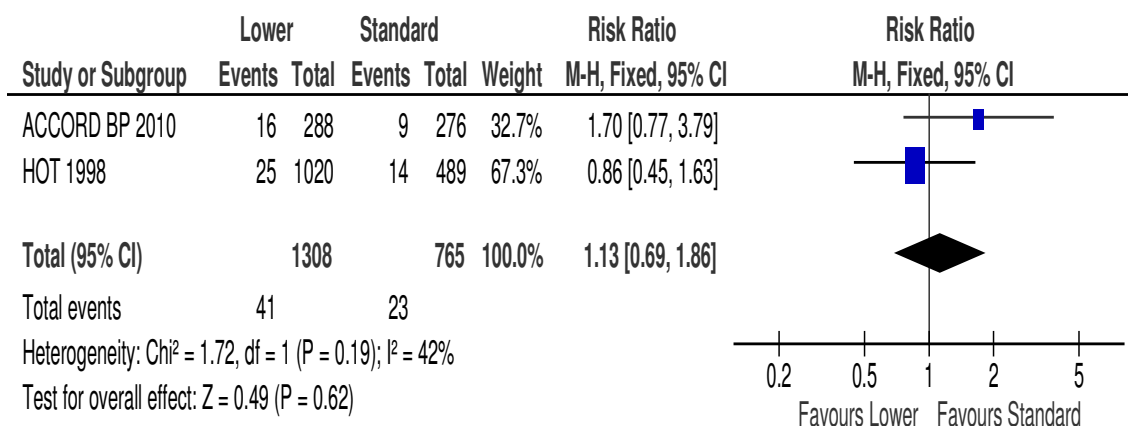
4.5.7.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable 'mortalidad cardiovascular' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,13 (IC95% 0,69 a 1,86)], p = 0,62.

Se contabilizaron 41 muertes en los 1308 participantes del grupo 'Intensivo' y 23 en los 765 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 60).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 60. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.2 Mortalidad cardiovascular



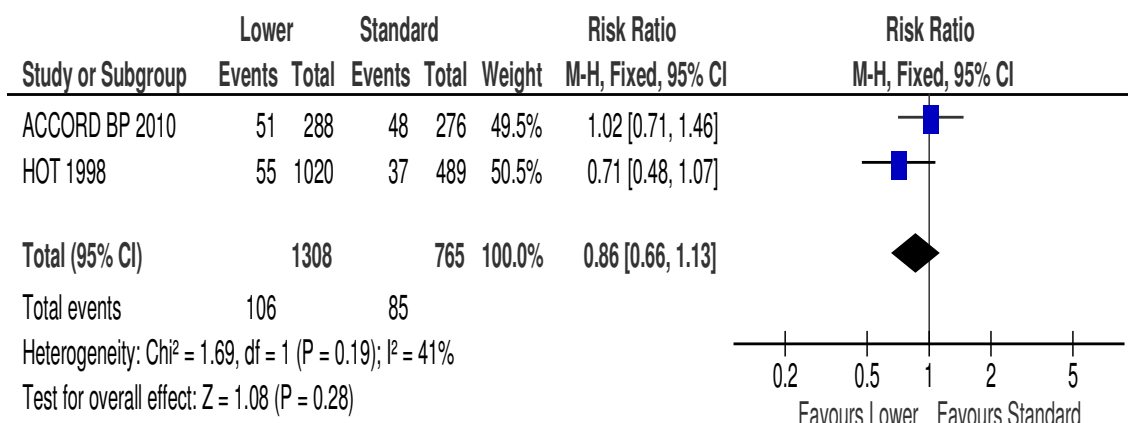
4.5.7.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos cardiovasculares totales' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,86 (IC95% 0,66 a 1,13)], $p = 0,28$.

Se contabilizaron 106 participantes con algún evento cardiovascular en los 1308 participantes del grupo 'Intensivo' y 85 en los 765 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 61).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 61. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.3 Eventos cardiovasculares totales



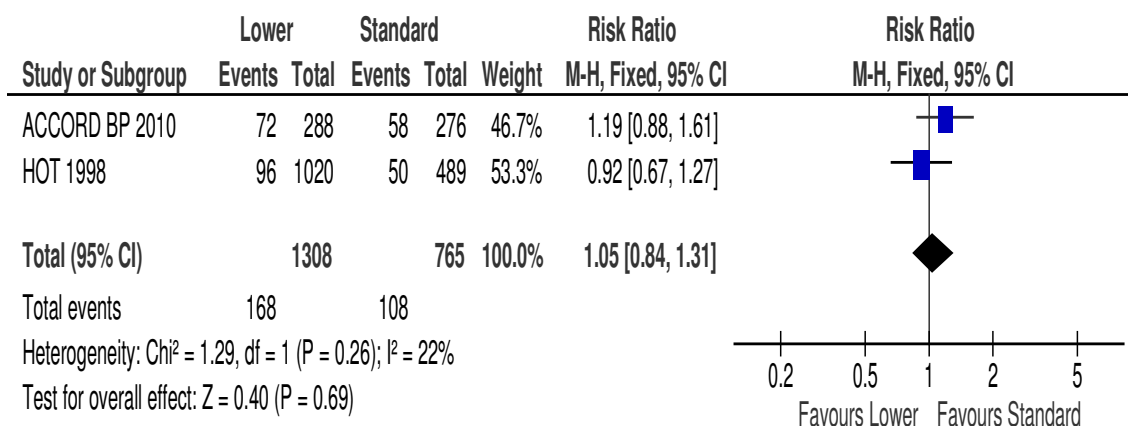
4.5.7.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos adversos graves' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 1,05 (IC95% 0,84 a 1,31)], $p = 0,69$.

Se contabilizaron 168 participantes en los 1308 participantes del grupo 'Intensivo' con al menos un evento adverso grave y 108 en los 765 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 62).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 62. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.4 Eventos adversos graves

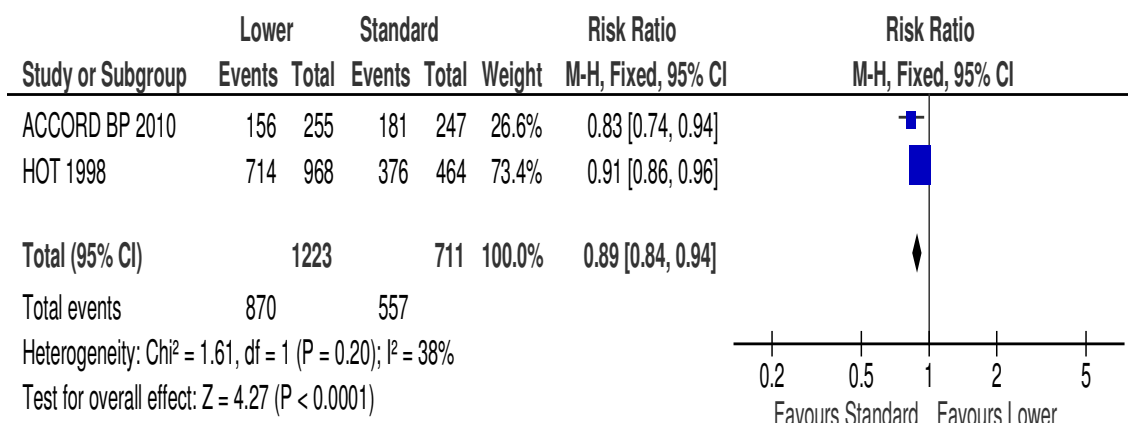


4.5.7.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 870 participantes que alcanzaron el objetivo en los 1223 participantes con información del grupo 'Intensivo' (71%) y 557 en los 771 participantes del grupo 'Estándar' (72%) (Figura 63).

Los datos provienen de dos ensayos (ACCORD BP 2010, HOT 1998).

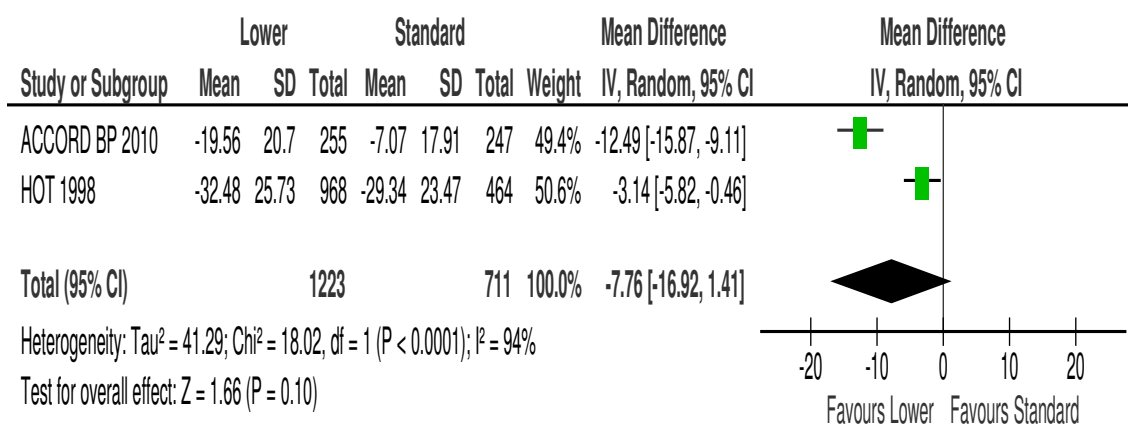
Figura 63. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.5
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.7.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' puede ser inferior o superior a la del grupo 'Estándar': [DM = -7,76 mmHg (IC95% 1,41 mmHg a -16,92 mmHg)], p < 0,00002 (Figura 64).

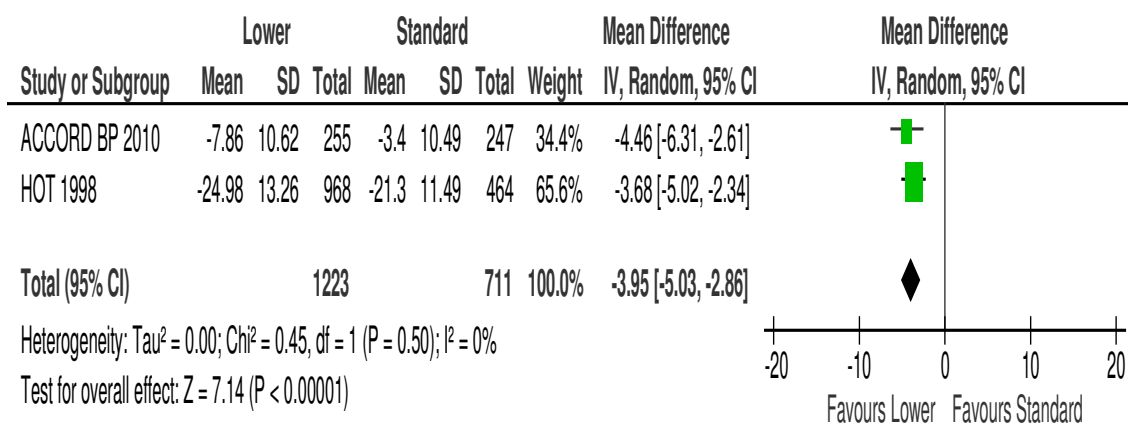
Figura 64. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.6
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.7.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -3,95 mmHg (IC95% -2,86 mmHg a -5,03 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 65).

Figura 65. Forest plot de la comparación: 4.5.7 Intensivo vs Estándar, mujeres, variable 4.5.7.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.8 Análisis de sensibilidad para los estudios con bajo o incierto riesgo de sesgo

El Manual Cochrane establece que se puede considerar 'bajo' riesgo de sesgo en un estudio cuando todos los dominios clave presentan bajo riesgo de sesgo, riesgo 'incierto' de sesgo cuando la incertidumbre se aplica al menos a un dominio clave y 'alto' riesgo de sesgo cuando uno o más dominios clave muestran alto riesgo de sesgo. De acuerdo a lo anterior, la presente revisión sistemática ha incluido tres estudios con riesgo incierto de sesgo (AASK 2002,

ACCORD BP 2010, HOT 1998) y un estudio con alto riesgo de sesgo (SPS3 2013).

La Tabla 10 presenta el análisis de sensibilidad predefinido en el protocolo, incluyendo únicamente resultados a partir de estudios con bajo o incierto riesgo de sesgo.

Los resultados son muy similares al análisis principal (Apartado 4.5.1), pero en este caso la reducción de eventos cardiovasculares totales mostrada por el objetivo intensivo no alcanzó la significación estadística.

Tabla 10. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', bajo o incierto riesgo de sesgo

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	3	4918	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,20 [0,97 a 1,48]
Mortalidad cardiovascular	3	4918	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,14 [0,85 a 1,54]
Eventos cardiovasculares totales	3	4918	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,76 a 1,03]
Eventos adversos graves	3	4918	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,98 [0,86 a 1,11]
Abandonos debidos a efectos adversos	1	395	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,42 [0,29 a 20,54]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	3	4603	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,86 a 0,93]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	3	4561	Diferencia de Medias (IV, Efectos Aleatorios, CI95%)	-10,20 [-18,91 a -1,49]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	3	4561	Diferencia de Medias (IV, Efectos Aleatorios, CI95%)	-5,38 [-7,86 a -2,90]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

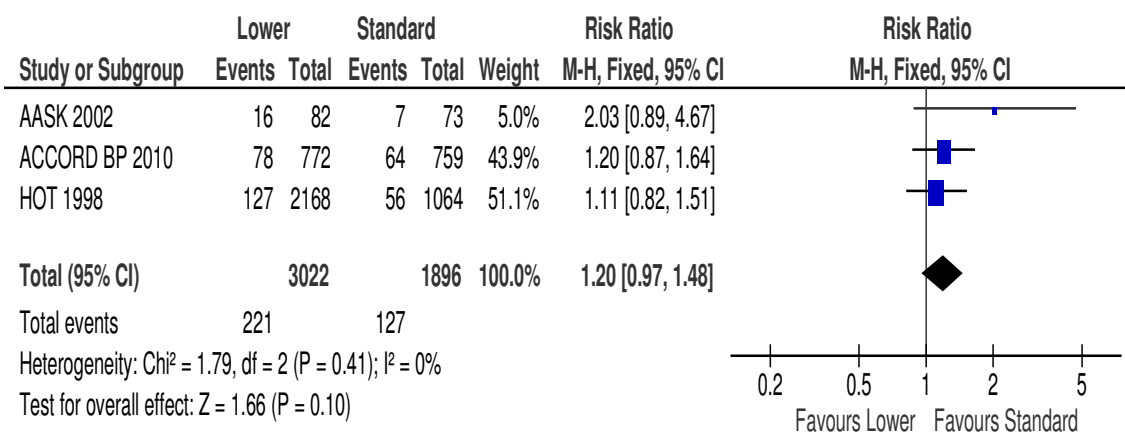
4.5.8.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR =1,20 (IC95% 0,97 a 1,48)], p = 0,096.

Se contabilizaron 221 muertes en los 3022 participantes del grupo 'Intensivo' y 127 en los 1896 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 66).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 66. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.1 Mortalidad global



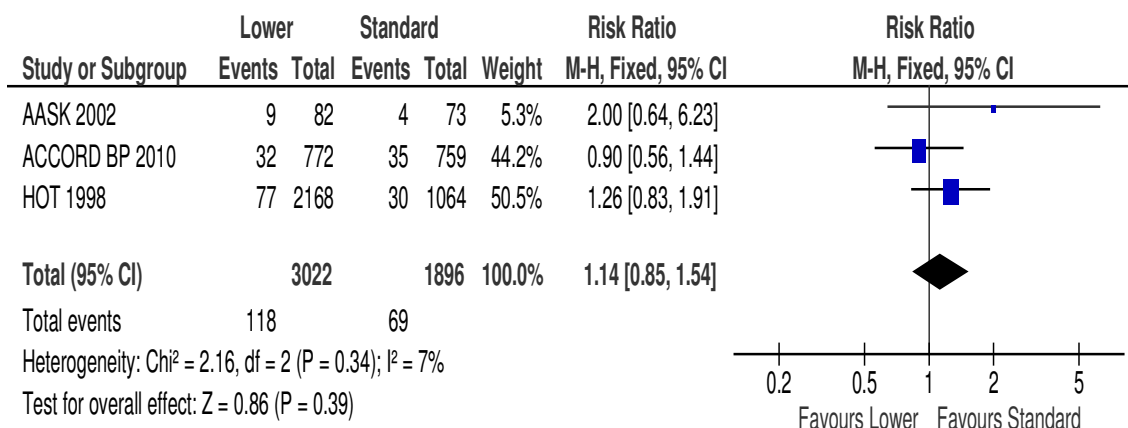
4.5.8.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la variable ‘mortalidad cardiovascular’ entre los grupos con objetivo de tensión arterial ‘Intensivo’ y ‘Estándar’: [RR = 1,14 (IC95% 0,85 a 1,54)], $p = 0,39$.

Se contabilizaron 118 muertes en los 3022 participantes del grupo ‘Intensivo’ y 69 en los 1896 participantes del grupo ‘Estándar’ (Figura 67).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 67. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.2 Mortalidad cardiovascular



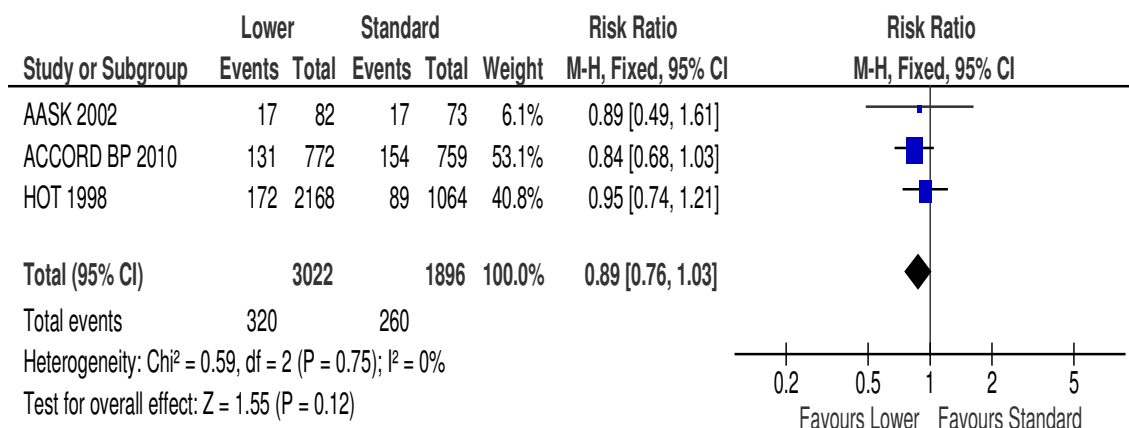
4.5.8.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos cardiovasculares totales' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,89 (IC95% 0,76 a 1,03)], $p = 0,75$.

Se contabilizaron 320 participantes con algún evento cardiovascular en los 3022 participantes del grupo 'Intensivo' y 260 en los 1896 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 68).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 68. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.3 Eventos cardiovasculares totales



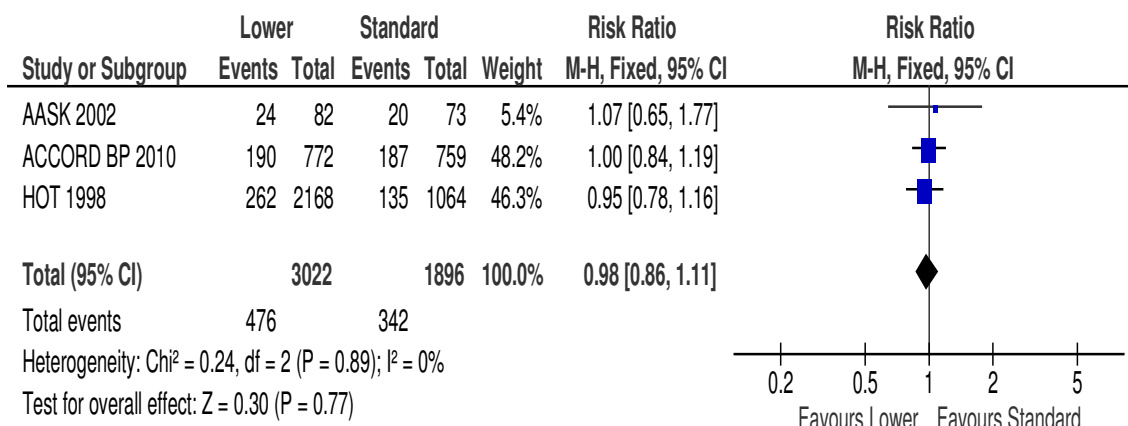
4.5.8.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en la variable 'eventos adversos graves' entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar': [RR = 0,98 (IC95% 0,86 a 1,11)], p = 0,77.

Se contabilizaron 476 participantes en los 3022 participantes del grupo 'Intensivo' con al menos un evento adverso grave y 342 en los 1896 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 69).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

Figura 69. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.4 Eventos adversos graves

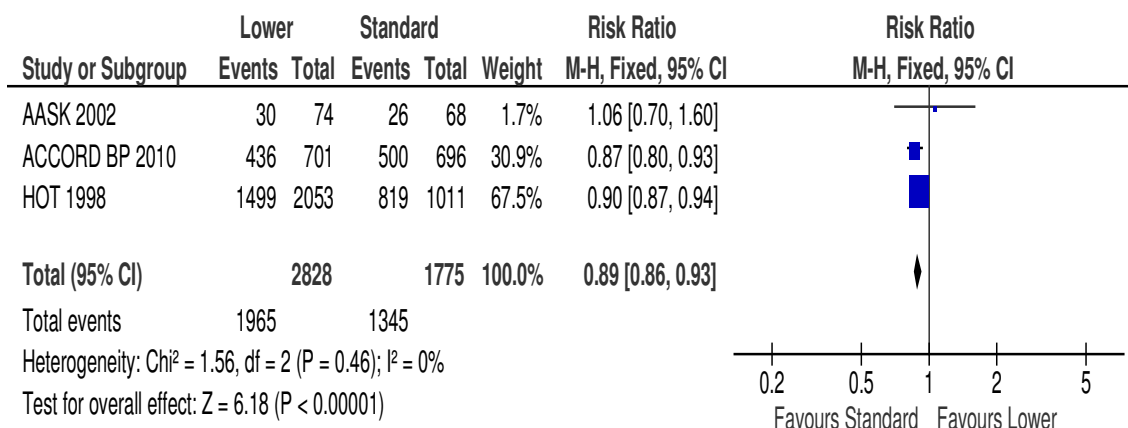


4.5.8.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

Se contabilizaron 1965 participantes que alcanzaron el objetivo en los 2828 participantes con información del grupo 'Intensivo' (69%) y 1345 en los 1775 participantes del grupo 'Estándar' (76%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fue capaz de alcanzar su objetivo particular (Figura 70).

Los datos provienen de tres ensayos (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998).

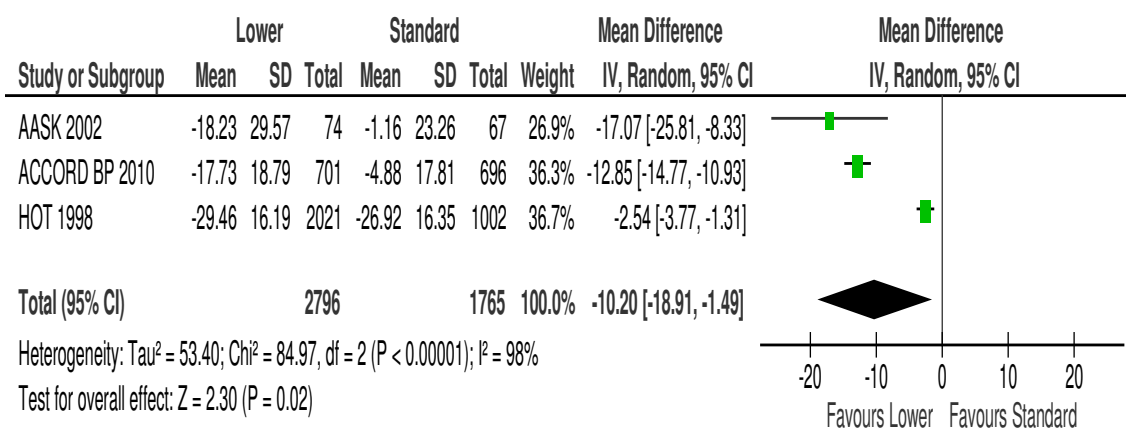
Figura 70. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.8.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -10,20 mmHg (IC95% -1,49 mmHg a -18,91 mmHg)], $p < 0,022$ (Figura 71).

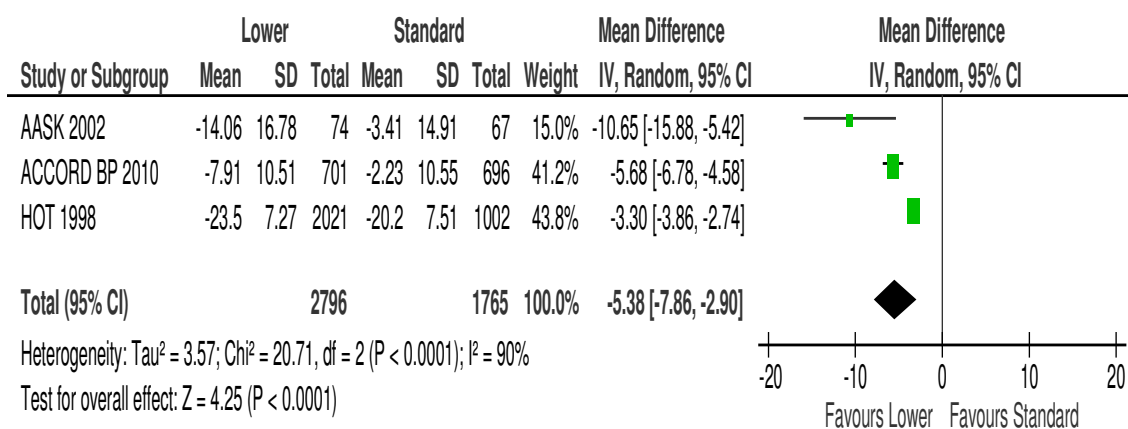
Figura 71. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.8.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

Después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -5,38 mmHg (IC95% -7,86 mmHg a -2,90 mmHg)], p < 0,000021 (Figura 72).

Figura 72. Forest plot de la comparación: 4.5.8 Intensivo vs Estándar, bajo o incierto riesgo de sesgo, variable 4.5.8.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.9 Análisis de sensibilidad para los estudios financiados y no financiados por la industria farmacéutica

Otro análisis de sensibilidad preespecificado en el protocolo tenía por objeto comparar los resultados obtenidos a partir de estudios financiados y no financiados por la industria farmacéutica.

La revisión ha incluido un estudio financiado por la industria farmacéutica (HOT 1998), dos estudios no financiados por la industria farmacéutica (ACCORD BP 2010, SPS3 2013) y un estudio parcialmente financiado por la industria farmacéutica (AASK 2002). Con objeto de evitar problemas de clasificación, el estudio AASK 2002 fue excluido de este análisis.

Los resultados son muy similares al análisis principal (Apartado 4.5.1) pero, en el caso de ensayos financiados por la industria farmacéutica, la reducción de eventos cardiovasculares totales mostrada por el objetivo intensivo no alcanzó la significación estadística.

Los resultados principales se muestran en la Tabla 11.

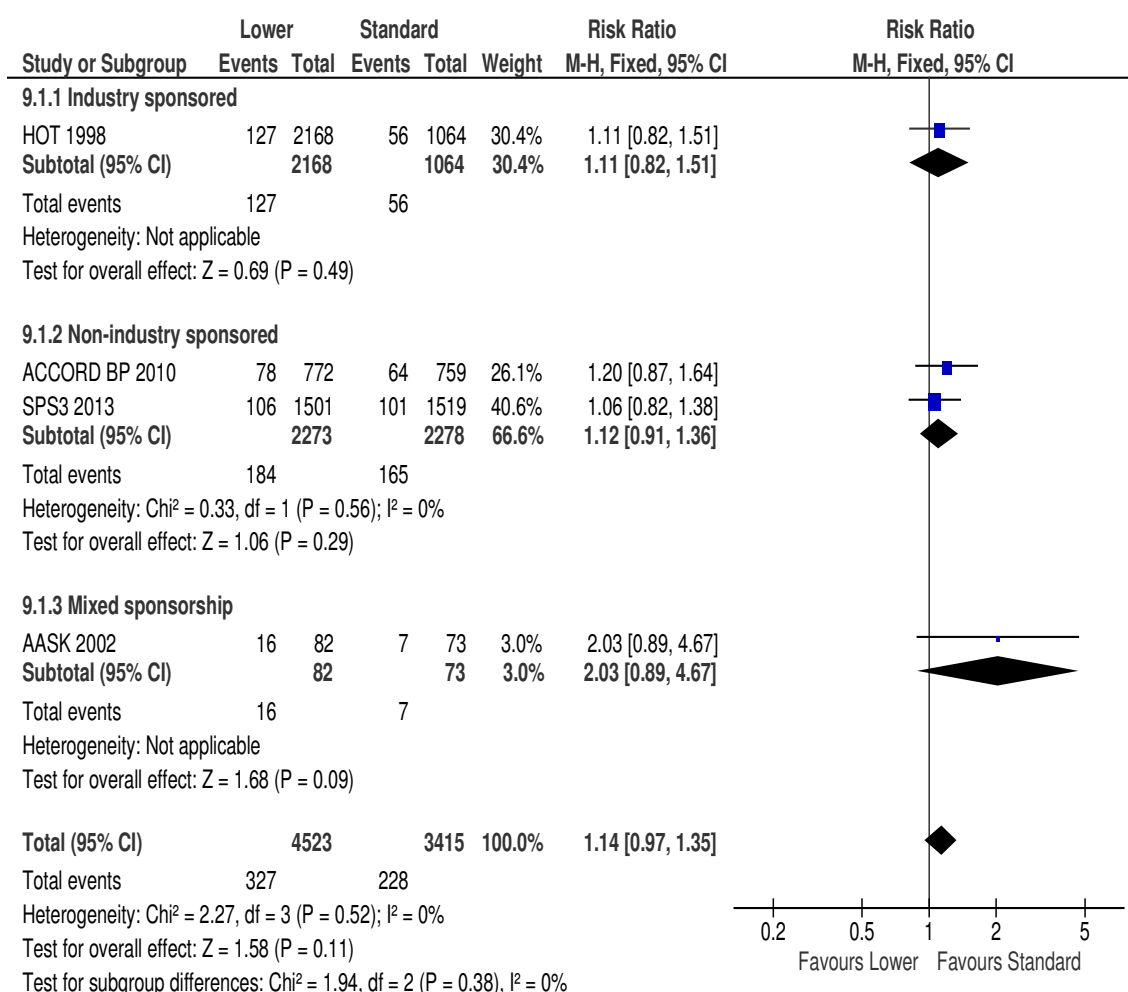
Tabla 11. Resultados de la comparación Objetivo 'Intensivo' vs 'Estándar', financiación

Variable	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,14 [0,97 a 1,35]
Financiación industria SI	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,11 [0,82 a 1,51]
Financiación industria NO	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,12 [0,91 a 1,36]
Financiación mixta	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,03 [0,89 a 4,67]
Mortalidad cardiovascular	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,05 [0,82 a 1,35]
Financiación industria SI	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,26 [0,83 a 1,91]
Financiación industria NO	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,65 a 1,23]
Financiación mixta	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,00 [0,64 a 6,23]
Eventos cardiovasculares totales	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,88 [0,78 a 0,99]
Financiación industria SI	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,74 a 1,21]
Financiación industria NO	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,85 [0,74 a 0,98]
Financiación mixta	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,89 [0,49 a 1,61]
Eventos adversos graves	4	7938	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,86 a 1,06]
Financiación industria SI	1	3232	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,78 a 1,16]
Financiación industria NO	2	4551	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,95 [0,83 a 1,08]
Financiación mixta	1	155	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,07 [0,65 a 1,77]
Abandonos debidos a efectos adversos	1	395	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,42 [0,29 a 20,54]
Financiación industria SI	1	395	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	2,42 [0,29 a 20,54]
Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses	4	7623	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,88 [0,86 a 0,91]
Financiación industria SI	1	3064	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,90 [0,87 a 0,94]
Financiación industria NO	2	4417	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,87 [0,83 a 0,90]
Financiación mixta	1	142	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,06 [0,70 a 1,60]
Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal	4	7260	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-9,80 [-15,43 a -4,18]
Financiación industria SI	1	3023	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-2,54 [-3,77 a -1,31]
Financiación industria NO	2	4096	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-11,21 [-14,29 a -8,12]
Financiación mixta	1	141	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-17,07 [-25,81 a -8,33]
Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal	3	4561	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-5,38 [-7,86 a -2,90]
Financiación industria SI	1	3023	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-3,30 [-3,86 a -2,74]
Financiación industria NO	1	1397	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-5,68 [-6,78 a -4,58]
Financiación mixta	1	141	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	-10,65 [-15,88 a -5,42]
Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio	3	6909	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	0,58 [0,11 a 1,05]
Financiación industria SI	1	2704	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	0,15 [0,09 a 0,21]
Financiación industria NO	2	4205	Diferencia de Medias (IV, Efectos aleatorios, CI95%)	0,80 [0,40 a 1,19]
M-H = Mantel-Haenszel; IV = Inverso de la Varianza; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

4.5.9.1 Mortalidad global

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar' ni en los ensayos financiados por la industria farmacéutica [RR = 1,11 (IC95% 0,82 a 1,51)], p = 0,49] ni en aquellos no financiados por la industria [RR = 1,12 (IC95% 0,91 a 1,36)], p = 0,29]. En los financiados se contabilizaron 127 muertes entre los 2168 participantes del grupo 'Intensivo' y 56 entre los 1064 participantes del grupo 'Estándar'. En los no financiados se contabilizaron 184 muertes entre los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 165 entre los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 73).

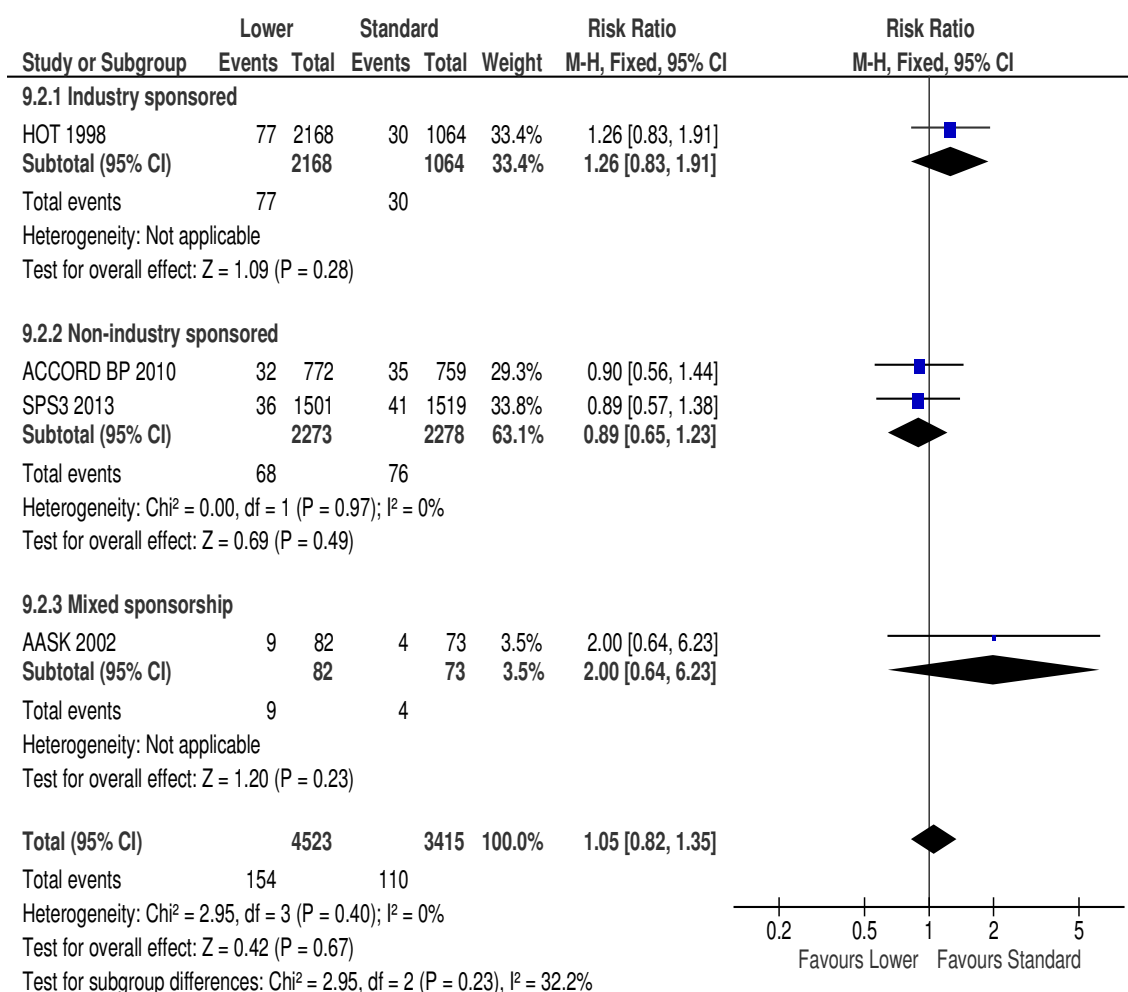
Figura 73. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.1 Mortalidad global



4.5.9.2 Mortalidad cardiovascular

No se hallaron diferencias en la mortalidad global entre los grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar' ni en los ensayos financiados por la industria farmacéutica [RR = 1,26 (IC95% 0,83 a 1,91)], p = 0,28 ni en aquellos no financiados por la industria [RR = 0,89 (IC95% 0,65 a 1,23)], p = 0,49. En los financiados se contabilizaron 77 muertes entre los 2168 participantes del grupo 'Intensivo' y 30 entre los 1064 participantes del grupo 'Estándar'. En los no financiados se contabilizaron 68 muertes entre los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 76 entre los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 74).

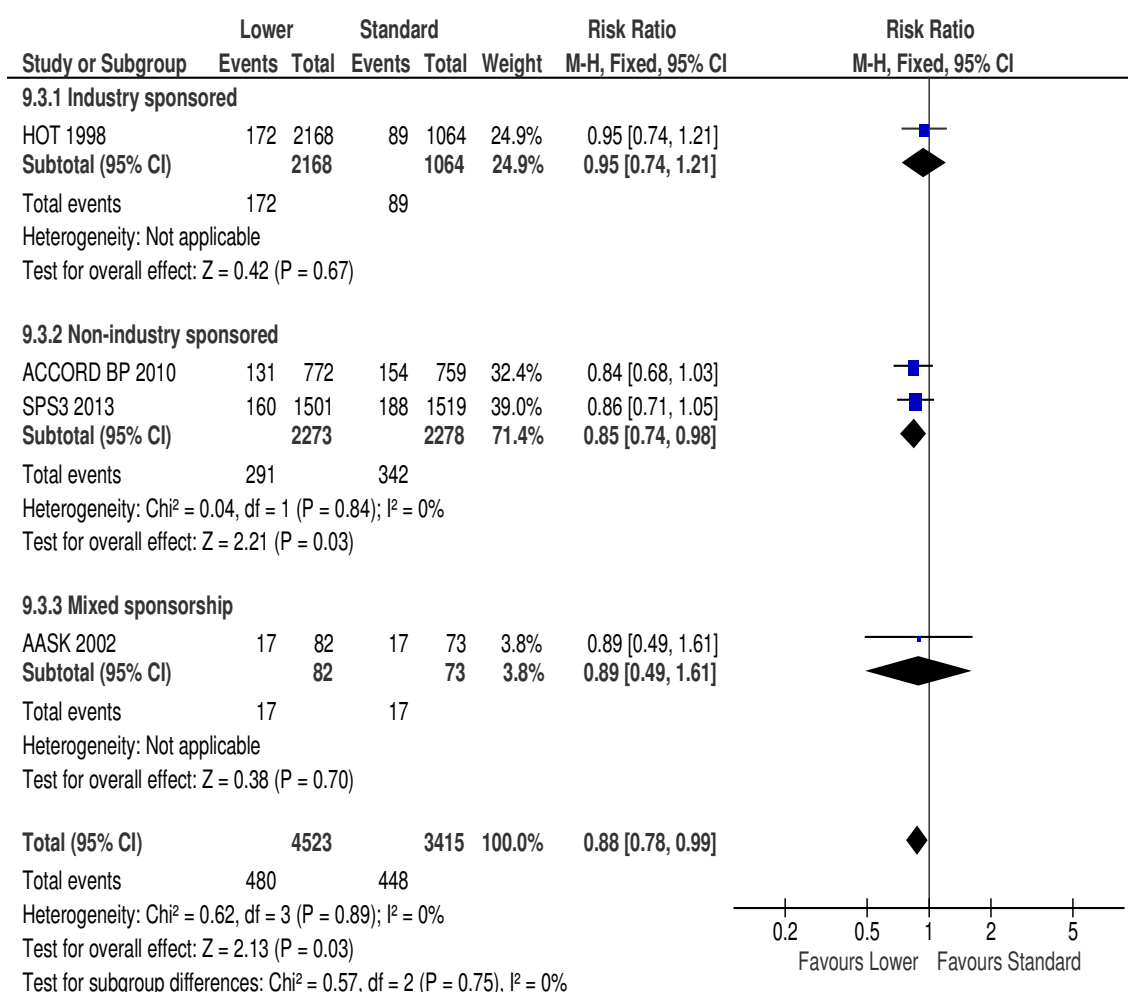
Figura 74. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.2 Mortalidad cardiovascular



4.5.9.3 Eventos cardiovasculares totales

No se hallaron diferencias en 'eventos cardiovasculares totales' entre grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar' en ensayos financiados por la industria [RR = 0,95 (IC95% 0,74 a 1,21)], $p = 0,67$ pero sí en los no financiados por la industria [RR = 0,85 (IC95% 0,74 a 0,98)], $p = 0,027$. En los financiados se contabilizaron 172 muertes entre los 2168 participantes del grupo 'Intensivo' y 89 entre los 1064 participantes del grupo 'Estándar'. En los no financiados se contabilizaron 291 muertes entre los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 342 entre los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 75).

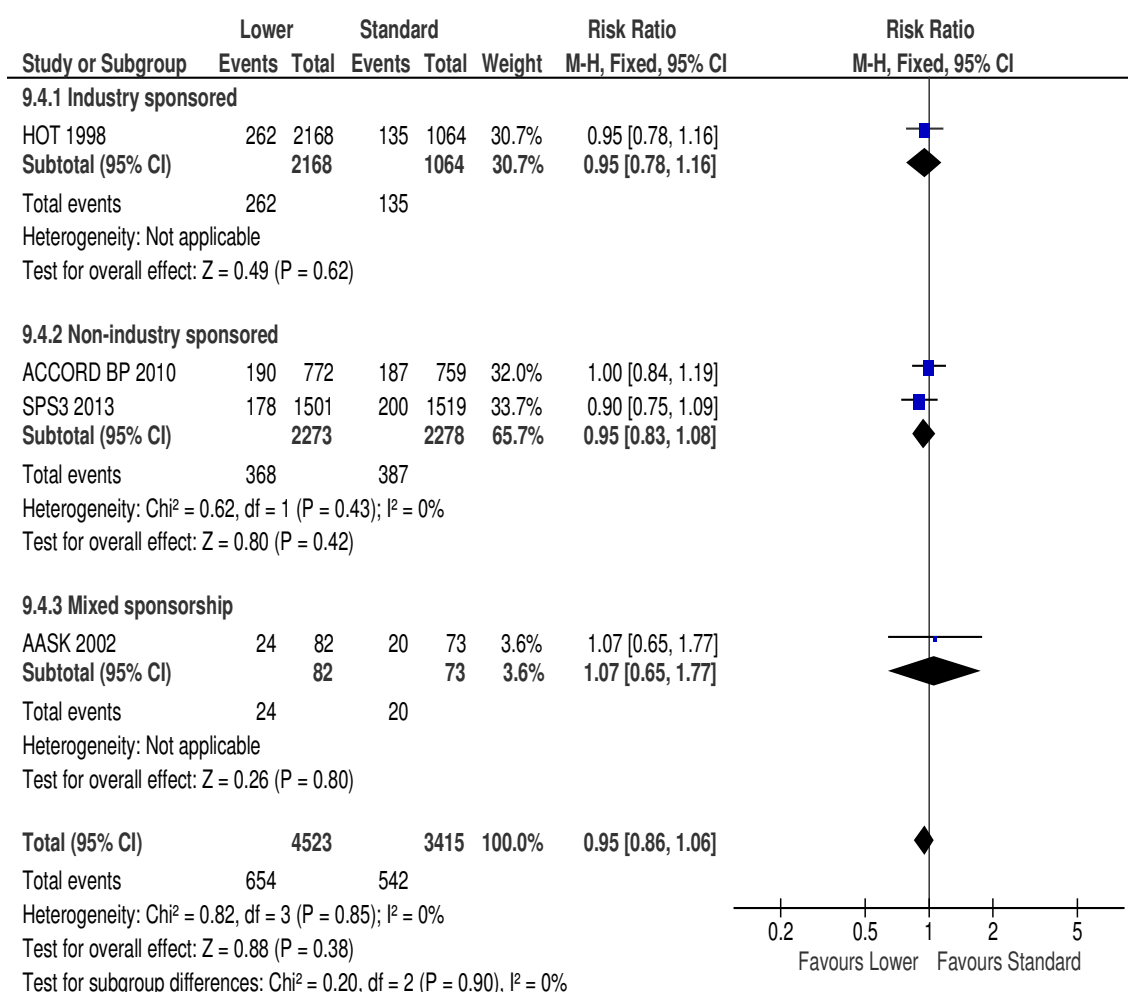
Figura 75. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.3 Eventos cardiovasculares totales



4.5.9.4 Eventos adversos graves

No se hallaron diferencias en 'eventos adversos graves' entre grupos con objetivo de tensión arterial 'Intensivo' y 'Estándar' ni en los ensayos financiados por la industria [RR = 0,95 (IC95% 0,78 a 1,16)], p = 0,62 ni en los no financiados por la industria [RR = 0,95 (IC95% 0,83 a 1,08)], p = 0,42. En los financiados se contabilizaron 262 muertes entre los 2168 participantes del grupo 'Intensivo' y 135 entre los 1064 participantes del grupo 'Estándar'. En los no financiados se contabilizaron 368 muertes entre los 2273 participantes del grupo 'Intensivo' y 387 entre los 2278 participantes del grupo 'Estándar' (Figura 76).

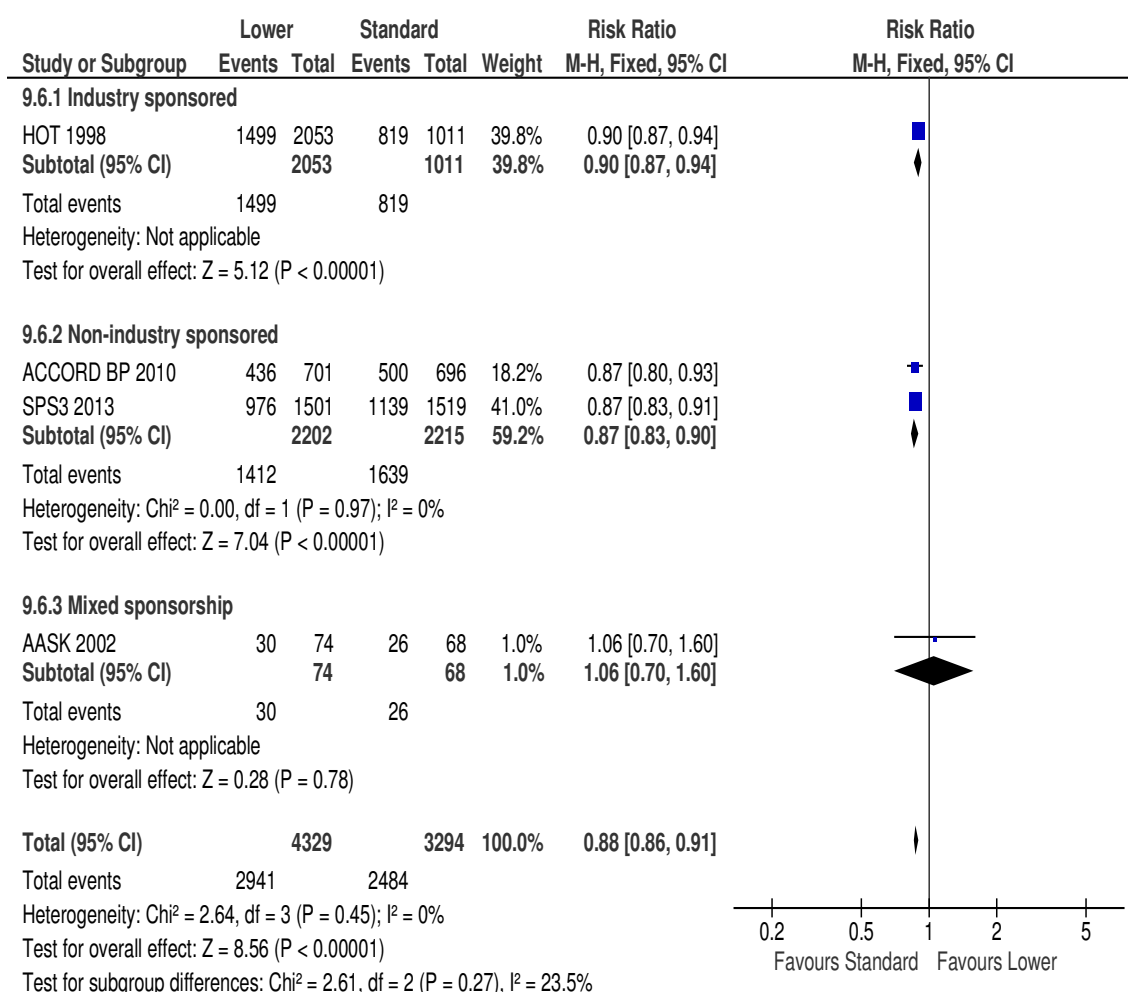
Figura 76. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.4 Eventos adversos graves



4.5.9.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses

En los ensayos financiados por la industria farmacéutica se contabilizaron 1499 participantes que alcanzaron el objetivo en los 2053 participantes con información del grupo 'Intensivo' (73%) y 819 en los 1011 participantes del grupo 'Estándar' (81%). En los no financiados se contabilizaron 1412 participantes que alcanzaron el objetivo en los 2202 participantes con información del grupo 'Intensivo' (64%) y 1639 en los 2215 participantes del grupo 'Estándar' (74%). Esto significa que más participantes en el grupo 'Estándar' en comparación al grupo 'Intensivo' fueron capaces de alcanzar su objetivo particular en ambos escenarios (Figura 77).

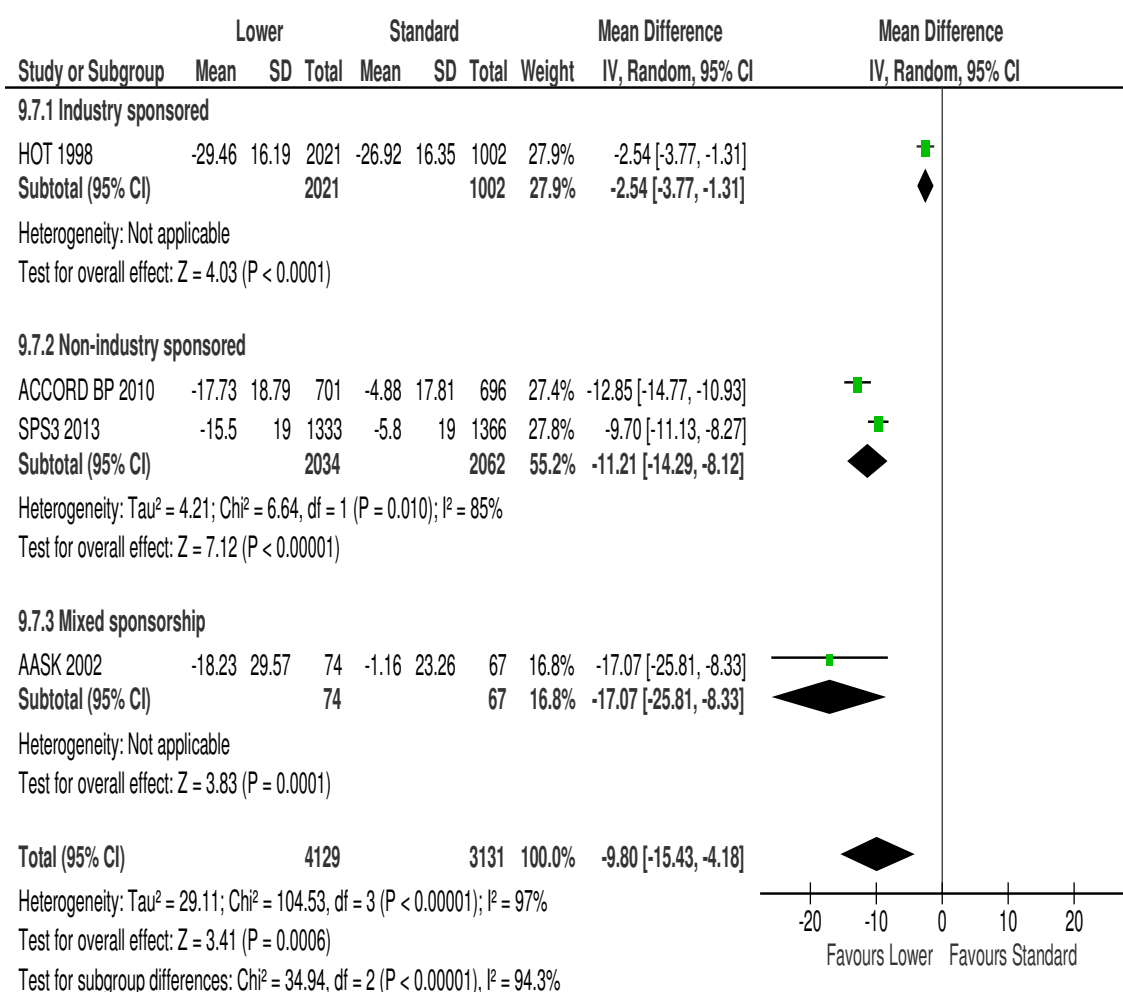
Figura 77. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.5 Objetivo de tensión arterial alcanzado a los 12 meses



4.5.9.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal

En los ensayos financiados por la industria farmacéutica, después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -2,54 mmHg (IC95% - 1,31 mmHg a -3,77 mmHg)], $p < 0,000055$. En los no financiados, después del primer año de terapia, la tensión arterial sistólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' también fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -11,21 mmHg (IC95% -8,12 mmHg a -14,29 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 78).

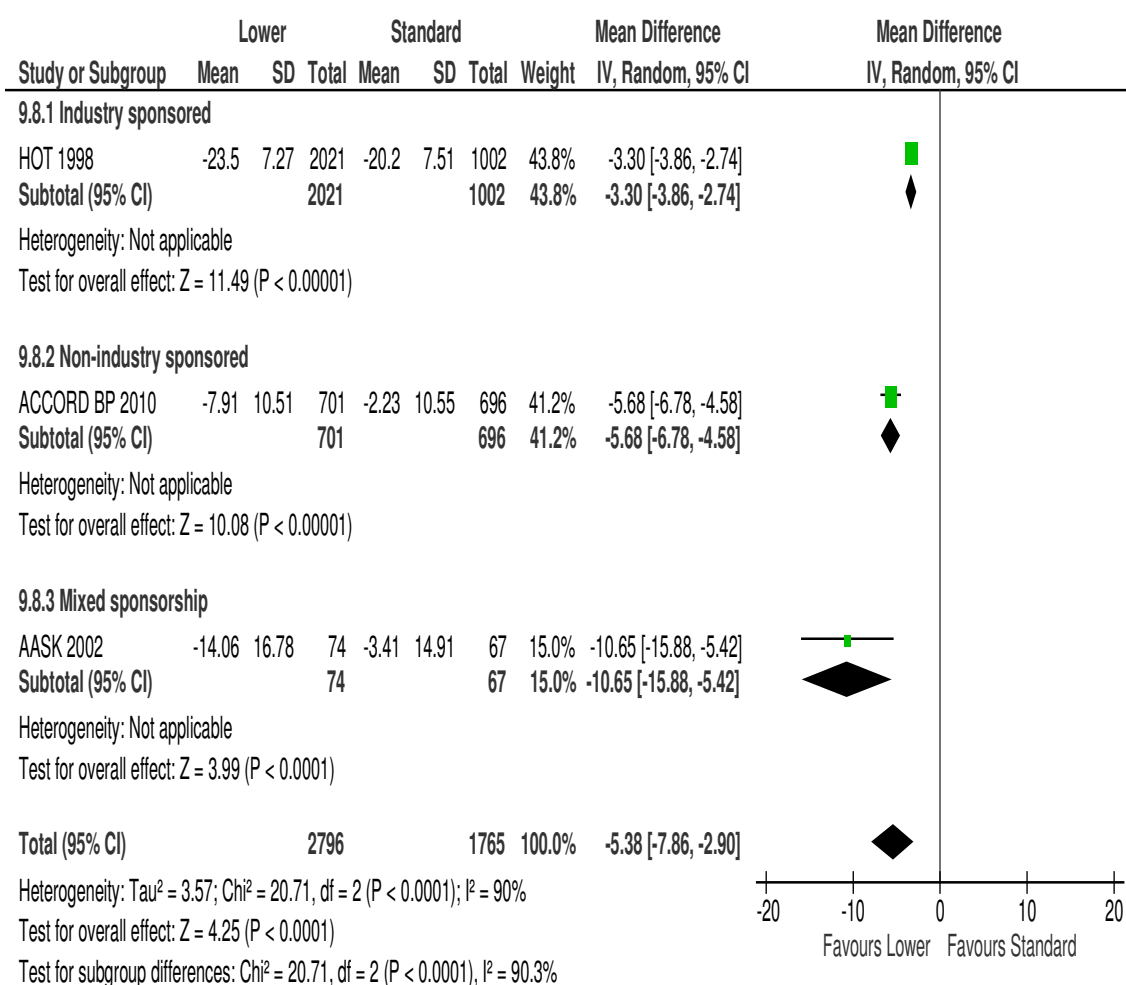
Figura 78. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.6 Cambio de la tensión arterial sistólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.9.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal

En los ensayos financiados por la industria farmacéutica, después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -3,30 mmHg (IC95% - 2,74 mmHg a -3,86 mmHg)], $p < 0,00001$. En los no financiados, después del primer año de terapia, la tensión arterial diastólica media alcanzada en el grupo 'Intensivo' también fue inferior a la del grupo 'Estándar': [DM = -5,68 mmHg (IC95% -4,58 mmHg a -6,78 mmHg)], $p < 0,00001$ (Figura 79).

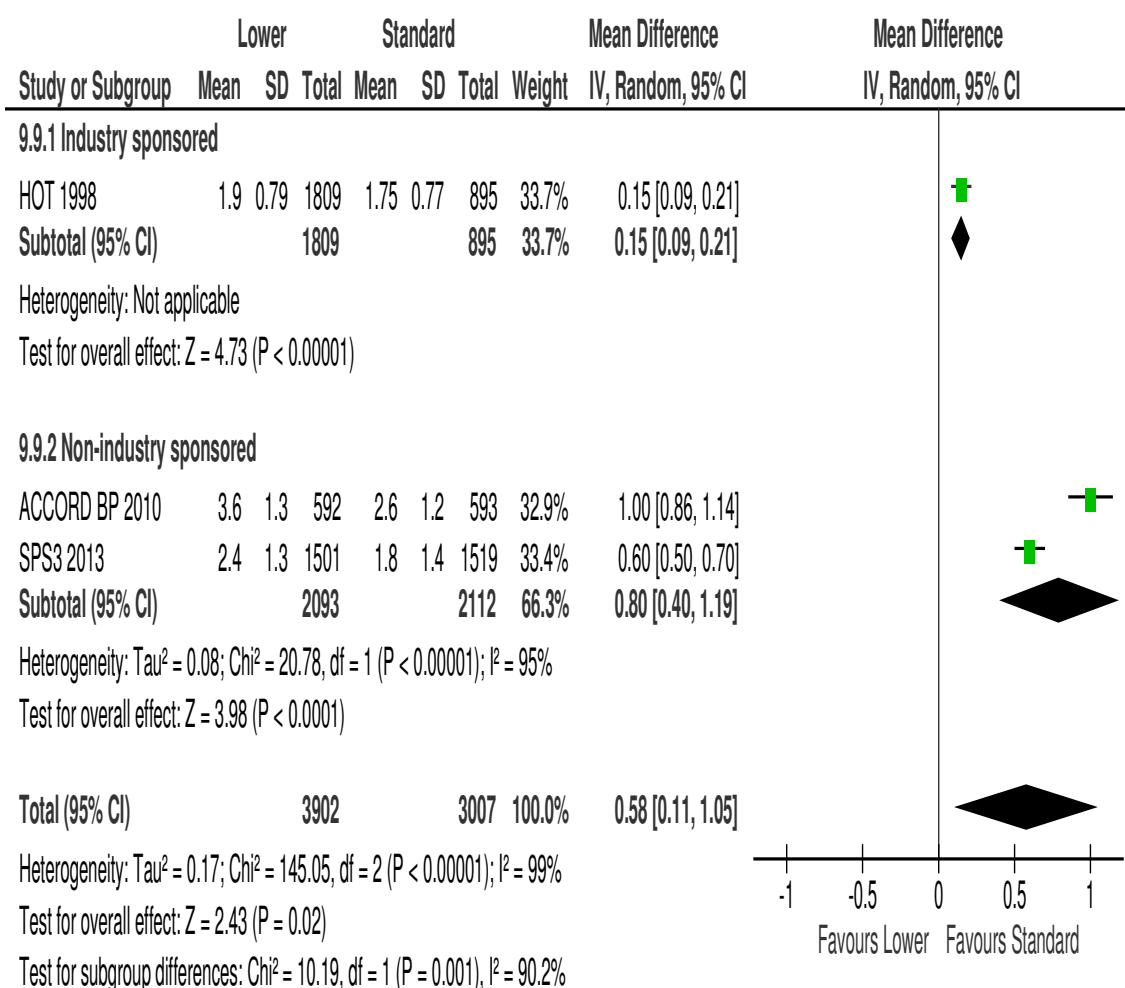
Figura 79. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.7 Cambio de la tensión arterial diastólica a los 12 meses respecto de la basal



4.5.9.8 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio

En los estudios financiados por la industria farmacéutica, al final del estudio el número requerido de antihipertensivos fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial 'Estándar' (media de 1,7 fármacos) que en el grupo 'Intensivo' (media de 1,9 fármacos): [DM = 0,15 (IC95% 0,09 a 0,21)], $p = 0,00001$. En los estudios no financiados por la industria, al final del estudio el número requerido de antihipertensivos también fue menor, desde un punto de vista estadístico, en el grupo con objetivo de tensión arterial 'Estándar' (media de 2,0 fármacos) que en el grupo 'Intensivo' (media de 2,7 fármacos): [DM = 0,80 (IC95% 0,40 a 1,19)], $p = 0,000068$ (Figura 80).

Figura 80. Forest plot de la comparación: 4.5.9 Intensivo vs Estándar, variable financiación, variable 4.5.9.8 Número de antihipertensivos requeridos al final del estudio



4.6 Publicaciones de la revisión sistemática

La presente revisión sistemática, centrada en los objetivos de tensión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, se enmarca dentro de las líneas prioritarias del Grupo Cochrane Hipertensión.

Puede encontrarse más información acerca de la contribución específica de cada miembro del equipo investigador, declaraciones de conflictos de interés y fuentes de financiación en los Anexos 5, 6 y 7 respectivamente.

El título de la revisión se registró cumplimentando el formulario recogido en el Anexo 9.

La revisión sistemática cuenta ya con una publicación en revista de impacto. Se trata del protocolo completo de la revisión, el cual se ha publicado en *The Cochrane Library* (factor de impacto en 2013 = 5,939). Dicha publicación se reproduce en el Anexo 13.

Posteriormente se han comunicado los resultados preliminares de la revisión en el congreso internacional 'Preventing Overdiagnosis 2016', celebrado en Barcelona (España). El póster presentado en el citado congreso se reproduce en el Anexo 14.

Finalmente, la revisión sistemática se halla aceptada en su integridad para ser publicada en breve en *The Cochrane Library*. Dicho compromiso se puede consultar en el Anexo 15. Gran parte de los datos utilizados en esta revisión sistemática se obtuvieron tras laboriosas negociaciones con entidades públicas y privadas. Pueden consultarse los detalles de los acuerdos con estas entidades en el Anexo 16.

También es preciso comentar que, previamente, se han publicado revisiones similares en el contexto de pacientes con población general (Arguedas 2009) y diabetes mellitus (Arguedas 2013), encontrándose en fase de protocolo una revisión en pacientes con enfermedad renal crónica (Arguedas 2010) y otra más avanzada en pacientes ancianos (Garrison 2015).

Las conclusiones de los autores en las dos revisiones finalizadas fueron las siguientes:

1. Tratar a los pacientes con objetivos de tensión arterial inferiores a los niveles estándar, ≤ 140 - $160/90$ - 100 mmHg, no reduce la mortalidad ni la morbilidad. Dado que las guías clínicas están recomendando objetivos intensivos en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, es necesario realizar revisiones sistemáticas en estos grupos de pacientes (Arguedas 2009).
2. En el momento actual [escrito en Octubre 2013], la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados no apoya la adopción de objetivos intensivos en pacientes hipertensos con diabetes mellitus. Se necesitan más ensayos que informen de resultados en mortalidad global, eventos adversos graves y eventos cardiovasculares / renales (Arguedas 2013).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El primer objetivo en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial está relacionado con la reducción de variables duras, como son la morbilidad asociada y la mortalidad.

Diversas guías clínicas han propuesto objetivos específicos de tensión arterial para aquellos pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida. Sin embargo, permanece la incertidumbre con respecto a qué cifras son las más adecuadas en esta situación clínica. La hipótesis de que un tratamiento más intensivo compensa los potenciales riesgos, continúa siendo una opción que merece ser investigada en profundidad.

La presente revisión sistemática ha explorado el conjunto de la actual evidencia sobre esta pregunta clínica procedente de ensayos controlados y aleatorizados, evaluando el efecto en variables relevantes de dos estrategias alternativas: un objetivo 'estándar' de tensión arterial ($\leq 140/90$ mmHg) frente a un objetivo 'intensivo' ($\leq 135/85$ mmHg).

Tras el cribado de 10083 registros, 4 ensayos aleatorizados han sido incluidos en la revisión con un total de 7938 participantes y un seguimiento medio en los estudios de 3,7 a 4,7 años. Dos estudios han comparado objetivos de tensión arterial sistólica, uno ha comparado objetivos de tensión arterial diastólica y uno ha comparado objetivos de tensión arterial media. Además, en tres de los cuatro estudios (AASK 2002, ACCORD BP 2010, HOT 1998) ha sido posible disponer de datos individuales de pacientes.

Como ya se apuntó en el apartado 3.6.10, dos revisiones Cochrane previas han adoptado diferentes estrategias con respecto al plan de análisis. En Arguedas 2009, todos los ensayos contribuyeron con sus resultados al análisis principal, mientras que en Arguedas 2013 cada objetivo (sistólico o diastólico) fue considerado por separado. Por nuestra parte, encontramos ambas alternativas adecuadas y relevantes para los lectores. Por otro lado, nuestro protocolo no especificó ninguna estrategia particular sobre este aspecto. Es por ello que se

ha optado por proporcionar ambos análisis, añadiendo a las dos categorías sistólica / diastólica una tercera denominada 'tensión arterial media'.

5.1. Resumen de los principales resultados

Cuando los cuatro ensayos incluidos en la revisión se consideran conjuntamente, los objetivos de tensión arterial se alcanzaron con más frecuencia en el brazo 'Estándar' (75% de 3294 participantes) que en el brazo 'Intensivo' (68% de 4329 participantes).

Por otra parte, se utilizó un mayor número de fármacos antihipertensivos en el grupo 'Intensivo' (media de 2,4 fármacos) que en el grupo 'Estándar' (media de 1,9 fármacos), y del mismo modo se constataron unas diferencias más amplias en el grupo 'Intensivo' con relación a los cambios experimentados en la tensión arterial sistólica y diastólica cuando se comparó la situación basal y al año de tratamiento (9,8 mmHg para la tensión arterial sistólica y 5,4 mmHg para la diastólica en el mencionado grupo 'Intensivo').

Los anteriores resultados son compatibles con la mayor facilidad esperable en el grupo 'Estándar' para alcanzar su objetivo tensional y con el lógico mayor esfuerzo farmacológico invertido en el grupo 'Intensivo', el cual se traduce en cambios tensionales más acusados que los apreciados en el grupo comparador.

Por lo que respecta a las variables que recogen el efecto en la mortalidad, no se han detectado diferencias entre ambos grupos ni en la mortalidad global [RR = 1,14 (IC95% 0,97 a 1,35)] ni en la mortalidad de origen cardiovascular [RR = 1,05 (IC95% 0,82 a 1,35)].

Al replicar los análisis separando los ensayos en función de su objetivo tensional sistólico, diastólico o medio, los resultados hallados fueron similares.

En cuanto al efecto de las dos estrategias comparadas en la incidencia de eventos cardiovasculares totales, fatales y no fatales (incluyendo infarto de miocardio, ictus, muerte súbita, hospitalización o muerte por insuficiencia

cardiaca), se encontró una ligera reducción de dichos eventos en el grupo 'Intensivo' [RR = 0,88 (IC95% 0,78 a 0,99)] que no se acompañó de diferencias en la aparición de eventos adversos graves [RR = 0,95 (IC95% 0,86 a 1,06)].

Cuando se replicó el análisis en los ensayos con objetivo de tensión arterial sistólica, se observó un descenso similar en los eventos cardiovasculares totales con el grupo 'Intensivo', acompañado nuevamente de ausencia de diferencias en la variable que medía la incidencia de eventos adversos graves.

Por otro lado, no fue posible recoger información útil sobre los abandonos debidos a efectos adversos, lo que hace incluso más difícil el establecimiento de una valoración fiable del balance riesgo-beneficio comparado.

Un dato importante y complementario ha sido la ausencia de heterogeneidad en el conjunto de las variables primarias para las comparaciones principales ('Intensivo' vs 'Estándar'), con independencia de si los objetivos de tensión arterial se referían a la tensión sistólica, diastólica, media o global.

Por lo tanto, y teniendo en consideración los principales resultados obtenidos por nuestra investigación, con los datos actuales no parece hallarse suficiente evidencia de buena calidad como para justificar la adopción de objetivos intensivos ($\leq 135/85$ mmHg) en comparación a los objetivos estándar ($\leq 140-160/90-100$ mmHg) en pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida.

Únicamente se ha detectado heterogeneidad significativa en las variables de 'cambio de tensión arterial a los 12 meses respecto de la basal' y 'número de antihipertensivos requeridos al final del estudio', ambas calificadas según GRADE como 'no importantes'. Entre las causas más probables de esta heterogeneidad, es preciso tener en cuenta los distintos objetivos particulares de cada ensayo y las específicas características basales de la población en cada estudio. Así mismo, los subgrupos de varones y mujeres también mostraron una significativa heterogeneidad en variables relevantes, lo que podría deberse a la reducción del número de participantes y eventos en cada análisis y la pérdida de estudios por falta de información específica.

La diferencia mínima de 5 mmHg en los objetivos de tensión arterial sistólica o diastólica, predefinida en el protocolo de la presente revisión sistemática como clínicamente significativa, es coherente con la decisión adoptada previamente por determinadas guías clínicas, por ejemplo NICE 2011.

No obstante, como Arguedas 2009 y Arguedas 2013 han apuntado, es posible argumentar que esta diferencia no es suficientemente grande como para detectar cambios significativos en variables relevantes. Para comprobar esta hipótesis, se realizó un análisis de sensibilidad adicional en pacientes diabéticos, excluyendo el grupo con objetivo intermedio (<85 mmHg) del ensayo HOT 1998. Como puede observarse en el Anexo 4, los resultados son muy similares cuando proceden del análisis principal, en participantes con enfermedad cardiovascular establecida, o de aquellos que además son diabéticos y presentan en los grupos de tratamiento diferencias amplias en los objetivos tensionales.

Se definieron cuatro análisis de subgrupo (diabéticos, varones, mujeres y ancianos) con objeto de explorar potenciales diferencias en poblaciones específicas.

A pesar de la gran cantidad de información obtenida a partir de datos individuales de pacientes en esta revisión, se hallaron muy escasos datos disponibles con respecto a los participantes mayores de 75 años que permitieran sacar alguna conclusión.

Cuando los pacientes fueron agrupados según su sexo o se consideraron únicamente los participantes diabéticos, se obtuvieron similares magnitudes en el efecto para las variables medidas en comparación a las halladas en el análisis principal.

Los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida parecen a priori una población susceptible de un mayor riesgo cardiovascular que el resto de pacientes (Mancia 2011). Sin embargo, sus estimadores fueron bastante semejantes, con la excepción de la variable de eventos cardiovasculares totales, a aquellos registrados en la población general con enfermedad cardiovascular basal: sin diferencias en la mortalidad global [RR = 1,15 (IC95%

0,86 a 1,53)], mortalidad cardiovascular [RR = 0,88 (IC95% 0,58 a 1,33)] o eventos cardiovasculares totales [RR = 0,83 (IC95% 0,68 a 1,01)] y tampoco diferencias en ambas estrategias para la variable de eventos adversos graves [RR 0,98 (IC95% 0,83 a 1,15)]. De acuerdo con los resultados obtenidos, no parece encontrarse suficiente evidencia como para esperar un mayor efecto del objetivo tensional 'Intensivo' en los subgrupos explorados.

Finalmente, se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad para comprobar la robustez de los resultados.

Cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo, los resultados no mostraron diferencias entre las dos estrategias de objetivos de tensión con respecto a la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares totales o eventos adversos graves.

El segundo análisis de sensibilidad se centró en valorar la influencia de la financiación de los estudios por parte de la industria farmacéutica. Se encontró una ligera diferencia a favor del grupo 'Intensivo' en los ensayos no financiados por la industria farmacéutica (ACCORD BP 2010, SPS3, 2013) al medir los eventos cardiovasculares totales [RR = 0,85 (IC95% 0,74 a 0,98)], sin que se diera un resultado similar en el caso de los eventos adversos graves [RR = 0,95 (IC95% 0,83 a 1,08)].

5.2. Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de patologías diagnosticadas en la población con frecuencia y la hipertensión arterial supone un factor de riesgo añadido en estos pacientes que debe ser tratado. Esta es la razón por la cual se requieren guías clínicas basadas en la mejor evidencia sobre este tema. Desafortunadamente, los datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados diseñados con el objetivo principal de clarificar esta incertidumbre son aún insuficientes.

La presente revisión incluyó cuatro ensayos clínicos, aunque sólo uno (SPS3 2013, 3020 participantes) cumplió los criterios de inclusión como estudio completo.

Los otros tres estudios contribuyeron con subgrupos de participantes a partir de datos individuales de pacientes (AASK 2002, 155 participantes; ACCORD BP 2010, 1531 participantes; HOT 1998, 3232 participantes).

Resumiendo los hallazgos de esta revisión sistemática, se puede destacar que ha sido capaz de reunir una importante cantidad de información y que sus conclusiones deben ser tomadas en cuenta con atención. Sin embargo, no puede ser considerada como concluyente. De hecho, varios ensayos actualmente en marcha (ESH-CHL-SHOT 2014, PREVUS 2012, RESPECT 2012, PRESERVE 2012) se han diseñado específicamente para responder cuestiones relevantes relativas al tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, por lo que es factible suponer que en el futuro se dispondrá de conclusiones mejor fundamentadas (más información en el Anexo 2).

Más de 4000 participantes proporcionaron información sobre objetivos de tensión arterial sistólica, mientras que más de 3000 lo hicieron acerca de la tensión arterial diastólica. Ambos subanálisis no modificaron sustancialmente los resultados hallados en las principales variables cuando los ensayos con objetivos en tensión arterial sistólica y diastólica fueron analizados conjuntamente. Desde esta perspectiva, los resultados de esta revisión sistemática pueden ser generalizables al conjunto de médicos que prescriben fármacos antihipertensivos, sin importar la estrategia específica de objetivos tensionales (sistólica, diastólica o ambas) que pueda escogerse.

Como Arguedas 2009 subrayó en su informe, y probablemente relacionado con el enfoque adoptado de analizar por intención-de-tratar, la presente revisión no encontró diferencias tan amplias entre los brazos de tratamiento con respecto a la tensión arterial sistólica y diastólica alcanzada, teniendo en cuenta los objetivos predefinidos para cada estudio. El objetivo 'Estándar' se alcanzó en los cuatro ensayos pero sólo ACCORD BP 2010 y SPS3 2013 lograron la

tensión arterial requerida en el grupo 'Intensivo' (en HOT 1998 no se alcanzó el objetivo ≤ 80 mmHg).

Todo lo anterior prueba la dificultad de llevar a la práctica una intervención clínica, como a menudo ocurre en la práctica clínica real. Por ello, la dificultad experimentada en los estudios incluidos por esta revisión puede ser juzgada al mismo tiempo como una limitación metodológica o como una fortaleza que asemeja sus resultados a los obtenidos en entornos clínicos.

5.3. Calidad de la evidencia

En el caso de las variables 'mortalidad global', 'mortalidad cardiovascular' y 'eventos cardiovasculares totales' se decidió rebajar la calidad de la evidencia de 'Alta' a 'Moderada' a causa de problemas de imprecisión. Con respecto a otras potenciales limitaciones (por ejemplo, subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no predefinidos en varios estudios) se estimó improbable que disminuyeran la confianza en el estimador, teniendo en cuenta los grandes tamaños muestrales, el diseño del estudio SPS3 completamente ajustado a los requerimientos del protocolo (38% del total de participantes), la evidencia derivada de los análisis de sensibilidad con relación al riesgo de sesgo y la fortaleza que supone contar con datos individuales de pacientes.

Respecto a las variables de 'eventos adversos graves' y de 'abandonos debidos a efectos adversos', se rebajó la calidad de la evidencia a 'Baja' y 'Muy baja', respectivamente. En estos casos los datos en el apartado de efectos adversos fueron juzgados como claramente insuficientes y la imprecisión fue un aspecto especialmente destacable.

Puede encontrarse información detallada sobre la categorización de la evaluación GRADE de la calidad de la evidencia en el Anexo 8.

5.4. Potenciales sesgos en el proceso de revisión

A causa de los propios requerimientos de los estudios, ninguno de los ensayos incluidos estaba cegado a los participantes o a los investigadores clínicos. Sin embargo, todos ellos implementaron mecanismos para evaluar los resultados por parte de comités independientes desconocedores del grupo de asignación de cada paciente. En base a esta situación, el sesgo de detección fue considerado bajo y el sesgo de realización fue juzgado no relevante.

Otra potencial fuente de sesgo proviene del hecho de que la mayoría de los participantes incluidos, todos excepto los del estudio SPS3 2013, formaban parte de subgrupos y algunos de ellos (25% del estudio SPS3 2013) no cumplían con los criterios de inclusión del protocolo de esta revisión sistemática al tratarse de pacientes no hipertensos. Es preciso subrayar que los datos del estudio SPS3 fueron incluidos en la revisión al no rebasar el umbral preespecificado del 30%.

Por otra parte, con objeto de adaptar las intervenciones del estudio a aquellas definidas en la revisión sistemática, los participantes de dos objetivos tensionales diferentes del estudio HOT 1998 (< 85 mmHg y < 80 mmHg) se reunieron en sólo un grupo (grupo 'Intensivo').

Además, las variables principales en el estudio AASK 2002 no se contemplaban como tales en la revisión sistemática, obteniendo datos procedentes de variables secundarias. En relación a esto debe subrayarse que, en general, los subgrupos incluyeron un alto número de participantes y todos fueron analizados a través de datos individuales de pacientes.

Las diferencias entre ensayos en tipo y definición de variables puede ser también una fuente de sesgo (ver apartado de Variables en la sección de 'Características de los estudios'). Por ejemplo, no todos los estudios proporcionaron adecuada información sobre la forma en que se clasificaron los infartos de miocardio silentes, y también se revelaron diferencias entre los estudios en la inclusión como dato relevante de la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Por último, el sesgo de notificación puede tener un papel en relación a determinadas variables tales como ‘abandono debido a efectos adversos’ o ‘eventos adversos graves’, al observarse un nivel de información heterogéneo procedente de los diversos ensayos clínicos.

Puede encontrarse más información sobre la asignación del riesgo de sesgo a cada uno de los estudios incluidos en el Anexo 10.

5.5. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones

Una primera aproximación a este tema se ha presentado en el Apartado 1.6. Hasta el momento y tras una búsqueda exhaustiva en la literatura científica, ésta parece ser la primera revisión sistemática con metanálisis dedicada a evaluar el efecto de distintas estrategias de objetivos tensionales en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, incluyendo únicamente ensayos clínicos aleatorizados que comparan directamente dichas estrategias de intervención.

De acuerdo con nuestros hallazgos principales, no se espera un beneficio adicional de la estrategia ‘Intensiva’ en comparación a la estrategia ‘Estándar’, en términos de mortalidad global o mortalidad cardiovascular.

Por otra parte, se ha encontrado un ligero descenso a favor del grupo ‘Intensivo’ en los eventos cardiovasculares totales [RR = 0,88 (IC95% 0,78 a 0,99)], sin diferencias entre ambas estrategias a la hora de valorar la incidencia de eventos adversos graves.

Ciertas guías clínicas de hipertensión con relevancia mundial (JNC-8 2014, NICE 2011) no han establecido ninguna recomendación directa sobre los objetivos de tensión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

Con respecto a aquellas revisiones o guías clínicas que incluyen recomendaciones explícitas, éstas proceden principalmente de datos

observacionales o análisis post-hoc de la tensión arterial alcanzada en ensayos diseñados para objetivos diversos (Bangalore 2013). Este enfoque puede llevar con facilidad a cometer un sesgo de selección, favoreciendo un menor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los participantes con tensión arterial alcanzada más baja. De hecho, sólo un estudio completo (SPS3) ha comparado directamente los resultados clínicos en pacientes con ictus, aleatorizándolos al tratamiento con diferentes objetivos tensionales, mientras que ningún estudio similar ha podido ser identificado hasta ahora en pacientes coronarios.

Los resultados de esta revisión sistemática no parecen apoyar la implementación generalizada de una estrategia de objetivos intensivos ($\leq 135/85$ mmHg) para los pacientes de prevención cardiovascular secundaria. Esta aproximación conservadora también se recomienda por la guía clínica ESH-ESC 2013 y CHEP 2015, donde se apuesta por un objetivo $< 140/90$ mmHg para la mayor parte de situaciones clínicas, incluyendo pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Por otro lado, una revisión sistemática con objetivo y metodología similar a ésta, centrada en pacientes con enfermedad renal crónica, tampoco encontró beneficios adicionales en la adopción de objetivos estrictos ($< 125-130/75-80$ mmHg) frente a estrategias más conservadoras ($< 140/90$ mmHg) (Upadhyay 2011).

Otras guías clínicas, como la Joint ESC 2016, Rosendorff 2015 o Kernan 2014, apoyan sólo parcialmente la interpretación mantenida por esta revisión sistemática.

En Joint ESC 2016 se recomienda un objetivo de tensión arterial sistólica de 130-139 mmHg, mientras que en el caso de la tensión diastólica se apoya un objetivo más intensivo (80-85 mmHg). Sin embargo, no se especifica en qué evidencia se basa la guía para realizar estas recomendaciones.

También se dispone de dos guías clínicas estadounidenses centradas en recomendaciones dirigidas a pacientes con enfermedad coronaria e ictus. Rosendorff 2015 opta por $< 140/90$ mmHg como un objetivo razonable en la

prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes coronarios, pero también se considera útil un objetivo más estricto (< 130/80 mmHg) en ciertos individuos. Se admite que esta recomendación presenta una evidencia con menos apoyo, si bien no se ofrecen más detalles con respecto a los potenciales perfiles de la población que se beneficiarían de esta medida.

Kernan 2014 recomienda una estrategia de objetivo estándar (< 140/90 mmHg) como regla general para los pacientes con ictus pero apunta que un objetivo < 130/80 mmHg podría ser razonable para los pacientes con ictus lacunar, basando su recomendación principalmente en los resultados del SPS3 2013.

Sin embargo, el estudio SPS3 2013 no alcanzó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 'Intensivo' y el 'Estándar' en las variables que midió, ni en la variable principal ni en las secundarias. La única diferencia detectada en el caso de las hemorragias intracerebrales (un subtipo de hemorragias intracraneales que no estaba preespecificado considerar ni siquiera como variable secundaria), bien podría haberse debido al azar.

Destaca, por otra parte, el hecho de que, a pesar de que no se demostró ningún beneficio sustancial en el grupo con objetivo 'Intensivo', los autores del estudio SPS3 concluyeron que, en base a los resultados obtenidos, la adopción de un objetivo de tensión arterial < 130 mmHg era probablemente beneficioso para los pacientes con ictus lacunar reciente.

Finalmente, otras dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente discrepan de las conclusiones formuladas en el presente trabajo.

La revisión de Ettehad 2016 identificó ensayos clínicos a gran escala sobre reducción de tensión arterial, con objeto de cuantificar los efectos que suponía reducir 10 mmHg de tensión arterial en términos de mortalidad y variables cardiovasculares. Este análisis se realizó para todos los participantes y por subgrupos, entre los que se encontraba la presencia de enfermedad cardiovascular establecida. Los resultados fueron positivos a la reducción de tensión arterial en el análisis de subgrupo de ensayos con enfermedad cardiovascular basal, hallándose beneficios en una menor mortalidad y eventos cardiovasculares importantes.

En cuanto a las variables de seguridad, la revisión encontró datos muy dispares e inconsistentes. A pesar de este factor, los autores estiman que su revisión apoya el reducir la tensión arterial por debajo de niveles hasta ahora considerados de normotensión siempre que el riesgo absoluto del paciente sea juzgado suficientemente relevante.

Sin embargo, las limitaciones de esta revisión son importantes, alguna de ellas reconocida por los propios autores. Una muy relevante es la extrema heterogeneidad de los ensayos incluidos, incluyendo diferencias en las poblaciones, comorbilidades basales y comparaciones en los distintos grupos de tratamiento. De hecho, se combinan estudios que comparan distintos objetivos de tensión arterial con ensayos que comparan el efecto de fármacos con placebo o distintos fármacos entre sí. A esto se añade el hecho de que no se dispone de datos individuales de pacientes, de modo que no se discrimina entre los distintos perfiles de paciente, concretamente aquellos con o sin enfermedad cardiovascular basal.

También hay que hacer notar que, entre los estudios incluidos que comparan distintos objetivos de tensión, aparecen estrategias muy diversas, de modo que en el brazo intensivo pueden combinarse datos de estudios con metas tan diferentes como, por ejemplo, el ensayo SPRINT (<120 mmHg) y el UKPDS 1998 (< 150 mmHg). Ciertamente se trata de una revisión con una ingente cantidad de información pero que, en lugar de ayudar a la generalización de resultados, puede conllevar problemas serios de interpretación.

La revisión sistemática de Xie 2016 ha concentrado su interés en ensayos clínicos comparativos de objetivos de tensión arterial, lo que a priori es más equivalente a la estrategia seguida por nuestra revisión. En cualquier caso, los criterios de inclusión de estudios son igualmente laxos a los de Ettehad 2016 en el sentido de que no se establecen límites a lo que se considera objetivo 'Intensivo' y objetivo 'Estándar'. De este modo, se vuelve a repetir el problema de combinar pacientes con un rango de objetivos muy amplio, cuyos resultados finales son poco informativos (o conducentes a la confusión) a pesar de incluir un número notable de pacientes.

Los principales hallazgos expuestos por los autores indican que aquellos pacientes en el grupo más intensivo mostraban un menor riesgo de eventos cardiovasculares importantes y de ictus, a lo que habría que contraponer una información insuficiente sobre eventos adversos graves. El mayor riesgo de hipotensión grave en los pacientes del grupo intensivo fue la reacción adversa con una diferencia entre grupos más destacable.

No obstante, como ya hemos mencionado, los discutibles criterios de inclusión de estudios inciden de gran manera en el resultado. El ensayo UKPDS 1998, por ejemplo, tiene un peso importante en el metanálisis de la revisión y sus resultados apoyan la idea que se producen beneficios en términos de menor incidencia de eventos cardiovasculares cuando se apuesta por el objetivo 'intensivo'.

En efecto, es probable que pacientes con un objetivo de tensión arterial sistólica < 150 mmHg se beneficien en comparación con aquellos cuyo objetivo es < 180 mmHg. Sin embargo la pregunta clínica relevante en la actualidad se refiere a si es preciso seguir descendiendo aún más la tensión arterial. Permitir la inclusión de este tipo de estudios, también representados por, entre otros, el estudio JATOS 2008 o el estudio VALISH 2010, con objetivos intensivos poco estrictos, conlleva que pueda haber pacientes de dos estudios con un mismo objetivo, adscribiéndose en un caso al grupo estándar y en el otro al grupo intensivo, con la dificultad para la interpretación que la situación conlleva. Una crítica en esta misma línea se puede encontrar en Brunström 2016, el Editorial que acompaña a la publicación del artículo.

Los autores declaran que, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, los beneficios absolutos del tratamiento intensivo superan claramente los potenciales daños, incluso en pacientes con TAS < 140 mmHg, llamando a modificar las guías clínicas en este sentido. Por el contrario, nuestra revisión sistemática no corrobora esta opinión ya que, tras aplicar criterios rigurosos a la inclusión de estudios y a pesar de detectarse un cierto beneficio con el objetivo intensivo en el conjunto de eventos cardiovasculares, no ha sido posible identificar diferencias en términos de eventos adversos graves totales, variable ésta más completa e informativa que la anterior.

Existe un claro déficit en la comunicación de eventos adversos por parte de los ensayos clínicos que hasta la fecha han sido publicados respondiendo a nuestra pregunta clínica. Mientras la comunidad científica es capaz de subsanar esta crucial laguna de información, consideramos que las recomendaciones sobre objetivos de tensión a pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular deberían, por el propio bien de los pacientes, primar el principio de precaución.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

6.1. Implicaciones para la práctica clínica actual

- Con la información disponible hasta el momento, la mejor evidencia disponible no parece respaldar la adopción de objetivos de tensión arterial inferiores a 140-160/90-100 mmHg en pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida (incluyendo infarto de miocardio, ictus, enfermedad vascular periférica o angina).
- En relación a las principales variables investigadas, los objetivos ‘intensivos’ de tensión arterial no han mostrado un beneficio adicional a los ‘estándar’ en la incidencia de mortalidad global o por causa cardiovascular.
- La ligera reducción que los objetivos ‘intensivos’ han mostrado sobre los eventos cardiovasculares totales debe de ser valorada junto a la ausencia de diferencias halladas entre ambas estrategias con respecto a la incidencia de eventos adversos graves.

- El análisis conjunto o separado de los estudios que han establecido los objetivos de tensión arterial en su modalidad sistólica, diastólica o media, no ha modificado sustancialmente la interpretación de los hallazgos. En el mismo sentido, el análisis de subgrupos predefinidos en aquellos participantes diabéticos, varones o mujeres no ha detectado ninguna diferencia subrayable en comparación al análisis principal efectuado.
- De acuerdo con el contenido de las conclusiones previas, es necesario actualizar las recomendaciones de aquellas guías clínicas que recomiendan objetivos ‘intensivos’ de tensión arterial para los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida, con objeto de hacerlas coherentes con la mejor evidencia disponible sobre el tema.

6.2. Implicaciones para el diseño de futuros estudios

- Los hallazgos encontrados en la presente revisión sistemática aún no pueden ser considerados concluyentes. Por ello, se requieren ensayos clínicos en pacientes hipertensos con enfermedad establecida que, con un adecuado diseño, determinen los

beneficios y daños derivados de adoptar estrategias tensionales intensivas o conservadoras.

- De forma complementaria a los estudios actualmente en marcha que se han planificado en pacientes con ictus y enfermedades coronarias, es preciso abordar proyectos adicionales explorando el efecto de los objetivos tensionales en otros tipos de enfermedad cardiovascular basal.
- Los futuros proyectos de investigación tienen el reto de incrementar la calidad de los registros relacionados con la seguridad de las intervenciones, especialmente la de aquellos eventos adversos graves. Del mismo modo, también sería necesario avanzar en la definición con la menor ambigüedad posible de cada variable cardiovascular o renal y comenzar a explorar en esta parcela clínica el concepto de calidad de vida relacionada con la salud.
- El rápido y completo acceso a datos individuales de pacientes y otros documentos relevantes de los ensayos clínicos (protocolos, *Clinical Study Reports*, etc.) es un elemento clave en la consecución de revisiones sistemáticas y metanálisis de alta calidad. Por lo tanto, se requiere la máxima implicación de los

autores y promotores de estudios futuros, presentes o pasados para compartir las bases de datos con la comunidad científica en favor del conjunto de la población.

6.3. Potenciales futuras líneas de trabajo abiertas por la presente revisión

- Partiendo de los datos individuales de pacientes recogidos, analizar la asociación entre distintas variables y la incidencia de eventos adversos graves con métodos de regresión. Un ejemplo sería la exploración de presencia de 'curva J' en los participantes de los estudios incluidos.
- En base a la necesidad identificada de recabar información sobre objetivos de tensión en pacientes con ictus hemorrágico y enfermedad vascular periférica, colaborar con otros grupos de investigación en la realización de un ensayo de tipo clínico o pragmático acerca de esta materia.
- A raíz de la experiencia acumulada en la elaboración de la revisión, aplicar una metodología similar en otras poblaciones donde los objetivos de tensión arterial aún no están bien establecidos. Un ejemplo sería la

investigación de objetivos tensionales en pacientes con insuficiencia renal crónica.

- Partiendo de la necesidad detectada de una mejor comunicación de los eventos adversos en los ensayos, profundizar en el conocimiento del grado en que este hecho se produce en la literatura científica. Un ejemplo sería el análisis global de la información proporcionada en estudios publicados dentro del campo de la hipertensión.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

AASK 2002 {datos publicados y no publicados}

Appel LJ, Middleton J, Miller ER 3rd, Lipkowitz M, Norris K, Agodoa LY, et al. The rationale and design of the AASK cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2003;14(7 Suppl 2):S166–72.

[PUBMED:12819323]

Gassman JJ, Greene T, Wright JT Jr, Agodoa L, Bakris G, Beck GJ, et al. Design and statistical aspects of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2003;14(7 Suppl 2):S154–65. [PUBMED: 12819322]

Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2006;48 (5):739–51. [PUBMED: 17059993]

* Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19):2421–31. [PUBMED: 12435255]

ACCORD BP 2010 {datos publicados y no publicados}

Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design

and methods. *The American journal of cardiology* 2007;99(12A):21i–33i.[PUBMED: 17599422]

* Cushman C, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. for the the ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1575–85.

Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA, et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American journal of cardiology* 2007;99(12A):44i–55i. [PUBMED: 17599425]

HOT 1998 {datos publicados y no publicados}

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study--patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood pressure* 1994;3(5):322–7. [PUBMED: 7866597]

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood pressure* 1997;6(5):313–7. [PUBMED: 9360003]

* Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet (London, England)* 1998;351(9118):1755–62. [PUBMED: 9635947]

Hansson L, for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood pressure* 1993;2(1):62–8. [PUBMED: 8193735]

Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers?. *Journal of hypertension* 2003;21(4): 797–804. [DOI: 10.1097/01.hjh.0000052482.18130.b2; PUBMED: 12658027]

Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *Journal of hypertension* 2001;19(6): 1149–59. [PUBMED: 11403365]

SPS3 2013 {sólo datos publicados}

* Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. for the SPS3 Study Group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15. [DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1]

Benavente OR, White CL, Pearce L, Pergola P, Roldan A, Benavente MF, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2011;6(2):164–75. [DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00573.x; PUBMED: 21371282]

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

MDRD 1994 {datos publicados y no publicados}

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The New England journal of medicine 1994;330 (13):877–84. [PUBMED: 8114857]

PODCAST 2013 {sólo datos publicados}

Blackburn DJ, Krishnan K, Fox L, Ballard C, Burns A, Ford GA, et al. Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial (PODCAST): a study protocol for a factorial randomised controlled trial of intensive versus guideline lowering of blood pressure and lipids. Trials 2013;14:401. [PUBMED: 24266960]

REIN-2 2005 {sólo datos publicados}

Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2005;365(9463):939–46. [PUBMED: 15766995]

RESTART-AP 2013 {sólo datos publicados}

Arima H, Wang J, Bladin C, Heeley E, Billot L, Barzi F, et al. Rationale of the REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial in Asia Pacific (RESTART-AP). Cerebrovascular Diseases 2013;36(Suppl. 1):39–40.

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS QUE ESPERAN SER EVALUADOS

ABCD-H 1998 {sólo datos publicados}

Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 1998;338(10):645–52. [PUBMED: 9486993]

* Estacio RO, Savage S, Nagel NJ, Schrier RW. Baseline characteristics of participants in the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial. *Controlled clinical trials* 1996;17(3):242–57. [PUBMED: 8877260]

Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ, et al. The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial. Rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *The Online journal of current clinical trials* 1993;Doc No 104:[6250 words; 128 paragraphs]. [PUBMED: 8305994]

BBB 1994 {sólo datos publicados}

* Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in “well-treated” hypertensive patients. *Behandla Blodtryck Battre. Blood Pressure* 1994;3(4):248–54. [PUBMED: 7994450]

The BBB study group. The BBB study: a prospective randomized study of intensified antihypertensive treatment. *Journal of hypertension* 1988;6(9):693–7. [PUBMED: 2903191]

Cardio-Sis 2014 {sólo datos publicados}

Cardio-Sis Study Group. Randomized study of traditional versus aggressive systolic blood pressure control (Cardio-Sis): rationale, design and characteristics of the study population. *Journal of Human Hypertension* 2008;22:243-251. [DOI: 10.1038/sj.jhh.1002313]

* Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P, on behalf of the Cardio-Sis Investigators. Tight Versus Standard Blood Pressure Control in Patients With Hypertension With and Without Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2014;63:475–82. [DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02089]

Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau G, et al. on behalf of the Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an openlabel randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–33. [DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61340-4]

Past BP 2010 {sólo datos publicados}

Fletcher K, Mant J, McManus R, Campbell S, Betts J, Taylor C, et al. Protocol for Past BP: a randomised controlled trial of different blood pressure targets for people with a history of stroke or transient ischaemic attack (TIA) in primary care. *BMC cardiovascular disorders* 2010;10:37. [PUBMED: 20696047]

* Mant J, McManus R, Roalfe A, Fletcher K, Taylor C, Martin U, et al. RCT of different systolic blood pressure targets for people with a history of stroke or transient ischaemic attack: the PAST-BP (Prevention After Stroke - Blood Pressure) study. *Journal of Human Hypertension* 2014;28:627–628.

SPRINT 2015 {sólo datos publicados}

Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical trials (London, England)* 2014;11(5):532–46. [DOI: 10.1177/1740774514537404; PUBMED: 24902920]

* SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-16. [DOI: 10.1056/NEJMoa1511939; PUBMED: 26551272]

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS EN MARCHA

ESH-CHL-SHOT 2014 {sólo datos publicados}

Zanchetti A, Liu L, Mancia G, Parati G, Grassi G, Stramba-Badiale M, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *Journal of Hypertension* 2014;32(9):1888–97. [DOI: 10.1097/HJH.0000000000000254; PUBMED: 24979303]

HOSP 2006 {sólo datos publicados}

* Kawano Y. [HOSP study]. *Nippon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 2006;64 Suppl 6:465–9. [PUBMED:16983778]

Kawano Y, Mannami T, Saitoh D, et al. Hypertension control based on home systolic pressure (HOSP) study: Design and interim report of the main study. *Journal of Hypertension* 2006;20(Suppl. 6):329.

INFINITY 2013 {sólo datos publicados}

White WB, Marfatia R, Schmidt J, Wakefield DB, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Intensive versus standard ambulatory blood pressure lowering to prevent functional Decline in the Elderly (INFINITY). *American Heart Journal* 2013;165(3):258–265.e1. [DOI: 10.1016/j.ahj.2012.11.008; PUBMED: 23453090]

PREVUS 2012 {sólo datos publicados}

Kimura T. Effect of Intensive Blood Pressure Control on Progression of Coronary Atherosclerosis: Randomized Evaluation by Intravascular Ultrasound (PREVUS). ClinicalTrials.gov, July 2012.

RESPECT 2012 {sólo datos publicados}

Shimada K, on behalf of the RESPECT Study Group. Phase IV Study for Effect of Intensive Blood-Pressure Control Using Anti-hypertensive Agents in Essential Hypertension With History of Stroke (RESPECT Study). ClinicalTrials.gov, July 2012.

PRESERVE 2012 {sólo datos publicados}

Markus H. How intensively should we treat blood PRESSure in established cERebral small VEssel disease? <http://www.isrctn.com/ISRCTN37694103>
DOI 10.1186/ISRCTN37694103

REFERENCIAS ADICIONALES

AHA 2007

Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Council on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115:2761–88. [DOI: 10.1161/circulationaha.107.183885]

Arguedas 2009

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2]

Arguedas 2010

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in patients with chronic renal disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. [DOI: 10.1002/14651858.CD008564]

Arguedas 2013

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;10:CD008277. [PUBMED: 24170669]

Bangalore 2010

Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in

the Treating to New Targets (TNT) Trial. *European Heart Journal* 2010; 31:2897–908. [DOI: 10.1093/eurheartj/ehq328]

Bangalore 2011

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123(24):2799-810, 9 p following 810. [PUBMED: 21632497]

Bangalore 2013

Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart (British Cardiac Society)* 2013;99(9):601–13. [PUBMED: 22914531]

BIFAP 2016

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. BIFAP: Base de datos para la investigación epidemiológica en atención primaria. <http://bifap.aemps.es>. Accessed August 30, 2016.

BPLTTC 2013

The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5680. [DOI: 10.1136/bmj.f5680]

BPLTTC 2014

The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–98. [DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5]

Brunström 2016

Brunström M, Carlberg B. Lower blood pressure targets: to whom do they apply? *Lancet* 2016;387:405-6.

CHEP 2015

Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, MD, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program. Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 2015;31:549–68. [DOI:10.1016/j.cjca.2015.02.016]

CHEP 2016

Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 2016;32:569–88. [DOI:10.1016/j.cjca.2016.02.066]

CHG 2016

Cochrane Hypertension Group. Cochrane 2016. In: <http://hypertension.cochrane.org/>. Accessed August 31, 2016.

CMBD 2013

Informe de Hospitalización – CMBD – Registro de Altas. Informe Resumen 2013 [Publicación en Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad;

http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/INFORME_CMBD_2013.1.pdf

Cochrane 2014

The Cochrane Collaboration. Introducción al desarrollo de una revisión Cochrane. En: <http://training.cochrane.org/node/101>

Cochrane 2016

The Cochrane Collaboration. Registered in England as a company limited by guarantee No. 03044323. Charity Number 1045921. Registered office: St Albans House, 57-59 Haymarket, London SW1Y 4QX United Kingdom. In: <http://www.cochrane.org/about-us>

Drozda 2011

Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation* 2011;124(2):248–70. [PUBMED: 21670226]

ENRICA 2011

Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011.

ESH 2009

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009;27:2121–58. [DOI: 10.1097/hjh.0b013e328333146d]

ESH-ESC 2007

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007;28(12): 1462–536. [DOI:10.1093/eurheartj/ehm236; PUBMED:17562668]

ESH-ESC 2013

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013;34(28):2159–219. [DOI:10.1093/eurheartj/eh151]

Ettehad 2016

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.

Delgado 2008

Delgado M. *Revisión Sistemática de Estudios. Metaanálisis*. Vol 2a ed. Barcelona: Signo; 2008.

Farnett 1991

Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-Curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489–95.

Feldstein 2014

Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2014;8(7):503–13.

[DOI:10.1016/j.jash.2014.05.002; PUBMED: 25064772]

Filippone 2011

Filippone EJ, Foy A, Newman E. Goal-directed antihypertensive therapy: Lower may not always be better. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2011;78:123–33. [DOI: 10.3949/ccjm.78a.10101]

Forouzanfar 2015

GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;---:---. [DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)00128-2]

Garjón 2016

Garjón FJ. Monoterapia frente a terapia combinada de antihipertensivos para el tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial. Revisión sistemática. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza, 2016.

Garrison 2015

Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, McCracken RK, Allan GM. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015, issue 3 [DOI: 10.1002/14651858.CD011575]

GBD 2013

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–71. [DOI: 10.1016/ S0140-6736(14)61682-2]

GPC 2007

Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para

el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2006/0I.

Guyatt 1992

Guyatt G, Cairns J, Churchill D, al et. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-2425. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>.

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

ICH 1995

Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. ICH Harmonised Tripartite Guideline. London (UK): European Medicines Agency;1995 Jun. CPMP/ICH/377/95.

JATOS 2008

JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115–27.

JNC-7 2003

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–72. [DOI: 10.1001/jama.289.19.2560]

JNC-8 2014

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507–20. [PUBMED: 24352797]

Joint ESC 2016

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; [DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106]

Kernan 2014

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45 (7):2160–236. [PUBMED: 24788967]

Lewington 2002

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.

Lv 2012

Lv J, Neal B, Ehteshami P, Ninomiya T, Woodward M, Rodgers A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2012;9(8):e1001293. [PUBMED: 22927798]

Lv 2013

Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185(11):949–57. [DOI: 10.1503/cmaj.121468; PUBMED: 23798459]

Mancia 2011

Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. Antihypertensive treatment and blood pressure in diabetic and nondiabetic patients: the lower, the better?. *Diabetes care* 2011;34 Suppl 2:S304–7. [PUBMED: 21525473]

Mancia 2014

Mancia G, Grassi G. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: pro side of the argument. *Hypertension* 2014;63(1):29–36. [PUBMED: 24336629]

McBrien 2012

McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2

Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2012;172(17):1296–303. [PUBMED: 22868819]

MECIR 2013

Chandler J, Churchill R, Higgings J, Lasserson T, Tovey D. Methodological standards for the conduct of Cochrane Intervention Reviews (Version 2.3, 02 December 2013). In:

http://editorial-unit.cochrane.org/sites/editorial-unit.cochrane.org/files/uploads/MECIR_conduct_standards%202.3%2002122013_0.pdf

Messerli 2006

Messerli FH, Mancia G, Conti R, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of Internal Medicine* 2006;144:884–93.

Mozaffarian 2015

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29–322. [PUBMED: 25520374]

MSSSI 2015

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015. Disponible en: www.msssi.gob.es

NICE 2011

National Clinical Guideline Centre. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. *Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults*. Vol. Clinical Guidelines, London (UK): National Clinical Guideline Centre, 2011 Aug: CG127.

PRISMA 2009

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-W94. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.

RAE 2016

Real Academia Española. Diccionario de la lengua española, 2016. <http://dle.rae.es/?id=H9WZ6YF>

RIVANA 2009

Amézqueta C, Bermejo B, Guembe MJ, Artázcoz MT, Vines JJ. Intervención clínica sobre los principales factores de riesgo vascular (estudio RIVANA). *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):351-62.

Rosendorff 2009

Rosendorff C, Black HR. Evidence for a lower target blood pressure for people with heart disease. *Current opinion in cardiology* 2009;24(4):318–24. [PUBMED: 19395951]

Rosendorff 2015

Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015;65(6):1372–407. [PUBMED:25828847]

Roy 2010

Roy M, Mahmood N, Rosendorff C. Evidence for aggressive blood pressure-lowering goals in patients with coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports* 2010;12(2):134–9. [PUBMED: 20425249]

SBU 2004

Lindholm LH, et al. Moderately Elevated Blood Pressure. A Systematic Literature Review. *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* 2004;Volume 2:1–252.

Townsend 2016

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rainer M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal* 2016. [DOI:10.1093/eurheartj/ehw334]

UKPDS 1998

Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703–13.

Upadhyay 2011

Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Annals of internal medicine* 2011;154(8):541–8.

[DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00335; PUBMED:21403055]

VALISH 2010

Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56(2):196–202.

Verdecchia 2014

Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Reboldi G. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: con side of the arguement. *Hypertension* 2014;63(1):37–40. [PUBMED: 24336630]

Vidal-Petiot 2016

Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5).

WHO 2011

World Health Organization. *Global status report on non-communicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization, 2011.

WHO 2013

World Health Organization. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. 2013:40.

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/

WHO 2015

World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Raised blood pressure (SBP \geq 140 OR DBP \geq 90). 2015.

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A875?lang=en>. Accessed August 30, 2016.

Xie 2016

Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:435-43.

* *Indica la publicación principal del estudio*

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda automatizada de artículos ha incluido cuatro fases, con las siguientes fechas y rendimientos:

02/11/2012

Resultados totales, todas las bases de datos = 3256

Tras eliminar duplicados = 1600

Tras cribado parcial por el Trials Search coordinator = **958**

19/10/2013

Resultados totales, todas las bases de datos = 3652

Tras eliminar duplicados = 309

Tras cribado parcial por el Trials Search coordinator = **235**

23/01/2015

Resultados totales, todas las bases de datos = 2153

Tras eliminar duplicados = 797

Tras cribado parcial por el Trials Search coordinator = **664**

24/02/2016

Resultados totales, todas las bases de datos = 1022

Tras eliminar duplicados = 718

Tras cribado parcial por el Trials Search coordinator = **567**

Estrategia de búsqueda en MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present with Daily Update

Search Date: 24 February 2016

1 exp cardiovascular diseases/

2 ((heart or myocardial) adj5 (attack\$ or disease\$ or infarc\$)).tw.

3 (coronary adj5 (disease\$ or syndrome\$)).tw.

4 ((cardiovascular or peripheral or vascular) adj5 disease\$).tw.

5 atrial fibril\$.tw.

6 ((cardiac or heart) adj failure).tw.

7 angina\$.tw.

8 exp ischemia/

9 (ischaemi\$ or ischemi\$).tw.

10 exp stroke/

11 (CVA or poststroke or post-stroke or stroke or strokes).tw.

12 apoplexy.tw.

13 cerebrovascul\$.tw.

14 cerebral vascular.tw.

15 ((brain\$ or cerebral\$ or lacunar) adj2 (accident\$ or infarct\$)).tw.

16 or/1-15

17 ((goal? or intensive\$ or strict\$ or target\$ or tight\$) adj6 (antihypertensive? anti-hypertensive? or bp or control or dbp or diastolic or pressure? or sbp or systolic or treat\$)).tw.

18 hypertension/

19 hypertens\$.tw.

20 exp blood pressure/

21 (blood pressure or bloodpressure).tw.

22 or/18-21

23 randomized controlled trial.pt.

24 controlled clinical trial.pt.

25 randomized.ab.

26 placebo.ab.

27 clinical trials as topic/

28 randomly.ab.

29 trial.ti.

30 or/23-29

31 animals/ not (humans/ and animals/)

32 30 not 31

33 16 and 17 and 22 and 32

34 33 and (2013\$ or 2014\$ or 2015\$).ed.

35 remove duplicates from 34

Estrategia de búsqueda en Embase

Database: Embase <1974 to 2016 February 24>

Search Date: 24 February 2016

1 exp cardiovascular disease/

2 ((heart or myocardial) adj5 (attack\$ or disease\$ or infarc\$)).tw.

3 (coronary adj5 (disease\$ or syndrome\$)).tw.

4 ((cardiovascular or peripheral or vascular) adj5 disease\$).tw.

5 atrial fibril\$.tw.

6 ((cardiac or heart) adj failure).tw.

7 angina\$.tw.

8 exp ischemia/

9 (ischaemi\$ or ischemi\$).tw.

10 exp stroke/

11 (CVA or poststroke or post-stroke or stroke or strokes).tw.

12 apoplexy.tw.

13 cerebrovascul\$.tw.

14 cerebral vascular.tw.

15 ((brain\$ or cerebral\$ or lacunar) adj2 (accident\$ or infarct\$)).tw.

16 or/1-15

17 ((goal? or intensive\$ or strict\$ or target\$ or tight\$) adj6 (antihypertensive? anti-hypertensive? or bp or control or dbp or diastolic or pressure? or sbp or systolic or treat\$)).tw.

18 exp hypertension/
19 (antihypertens\$ or anti-hypertens\$ or hypertens\$).tw.
20 exp blood pressure/
21 (blood pressure or bloodpressure).mp.
22 or/18-21
23 randomized controlled trial/
24 crossover procedure/
25 double-blind procedure/
26 (randomi?ed or randomly).tw.
27 (crossover\$ or cross-over\$).tw.
28 placebo.ab.
29 (doubl\$ adj blind\$).tw.
30 assign\$.ab.
31 allocat\$.ab.
32 or/23-31
33 (exp animal/ or animal.hw. or nonhuman/) not (exp human/ or human cell/ or (human or humans).ti.)
34 32 not 33
35 16 and 17 and 22 and 34
36 35 and (2013\$ or 2014\$ or 2015\$).em.
37 remove duplicates from 36

Estrategia de búsqueda en CENTRAL

Database: Cochrane Central Register of Controlled Trials (2016 issue 2) via
Cochrane Register of Studies Online

Search Date: 24 February 2016

#1 MESH DESCRIPTOR Cardiovascular Diseases EXPLODE ALL TREES

#2 (heart or myocardial) near5 (attack* or disease* or infarc*)

#3 coronary near5 (disease* or syndrome*)

#4 (cardiovascular or peripheral or vascular) near5 disease*

#5 atrial fibril*

#6 (cardiac or heart) near2 failure

#7 angina*

#8 MESH DESCRIPTOR Ischemia EXPLODE ALL TREES

#9 (ischaemi* or ischemi*)

#10 MESH DESCRIPTOR Stroke EXPLODE ALL TREES

#11 (CVA or poststroke or post-stroke or stroke or strokes)

#12 apoplexy

#13 cerebrovascul*

#14 cerebral vascular

#15 (brain* or cerebral* or lacunar) near2 (accident* or infarct*)

#16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #12 OR
#13 OR #14 OR #15

#17 (intensive* or strict* or target* or tight*) near6 (bp or dbp or pressure* or
sbp):TI,AB

#18 (antihypertens* or hypertens*)

#19 (blood pressure OR bloodpressure)

#20 #18 OR #19

#21 #16 AND #17 AND #20

Estrategia de búsqueda en el Hypertension Group Specialised Register

Database: Hypertension Group Specialised Register

Search Date: 24 February 2016

#1 ((strict* NEAR bp) OR (strict* NEAR dbp) OR (strict* NEAR pressure*) OR (strict* NEAR sbp))

#2 ((target* NEAR bp) OR (target* NEAR dbp) OR (target* NEAR pressure*) OR (target* NEAR sbp))

#3 ((tight* NEAR bp) OR (tight* NEAR dbp) OR (tight* NEAR pressure*) OR (tight* NEAR sbp))

#4 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#5 ((cardiovascular NEAR disease*) OR (heart NEAR attack*) OR (heart NEAR disease*) OR (heart NEAR infarct*))

#6 ((peripheral NEAR disease*) OR (myocardial NEAR attack*) OR (myocardial NEAR disease*) OR (myocardial NEAR infarct*))

#7 ((coronary NEAR disease*) OR (coronary NEAR syndrome*) OR (vascular NEAR disease*) OR (atrial fibril*))

#8 ((cardiac failure) OR (heart failure) OR (angina*) OR (ischemi*))

#9 (stroke OR (strokes) OR (ischaemi*) OR (CVA))

#10 (apoplexy OR (cerebrovascul*) OR (cerebral vascular) OR (brain accident*))

#11 ((brain infarct*) OR (cerebral NEAR accident*) OR (lacunar NEAR accident*) OR (lacunar NEAR infarct*))

#12 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#13 #5 AND #12

Estrategia de búsqueda en LILACS

Database: LILACS

Search Date: 3 March 2016

((cardiovascular diseases) or (heart attack\$) or (myocardial infarct\$) or (heart disease\$) or (myocardial disease\$) or (coronary disease\$) or (coronary syndrome\$) or (cardiovascular disease\$) or (peripheral disease\$) or (vascular disease\$) or (atrial fibril\$) or (cardiac failure) or (heart failure) or (angina\$) or (ischaemi\$) or (ischemi\$) or (stroke\$) or (CVA) or (poststroke) or (post-stroke) or (apoplexy) or (cerebrovascul\$) or (cerebral vascular) or (brain\$ accident\$) or (brain infarct\$) or (cerebral\$ accident\$) or (cerebral\$ infarct\$) or (lacunar accident\$) or (lacunar infarct\$)) and ((intensive\$ bp) or (intensive\$ dbp) or (intensive\$ pressure?) or (intensive\$ sbp) or (strict\$ bp) or (strict\$ dbp) or (strict\$ pressure?) or (strict\$ sbp) or (target\$ bp) or (target\$ dbp) or (target\$ pressure?) or (target\$ sbp) or (tight\$ bp) or (tight\$ dbp) or (tight\$ pressure?) or (tight\$ sbp)) and ((hypertension) or (hypertens\$) or (blood pressure) or (bloodpressure)) and (((PT:"randomized controlled trial") or (PT:"controlled clinical trial") or (AB:"randomi?ed") or (AB:"placebo") or (clinical trials) or (AB:"randomly") or (TI:"trial"))) and not ((animals) and not (humans and animals)))

Estrategia de búsqueda en ClinicalTrials.gov

Database: ClinicalTrials.gov (via Cochrane Register of Studies)

Search Date: 24 February 2016

Search terms: (intensive OR strict OR target OR tight) AND (blood pressure)
AND (randomized)

Study type: Interventional Studies

Conditions: (hypertension) AND (angina OR cardiovascular OR myocardial
infarction OR peripheral vascular OR stroke)

Revisiones y guías clínicas con referencias cribadas

Ettehad 2016; Xie 2016; Rosendorff 2015; Feldstein 2014; BPLTTC 2014; Lv
2013; ESH-ESC2013; Bangalore 2013; Arguedas 2013; BPLTTC 2013;
McBrien 2012; Lv 2012; Drozda 2011; NICE 2011; Bangalore 2011; Roy 2010;
Rosendorff 2009; Arguedas 2009; SBU 2004.

ANEXO 2. Características de los estudios

Características de los estudios incluidos

- **AASK 2012**

MÉTODOS

Multicéntrico, diseño factorial 3x2, análisis por intención-de-tratar. Los participantes se aleatorizaron a un objetivo estándar de tensión arterial media de 102-107 mmHg o a un objetivo intensivo de < 92 mmHg, y a un tratamiento con metoprolol, ramipril o amlodipino.

Cuando el objetivo de tensión arterial no se alcanzaba con el fármaco asignado, se añadían otros antihipertensivos en régimen no cegado.

Los participantes e investigadores no eran ciegos al objetivo de tensión arterial.

El seguimiento del estudio fue de 3 a 6,4 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres afro-americanos, edad entre 18 y 70 años, con hipertensión definida como TAD \geq 95 mmHg en posición sentada y función renal disminuida definida como tasa de filtración glomerular entre 20 a 65 ml/min/1,73m².

Los criterios de exclusión incluían una TAD < 95 mmHg, historia conocida de diabetes mellitus, cociente de proteína urinaria / creatinina > 2,5, hipertensión acelerada o maligna en los últimos 6 meses, hipertensión secundaria, evidencia de causas de enfermedad renal crónica no relacionadas con la tensión arterial, enfermedad sistémica grave o insuficiencia cardiaca congestiva clínica.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión (en porcentajes (%) o Medias \pm Desviación estándar): Varones/Mujeres (68/32%); Edad (57 \pm 9 años); TAS (149 \pm 28 mmHg); TAD (93 \pm 16 mmHg); TAM (112 \pm 19 mmHg); Fumadores actuales (31%); Tipos de antihipertensivos a los 12 meses:

Sin información disponible; Patología cardiovascular previa: Enfermedad isquémica cardíaca (25%), Ictus (69%), enfermedad vascular periférica (23%).

País de realización del estudio: Estados Unidos.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial media (TAM) 102-107 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial media (TAM) < 92 mmHg

VARIABLES

El análisis principal está basado en el cambio de la tasa de filtrado glomerular (medido como pendiente de tasa de filtrado glomerular).

Como análisis secundario clave se contempla la medición del conjunto de eventos cardiovasculares, incluyendo muertes por causa cardiovascular y hospitalizaciones por infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, procedimientos de revascularización y otros eventos cardiovasculares que motiven hospitalización.

Los eventos cardiovasculares fueron revisados y clasificados por comités ciegos a la asignación del grupo de tratamiento, de acuerdo con un protocolo preespecificado.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)

También fue parcialmente financiado por becas del *National Institutes of Health*, Office of Research in Minority Health, Pfizer, AstraZeneca y King Pharmaceuticals.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Dr Wright has no stock ownership but has received research grants, honoraria, and consult fees from Astra, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Co, Merck & Co, Novartis Pharma AG, Pharmacia, Pfizer, Sankyo Inc, GlaxoSmithKline, and Solvay/Unimed. Dr Appel has received honoraria from

Astra and Novartis Pharma AG. Dr Cheek is a speaker for Wyeth, Novartis, and Sanofi-Synthelabo, and investigator for Abbott Laboratories. Dr Middleton is a speaker for Merck and a consultant for King Pharmaceuticals.

NOTAS

El brazo de tratamiento con amlodipino fue interrumpido en Septiembre de 2000.

La tensión arterial alcanzada al final del ensayo fue: Objetivo estándar: TAM 104±7; Objetivo intensivo: TAM 95±8.

RIESGO DE SESGO

SESGO	JUICIO DE LOS REVISORES	OBSERVACIONES
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La pantalla del ordenador mostraba el grupo de tensión arterial al cual había sido aleatorizado el paciente (habitual o bajo). En: JASN 2003;14 (7 Suppl 2):S154-65, página S157, Randomization
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La pantalla del ordenador mostraba el grupo de tensión arterial al cual había sido aleatorizado el paciente (habitual o bajo). Se utilizaron bloques permutados de aleatorización con tamaños de bloque que variaban aleatoriamente. En: JASN 2003;14 (7 Suppl 2):S154-65, página S157, Randomization
Cegado de los participantes e investigadores (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El diseño del estudio no es compatible con el cegado de participantes e investigadores. Considerado de bajo riesgo en base al siguiente ítem
Cegado de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Todos los eventos cardiovasculares, incluyendo muertes cardiovasculares y hospitalizaciones por infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, procedimientos de revascularización y otros eventos cardiovasculares con hospitalización, se revisaron y clasificaron por un comité de eventos cegado, de acuerdo con lo preespecificado en el protocolo. En: JASN 2003;14(7 Suppl 2):S154-65, página S161
Datos incompletos de resultado (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No se aprecian desequilibrios significativos en el diagrama de flujo de seguimiento, de acuerdo con la Figura 1. En: JAMA 2002;288(19):2421-31.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Protocolo revisado en sus variables cardiovasculares.
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular basal no predefinido.

• ACCORD BP 2010

MÉTODOS

Multicéntrico, diseño factorial 2x2, análisis por intención-de-tratar. Los participantes se aleatorizaron a un objetivo estándar o intensivo de tensión arterial sistólica y al mismo tiempo a un control glucémico estándar o intensivo.

Los participantes e investigadores no eran ciegos al objetivo de tensión arterial.

El seguimiento del estudio fue de 4 a 8 años (media 4,7 años).

PARTICIPANTES

Varones y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y un nivel de hemoglobina glicosilada $\geq 7,5\%$, edad entre 40-79 años con enfermedad cardiovascular o entre 55-79 años de edad con evidencia anatómica de aterosclerosis, albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, o al menos dos factores de riesgo adicionales para enfermedad cardiovascular (dislipemia, hipertensión, tabaquismo u obesidad).

Los criterios de exclusión incluían un índice de masa corporal > 45 , nivel de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl y otras enfermedades graves.

Los participantes con una tensión arterial sistólica entre 130-180 mmHg que estuvieran tomando tres o menos antihipertensivos y que tuvieran el equivalente de una tasa de excreción proteica de 24 horas $< 1,0$ g también eran elegibles para ser incluidos en el estudio.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión (en porcentajes (%) o Medias \pm Desviación estándar): Varones/Mujeres (63/37%); Edad (62 \pm 8 años); TAS (138 \pm 16 mmHg); TAD (74 \pm 11 mmHg); Fumadores actuales (13%); Grupo étnico: Caucásicos (62%), No caucásicos (38%). Tipos de antihipertensivos a los 12 meses: Tiazidas (51%), IECA/ARA-II (84%), Antagonistas del Calcio (26%), betabloqueantes (57%), Otros (28%). Patología cardiovascular previa: Enfermedad isquémica cardiaca (86%), ictus (20%).

Países de realización del estudio: Estados Unidos, Canadá.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 120 mmHg

VARIABLES

La variable principal del estudio ACCORD BP fue la aparición de un primer evento cardiovascular grave, el cual se definió como la combinación de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte por causa cardiovascular.

Se preespecificaron variables secundarias, incluyendo la combinación de la variable principal más revascularización u hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva; la combinación de un evento coronario fatal, infarto de miocardio no fatal y angina inestable; infarto de miocardio no fatal; ictus fatal o no fatal; ictus no fatal; mortalidad global; mortalidad por causa cardiovascular; y hospitalización o muerte debido a insuficiencia cardiaca.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Financiado por contratos con el *National Heart, Lung and Blood Institute*. El *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, *National Institute on Aging*, *National Eye Institute* y *Centers for Disease Control and Prevention* también contribuyeron con financiación.

Los *General Clinical Research Centers* proporcionaron apoyo en muchos centros de investigación. Varias compañías farmacéuticas proporcionaron las medicaciones del estudio.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Dr Bigger, Dr Buse, Dr Byington, Dr Corson, Dr Cushman, Dr Cutler, Dr Evans, Dr Friedewald, Dr Gerstein, Dr Goff, Dr Grimm, Dr Ismail-Beigi, Dr Katz, Dr Peterson and Dr Probstfield declare different types of relationships with NIH institutions and pharmaceutical companies (consultancy, grants, honoraria...)

NOTAS

La parte del ensayo ACCORD que investigaba el control glucémico fue interrumpida en Febrero de 2008.

La tensión arterial alcanzada al final del ensayo fue: Objetivo estándar: TAS 133,5±0,4; Objetivo intensivo: TAS 119,3±0,4.

RIESGO DE SESGO

SESGO	JUICIO DE LOS REVISORES	OBSERVACIONES
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización se realizó de forma centralizada en la web del estudio con el uso de bloques permutados para mantener el ocultamiento de las futuras asignaciones de cada grupo del estudio. En: N Eng J Med 2010;362:1575-85.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización se realizó de forma centralizada en la web del estudio con el uso de bloques permutados para mantener el ocultamiento de las futuras asignaciones de cada grupo del estudio. En: N Eng J Med 2010;362:1575-85.
Cegado de los participantes e investigadores (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El diseño del estudio no es compatible con el cegado de participantes e investigadores. Considerado de bajo riesgo en base al siguiente ítem
Cegado de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	ACCORD utilizó un proceso de adjudicación centralizado para todas las muertes, hospitalizaciones por infarto e ictus. Sobre la identificación de un potencial evento, el personal del centro clínico obtenía registros médicos o detalles con relación al caso. Los identificadores personales y la información que podía alertar a los adjudicadores sobre la asignación de tratamiento (por ejemplo, valores A1c) fueron enmascarados por el centro clínico y los registros médicos enviados al centro coordinador. En: N Engl J Med 2010;362:1575-85 Appendix 1.
Datos incompletos de resultado (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Consort diagram (section 2). En: N Eng J Med 2010;362:1575-85. Appendix 1.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Protocolo revisado sin sesgo de notificación detectado.
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular basal no predefinido.

- **HOT 1998**

MÉTODOS

Multicéntrico, diseño factorial 3x2, análisis por intención-de-tratar. Ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto con cegado para los resultados (diseño PROBE). Los participantes se aleatorizaron a tres objetivos terapéuticos (TAD ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg o ≤ 80 mmHg) y al mismo tiempo a recibir ácido acetilsalicílico 75 mg diarios o placebo en condiciones de doble ciego.

Los participantes se aleatorizaron teniéndose en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, terapia antihipertensiva previa, hábito tabáquico, infarto de miocardio previo, otras enfermedades coronarias previas, ictus previo y diabetes mellitus.

El seguimiento del estudio fue de 3,3 a 4,9 años (media de 3,8 años).

PARTICIPANTES

Varones y mujeres hipertensos entre 50-80 años de edad (media de 62 años) con hipertensión esencial. La tensión arterial diastólica debía estar entre ≥ 100 mmHg y ≤ 115 mmHg en dos ocasiones y con al menos una semana de separación entre ambas medidas.

Los criterios de exclusión incluían hipertensión secundaria o maligna, ictus o infarto de miocardio en los 12 meses anteriores a la aleatorización, insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, enfermedad grave amenazante para la vida en los siguientes 2 o 3 años, pacientes que requieren un betabloqueante, IECA o diurético por razones distintas a la hipertensión, pacientes que requieren tratamiento antiplaquetario o anticoagulante y diabéticos tratados con insulina.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión (en porcentajes (%) o Medias \pm Desviación estándar): Varones/Mujeres (53/47%); TAS (174 ± 15 mmHg); TAD (106 ± 3 mmHg); Diabetes (12%); Fumadores actuales (16%); Grupo étnico: Caucásicos (92%), No caucásicos (8%). Patología cardiovascular previa: Enfermedad isquémica cardiaca (95%), ictus (7%).

Países de realización del estudio: Alemania, Argentina, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Israel, Italia, México, Noruega, Países Bajos, países del Este y Sudeste asiático, Reino Unido, Suecia y Suiza.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial diastólica (TAD) ≤ 90 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial diastólica (TAD) ≤ 85 mmHg o ≤ 80 mmHg

VARIABLES

Los objetivos principales del estudio incluían la evaluación de las relaciones entre el conjunto de eventos cardiovasculares importantes (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa cardiovascular) y 1) los objetivos de tensión arterial, o 2) la tensión arterial diastólica alcanzada durante el tiempo en tratamiento.

En los análisis secundarios se examinará la relación entre el objetivo de tensión arterial diastólica y variables específicas, tales como la mortalidad global o por causa cardiovascular, la enfermedad coronaria fatal y no fatal o ictus y hospitalización.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Astra AB (Suecia), Astra Merck Inc. (USA), Teva (Israel), Hoechst (Argentina).

DECLARACIONES DE INTERÉS

Sin información sobre declaraciones de interés.

NOTAS

Los infartos de miocardio silentes se documentaron mediante un electrocardiograma en el momento de la aleatorización y en la visita final.

La tensión arterial alcanzada al final del ensayo fue: Objetivo estándar: TAD 85 ± 5 mmHg; Objetivo intensivo: TAD 82 ± 5 mmHg.

RIESGO DE SESGO

SESGO	JUICIO DE LOS REVISORES	OBSERVACIONES
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización fue generada por ordenador y basada en comunicaciones por fax entre investigadores y el Centro Coordinador del estudio. En: Lancet 1998;351:1755- 62. También en el protocolo Sección 7.3.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización fue generada por ordenador y basada en comunicaciones por fax entre investigadores y el Centro Coordinador del estudio. En: Lancet 1998;351:1755- 62. También en el protocolo Sección 7.3.
Cegado de los participantes e investigadores (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El diseño del estudio no es compatible con el cegado de participantes e investigadores. Considerado de bajo riesgo en base al siguiente ítem
Cegado de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Un comité de eventos clínicos independiente evaluó, de forma enmascarada, todos los eventos. En: Lancet 1998;351:1755-62. También en el protocolo, sección 7.2.
Datos incompletos de resultado (sesgo de desgaste)	Riesgo incierto	El 14% de los electrocardiogramas no pudieron ser obtenidos, conllevando incertidumbre con respecto a los infartos de miocardio silentes. En cualquier caso no se han detectado diferencias significativas entre los distintos objetivos de tensión arterial. En: Clinical Study Report, página 23. También en: Lancet 1998;351:1755-62, Figura 1.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	La base de datos presenta todos los resultados requeridos. En Sección 3.1 y 3.2 del protocolo.
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular basal no predefinido.

- **SPS3 2013**

MÉTODOS

Multicéntrico, ensayo clínico, abierto, diseño factorial 2x2, análisis por intención-de-tratar. Los participantes se aleatorizaron a dos objetivos de tensión arterial sistólica y al mismo tiempo a una intervención con antiplaquetarios.

El seguimiento del estudio fue de 0 a 8,6 años (media de 3,7 años).

PARTICIPANTES

Los pacientes elegibles eran normotensos o hipertensos ≥ 30 años de edad, ictus lacunar reciente (en los 180 días anteriores a la inclusión), sintomático y confirmado mediante resonancia magnética nuclear, además de no padecer

estenosis arterial carotídea ipsilateral susceptible de cirugía o foco cardioembólico de alto riesgo.

Los principales criterios de exclusión incluían ictus incapacitante (puntuación en la escala Rankin modificada de 4 puntos o más), hemorragia intracraneal previa por causas no traumáticas e ictus isquémico cortical.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión (en porcentajes (%) o Medias \pm Desviación estándar): Varones/Mujeres (63/37%); Edad (63 años); TAS (143 \pm 19 mmHg); TAD (79 \pm 11 mmHg); Diabetes (37%); Fumadores actuales (20%); Grupo étnico: Caucásicos (51%), No caucásicos (49%). Tipos de antihipertensivos a los 12 meses: Tiazidas (45%), IECA/ARA-II (63%), Antagonistas del Calcio (32%), betabloqueantes (25%), Otros (12%). Patología cardiovascular previa: Enfermedad isquémica cardíaca (10%), ictus (99%).

Países de realización del estudio: Argentina, Canadá, Chile, Ecuador, España, Estados Unidos, México y Perú.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) 130-149 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 130 mmHg

VARIABLES

La variable principal del estudio SPS3 fue el tiempo hasta recurrencia de ictus (primer evento de ictus isquémico fatal o no fatal o hemorragia del sistema nervioso central). Todos los potenciales eventos calificables como ictus fueron evaluados en el centro de investigación por el neurólogo investigador y otro neurólogo cegado a la asignación de brazos de tratamiento.

Como variables secundarias se incluyen el infarto agudo de miocardio y la mortalidad, clasificada como vascular y no vascular. Los eventos de seguridad fueron el deterioro cognitivo grave, hemorragia extracraneal grave, complicaciones graves de la hipotensión y otros eventos adversos graves.

En este ensayo, los eventos adversos graves considerados fueron los eventos vasculares graves y los eventos adversos graves relacionados con la hipotensión. No se proporcionó información acerca de la mortalidad no vascular u otros eventos adversos graves, más allá de de aquellos relacionados con la hipotensión ya mencionados.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

National Institute of Neurological Disorders and Stroke of United States.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

NOTAS

El componente antiplaquetario del ensayo fue interrumpido tras la recomendación del comité de seguridad del estudio, debido a la falta de eficacia combinada con evidencia de daño.

La tensión arterial alcanzada al final del ensayo fue: Objetivo estándar: TAS 138 ± 1 mmHg; Objetivo intensivo: TAS 127 ± 1 mmHg.

RIESGO DE SESGO

SESGO	JUICIO DE LOS REVISORES	OBSERVACIONES
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Las asignaciones aleatorias se generaron utilizando un diseño de bloques permutados, siendo almacenadas en los sistemas de entrada de datos electrónicos de cada centro clínico y protegidas para no ser vistas. En: Int J Stroke 2011;6:164-75.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Las asignaciones aleatorias se generaron utilizando un diseño de bloques permutados, siendo almacenadas en los sistemas de entrada de datos electrónicos de cada centro clínico y protegidas para no ser vistas. En: Int J Stroke 2011;6:164-75.
Cegado de los participantes e investigadores (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El diseño del estudio no es compatible con el cegado de participantes e investigadores. Considerado de bajo riesgo en base al siguiente ítem
Cegado de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Se utilizó un diseño de estudio 'Prospective, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint (PROBE)', estándar para los ensayos clínicos de tensión arterial. En: Int J Stroke 2011;6:164-75.
Datos incompletos de resultado (sesgo de desgaste)	Riesgo incierto	90(3%) participantes se perdieron en el seguimiento y otros 465 (15%) finalizaron prematuramente el seguimiento por las siguientes razones: retirada de consentimiento (n=242), cierre del centro investigador (n=151), a petición del médico (n=12) y otras razones (n=60). No se dispone de información con respecto a los números que se refieren al grupo con objetivo intensivo y al estándar.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Sólo se informa de los eventos adversos graves relacionados con la hipotensión y con el manejo de la tensión arterial. Se ha solicitado a los autores información adicional para clarificar este aspecto y hasta la fecha no ha habido respuesta.
Otros sesgos	Bajo riesgo	Todos los pacientes del estudio SPS3 cumplían los criterios de enfermedad cardiovascular basal.

Características de los estudios excluidos

- **MDRD 1994**

Estudio excluido debido a presentar menos de 50 pacientes por grupo con enfermedad cardiovascular establecida.

- **PODCAST 2013**

Estudio excluido debido a presentar menos de 50 pacientes por grupo con enfermedad cardiovascular establecida. De hecho, el estudio todavía está en marcha pero la fase de reclutamiento ya se ha cerrado.

- **REIN-2 2005**

Estudio excluido debido a presentar menos de 50 pacientes por grupo con enfermedad cardiovascular establecida.

- **RESTART-AP 2013**

Estudio excluido debido a que no ha sido finalmente llevado a cabo por falta de financiación, de acuerdo con la información proporcionada por los autores.

Características de los estudios en espera de evaluación

- **ABCD-H 1998**

MÉTODOS

Multicéntrico, controlado, aleatorizado, diseño factorial 2x2. El ensayo ABCD-H incluyó un grupo de pacientes hipertensos (TAD \geq 90,0 mmHg) que a la vez eran diabéticos no insulino-dependientes.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los cuatro siguientes grupos: tratamiento intensivo con nisoldipino, tratamiento intensivo con enalapril, tratamiento moderado con nisoldipino o tratamiento moderado con enalapril.

Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento.

El seguimiento del estudio fue de 5 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres con diabetes no insulino-dependiente entre 40-74 años de edad y una TAD mínima de 90 mmHg.

Los criterios de exclusión incluían un infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos, cirugía de by-pass artero-coronario en los 3 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva clase III-IV de la NYHA, necesidad de terapia con IECA o antagonistas del calcio, hemodiálisis o diálisis peritoneal, o concentración de creatinina sérica mayor de 3 mg por decilitro (265 mmol por litro).

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial diastólica (TAD) 80,0-89,0 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial diastólica (TAD) \leq 75,0 mmHg

VARIABLES

La variable principal fue el efecto del control de tensión arterial intensivo o moderado sobre el cambio del aclaramiento de creatinina de 24 horas, el cual fue evaluado cada seis meses.

Las variables secundarias incluyeron el efecto del control intensivo de la tensión arterial frente al control moderado sobre la incidencia de eventos cardiovasculares, retinopatía, neuropatía clínica, excreción urinaria de albúmina e hipertrofia ventricular izquierda.

Todos los eventos cardiovasculares se revisaron por un comité independiente cegado a la asignación del grupo de tratamiento. Las variables cardiovasculares se definieron como 1) mortalidad debida a causa cardiovascular (muerte súbita, insuficiencia cardiaca progresiva, infarto de miocardio fatal, arritmia fatal, accidentes cerebrovasculares, o ruptura de aneurisma de aorta); 2) infarto de miocardio no fatal; 3) accidente cerebrovascular no fatal; 4) insuficiencia cardiaca que requiere ingreso hospitalario; y 5) infarto pulmonar.

NOTAS

El ensayo incluyó un número no especificado de participantes con angina basal en el artículo publicado. Se contactó con los autores para clarificar este aspecto pero hasta el momento no se ha recibido una respuesta definitiva.

67 meses después de iniciado el estudio, el comité de seguridad recomendó la interrupción de la terapia con nisoldipino en los pacientes con hipertensión.

- **BBB 1994**

MÉTODOS

Multicéntrico, diseño PROBE (*Prospective Randomized Open with Blinded Endpoint*).

PARTICIPANTES

Varones y mujeres de entre 47-67 años de edad y una TAD de 90-100 mmHg en al menos tres mediciones consecutivas.

Los criterios de exclusión incluían una historia de enfermedad isquémica cardíaca y/o electrocardiograma patológico, trastornos somáticos previstos debido a un deterioro significativo de la salud en los próximos años e incapacidad para participar.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial diastólica (TAD) 90-100 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial diastólica (TAD) \leq 80 mmHg

VARIABLES

El estudio se centraba en tres cuestiones:

- a) Si una tensión arterial diastólica \leq 80 mmHg podía ser obtenida en pacientes hipertensos previamente bien tratados.

- b) Si una reducción adicional en la tensión arterial podía ser obtenida sin incrementar la incidencia o gravedad de efectos adversos hasta unos niveles inaceptables.
- c) Si una reducción adicional en la tensión arterial diastólica se asociaría con una reducción adicional en las complicaciones cardiovasculares inducidas por la hipertensión, o si tal reducción adicional de la tensión arterial se asociaría con morbilidad y mortalidad incrementada de acuerdo con el concepto de la “curva J”.

NOTAS

Los datos de este estudio parecen estar definitivamente perdidos.

El principal autor (Prof. Lennart Hansson) está fallecido y el Dr. Bjorn Dahlöf informó de que él ya no tenía los datos.

Se contactó con la compañía Bayer, la cual manifestó que no disponen de ningún dato del estudio BBB.

La revista Blood Pressure, donde los resultados del estudio BBB fueron publicados, respondió que el manuscrito recibido por ellos era en esencia lo que finalmente se publicó y que lamentablemente la documentación se destruyó hace unos 10 años, tras el fallecimiento del Dr. Hansson.

El *Swedish Council on Health Technology Assessment* evaluó el estudio en un informe (Nº 170/2). Sin embargo esta institución declara que no tuvieron acceso a los datos originales.

Por último, también se solicitaron los datos al Östra Hospital, donde el Prof. Hansson trabajaba en aquel momento. Tras una búsqueda en los archivos del hospital se comunicó que no se hallaban registros del estudio, dado que el requerimiento legal para guardar esta información sólo especificaba un mínimo de 15 años.

- **Cardio-Sis 2014**

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado, con dos grupos paralelos y estrategia de análisis por intención-de-tratar.

El seguimiento del estudio fue de 2 años

PARTICIPANTES

Varones y mujeres > 55 años de edad con TAS no controlada (≥ 150 mmHg) y al menos otro factor de riesgo cardiovascular (fumador, colesterol total $\geq 5,2$ mmol/L, colesterol HDL $< 1,0$ mmol/L, colesterol LDL $\geq 3,4$ mmol/L, historia en familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular prematura (< 65 años en mujeres y < 55 años en hombres), ictus o accidente isquémico transitorio previo, y enfermedad arterial periférica o coronaria establecida).

Los criterios de exclusión incluían diabetes, insuficiencia renal, fibrilación auricular crónica o flúter, trastorno hematológico o hepático clínicamente significativo, alcoholismo, adicción a drogas, causas que impiden la interpretación de electrocardiogramas en hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular cardiaca significativa o cualquier enfermedad que reduzca la expectativa de vida.

Las características basales de los participantes incluidos en la revisión (en porcentajes (%) o Medias \pm Desviación estándar): Varones/Mujeres (52/48%); Edad (71 ± 7 años); TAS (159 ± 9 mmHg); TAD (85 ± 9 mmHg); Fumadores actuales (7%); Grupo étnico: Caucásicos (100%).

País de realización del estudio: Italia.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar (convencional): Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo (agresivo): Tensión arterial sistólica (TAS) < 130 mmHg

VARIABLES

La variable principal del estudio fue la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda en la visita final de los 2 años, medida con electrocardiograma.

La principal variable secundaria preespecificada fue una combinación de mortalidad global, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva clase III-IV requiriendo hospitalización, angina de pecho con evidencia objetiva de isquemia miocárdica, fibrilación auricular de nueva aparición, revascularización coronaria, disección aórtica, enfermedad arterial periférica crónica e insuficiencia renal que requiera diálisis.

Para los pacientes con más de un evento, se utilizó en el análisis el tiempo hasta el primer evento. La comparación entre los dos grupos en los cambios en la tensión arterial sistólica y diastólica fue otra variable secundaria del estudio.

NOTAS

216 participantes (115 en el grupo Estándar, 101 en el Intensivo) cumplirían los criterios de inclusión de la revisión, pero se requiere información adicional sobre los resultados para obtener datos realmente útiles.

Se contactó con los autores y éstos remitieron nuestras preguntas al Steering Committee del ensayo. Hasta el momento no se ha recibido respuesta del mencionado comité que permita incluir el estudio en la revisión.

La tensión arterial alcanzada al final del ensayo fue: Objetivo estándar: TAS 139 ± 14 ; Objetivo intensivo: TAS 134 ± 14 .

- **Past BP 2010**

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, aleatorizado, pragmático, realizado en el entorno de atención primaria.

En la aleatorización ha tenido en cuenta el equilibrio de los grupos de tratamiento con respecto a la edad (< 80 años, ≥ 80 años), sexo, diabetes mellitus, fibrilación auricular, tensión arterial sistólica basal y centro de salud.

El seguimiento del estudio fue de 1 año.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres con diagnóstico de ictus/accidente isquémico transitorio identificados mediante revisión de registros médicos y entrevista al paciente.

Los criterios de exclusión incluyen TAS basal < 125 mmHg, tomar tres o más antihipertensivos, antecedentes de hipotensión ortostática, pacientes ya en objetivo de tratamiento de TAS < 130 mmHg o insuficiente evidencia confirmatoria de ictus/accidente isquémico transitorio a partir de registros médicos y entrevista personal.

País de realización del estudio: Reino Unido.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 130 mmHg o reducción de 10 mmHg si la TAS basal está entre 125-140 mmHg

VARIABLES

La variable principal del estudio fue el cambio en la tensión arterial sistólica entre la situación basal y a los 12 meses.

Entre las variables secundarias clave se incluyen los efectos adversos, tolerabilidad y eventos adversos; resultados clínicos (incluyendo eventos cardiovasculares importantes [combinación de ictus fatal y no fatal, infarto de miocardio o enfermedad coronaria fatal y mortalidad por otras causas cardiovasculares], mortalidad global e ingresos hospitalarios).

Los eventos secundarios clave (ictus, infarto de miocardio, enfermedad coronaria y mortalidad por otras causas cardiovasculares) fueron revisados por clínicos independientes cegados a la asignación al tratamiento para asegurar la codificación no sesgada de estos eventos.

NOTAS

El estudio ha concluido y ha sido publicado. En el momento actual se está trabajando en un acuerdo que permita la cesión de los datos en breve para su inclusión en la revisión.

- **SPRINT 2015**

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo, controlado y cegado para la evaluación de resultados.

El seguimiento del estudio estaba planeado que fuera de 4 a 6 años pero finalmente la media ha sido de 3,26 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres con ≥ 50 años de edad y TAS 130-180 mmHg (con uno o ningún antihipertensivo basal), TAS 130-170 mmHg (con hasta dos antihipertensivos), TAS 130-160 mmHg (con hasta tres antihipertensivos) o TAS 130-150 mmHg (con hasta cuatro antihipertensivos). Además, los pacientes tendrán al menos uno de los siguientes factores de riesgo: a) Presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica distinta al ictus; b) Enfermedad renal crónica; c) Puntuación en el riesgo cardiovascular a los 10 años medido según Framingham del 15%; o d) edad ≥ 75 años.

Entre los criterios de exclusión se incluyen la diabetes mellitus y el ictus. Otros criterios de exclusión incluyen hipertensión secundaria, proteinuria, evento cardiovascular o procedimiento terapéutico reciente, e insuficiencia cardíaca sintomática en los pasados 6 meses.

País de realización del estudio: Estados Unidos y Puerto Rico.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 120 mmHg

VARIABLES

La variable principal del estudio fue una variable combinada compuesta por infarto de miocardio no fatal, síndrome coronario agudo que no desemboca en infarto de miocardio, ictus no fatal, insuficiencia cardíaca aguda descompensada no fatal y mortalidad por causas cardiovasculares.

Tres subgrupos se consideran de especial interés: a) Participantes con y sin enfermedad renal crónica; b) Pacientes de raza negra y de otros grupos étnicos; c) Participantes < 75 años y ≥ 75 años.

El estudio preespecifica variables secundarias, incluyendo los componentes individuales de la variable compuesta principal, mortalidad global y una combinación de la variable principal junto a la mortalidad global. Otras variables cardiovasculares secundarias incluyen la enfermedad vascular periférica, revascularización coronaria, accidente isquémico transitorio, hipertrofia ventricular izquierda según electrocardiograma, y fibrilación auricular o flúter. La enfermedad arterial periférica incluye la revascularización periférica y carotídea, reparación de aneurisma aórtico-abdominal, y otros eventos ligados a la enfermedad arterial periférica definidos objetivamente.

NOTAS

La financiación del estudio ha corrido a cargo del National Institutes of Health estadounidense y dos compañías farmacéuticas han proporcionado medicamentos utilizados en el estudio. Además, el Dr. Cushman y Dr. Oparil declaran pagos de compañías farmacéuticas no relacionados con el estudio.

El estudio fue publicado en Noviembre de 2015 y se ha contactado con los autores para solicitar los datos individuales de aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que podrían ser incluidos en la revisión sistemática. Por el momento no ha sido posible acceder a los datos solicitados.

Características de los estudios en marcha

- **ESH-CHL-SHOT 2014**

MÉTODOS

Estudio prospectivo, multinacional, aleatorizado, con diseño factorial 3x2: tres diferentes objetivos de tensión arterial sistólica y dos diferentes objetivos de colesterol LDL. El ensayo es abierto pero se ha diseñado con evaluación ciega de los resultados.

El seguimiento esperado del estudio será de 4 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres ≥ 65 años con ictus o accidente isquémico transitorio entre 1-6 meses antes de la aleatorización. Los pacientes no tratados deberían acreditar una TAS ≥ 140 mmHg y aquellos con tratamiento antihipertensivo pueden ser incluidos independientemente de su tensión arterial. Los pacientes sin tratamiento con estatinas con colesterol LDL $> 2,8$ mmol/L y aquellos con estatinas independientemente de su valor de colesterol LDL pueden ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes deberían tener tratamiento antiplaquetario (o anticoagulante si estuviera indicado) excepto contraindicaciones.

Los criterios de exclusión incluyen pacientes con condiciones clínicas inestables, problemas clínicos causados por patologías distintas del ictus, pacientes con estenosis carotídea hemodinámicamente significativa o requiriendo revascularización, hipertensión secundaria, TAS > 140 mmHg pese a estar tratada con tres antihipertensivos a dosis plenas, hipotensión ortostática, pacientes con colesterol LDL $> 2,8$ mmol/L pese al tratamiento con dosis plenas de estatina, colesterol LDL $> 4,5$ mmol/L en pacientes no tratados o con dosis baja de estatina, historia de infarto de miocardio si el colesterol basal es $< 1,8$ mmol/L, demencia, discapacidad severa (escala Rankin modificada > 4), o insuficiencia renal crónica grave definida como creatinina sérica > 250 mmol/L.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) < 135-145 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 125-135 o <125 mmHg

VARIABLES

La variable principal es el tiempo hasta la recurrencia de ictus, fatal o no fatal.

Las variables secundarias cardiovasculares son el tiempo hasta la recurrencia de lo siguiente: 1) Primer evento cardiovascular importante, variable combinada de mortalidad por causa cardiovascular, ictus no fatal, infarto de miocardio no fatal, intervenciones vasculares y hospitalización por insuficiencia cardiaca; 2) eventos de enfermedad coronaria, variable combinada compuesta por muerte súbita, infarto de miocardio fatal y no fatal, angina inestable e intervenciones coronarias; 3) mortalidad global; 4) mortalidad por causa cardiovascular, variable compuesta de ictus fatal, infarto de miocardio fatal, muerte súbita y cualquier otra muerte atribuida a enfermedad cardiovascular; 5) hospitalización por insuficiencia cardiaca; 6) fibrilación auricular de nueva aparición; 7) ictus isquémico; 8) ictus hemorrágico; 9) variable compuesta de ictus y accidente isquémico transitorio.

FECHA DE COMIENZO

Abril de 2013

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Alberto Zanchetti, Istituto Auxologico Italiano, Via L. Ariosto 13, 20145 Milán, Italia.

Teléfono: +39 02619112237

Email: Alberto.zanchetti@auxologico.it

NOTAS

El artículo está firmado por 53 coautores. Ninguno de ellos informa de conflictos de interés.

La actividad del General Coordinating Centre en Milán está apoyado por recursos institucionales de investigación de la Fondazione Istituto Auxologico Italiano. También colabora la *European Society of Hypertension* y la *Chinese Hypertension League*.

- **HOSP 2006**

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, con diseño factorial 2x2 y evaluación ciega de los resultados.

Los participantes se asignan aleatoriamente a un grupo de control modesto o estricto de la tensión arterial, y por otro lado también al tratamiento con amlodipino o losartan.

El seguimiento esperado del estudio será de 5 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres de 40-79 años de edad y diagnóstico clínico de hipertensión.

Los criterios de exclusión incluyen hipertensión grave (tratada con tres o más antihipertensivos), pacientes en los que no es posible cambiar su medicación antihipertensiva a un antagonista del calcio o a un antagonista de los receptores de angiotensina, patologías graves y mujeres que no descarten el poder quedar embarazadas.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar (modesto): Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo (estricto): Tensión arterial sistólica (TAS) < 130 mmHg

En ambos casos el objetivo se refiere a TAS medida en el propio domicilio.

VARIABLES

La variable principal es una variable combinada de eventos cardiovasculares.

Como variables secundarias se encuentran la mortalidad global, mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio y angina de nueva aparición, ictus y accidente isquémico transitorio, insuficiencia renal, enfermedad arterial periférica y aórtica, tamaño del ventrículo y función ventricular izquierda, albúmina urinaria y función renal.

FECHA DE COMIENZO

Abril de 2000

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Yuhei Kawano, MD, PhD, Division of Hypertension and Nephrology, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japón.

Email: ykawano@hsp.ncvc.go.jp

NOTAS

Se ha intentado contactar con el autor principal para obtener información de la situación real del ensayo pero no ha sido posible hasta el momento.

- **INFINITY 2013**

MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto con evaluación ciega de resultados (diseño PROBE).

El seguimiento esperado del estudio será de 4 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres ≥ 75 años de edad con tensión arterial sistólica > 150 mmHg en pacientes no tratados y en riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular (historia de tabaquismo, dislipemia, diabetes tipo 2, hipertensión de larga evolución, antecedentes familiares).

Los pacientes deben de tener visibles ($\geq 0,5\%$) lesiones de la sustancia blanca con hiper-intensidad en imágenes de resonancia magnética del cerebro.

Para ser candidatos elegibles, los participantes deben acreditar una TAS clínica de 150-170 mmHg si están tomando dos o menos antihipertensivos o > 170 mmHg si están tomando cero o un antihipertensivo.

Los criterios de exclusión incluyen diabetes mellitus no controlada (HbA1c $> 10\%$); historia de ictus, demencia, o dificultades clínicas en el modo de caminar; índice de masa corporal $> 45 \text{ kg/m}^2$ y /o circunferencia del brazo > 44 cm, función renal disminuida, enfermedad hepática activa o concentración de transaminasas séricas > 3 veces en relación al límite superior de la normalidad, evento cardiovascular importante (por ejemplo, infarto de miocardio) o intervención (por ejemplo, cirugía cardiaca de by-pass) en los pasados tres meses, insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, o fibrilación auricular crónica que no permite la monitorización de la tensión arterial de forma ambulatoria.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) de 24 horas < 145 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) de 24 horas < 130 mmHg

VARIABLES

La variable principal incluye: a) cambio de los parámetros de movilidad desde la situación basal a los 18 meses y a los 36 meses; y b) cambio de la función cognitiva desde la situación basal (función ejecutiva, velocidad de procesamiento), a los 18 meses y a los 36 meses.

Como variables secundarias se incluyen la acumulación de hiper-intensidad en la sustancia blanca a los 36 meses en forma de degeneración de tejido y perfusión de tejido. También se medirán eventos adversos, tolerabilidad y calidad de vida relacionada con la salud.

FECHA DE COMIENZO

Diciembre de 2011

INFORMACIÓN DE CONTACTO

William B. White, MD, Division of Hypertension and Clinical Pharmacology, Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut School of Medicine, 263 Farmington Ave, Farmington, CT 06030-3940.

Email: wwhite@nso1.uchc.edu

NOTAS

Financiado por el National Institute of Aging.

- **PREVUS 2012**

MÉTODOS

Estudio aleatorizado, paralelo y abierto.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres de 20-79 años de edad con hipertensión esencial (TAS 140-180 mmHg) y enfermedad arterial coronaria que requiera angiografía coronaria o intervención coronaria percutánea.

Los criterios de exclusión incluyen hipertensión secundaria o grave, pacientes tratados con más de tres antihipertensivos, enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, insuficiencia cardiaca moderada, enfermedad valvular grave o arritmia, y disfunción renal o hepática.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 120 mmHg

VARIABLES

La variable principal mide el cambio porcentual del volumen de ateroma estimado por ultrasonido intravascular.

Como variables secundarias se incluyen la mortalidad global, mortalidad por causa cardíaca, mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización de lesión diana, cualquier revascularización coronaria, hospitalización debida a angina de pecho, hospitalización debida a insuficiencia cardíaca, cambio porcentual del volumen total de ateroma y cambio del volumen de ateroma en la lesión más grave de 10 mm.

FECHA DE COMIENZO

Diciembre de 2010

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Takeshi Kimura, MD, PhD. Division of Cardiology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japón, 6066-8507

Teléfono: +81 75 751 4254

Email: taketaka@kuhp.kyoto-u.ac.jp

- **RESPECT 2012**

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo, abierto.

El seguimiento esperado del estudio será de 3 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres de 50-85 años de edad, con hipertensión arterial e historia de ictus que satisfaga los siguientes criterios: a) Paciente no hospitalizado; b) Comienzo del ictus entre 30 días y 3 años antes de la fecha de consentimiento para participar en el estudio; c) Adherencia terapéutica $\geq 80\%$ durante el periodo de cribado; d) La media de dos mediciones basales de la tensión arterial debe ser $180 > \text{TAS} \geq 130$ mmHg o $110 > \text{TAD} \geq 80$ mmHg; e) Infarto cerebral con severidad < 4 en la escala Rankin modificada.

Los criterios de exclusión incluyen hipertensión secundaria o grave, infarto de miocardio o angioplastia en los tres meses previos al cribado, insuficiencia cardiaca clase III/IV actual o previa, fracción de eyección < 35%, estenosis carotidea bilateral grave u oclusión arterial cerebral importante, parálisis grave debida a ictus y disfunción hepática o renal en la actualidad.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: < 140/90 mmHg (o < 130/80 si diabetes, enfermedad renal o infarto de miocardio)

Objetivo intensivo: < 120/80 mmHg

VARIABLES

La variable principal mide la prevención de ictus recurrente.

Como variables secundarias se recoge la incidencia de eventos distintos al ictus. Se estima que, bajo un control estricto de la tensión arterial, no sólo se reducirá la recurrencia de ictus sino también la incidencia de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca), procedimientos de angioplastia y mortalidad.

FECHA DE COMIENZO

Octubre de 2010

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Hiroko Usami, PhD. Biomedis International Ltd.

Teléfono: +81 1 3 6252 3282

Email: hiroko-u@biomedis.co.jp

NOTAS

<http://www.respect-study.com/>

- **PRESERVE 2012**

MÉTODOS

Estudio aleatorizado, abierto, con evaluación ciega para los resultados clínicos.

El seguimiento esperado de los participantes será de 2 años.

PARTICIPANTES

Varones y mujeres de > 40 años, con evidencia clínica de enfermedad cerebral de pequeños vasos caracterizada por ictus o infarto lacunar o deterioro cognitivo vascular sin evidencia de atrofia en hipocampo, con leucoaraiosis, sin diagnóstico de demencia y TAS > 140 mmHg tomando como máximo 2 antihipertensivos o TAS 125-140 mmHg en pacientes con pasado de hipertensión con entre 1 y 3 antihipertensivos.

Los principales criterios de exclusión incluyen el diagnóstico de demencia, esperanza de vida menor de dos años, hipotensión postural sintomática, trastornos genéticos causantes de enfermedad de pequeños vasos, infarto cortical, estenosis carotídea sintomática o estenosis vertebral > 50%.

INTERVENCIONES

Objetivo estándar: Tensión arterial sistólica (TAS) 130-140 mmHg

Objetivo intensivo: Tensión arterial sistólica (TAS) < 125 mmHg

VARIABLES

La variable principal determinará si una estrategia intensiva de tratamiento de la tensión arterial se asocia con un menor deterioro cognitivo.

Como variables secundarias principalmente se determinará si una estrategia intensiva de tratamiento de la tensión arterial se asocia con cambios cerebrales detectables en series de imágenes de resonancia magnética.

Se registrarán los eventos adversos, específicamente se preguntará por caídas e inestabilidad postural/mareos.

FECHA DE COMIENZO

Enero de 2012

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Hugh Markus, Department of Clinical Neurosciences, R3, Box 83, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0QQ.

Teléfono: 01223 586 661

Email: hsm32@medscl.cam.ac.uk

NOTAS

Se espera que este ensayo proporcione información de eventos adversos graves relacionados con las dos estrategias tensionales.

<http://www.isrctn.com/ISRCTN37694103>

ANEXO 3. Características básicas de los participantes incluidos en la revisión

Media (DE) / porcentaje (%)	AASK 2002	ACCORD BP 2010	HOT 1998	SPS3 2013
Número de participantes	155	1531	3232	3020
Sexo (% varones)	68%	63%	53%	63%
Edad - años	57 (9)	62 (8)	62 (-)	63 (-)
Grupo étnico (% caucásicos)	0%	62%	92%	51%
Diabetes	0%	100%	12%	37%
Fumador actual	31%	13%	16%	20%
Tensión arterial sistólica	149 (28)	138 (16)	174 (15)	143 (19)
Tensión arterial diastólica	93 (16)	74 (11)	106 (3)	79 (11)
Enfermedad Isquémica Cardíaca	25%	86%	96%	10%
Ictus	69%	20%	7%	99%
Enfermedad Vascul Periférica	23%	(-)	(-)	(-)
Tiazidas	(-)	51%	(-)	45%
IECA / ARA-II	(-)	84%	(-)	63%
Antagonistas del Calcio	(-)	26%	(-)	32%
Betabloqueantes	(-)	57%	(-)	25%
Otros antihipertensivos	(-)	28%	(-)	12%
Número de antihipertensivos	(-)	3,0 (1,4)	1,0 (-)	1,7 (1,2)

DE = Desviación Estándar; IECA = Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II = Antagonista de los receptores de angiotensina

ANEXO 4. Resultados de análisis ‘post-hoc’.

Intensivo vs Estándar, Diabéticos, diferencia entre objetivos ≥ 10 mmHg

Variable	Estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Mortalidad global	ACCORD, HOT	1793	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	1,10 [0,81 a 1,48]
Mortalidad cardiovascular	ACCORD, HOT	1793	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,79 [0,51 a 1,22]
Eventos cardiovasculares totales	ACCORD, HOT	1793	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,81 [0,66 a 0,99]
Eventos adversos graves	ACCORD, HOT	1793	Razón de Riesgos (M-H, Efectos fijos, CI95%)	0,97 [0,82 a 1,15]
M-H = Mantel-Haenszel; CI95% = Intervalo de confianza al 95%				

ANEXO 5. Contribuciones a la investigación

Luis Carlos Saiz es el autor principal. Coordinó la revisión, elaboró e incorporó el texto de la revisión al software RevMan, se ocupó de la correspondencia externa, evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, colaboró en la extracción de datos de los estudios y analizó los datos.

Javier Gorricho lideró la preparación del protocolo, evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, colaboró en la extracción de datos de los estudios y participó en la redacción del texto final de la revisión.

Javier Garjón evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, colaboró en la extracción de datos de los estudios y participó en la redacción del texto final de la revisión.

M^a Concepción Celaya evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, participando en la redacción del texto final de la revisión.

Lourdes Muruzábal evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, participando en la redacción del texto final de la revisión.

Rodolfo Montoya evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, e interpretó el análisis desde una perspectiva clínica.

Antonio López evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, e interpretó el análisis desde una perspectiva de política sanitaria.

M^a del Mar Malón evaluó la calidad y los criterios de inclusión de los estudios, e interpretó el análisis desde una perspectiva clínica.

Todos los autores han participado en la redacción del apartado de Discusión y Conclusiones.

Juan Erviti dirigió y contribuyó con relevantes sugerencias al trabajo de tesis.

ANEXO 6. Declaraciones de conflictos de interés

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés en relación a la revisión sistemática elaborada.

ANEXO 7. Fuentes de financiación

Fuentes internas

Servicio Navarro de Salud y Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, España.

- Jornada laboral (parcial) de los autores empleados del Gobierno de Navarra
- Instalaciones y logística

Fuentes externas

European Social Fund Operational Programme 2007-2013.

- 50% del coste total del proyecto de investigación, como salario del Coordinador de Investigación en Farmacoterapia del Servicio Navarro de Salud (Luis Carlos Saiz)

Universidad de British Columbia, Vancouver, Canadá.

- Búsquedas bibliográficas. Apoyo metodológico

ANEXO 8. Evaluación GRADE de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia recopilada a lo largo de una revisión sistemática Cochrane se debe evaluar mediante la herramienta GRADE, reflejando el resumen de dicha evaluación en una 'Tabla Resumen de Resultados' (ver Tabla 2).

A continuación se presenta la categorización que hace GRADE de la evidencia en función del tipo de estudio, los factores que pueden aumentar o disminuir la calidad de la evidencia y su relación con el riesgo de sesgo.

La siguiente información se han extraído directamente de:

Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Versión en español: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: <http://es.cochrane.org/es>

Niveles de calidad del conjunto de las pruebas en el enfoque GRADE

Metodología subyacente	Calificación de calidad
Ensayos clínicos aleatorios; o estudios observacionales con una calificación dos veces más alta.	Alta
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación más baja; o estudios observacionales con una calificación más alta.	Moderada
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación dos veces más baja; o estudios observacionales.	Baja
Ensayos clínicos aleatorios con una calificación tres veces más baja; o estudios observacionales con una calificación más baja; o series de casos/informes de casos.	Muy baja

Factores que pueden disminuir el nivel de calidad de un conjunto de pruebas

1. Limitaciones en el diseño y la implementación de los estudios disponibles que indican una alta probabilidad de sesgo.
2. Falta de direccionalidad de las pruebas (poblaciones, intervención, control y resultados indirectos).
3. Heterogeneidad inexplicada o inconsistencia de los resultados (incluidos los problemas con los análisis de subgrupos).
4. Imprecisión de los resultados (intervalos de confianza amplios).
5. Alta probabilidad de sesgo de publicación.

Factores que pueden aumentar el nivel de calidad de un conjunto de pruebas

1. Gran magnitud del efecto.
2. Todos los posibles factores de confusión reducirían un efecto demostrado o indicarían un efecto espurio cuando los resultados no muestran un efecto.
3. Gradiente de dosis respuesta.

Guía adicional para el factor 1 (de 5) en una evaluación GRADE: de las evaluaciones del riesgo de sesgo a las valoraciones acerca de las limitaciones del estudio para los resultados principales

Riesgo de sesgo	Entre los estudios	Interpretación	Consideraciones	Evaluación GRADE de las limitaciones del estudio
Bajo riesgo de sesgo.	La mayor parte de la información proviene de estudios con bajo riesgo de sesgo.	Poco probable que el posible sesgo modifique de manera importante los resultados.	Ninguna limitación evidente.	Ninguna limitación importante, no disminuir la calificación.
Riesgo incierto de sesgo.	La mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo de sesgo bajo o incierto.	Posible sesgo que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados.	Es poco probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.	Ninguna limitación importante, no disminuir la calificación.
			Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.	Limitaciones importantes, disminuir la calificación un nivel.
Alto riesgo de sesgo.	La proporción de información proveniente de estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente para afectar la interpretación de los resultados.	Posible sesgo que debilita de manera importante la confianza en los resultados.	Limitación fundamental en un criterio, o algunas limitaciones en múltiples criterios, suficientes para disminuir la confianza en la estimación del efecto.	Limitaciones importantes, disminuir la calificación un nivel.
			Limitaciones fundamentales en uno o más criterios, suficientes para disminuir de manera importante la confianza en la estimación del efecto.	Limitaciones muy importantes, disminuir la calificación dos niveles.

ANEXO 9. Registro de título en el Grupo Cochrane de Hipertensión



The Cochrane Hypertension Group

Title Registration Form

Please complete this form to outline your proposal for a Cochrane systematic review. Email the completed form to cochrane@ti.ubc.ca, or send to Ciprian Jauca, Managing Editor, Cochrane Hypertension Group, 2176 Health Sciences Mall, Vancouver, BC, Canada, V6T 1Z3. Ph: +1-604-822-0700 Fax: +1-604-822-0701.

Before completing this form:

- Make sure that your proposal falls within this group's scope, and that it has not already been covered in another Cochrane review. Check existing registered titles at www.cochrane.org/reviews/en/topics.
- Note that all authors must follow the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (see www.cochrane.org/resources/handbook).
- Be aware that preparing a Cochrane review requires a significant, long-term commitment. At least two authors are required before a title can be registered.

Proposed title (see [Handbook section 4.2.1](#))

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular history

Contact person (see [Handbook section 4.2.3](#))

Name: Javier Garjón

Review proposal and inclusion criteria: (see [Handbook chapter 5](#))

Motivation for the review: Treating patients with hypertension to lower than standard blood pressure (BP) targets, $\leq 140-160/90-100$ mmHg, does not reduce mortality or morbidity. But it is not clear if patients with hypertension and cardiovascular history (myocardial infarction, stroke, chronic peripheral vascular occlusive disease, angina pectoris) could have any reduces in mortality and morbidity if they achieve lower targets.

Review objective: Determine if lower than standard BP targets, $\leq 140-160/90-100$ mmHg are associated with a reduction in total mortality and morbidity in patients with hypertension and myocardial infarction, stroke, chronic peripheral vascular occlusive disease or angina pectoris.

Types of study: We considered randomized, controlled trials with more than 50 participants per group and ([section 5.5](#))

	<p>at least 6 months follow-up.</p> <p>Present data of any of the primary outcomes. Testing is not limited by age.</p>
<p>Participants / population: (section 5.2)</p>	<p>Patients ≥ 18 years old with hypertension documented in a standard way or already receiving treatment for hypertension and a cardiovascular history (myocardial infarction, stroke, chronic peripheral vascular occlusive disease, angina pectoris).</p>
<p>Intervention: (section 5.3)</p>	<p>Trials were included if patients were randomized to a “lower” target systolic/diastolic blood pressure ($\leq 135/85$mmHg)</p> <p>Comparison: with a “standard” target blood pressure ($\leq 140-160 /90-100$ mmHg)</p>
<p>Outcomes and adverse effects: (section 5.4)</p>	<p>Primary:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Total mortality 2. Cardiovascular mortality 3. Total cardiovascular events including total myocardial infarction, stroke, sudden death plus hospitalization or death from congestive heart failure and other significant vascular events such as ruptured aneurysms (does not include angina, transient ischemic attacks, surgical or other procedures or accelerated hypertension) 4. Severe adverse events <p>Secondary:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Withdrawals due to adverse events 2. Systolic blood pressure reached and the difference from baseline 3. Diastolic blood pressure achieved and the difference from baseline 4. Proportion of patients reaching target levels of blood pressure 5. Number of antihypertensive drugs that each patient needed
<p>Subgroup analyses: (section 9.6)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 -Diabetic patients 2-Elderly patients (≥ 75 years old)
<p>Other information:</p>	

Authors' responsibilities

By completing this form, you accept responsibility for preparing, maintaining and updating the review in accordance with Cochrane Collaboration policy. The Cochrane Review Group (CRG) will provide as much support as possible to assist with the preparation of the review.

A draft protocol must be submitted to the CRG within six months. If drafts are not submitted before the agreed deadlines, or if we are unable to contact you for an extended period, the CRG has the right to de-register the title or transfer the title to alternative authors. The CRG has the right to de-register or transfer the title if it does not meet the standards of the CRG and/or The Cochrane Collaboration.

You accept responsibility for maintaining the review in light of new evidence, comments and criticisms, and other developments, and updating the review at least once every two years, or, if requested, transferring responsibility for maintaining the review to others as agreed with the CRG.

Publication in the *Cochrane Database of Systematic Reviews*

The support of the CRG in preparing your review is conditional upon your agreement to publish the protocol, finished review and subsequent updates the *Cochrane Database of Systematic Reviews*. By completing this form you undertake to publish this review in the *Cochrane Database of Systematic Reviews* before publishing elsewhere (concurrent publication in other journals may be allowed in certain circumstances with prior permission from the CRG).

I understand the commitment required to undertake a Cochrane review, and agree to publish first in the *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Signed on behalf of the authors:

Form completed by: Javier Garjon

Date: 7/2/2012

Do the authors have any potential conflict of interest? Yes No

If yes, please give details. Authors should declare and describe any present or past affiliations or other involvement in any organisation or entity with an interest in the outcome of the review that might lead to a real or perceived conflict of interest. This includes acting as an investigator of a study that might be included in this review. Authors should declare potential conflicts even if they are confident that their judgement is not influenced (see [Handbook section 2.6](#) and www.cochrane.org/docs/commercialsponsorship.htm).

Review context

Is the review subject to any specific funding? No

Is there a deadline for completing the review? No

Has the review already been completed or published elsewhere? No

Proposed deadlines

Date you plan to submit a draft protocol: (within 6 months) 31/7/2012

Date you plan to submit a draft review: (within 18 months) 31/7/2013

Review authors (see [Handbook section 4.2.2.](#))

Each person named as an author must make a substantial contribution to the conception and design, or analysis and interpretation of the data in the review. Please attach a brief cv for each author.

Contact person / Author 1 (see [Handbook section 4.2.3](#))Is the contact person an author of the review? Yes No

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Mr	Given name (名字 míngzi):	Javier
Middle initial(s):		Family name (姓 xìng):	Garjon
Suffix (e.g. MD, PhD):	PharmD	Web address:	www.dtb.navarra.es

Preferred full name for review byline: e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY
Garjon FJDo you already have a user account and password for the Archie database? Yes No Email address(es): 1)jgarjonp@navarra.es
2)

Job Title/Position: Primary Care Pharmacist

Department: Drug Prescribing Service

Organisation: Navarre Health Service

Street/Address: Plaza de la Paz s/n 4ª

City: Pamplona Post/Zip code: 31002

State/Province: Navarra Country: Spain

Telephone number: +34848429052 Fax number: +34848429010

Mobile/cell number:

Privacy: As the contact person, your address and email will be published with the completed protocol or review. Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy. Within Archie, would you like to:Hide your address and phone numbers: Hide your email address: Country of origin: Spain Gender: Female Male What expertise do you bring to the review? (e.g. clinical, review methods, statistics)
review methods, statistics, pharmacoeconomicsHave you prepared a systematic review before? Yes No If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title) Yes No Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)? Yes No

At what level are you able to speak and write English? Fluent

Author 2

You must have at least two authors to register a title. Copy this table for additional authors.

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Mr	Given name (名字 míngzi):	Javier
Middle initial(s):		Family name (姓 xìng):	Gorricho
Suffix (e.g. MD, PhD):	PharmD	Web address:	www.dtb.navarra.es
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY Gorricho J		
Do you already have a user account and password for the Archie database?	Yes <input type="checkbox"/>		No <input checked="" type="checkbox"/>
Email address(es):	1)jgorricm@navarra.es 2)		
Job Title/Position:	Primary Care Pharmacist		
Department:	Drug Prescribing Service		
Organisation:	Navarre Health Service		
Street/Address:	Plaza de la Paz s/n 4 ^a		
City:	Pamplona	Post/Zip code:	31002
State/Province:	Navarra	Country:	Spain
Telephone number:	+34848429052	Fax number:	+34848429010
Mobile/cell number:			
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>		
Country of origin:	Spain	Gender:	Female <input type="checkbox"/> Male <input checked="" type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) review methods, statistics		
Have you prepared a systematic review before?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
At what level are you able to speak and write English?	Fluent		

Author 3

You must have at least two authors to register a title. Copy this table for additional authors.

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Mr.	Given name (名字 míngzi):	Antonio
Middle initial(s):		Family name (姓 xìng):	López Andrés
Suffix (e.g. MD, PhD):	PharmD	Web address:	www.dtb.navarra.es
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY Antonio López Andrés		
Do you already have a user account and password for the Archie database?			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Email address(es):	1)alopezan@navarra.es 2)		
Job Title/Position:	Pharmacist of Primary Care		
Department:	Drug Prescribing Service		
Organisation:	Navarre Regional Health Service. Spain		
Street/Address:	Plaza de la Paz s/n planta 4		
City:	Pamplona	Post/Zip code:	31002
State/Province:	Navarra	Country:	Spain
Telephone number:	+34 848429265	Fax number:	+34 848429010
Mobile/cell number:			
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input checked="" type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>		
Country of origin:	Spain	Gender:	Female <input type="checkbox"/> Male <input checked="" type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) review methods		
Have you prepared a systematic review before?			Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
At what level are you able to speak and write English?	Not fluent		

Author 4			
Prefix (e.g. Ms, Dr):	Mr	Given name (名字 míngzì):	Rodolfo
Middle initial(s):		Family name (姓 xìng):	Montoya
Suffix (e.g. MD, PhD):	MD	Web address:	
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY Montoya R		
Do you already have a user account and password for the Archie database?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
Email address(es):	1)rmontoyb@cfnavarra.es 2)		
Job Title/Position:	General practicioner		
Department:	Atencion Primaria		
Organisation:	Servivcio Navarro de Salud		
Street/Address:	C/ Mayor, S/N		
City:	Ancín	Post/Zip code:	31281
State/Province:	Navarra	Country:	Spain
Telephone number:	+34948534602	Fax number:	+34948534669
Mobile/cell number:			
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input checked="" type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>		
Country of origin:	Spain	Gender:	Female <input type="checkbox"/> Male <input checked="" type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) Clinical		
Have you prepared a systematic review before?			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?			Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
At what level are you able to speak and write English?	Not Fluent		

Author 5

You must have at least two authors to register a title. Copy this table for additional authors.

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Mrs	Given name (名字 míngzi):	Lourdes
Middle initial(s):		Family name (姓 xìng):	Muruzabal
Suffix (e.g. MD, PhD):	PharmD	Web address:	www.dtb.navarra.es
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY Muruzabal L		
Do you already have a user account and password for the Archie database?	Yes <input type="checkbox"/>		No <input checked="" type="checkbox"/>
Email address(es):	1)Imuruzas@navarra.es 2)		
Job Title/Position:	Primary Care Pharmacist		
Department:	Drug Prescribing Service		
Organisation:	Navarre Heath Service		
Street/Address:	Plaza de la Paz s/n 4ª		
City:	Pamplona	Post/Zip code:	31002
State/Province:	Navarra	Country:	Spain
Telephone number:	+34848429031	Fax number:	+34848429010
Mobile/cell number:			
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>		
Country of origin:	Spain	Gender:	Female <input checked="" type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) review methods		
Have you prepared a systematic review before?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
At what level are you able to speak and write English?	Fluent		

Author 6

You must have at least two authors to register a title. Copy this table for additional authors.

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Given name (名字 míngzi): M ^a Concepción		
Middle initial(s):	Family name (姓 xìng): Celaya		
Suffix (e.g. MD, PhD): PhD	Web address: www.dtb.es		
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY Celaya MC		
Do you already have a user account and password for the Archie database? Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>			
Email address(es):	1)mc.celaya.lecea@navarra.es 2)		
Job Title/Position:	Primary Care Pharmacist		
Department:	Drug Prescribing Service		
Organisation:	Navarre Health Service		
Street/Address:	Plaza de la Paz s/n 4 ^a		
City:	Pamplona	Post/Zip code:	31002
State/Province:	Navarra	Country:	Spain
Telephone number:	+34848428687	Fax number:	+34848429010
Mobile/cell number:			
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>		
Country of origin:	Spain	Gender:	Female <input checked="" type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) review methods		
Have you prepared a systematic review before?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
At what level are you able to speak and write English?	Fluent		

Author 7

You must have at least two authors to register a title. Copy this table for additional authors.

Prefix (e.g. Ms, Dr):	Given name (名字 míngzi):	M ^a del Mar
Middle initial(s):	Family name (姓 xìng):	Malón
Suffix (e.g. MD, PhD):	Web address:	
Preferred full name for review byline:	e.g. John Smith = Smith JB; Chen Ming Yu = Chen MY M ^a Mar Malón	
Do you already have a user account and password for the Archie database?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
Email address(es):	1) mm.malon.musgo@cfnavarra.es 2)	
Job Title/Position:	Family physician	
Department:	Centro de Salud de Olite	
Organisation:	Navarre Health Service	
Street/Address:	Alcalde de Maillata, 9	
City:	Olite	Post/Zip code: 31390
State/Province:	Navarra	Country: Spain
Telephone number:	+34948741701	Fax number: +34948741733
Mobile/cell number:		
Privacy:	Your details will be stored on our central database, known as 'Archie', and may be accessed by members of The Cochrane Collaboration. Details of our privacy policy are available at www.cc-ims.net/Archie/archie-privacy-policy . Within Archie, would you like to: Hide your address and phone numbers: <input type="checkbox"/> Hide your email address: <input type="checkbox"/>	
Country of origin:	Spain	Gender: Female <input checked="" type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/>
What expertise do you bring to the review?	(e.g. clinical, review methods, statistics) clinical	
Have you prepared a systematic review before?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
If yes, have you prepared a Cochrane review? (please state most recent title)	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
Are you already a member of another Cochrane Review Group? Which one(s)?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
At what level are you able to speak and write English?	Not fluent	

Roles and responsibilities

Please advise who has agreed to undertake each of the following tasks:

Draft the protocol	Javier Garjón, Javier Gorricho, Lourdes Muruzabal, Antonio López, Rodolfo Montoya, M ^a Mar Malón
--------------------	---

Develop and run the search strategy	Javier Gorricho, M ^a Concepción Celaya
Obtain copies of studies	Antonio López
Select which studies to include (2 people)	Lourdes Muruzabal, M ^a Mar Malón
Extract data from studies (2 people)	Javier Garjón, Javier Gorricho
Enter data into RevMan	Lourdes Muruzabal, M ^a Concepción Celaya
Carry out the analysis	Javier Gorricho,
Interpret the analysis	Javier Gorricho, Rodolfo Montoya, M ^a Mar Malón
Draft the final review	Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, M ^a Mar Malón, M ^a Concepción Celaya
Update the review	Javier Garjón, Javier Gorricho

Team resources

- Have you read the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*? (see www.cochrane.org/resources/handbook) Yes No
- Do you require training? If yes, on which topics? Yes No
- Have you attended a Cochrane review training workshop? If no, do you plan to? (see www.cochrane.org/news/workshops.htm) Yes No
- Which workshop did you/will you attend? Introduction to systematic reviews. Pamplona. 26-27-Jan-2011 (Whole team) Development of a review protocol. Revman use. Barcelona 21-22-Nov-2005 (J Garjon) Yes No
- Which computer operating system do you use? Windows XP
- Have you downloaded and installed RevMan, the Cochrane review software? (see www.cc-ims.net/RevMan) Yes No
- Have you seen the Cochrane Hypertension Review Group website? (see <http://cochrane.ti.ubc.ca>) Yes No
- Do you have access to these electronic databases: *The Cochrane Library* Yes No
- MEDLINE Yes No
- EMBASE Yes No
- Do you have access to a medical library? Yes No
- If yes, can you order journal articles not held in the library? Yes No
- Do you have access to advice from a medical librarian? Yes No
- Do you have access to reference management software (e.g. Endnote)? If yes, which software, and what version? Endnote X.0.2 Yes No
- Do you have access to a statistician? If yes, who? Berta Ibañez Yes No
- Do you have contact with consumer groups relevant to this review? If yes, which one(s)? Yes No
- Have you identified appropriate time and resources to complete the review? Yes No
- Would you like to be assigned a mentor (an experienced author who has volunteered to help new authors)? Yes No

Notes for authors completing the Title Registration Form

Proposed Title

There are standard formats for Cochrane review titles (see [Handbook section 4.2.1](#)). Examples include:

- [intervention] FOR [health problem / issue]
e.g. Garlic for hypertension
- [intervention A] VERSUS [intervention B] FOR [health problem/ issue]
e.g. Thiazides versus other drugs for hypertension
- [intervention] FOR [health problem/issue] IN [participant group]
e.g. Interventions for hypertension in children

Reason for the Review

Why are you proposing to undertake this review? For example, is this review going to be part of a Masters or Doctorate; is it part of a larger project; is it particularly topical at the present time?

Description of proposal

Your proposal should not overlap with an existing Cochrane review. For a list of publications and registered titles, go to www.cochrane.org/reviews/en/topics. For further information, see [Handbook chapter 5](#).

Objective

Give a short statement of the primary aim of the review, e.g. to assess the effects of your intervention.

Types of study

Outline the types of study that will be included in the review. Most Cochrane reviews of interventions focus on randomised controlled trials (RCTs). Are there any specific reasons why your review would need to include non-randomised studies? See [Handbook section 5.5](#).

Participants

Outline the types of populations to be included and excluded, with thought given to aspects such as demographic factors, the type/stage of disease/condition, or their setting. See [Handbook section 5.2](#).

Interventions and comparisons

Outline the details of the intervention you wish to investigate. Consider the dose, intensity, mode of delivery, and combinations of interventions. Are there variations you wish to exclude? What will the intervention be compared to, e.g. placebo, no intervention, standard care? See [Handbook section 5.3](#).

Outcomes

List the primary and secondary outcomes you wish to measure, including outcomes important to those experiencing the disease/condition as well as those treating them. Give thought to the inclusion of adverse effects as a primary outcome. Also consider how your outcomes may be measured, e.g. the type of scale or count likely to be used, and the timing of the measurement. See [Handbook section 5.4](#).

Subgroup analyses

Outline any subgroups you plan to investigate for their influence on the size of the treatment effect, e.g. subgroups of the population, variations of the intervention, etc. See [Handbook section 9.6](#).

Other information relevant to this proposal

Outline any other factors you plan to consider in your review, or other information you would like to provide, e.g. relevance to consumers, how this review complements other published Cochrane reviews.

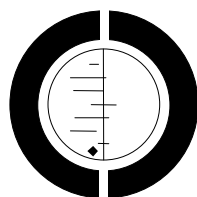
Authors

Provide contact details for everyone who you expect to be an author of the review. For more information on authorship, see [Handbook section 4.2.2](#). You should have at least two authors, and should include someone with relevant content area expertise and someone with experience in writing a systematic review. Your team must possess, or have access to, the statistical skills required to extract, manipulate and interpret data from the included studies. Incorporating the perspectives of those affected by the intervention is highly recommended. Authors are responsible for ensuring the review will be updated in future.

Contact person

This person will be responsible for contact with the Review Group on behalf of the author team. The contact person does not have to be an author themselves. Contact details for this person will be published with the completed protocol or review. For more details, see [Handbook section 4.2.3](#).

ANEXO 10. Formularios de extracción de datos de los estudios incluidos



Data Extraction Form **AASK**

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

PART I: Basic information on Study and Reviewer	
Name of reviewer	Luis Carlos Saiz y Juan Erviti
Study ID <i>Surname of first author and year of main report of study e.g. Smith 2001</i>	AASK 2002
Date form completed (dd/mm/yyyy)	14/01/2015
Reference of the main report (reference citation, if possible)	JAMA. 2002;288:2421-2431
Format: Full paper/Abstract/Unpublished/Individual patient data	Full paper / individual patient data
Language of publication	Inglés
ID of other relevant reports of the study	J Am Soc Nephrol 14: S154–S165, 2003; J Am Soc Nephrol 14: S166–S172, 2003; Am J Kidney Dis 2006;48(5):739-51
Nota: Si cierta información se refleja en varias publicaciones o fuentes, no es preciso citarlas todas. Elegir el "main report" excepto cuando existan discrepancias entre ellas. En este caso se citarán todas las fuentes correspondientes.	
Name of trial registry and registration number (e.g. ClinicalTrials.gov Identifier)	
Has any version of the trial protocol been accessed?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
Institution responsible for the study	National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of the National Institutes of Health (NIH)
Sources of funding	NIDDK , other National Institutes of Health grants, Office of Research in Minority Health, Pfizer, AstraZeneca, King Pharmaceuticals.
Declaration of interests	Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/>

<p>Declaration of interests (description as stated in the paper)</p>	<p>Dr Wright has no stock ownership but has received research grants, honoraria, and consult fees from Astra, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Co, Merck & Co, Novartis Pharma AG, Pharmacia, Pfizer, Sankyo Inc, GlaxoSmithKline, and Solvay/Unimed. Dr Appel has received honoraria from Astra and Novartis Pharma AG. Dr Cheek is a speaker for Wyeth, Novartis, and Sanofi-Synthelabo, and investigator for Abbott Laboratories. Dr Middleton is a speaker for Merck and a consultant for King Pharmaceuticals.</p>
---	---

PART II: Verification of study eligibility

- Is a Randomized Clinical Trial? Yes No Unclear
- More than 50 patients per group? Yes No Unclear
- At least 6 months follow-up? Yes No Unclear
- Any primary outcome measured? Yes No Unclear
- Do participants meet the protocol definition? Yes No Unclear
- Are interventions according to the protocol? Yes No Unclear




Exclude if any of the previous answers is "No".

Other exclusion reasons _____




Included **Excluded** **Awaiting assessment**

Information to ask for in trials awaiting assessment:




IS THE STUDY FREE OF BIAS IN RELATION TO ... ?

- **Allocation concealment (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 




Quote: J Am Soc Nephrol 14: S154–S165, pag S157, Randomization. The computer screen then displayed the BP group to which the patient had been randomized (usual or low)

- **Random sequence generation (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 




Quote: J Am Soc Nephrol 14: S154–S165, pag S157, Randomization. The computer screen then displayed the BP group to which the patient had been randomized (usual or low)

- **Blinding (performance bias and detection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 


Quote: : J Am Soc Nephrol 14: S154–S165, pag S161 “All cardiovascular events including cardiovascular deaths and hospitalizations for myocardial infarctions, strokes, heart failure, revascularization procedures, and other hospitalized cardiovascular events are reviewed and classified by a blinded endpoints committee according to a prespecified protocol.”

- **Incomplete outcome data (attrition bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: There does not seem to be a significant imbalance in follow-up diagram, according to Figure 1, In: JAMA 2002;288(19):2421-31..

- **Selective reporting bias (reporting bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Protocol checked to CV outcomes

- **Other bias** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Subgroup of patients with basal cardiovascular disease not predefined.

PART IV: CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

Methods	Descriptions as stated in report
Study design	<p>1.-Level of allocation: Patient <input checked="" type="checkbox"/> Cluster <input type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/></p> <p>2.-Design: Parallel <input type="checkbox"/> Cross-over <input type="checkbox"/> Factorial <input checked="" type="checkbox"/> Other (describe) <input type="checkbox"/></p> <p>3.-Study Period (in years) Start Date: Feb 1995 End Date: Sep 2001 Not reported <input type="checkbox"/></p> <p>4.-Number of arms: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> More (6) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>5.-Countries involved: USA</p> <p>6.-Important changes to methods after trial commencement (e.g. eligibility criteria) YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> UNCLEAR <input type="checkbox"/> Report reason:</p> <p>7.-Analysis strategy: Intention to treat <input checked="" type="checkbox"/> Per protocol <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/></p> <p>8.-Total study follow-up (in months) (rango 3 - 6,4) x 12 meses = (36 – 76,8)</p>
Was the trial early stopped?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> the amlodipine arm was halted in September 2000

Participants	Descriptions as stated in report
Inclusion criteria	<p>1. African-American men and women (including black individuals born in the Caribbean, Africa, Canada, <i>etc.</i>) age 18 to 70 years. Each center will attempt to include equal numbers of men and women, at least 1:3 of each. 2. Hypertension is defined as a sitting diastolic BP of 95 mmHg or more. The average of the last two of three consecutive readings on a random zero sphygmomanometer machine at any visit is the level used. Hypertensive participants on antihypertensive therapy at Baseline need only one qualifying clinic visit. Those not currently on medications at Baseline must qualify on each of two consecutive clinic visits.</p> <p>3. Reduced renal function, defined as a prerandomization (G1 visit) ¹²⁵I-iothalamate GFR between 20 to 65 ml/min 1.73 per m². 4. Willingness and ability to cooperate with the protocol.</p>

Exclusion criteria	<p>1. History of malignant or accelerated hypertension within 6 mo prior to study entry; previous chronic peritoneal or hemodialysis or renal transplantation. 2. Known secondary causes of hypertension. 3. Any known history of diabetes mellitus type I and II, or fasting (8–12 h) glucose ≥ 140 mg/dl on two occasions, or glucose ≥ 200 mg/dl on one occasion prior to randomization. 4. A ratio of urinary protein (mg/dl) to creatinine (mg/dl) exceeding 2.5 in a 24-h urine sample collected shortly before the initial GFR visit. (This ratio is used as an estimate of ≥ 2.5 g/d proteinuria without needing to factor for validity of the collection.) 5. Clinical or renal biopsy evidence of any renal disease other than hypertensive nephrosclerosis. Persons with arteriographically documented renal arterial atherosclerotic disease less than 50% stenosis of the renal artery should be considered eligible for study participation if the principal investigator at the center feels the disease is not clinically significant. 6. History of drug abuse in the past 2 yr, including narcotics, cocaine, or alcohol (≥ 21 drinks/wk). 7. Serious systemic disease that might influence survival or the course of renal disease. (Chronic oral steroid therapy is an exclusion, but steroid-containing nasal sprays are not. In active sarcoidosis is not an exclusion.) 8. Clinical evidence of lead intoxication. 9. Arm circumference ≥ 52 cm, which precludes measuring blood pressure with the “thigh” blood pressure cuff. Arm length such that if the cuff that is appropriate for the arm circumference extends into the antecubital space so that the cuff would interfere with placement of the stethoscope over the brachial artery for blood pressure measurement. 10. Clinical evidence of congestive heart failure, current or within the preceding 6 mn. Ejection fraction below 35% measured by any method. Heart block greater than first degree or any other arrhythmia that would contraindicate the use of any of the randomized drugs. 11. Reactive airway disease, current or in the preceding 6 mo requiring prescribed treatment for more than 2 wk. 12. Impairment or difficulty in voiding, precluding adequate urine collections. 13. Intake of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) more than 15 d/mo, excluding aspirin. Inability to discontinue NSAIDs or aspirin for 5 d prior to GFR measurement. 14. History of severe adverse reaction to any of the randomized drugs required for use in the protocol or contraindication of their use. 15. Pregnancy or likelihood of becoming pregnant during the study period; lactation. 16. Serum potassium level ≥ 5.5 mEq/L at the SV2 and confirmed at G1 for those <i>not</i> on ACE inhibitors during baseline, or serum potassium level ≥ 5.9 mEq/L at the SV2 and confirmed at G1 for those on ACE inhibitors during baseline. 17. Leukopenia $\geq 2,500/mm^3$ at SV2 and confirmed at the end of baseline. 18. Medically indicated need for any of the randomized drugs for any other reason (including angina pectoris, migraine, arrhythmia). 19. Allergy to iodine. 20. Suspicion that the participant will not be able to adhere to medications or comply with the protocol visit schedule. 21. Participation in another intervention study.</p>		
Method of recruitment (e.g. phone, mail, clinic patients)	Not reported <input type="checkbox"/>	Reported <input checked="" type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> Conversations with AASK staff
Total N participants assessed for eligibility	Not reported <input type="checkbox"/>	Reported <input checked="" type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N= 2802
Total N excluded participants	Not reported <input type="checkbox"/>	Reported <input checked="" type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N= 1708
Reasons for exclusions	<input type="checkbox"/> Not meeting inclusion criteria (n= 1343) <input type="checkbox"/> Declined to participate (n= 214) <input type="checkbox"/> Other reasons (n= 151) <input type="checkbox"/> Not reported		
Total N enrolled participants	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Total N excluded participants before randomization	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Total N randomised	Not reported <input type="checkbox"/>	Reported <input checked="" type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N= 1094
	Lower target, N= 540	Standard target, N= 554	
Baseline imbalances?	YES <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>	UNCLEAR <input type="checkbox"/> Which outcome/s?
Baseline characteristics (Mean with standard deviation or percentages)	Men/Women (61/39 %) Age (55 years) Age ≥ 75 years old (.....%) PAS (150 \pm 24 mmHg) PAD (96 \pm 14 mmHg) PAM (114 \pm 16 mmHg) Diabetes (Yes / No) (0 %) Current smoker (%) Ethnic group: White (0 %) Hispanic (0 %) Black (100 %) Asian (0 %) Other (0 %) Types of drugs at 1 year: Thiazides (62%) ACEI/ARB (38%) CCB (47%) BB (28%) Other. (%) Previous cardiovascular condition: Isq Heart Dis (3,6%) Stroke (9,8%) Per vas dis. (3,3%)		
Intervention			
Lower target: (< 92 mmHg); Standard target: (102-107 mmHg)			
SBP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> DBP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> Average BP: YES <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Blood pressure achieved	Lower target: (95 \pm 8 mmHg);	Standard target: (104 \pm 7 mmHg)	

DICHOTOMOUS OUTCOMES	N patients with outcome	N patients assessed	N patients with outcome	N patients assessed	
Total mortality	16	82	7	73	Se recoge nº de pacientes con evento CV mortal o no mortal, no nº de eventos
Cardiovascular mortality	9	82	4	73	
Total cardiovascular events Myocardial infarction Stroke Sudden death Hospitalization/death from CHF Other (e.g. ruptured aneurysms) <i>[Do not include angina, TIA, surgical or other procedures or accelerated hypertension]</i>	17	82	17	73	
Number of patients with 1 or more serious adverse events <i>defined as [any event that leads to death that was life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, or is a congenital anomaly/birth defect].</i>	24	82	20	73	Sin información. La tabla de Hospitalización tiene un PID distinto del general. La tabla de Mortalidad no recoge ninguna muerte atribuida a la medicación del estudio.
Patient withdrawal due to adverse effects					Sin información
Proportion of patients reaching target blood pressure levels	41%	74	38%	68	

CHF=Congestive Heart Failure. TIA=Transient Ischemic Attack

PART VI: SUBGROUPS ANALYSIS AND INVESTIGATION OF HETEROGENEITY RESULTS IN OUTCOMES

Diabetes:

All the Patients had diabetes

None of the Patients had diabetes

It is possible to separate the outcomes between diabetes YES (n=) / NO (n=)*.

It is not possible to separate them

Male and Female Patients:

All the Patients were male

All the Patients were female

It is possible to separate the outcomes between MALE (n=106) / FEMALE (n=49)*.

It is not possible to separate them

Elderly Patients (>75):

All the Patients were more than or equal to 75 years old

None of the Patients were more than or equal to 75 years old

It is possible to separate the outcomes between <75 (n=____) / ≥75 (n=____)*.

It is not possible to separate them

Patients with coronary heart diseases (CHD) history (myocardial infarction or angina pectoris):

All the Patients had CHD history

None of the Patients had CHD history

It is possible to separate the outcomes between CHD history YES (n= 39) / NO (n=116)*.

It is not possible to separate them ()

Patients with stroke history:

All the Patients had stroke history

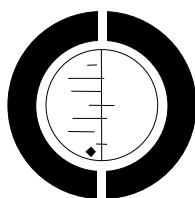
None of the Patients had stroke history

It is possible to separate outcomes between stroke history YES (n=107) / NO (n=48)*.

It is not possible to separate them

* If possible to differentiate between these subgroups, one '**PART V template**' should be filled in for each subgroup.

OBSERVACIONES



Data Extraction Form **ACCORD**

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

PART I: Basic information on Study and Reviewer	
Name of reviewer	Javier Gorricho y Luis Carlos Saiz
Study ID <i>Surname of first author and year of main report of study e.g. Smith 2001</i>	ACCORD 2010
Date form completed (dd/mm/yyyy)	26/03/2015
Reference of the main report (reference citation, if possible)	N Engl J Med 2010;362:1575-85
Format: Full paper/Abstract/Unpublished/Individual patient data	Full paper / individual patient data
Language of publication	English
ID of other relevant reports of the study	Am J Cardiol 2007;99[suppl]:44i-55i; Am J Cardiol 2007;99[suppl]:21i-33i
<i>Nota: Si cierta información se refleja en varias publicaciones o fuentes, no es preciso citarlas todas. Elegir el "main report" excepto cuando existan discrepancias entre ellas. En este caso se citarán todas las fuentes correspondientes.</i>	
Name of trial registry and registration number (e.g. ClinicalTrials.gov Identifier)	
Has any version of the trial protocol been accessed?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
Institution responsible for the study	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health (NIH).
Sources of funding	Supported by contracts from the NHLBI. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, the National Institute on Aging, the National Eye Institute and the Centers for Disease Control and Prevention also contributed funding. General Clinical Research Centers provide support at many sites. Several companies provided study medications.
Declaration of interests	Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/>
Declaration of interests (description as stated in the paper)	Dr Bigger, Dr Buse, Dr Byington, Dr Corson, Dr Cushman, Dr Cutler, Dr Evans, Dr Friedewald, Dr Gerstein, Dr Goff, Dr Grimm, Dr Ismail-Beigi, Dr Katz, Dr Peterson and Dr Probstfield declare different types of relationships with NIH institutions and pharmaceutical companies (consultancy, grants, honoraria...).

PART II: Verification of study eligibility

- Is a Randomized Clinical Trial? Yes No Unclear
- More than 50 patients per group? Yes No Unclear
- At least 6 months follow-up? Yes No Unclear
- Any primary outcome measured? Yes No Unclear
- Do participants meet the protocol definition? Yes No Unclear
- Are interventions according to the protocol? Yes No Unclear




Exclude if any of the previous answers is "No".

Other exclusion reasons _____




Included **Excluded** **Awaiting assessment**

Information to ask for in trials awaiting assessment:




IS THE STUDY FREE OF BIAS IN RELATION TO ... ?

- Allocation concealment (selection bias) **Low risk**  High risk  Unclear risk 




Quote: N Engl J Med 2010;362:1575-85 "Randomization was performed centrally on the study's Web site with the use of permuted blocks to maintain concealment of future study-group assignments."

- Random sequence generation (selection bias) **Low risk**  High risk  Unclear risk 




Quote: N Engl J Med 2010;362:1575-85 "Randomization was performed centrally on the study's Web site with the use of permuted blocks to maintain concealment of future study-group assignments."

- Blinding (performance bias and detection bias) **Low risk**  High risk  Unclear risk 

Quote: N Engl J Med 2010;362:1575-85 Appendix 1. ACCORD utilized a centralized adjudication process for all deaths, and hospitalizations for myocardial infarction and strokes. Upon identification of a potential outcome, clinical site staff obtained medical records (if the outcome was a hospitalization) or details regarding the case (if the case was an out-of-hospital death). Personal identifiers and information that may have alerted adjudicators to treatment assignment (e.g. A1C values) were masked by the clinical site and the medical records sent to the Coordinating Center.

- Incomplete outcome data (attrition bias) **Low risk**  High risk  Unclear risk 

Quote: N Engl J Med 2010;362:1575-85 Appendix 1. Consort diagram (section 2).

- Selective reporting bias (reporting bias) **Low risk**  High risk  Unclear risk 

Quote: No reporting bias (Protocol has been checked)

- Other bias **Low risk**  High risk  Unclear risk 

Quote: Subgroup of patients with basal cardiovascular disease not predefined

PART IV: CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

Methods	Descriptions as stated in report
Study design	<p>1.-Level of allocation: Patient <input checked="" type="checkbox"/> Cluster <input type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/></p> <p>2.-Design: Parallel <input type="checkbox"/> Cross-over <input type="checkbox"/> Factorial <input checked="" type="checkbox"/> Other (describe) <input type="checkbox"/></p> <p>3.-Study Period (in years) Start Date: Jan 2001 End Date: Jun 2009 Not reported <input type="checkbox"/></p> <p>4.-Number of arms: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input checked="" type="checkbox"/> More <input type="checkbox"/></p> <p>5.-Countries involved: USA, Canada.</p> <p>6.-Important changes to methods after trial commencement (e.g. eligibility criteria) YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> UNCLEAR <input type="checkbox"/> Report reason:</p> <p>7.-Analysis strategy: Intention to treat <input checked="" type="checkbox"/> Per protocol <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/></p> <p>8.-Total study follow-up (in months) (rango 4 - 8) x 12 meses = (48 – 96) mean 5.6 years</p>
Was the trial early stopped?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> The glycemia ACCORD trial was stopped on February 6, 2008

Participants	Descriptions as stated in report
Inclusion criteria	Participants were eligible if they had type 2 diabetes mellitus and a glycosylated hemoglobin level of 7.5% or more and were 40 years of age or older with cardiovascular disease or 55 years of age or older with anatomical evidence of a substantial amount of atherosclerosis, albuminuria, left ventricular hypertrophy, or at least two additional risk factors for cardiovascular disease (dyslipidemia, hypertension, smoking, or obesity).
Exclusion criteria	Exclusion criteria were selected to enhance safety and adherence. 1. History of hypoglycemic coma/seizure within last 12 months 2. Hypoglycemia requiring 3rd party assistance in last 3 months with concomitant glucose < 60 mg/dl (3.3 mmol/l) 3. History consistent with type 1 diabetes 4. Unwilling to do frequent capillary blood glucose self-monitoring or unwilling to inject insulin several times a day. 5. BMI > 45 kg/m ² . 6. Serum Creatinine > 1.5 mg/dl (132.6 umol/l) obtained within the previous 2 months. 7. Transaminase >2 times upper limit of normal or active liver disease. 8. Any ongoing medical therapy with known adverse interactions with the glycemic interventions (e.g., corticosteroids, protease inhibitors). 9. Cardiovascular event or procedure (as defined for study entry) or hospitalization for unstable angina within last 3 months. 10. Current symptomatic heart failure, history of NYHA Class III or IV congestive heart failure at any time, or ejection fraction (by any method) < 25%. 11. A medical condition likely to limit survival to less than 3 years or a malignancy other than non-melanoma skin cancer within the last 2 years. 12. Any factors likely to limit adherence to interventions. For example, • dementia • alcohol or substance abuse • plans to move in the next 2 years. • history of unreliability in medication taking or appointment keeping • significant concerns about participation in the study from spouse, significant other, or family members • lack of support from primary health care provider 13. Failure to obtain informed consent from participant. 14. Currently participating in another clinical trial. Note: Patient must wait until the completion of his/her activities or the completion of the other trial before being screened for ACCORD. 15. Living in the same household as an already randomized ACCORD participant. 16. Any organ transplant. 17. Weight loss > 10% in last 6 months. 18. Pregnancy, currently trying to become pregnant, or of child-bearing potential and not practicing birth control ACCORD Protocol – January 5, 2009 Version 31. 19. Participants with recurrent requirements for phlebotomy or transfusion of red blood cells

Baseline characteristics (Mean with standard deviation or percentages)	Men/Women (63 / 37 %) Age (62,3 ± 8 years) Age ≥ 75 years old (7 %) PAS (138 ± 16 mmHg) PAD (74 ± 11 mmHg) PAM (--- ± --- mmHg) Diabetes (Yes / No) (100 %) Current smoker (13 %) Ethnic group: White (62 %) Non-white (38 %) Types of drugs at 1 year: Thiazides (51 %) ACEI/ARB (84 %) CCB (26 %) BB (57 %) Other. (28 %) Previous cardiovascular condition: IHD (86 %) Stroke (20 %) Per. vasc. disease (--- %)
--	--



Data Extraction Form



PART V: RESULTS IN OUTCOMES

Total N participants meeting systematic review criteria	Lower target, N= 772	Standard target, N= 759
---	----------------------	-------------------------

CONTINUOUS VARIABLES	Lower target		Standard target		Method of measurement	Assumed risk estimate
	Mean (SD)	N patients assessed	Mean (SD)	N patients assessed		
Systolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year (Standard deviation of change)	137 (16) 120(14)	772 701	139 (16) 134(14)	759 696	Record the 3 systolic blood pressure readings obtained at one minute intervals from the Omron device in the space provided.	
Diastolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year	74(11) 66 (10)	772 701	75(10) 72 (10)	759 696		
Nº antihypertensive drugs needed baseline Nº antihypertensive drugs needed at end	3,2 (1,4) 3,6 (1,3)	772 592	2,8 (1,4) 2,6 (1,2)	759 593		
DICHOTOMOUS OUTCOMES	N patients with outcome	N patients assessed	N patients with outcome	N patients assessed		
Total mortality	78	772	64	759	Se recoge nº de pacientes con evento CV mortal o no mortal, no nº de eventos	
Cardiovascular mortality	32	772	35	759		
Total cardiovascular events <i>Myocardial infarction</i> <i>Stroke</i> <i>Sudden death</i> <i>Hospitalization/death from CHF</i> <i>Other (e.g. ruptured aneurysms)</i> [Do not include angina, TIA, surgical or other procedures or accelerated hypertension]	67 15 45 131 total	772	75 25 56 154 total	759		
Number of patients with 1 or more serious adverse events <i>defined as [any event that leads to death that was life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, or is a congenital anomaly/birth defect].</i>	43 190 total	772	25 187 total	759	No nos importa que el SAE se haya producido antes (1) o después (2) de 18 meses, o que no se sepa este dato (celda en blanco).	

Patient withdrawal due to adverse effects					Sin información
Proportion of patients reaching target blood pressure levels	62% (436)	701	72% (500)	696	Teniendo en cuenta la PAS alcanzada en Visita 12 meses. Obj: <120 Lower, <140 Std.

CHF=Congestive Heart Failure. TIA=Transient Ischemic Attack

PART VI: SUBGROUPS ANALYSIS AND INVESTIGATION OF HETEROGENEITY RESULTS IN OUTCOMES

Diabetes:

All the Patients had diabetes

None of the Patients had diabetes

It is possible to separate the outcomes between diabetes YES (n=) / NO (n=)*.

It is not possible to separate them

Male and Female Patients:

All the Patients were male

All the Patients were female

It is possible to separate the outcomes between MALE (n=967) / FEMALE (n=564)*.

It is not possible to separate them

Elderly Patients (>75):

All the Patients were more than or equal to 75 years old

None of the Patients were more than or equal to 75 years old

It is possible to separate the outcomes between <75 (n=1426) / ≥75 (n=105)*.

It is not possible to separate them

Patients with coronary heart diseases (CHD) history (myocardial infarction or angina pectoris or cabg or ptci):

All the Patients had CHD history

None of the Patients had CHD history

It is possible to separate outcomes between CHD history YES (n=1316) / NO (n=215)*.

It is not possible to separate them ()

Patients with stroke history:

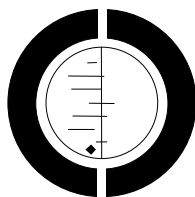
All the Patients had stroke history

None of the Patients had stroke history

It is possible to separate outcomes between stroke history YES (n=307) / NO (n=1224)*.

It is not possible to separate them

* If possible to differentiate between these subgroups, one 'PART V template' should be filled in for each subgroup.



Data Extraction Form **HOT**

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

PART I: Basic information on Study and Reviewer	
Name of reviewer	Luis Carlos Saiz y Javier Garjón
Study ID <i>Surname of first author and year of main report of study e.g. Smith 2001</i>	HOT 1998
Date form completed (dd/mm/yyyy)	25/01/2015
Reference of the main report (reference citation, if possible)	Lancet 1998;351:1755-62.
Format: Full paper/Abstract/Unpublished/Individual patient data	Full paper / individual patient data
Language of publication	Inglés
ID of other relevant reports of the study	J Hypertens 2003;21:797-804. J Hypertens 2001;19:1149-59. Blood Press 1997;6:313-7. Blood Press 1994;3:322-7.
Nota: Si cierta información se refleja en varias publicaciones o fuentes, no es preciso citarlas todas. Elegir el "main report" excepto cuando existan discrepancias entre ellas. En este caso se citarán todas las fuentes correspondientes.	
Name of trial registry and registration number (e.g. ClinicalTrials.gov Identifier)	
Has any version of the trial protocol been accessed?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
Institution responsible for the study	Astra AB, Sweden
Sources of funding	Astra AB (Sweden), Astra Merck Inc. (USA), Teva (Israel), Hoechst (Argentina).
Declaration of interests	Reported <input type="checkbox"/> Not reported <input checked="" type="checkbox"/>
Declaration of interests (description as stated in the paper)	

PART II: Verification of study eligibility

- Is a Randomized Clinical Trial? Yes No Unclear
- More than 50 patients per group? Yes No Unclear
- At least 6 months follow-up? Yes No Unclear
- Any primary outcome measured? Yes No Unclear
- Do participants meet the protocol definition? Yes No Unclear
- Are interventions according to the protocol? Yes No Unclear




Exclude if any of the previous answers is "No".

Other exclusion reasons _____




Included **Excluded** **Awaiting assessment**

Information to ask for in trials awaiting assessment:




IS THE STUDY FREE OF BIAS IN RELATION TO ... ?

- **Allocation concealment (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 




Quote: Protocol, 7.3 section. Lancet 1998, page 1756

- **Random sequence generation (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 




Quote: Protocol, 7.3 section. Lancet 1998, page 1756

- **Blinding (performance bias and detection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Protocol, 7.2 section. Lancet 1998, page 1756

- **Incomplete outcome data (attrition bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: CSR, page 23. Lancet 1998, Figure 1. No significant differences among targets have been detected. However, 14% of the ECG could not be obtained leading to uncertainty on silent myocardial infarctions.

- **Selective reporting bias (reporting bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Protocol, 3.1 and 3.2 section. The data base shows all required results.

- **Other bias** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Subgroup of patients with basal cardiovascular disease not predefined.

PART III: ASSESSMENT OF RISK OF BIAS

PART IV: CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

Methods	Descriptions as stated in report
Study design	<p>1.-Level of allocation: Patient <input checked="" type="checkbox"/> Cluster <input type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/></p> <p>2.-Design: Parallel <input type="checkbox"/> Cross-over <input type="checkbox"/> Factorial <input checked="" type="checkbox"/> Other (describe) <input type="checkbox"/></p> <p>3.-Study Period (in years) Start Date: Oct 1992 End Date: Sep 1997 Not reported <input type="checkbox"/></p> <p>4.-Number of arms: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> More (6) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>5.-Countries involved: Argentina, Austria, Belgium, Canada, Denmark, East Asia, Finland, France, Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Israel, Italy, Mexico, Norway, South East Asia, Spain, Sweden, Switzerland, The Netherlands, USA.</p> <p>6.-Important changes to methods after trial commencement (e.g. eligibility criteria) YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> UNCLEAR <input type="checkbox"/> Report reason:</p> <p>7.-Analysis strategy: Intention to treat <input checked="" type="checkbox"/> Per protocol <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/></p> <p>8.-Total study follow-up (in months) = Mean 3.8 years</p>
Was the trial early stopped?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>

Participants	Descriptions as stated in report
Inclusion criteria	Men and women aged 50-80 years with primary hypertension (treated or untreated) were eligible for inclusion in the study. In addition, sitting diastolic blood pressure had to be ≥ 100 and ≤ 115 mm Hg on two occasions, separated by at least 1 week before the patient was randomised into the study. All antihypertensive treatment was to be withdrawn at least two weeks before the randomisation. CSR, page 9.
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Malignant hypertension • Secondary hypertension • Diastolic blood pressure >115 mm Hg • Stroke or myocardial infarction within 12 months prior to randomisation. • Decompensated congestive heart failure. • Other serious concomitant disease which, in the opinion of the investigator, could affect survival during the next 2-3 years. • Patients who, in the opinion of the investigator, required a beta-blocker, ACE inhibitor or diuretic for reasons other than hypertension. • Patients who, in the opinion of the investigator, required antiplatelet or anticoagulant treatment. • Insulin-treated diabetics. • Patients with known hypersensitivity to felodipine. • Patients with known contraindications to low-dose ASA. CSR, page 9.
Method of recruitment (e.g. phone, mail, clinic patients)	Not reported <input checked="" type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
Total N participants assessed for eligibility	Not reported <input checked="" type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
Total N excluded participants	Not reported <input checked="" type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
Reasons for exclusions	<input type="checkbox"/> Not meeting inclusion criteria (n=) <input type="checkbox"/> Declined to participate (n=) <input type="checkbox"/> Other reasons (n=) <input checked="" type="checkbox"/> Not reported
Total N enrolled participants	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 19567
Total N excluded participants before randomization	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 374 (main reason was that inclusion DBP was not reached during run-in)
Total N randomised	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 18790 (First 19193 but 403 were also excluded early in the trial because of the suspicion of incorrect inclusion or data handling at one centre) Lower target, N= 12526 Standard target, N= 6264

Baseline imbalances?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> UNCLEAR <input type="checkbox"/> Which outcome/s?
Baseline characteristics (Mean with standard deviation or percentages)	Men/Women (53/47 %) Age (61 ± 7 years) Age ≥ 75 years old (.....%) PAS (170 ± 14 mmHg) PAD (105 ± 3 mmHg) PAM (± mmHg) Diabetes (Yes / No) (8 %) Current smoker (16 %) Ethnic group: White (93 %) Hispanic (%) Black (3 %) Asian (2 %) Other (2 %) Types of drugs at 1 year: Thiazides (14%) ACEI/ARB (38%) CCB (88%) BB (25%) Other. (%) HOT_CSR.pdf Previous cardiovascular condition*: Isq Heart Dis (7,4 %) Stroke (1,2 %) Per. vasc. disease (%) * IAM =1,5% + most Angina = 5,9%. This does not include participants with abnormal ECG Minnesota code

Intervention	Lower target: (< 85 + < 80 mmHg); Standard target: (< 90 mmHg) SBP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> DBP: YES <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Average BP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>
Blood pressure achieved	Lower target: (82±5 mmHg); Standard target: (85±5 mmHg)

Participants	Descriptions as stated in our protocol		
Method of recruitment (e.g. phone, mail, clinic patients)	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>
Total N participants assessed for eligibility	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Total N excluded participants	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Reasons for exclusions	<input type="checkbox"/> Not meeting inclusion criteria (n=) <input type="checkbox"/> Declined to participate (n=) <input type="checkbox"/> Other reasons (n=) <input checked="" type="checkbox"/> Not reported		
Total N enrolled participants	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Total N excluded participants before randomization	Not reported <input checked="" type="checkbox"/>	Reported <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Total N randomised	Not reported <input type="checkbox"/>	Reported <input checked="" type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/> N = 3232
	Lower target, N= 2168		Standard target, N= 1064
Baseline imbalances?	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> UNCLEAR <input checked="" type="checkbox"/> Which outcome/s?		
Baseline characteristics (Mean with standard deviation or percentages)	Men/Women (53 / 47 %) Age (-- ± -- years) Age ≥ 75 years old (--- %) PAS (174 ± 15 mmHg) PAD (106 ± 3 mmHg) PAM (--- ± ---mmHg) Diabetes (Yes / No) (12 %) Current smoker (16 %) Ethnic group: White (92 %) Hispanic (%) Black (5 %) Asian (2 %) Other (1 %) Types of drugs at 1 year: Thiazides (%) ACEI/ARB (%) CCB (%) BB (%) Other. (%) En FOLWUT1-6 están los nombres comerciales en mes 12. No compensa el gran esfuerzo a realizar. Previous cardiovascular condition: IHD (95%) Stroke (7 %) Per. vasc. disease (-- %)		



Data Extraction Form

PART V: RESULTS IN OUTCOMES

Total N participants meeting systematic review criteria	Lower target, N= 2168	Standard target, N= 1064
---	-----------------------	--------------------------

CONTINUOUS VARIABLES	Lower target		Standard target		Method of measurement	Assumed risk estimate
	Mean (SD)	N patients assessed	Mean (SD)	N patients assessed		
Systolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year (Standard deviation of change)	174 (15) 144 (15)	2168 2053	174 (15) 147 (15)	1064 1011		
Diastolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year (Standard deviation of change)	106 (3) 82 (7)	2168 2053	106 (3) 85 (7)	1064 1011		
Nº antihypertensive drugs needed baseline Nº antihypertensive drugs needed at end	0,96 1,90	2168 1809	0,98 1,75	1064 895		
DICHOTOMOUS OUTCOMES	N patients with outcome	N patients assessed	N patients with outcome	N patients assessed		
Total mortality	127	2168	56	1064		
Cardiovascular mortality	77	2168	30	1064		
Total cardiovascular events <i>Myocardial infarction</i> <i>Stroke</i> <i>Sudden death</i> <i>Hospitalization/death from CHF</i> <i>Other (e.g. ruptured aneurysms)</i> <i>[Do not include angina, TIA, surgical or other procedures or accelerated hypertension]</i>	172	2168	89	1064		
Number of patients with 1 or more serious adverse events <i>defined as [any event that leads to death that was life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, or is a congenital anomaly/birth defect].</i>	262	2168	135	1064		
Patient withdrawal due to adverse effects	5	266	1	129		
Proportion of patients reaching target blood pressure levels (a los 12 meses)	73%	2053	81%	1011		

CHF=Congestive Heart Failure. TIA=Transient Ischemic Attack

PART VI: SUBGROUPS ANALYSIS AND INVESTIGATION OF HETEROGENEITY RESULTS IN OUTCOMES

Diabetes:

All the Patients had diabetes

None of the Patients had diabetes

It is possible to separate the outcomes between diabetes YES (n=403) / NO (n=2829)*.

It is not possible to separate them

Male and Female Patients:

All the Patients were male

All the Patients were female

It is possible to separate the outcomes between MALE (n=1723) / FEMALE (n=1509)*.

It is not possible to separate them

Elderly Patients (>75):

All the Patients were more than or equal to 75 years old

None of the Patients were more than or equal to 75 years old

It is possible to separate the outcomes between <75 (n=____) / ≥75 (n=____)*.

It is not possible to separate them

Patients with coronary heart diseases (CHD) history (myocardial infarction or angina pectoris):

All the Patients had CHD history

None of the Patients had CHD history

It is possible to separate the outcomes between CHD history YES (n=3080)/NO

(n=152)*

It is not possible to separate them ()

Patients with stroke history:

All the Patients had stroke history

None of the Patients had stroke history

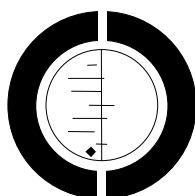
It is possible to separate outcomes between stroke history YES (n=224) / NO

(n=3008)*.

It is not possible to separate them

* If possible to differentiate between these subgroups, one 'PART V template' should be filled in for each subgroup.

OBSERVACIONES



Data Extraction Form SPS3

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

PART I: Basic information on Study and Reviewer	
Name of reviewer	Luis Carlos Saiz y Javier Garjón
Study ID <i>Surname of first author and year of main report of study e.g. Smith 2001</i>	SPS3 2013 (www.sps3.med.ubc.ca)
Date form completed (dd/mm/yyyy)	21/02/2014
Reference of the main report (reference citation, if possible)	Lancet 2013;382(9891):507-15
Format: Full paper/Abstract/Unpublished/Individual patient data	Full paper
Language of publication	Inglés
ID of other relevant reports of the study	Int J Stroke 2011;6:164-75
Nota: Si cierta información se refleja en varias publicaciones o fuentes, no es preciso citarlas todas. Elegir el "main report" excepto cuando existan discrepancias entre ellas. En este caso se citarán todas las fuentes correspondientes.	
Name of trial registry and registration number (e.g. ClinicalTrials.gov Identifier)	NCT00059306
Has any version of the trial protocol been accessed?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> Cite: NCT00059306; Int J Stroke 2011;6:164-75
Institution responsible for the study	University of British Columbia
Sources of funding	National Institute of Neurological Disorders and Stroke of United States
Declaration of interests	Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/>
Declaration of interests (description as stated in the paper)	Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

PART II: Verification of study eligibility

- Is a Randomized Clinical Trial? Yes No Unclear
- More than 50 patients per group? Yes No Unclear
- At least 6 months follow-up? Yes No Unclear
- Any primary outcome measured? **Tiempo hasta nuevo ictus en vez de nº eventos**
- Do participants meet the protocol definition? Yes No Unclear
- Are interventions according to the protocol? Yes No Unclear




Exclude if any of the previous answers is "No".

Other exclusion reasons _____




Included **Excluded** **Awaiting assessment**

Information to ask for in trials awaiting assessment:




IS THE STUDY FREE OF BIAS IN RELATION TO ... ?

- **Allocation concealment (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Randomisation assignments – stratified by clinical centre and baseline hypertensive status (hypertensive or normotensive) – are generated using a permuted-block design (variable block size), are stored in each clinical centre’s electronic data entry system, and are protected from preview. En: Int J Stroke 2011;6:164-75.




- **Random sequence generation (selection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Randomisation assignments – stratified by clinical centre and baseline hypertensive status (hypertensive or normotensive) – are generated using a permuted-block design (variable block size), are stored in each clinical centre’s electronic data entry system, and are protected from preview. . En: Int J Stroke 2011;6:164-75.




- **Blinding (performance bias and detection bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

El diseño PROBE garantiza el cegado a los resultados por el evaluador, lo que puede suponerse de bajo riesgo.

Quote: This arm is not blinded due to the challenges of blinding while managing blood pressure into specific targets. The Prospective, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint (PROBE) study design (68), a standard for international blood pressure trials, is being utilised.

- **Incomplete outcome data (attrition bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: 90 (3%) participants were lost to follow-up and an additional 465 (15%) ended follow-up early for the following reasons: withdrawn consent (n=242), site closure (n=151), physician request (n=12), and other reasons (n=60). No information about how these numbers refer to higher target and lower target groups.

- **Selective reporting bias (reporting bias)** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: Tabla 2 (SPS3 2013) coincide con pag. 170 (Benavente 2011). Only serious adverse events related to hypotension and blood pressure management were reported. Authors have been contacted for clarification but there is no response up to now.

- **Other bias** Low risk  High risk  Unclear risk 

Quote: All SPS3 participants meet the basal cardiovascular disease criteria.

Number of Patients:

	Lower target (LT) ≤ 135/85 mmHg	Standard target (ST) ≤ 140-160/90-100 mmHg	Total
N randomized	1501	1519	3020
N excluded	¿?	¿?	¿90?¿60?
Not receiving treatment			
Drop out (subject’s decision)			242
Withdrawn (NO subject’s decision)			163
N assessed	1501	1519	3020
Reasons to exclude			

PART IV: CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

Methods	Descriptions as stated in report
Study design	<p>1.-Level of allocation: Patient <input checked="" type="checkbox"/> Cluster <input type="checkbox"/> Not reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/></p> <p>2.-Design: Parallel <input type="checkbox"/> Cross-over <input type="checkbox"/> Factorial <input checked="" type="checkbox"/> Other (describe) <input type="checkbox"/></p> <p>3.-Study Period (in years) Start Date: Febrero 2003 End Date: Abril 2012 Not reported <input type="checkbox"/></p> <p>4.-Number of arms: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input checked="" type="checkbox"/> More (cite) <input type="checkbox"/></p> <p>5.-Countries involved: EEUU, Canadá, Méjico, Ecuador, Perú, Chile, Argentina y España</p> <p>6.-Important changes to methods after trial commencement (e.g. eligibility criteria) YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> UNCLEAR <input checked="" type="checkbox"/> recalculan la muestra de 2500 a 3000</p> <p style="text-align: center;">Report reason:</p> <p>7.-Analysis strategy: Intention to treat <input checked="" type="checkbox"/> Per protocol <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/></p> <p>8.-Total study follow-up (in months) 3,7 años (rango 0 - 8,6) x 12 meses = 44,4 (0 – 103,2)</p>
Was the trial early stopped?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> Sí se interrumpió la otra comparación en curso (aspirina vs aspirina+clopidogrel)

Participants	Descriptions as stated in report
Inclusion criteria	One of the following lacunar stroke clinical syndromes (adapted from Fisher) lasting 424 h: Pure motor haemiparesis (PMH), Pure sensory stroke, Sensorimotor stroke, Ataxic hemiparesis, Dysarthria-clumsy hand syndrome, Hemiballism, PMH with facial sparing, PMH with horizontal gaze palsy, PMH with contralateral III palsy, PMH with contralateral VI palsy, Cerebellar ataxia with contralateral III palsy, Pure dysarthria, OR Subcortical TIA with positive DWI on MRI. Absence of signs or symptoms of cortical dysfunction such as aphasia, apraxia, agnosia, agraphia, homonymous visual field defect. No ipsilateral cervical carotid stenosis (Z50%) by a reliable imaging modality, if qualifying event is hemispheric. No major-risk cardioembolic sources requiring anticoagulation or other specific therapy, minor-risk cardioembolic sources will be permitted if anticoagulation is not prescribed MRI presence of an S3 (r2_0 cm in diameter) corresponding to the qualifying event (required for all brainstem events) or multiple S3s and absence of cortical stroke and large subcortical stroke (recent or remote).
Exclusion criteria	Disabling stroke (modified Rankin scale >4). Previous intracranial haemorrhage (excluding traumatic) or haemorrhagic Stroke. Age under 30 years. High risk of bleeding (e.g. recurrent gastro-intestinal or genito-urinary bleeding, active peptic ulcer disease). Anticipated requirement for long-term use of anticoagulants (e.g. recurrent deep vein thrombosis) or other antiplatelets. Prior cortical or retinal stroke/TIA (diagnosed either clinically or by neuroimaging). Prior ipsilateral carotid endarterectomy/stent. Impaired renal function: glomerular filtration rate <40. Intolerance or contraindications to aspirin or clopidogrel (including thrombocytopenia, prolonged INR). Folstein Mini Mental Status Examination score<24 (adjusted for age and education). Medical contraindication to MRI. Pregnancy or women of child-bearing potential who are not following an effective method of contraception. Unable or unwilling to provide informed consent Unlikely to be compliant with therapy/unwilling to return for frequent clinic visits. Patients concurrently participating in another study with an investigational drug or device. Other likely specific cause of stroke (e.g. dissection, vasculitis, prothrombotic diathesis, drug abuse)
Method of recruitment (e.g. phone, mail, clinic patients)	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> A partir de centros clínicos
Total N participants assessed for eligibility	Not reported <input checked="" type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N=

Total N excluded participants	Not reported <input checked="" type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N=
Reasons for exclusions	<input type="checkbox"/> Not meeting inclusion criteria (n=) <input type="checkbox"/> Declined to participate (n=) <input type="checkbox"/> Other reasons (n=) <input checked="" type="checkbox"/> Not reported
Total N enrolled participants	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 3020
Total N excluded participants before randomization	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 0
Total N randomised	Not reported <input type="checkbox"/> Reported <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> N= 3020
	Lower target, N= 1501 Standard target, N= 1519
Baseline imbalances?	YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> UNCLEAR <input type="checkbox"/> Which outcome/s? ¿Quizá el Sexo (65% H Standard vs 61% Lower)?
Baseline characteristics (Mean with standard deviation or percentages)	Men/Women (63/37 %) Age (63 years) Age ≥ 75 years old (.....%) PAS (143 ± 19 mmHg) PAD (79 ± 11 mmHg) PAM (mmHg) Diabetes (Yes / No) (37 %) Current smoker (20 %) Ethnic group: White (51 %) Hispanic (30 %) Black (16 %) Asian (%) Other (2 %) Types of drugs at 1 year: Thiazides (45%) ACEI/ARB (63%) CCB (32%) BB (25%) Other.(12 %) Previous cardiovascular condition: MI (10%) Stroke (99%) Per. vasc. Dis. (%) Angina (%)

Intervention	
Lower target: (<130 mmHg); Standard target: (130-149 mmHg)	
SBP: YES <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	DBP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> Average BP: YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>
Blood pressure achieved	Lower target: (127±1 mmHg); Standard target: (138±1 mmHg)



Data Extraction Form

PART V: RESULTS IN OUTCOMES

Total N participants meeting systematic review criteria	Lower target, N= 1501 (1127 con Hª HTA (75%)) Discrepancia con Figure 1 (suplemento) PREGUNTAR	Standard target, N= 1519 (1137 con Hª HTA (75%)) Discrepancia con Figure 1 (suplemento) PREGUNTAR
---	--	---

CONTINUOUS VARIABLES	Lower target		Standard target		Method of measurement	Assumed risk estimate
	Mean (SD)	N patients assessed	Mean (SD)	N patients assessed		
Systolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year (Standard deviation of change)	142 (19) 127 (1)	1501 1333	144 (19) 138 (1)	1519 1366	3 medidas tomadas por un médico con esfigmomanómetro	
Diastolic blood pressure at Baseline (Standard deviation) At end of 1 year (Standard deviation) OR as Difference from baseline at end of 1 year (Standard deviation of change)	78 (10) ---	1501	79 (11) ---	1519		
Nº antihypertensive drugs needed baseline Nº antihypertensive drugs needed at end	1,7 (1,2) 2,4 (1,3)	1501	1,7 (1,2) 1,8 (1,4)	1519		

DICHOTOMOUS OUTCOMES	N patients with outcome	N patients assessed	N patients with outcome	N patients assessed	
Total mortality	106	1501	101	1519	Ischaemic stroke was clinically defined as a focal neurological deficit persisting for longer than 24 h, with an absence of haemorrhage confirmed by neuroimaging. Intracranial haemorrhages included intracerebral, subdural or epidural, and subarachnoid locations defined by Neuroimaging. acute myocardial infarction, defined by standard criteria (compatible clinical history with changes on ECG or in cardiac enzyme concentrations), need for acute admission to hospital for a major vascular event, and death, classified as vascular, nonvascular, or unknown. Major vascular events were defined as stroke, myocardial infarction, or death resulting from a vascular event
Cardiovascular mortality	36	1501	41	1519	
Total cardiovascular events <i>Myocardial infarction</i> <i>Stroke</i> <i>Sudden death</i> <i>Hospitalization/death from CHF</i> <i>Other (e.g. ruptured aneurysms)</i> <i>[Do not include angina, TIA, surgical or other procedures or accelerated hypertension]</i>	160	1501	188	1519	
Number of patients with 1 or more serious adverse events <i>defined as [any event that leads to death that was life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, or is a congenital anomaly/birth defect].</i>	178	1501	200	1519	Relacionados a hipotensión y manejo de la TA. Considerar el sumar los SAE a los total cv events pues se pueden duplicar pacientes
Patient withdrawal due to adverse effects					
Proportion of patients reaching target blood pressure levels	65%	1501	75%	1519	Igual variables continuas

CHF=Congestive Heart Failure. TIA=Transient Ischemic Attack

PART VI: SUBGROUPS ANALYSIS AND INVESTIGATION OF HETEROGENEITY RESULTS IN OUTCOMES

Diabetes:

All the Patients had diabetes

None of the Patients had diabetes

It is possible to separate the outcomes between diabetes YES (n=1106) / NO (n=1914)*.

It is not possible to separate them

Male and Female Patients:

All the Patients were male

All the Patients were female

It is possible to separate the outcomes between MALE (n=1902) / FEMALE (n=1118)*.

It is not possible to separate them

Elderly Patients (>75):

All the Patients were more than or equal to 75 years old

None of the Patients were more than or equal to 75 years old

It is possible to separate the outcomes between <75 (n=___) / ≥75 (n=___)*.

It is not possible to separate them

Patients with coronary heart diseases (CHD) history (myocardial infarction or angina pectoris):

All the Patients had CHD history

None of the Patients had CHD history

It is possible to separate the outcomes between CHD history YES (n=___) / NO (n=___)*.

It is not possible to separate them (todos los que tienen CHD también tienen ictus)

Patients with stroke history:

All the Patients had stroke history

None of the Patients had stroke history

It is possible to separate the outcomes between stroke history YES (n=___) / NO (n=___)*.

It is not possible to separate them

* If possible to differentiate between these subgroups, one **'PART V template'** should be filled in for each subgroup.

OBSERVACIONES

- No queda claro el flujo de pacientes en cada brazo, con sus razones de abandono o pérdida a lo largo del estudio
- ¿Cuántos pacientes se valoraron para elegibilidad y cuántos se excluyeron antes de aleatorizar?
- ¿Corresponden nuestros 'total cardiovascular events' a lo indicado como 'major vascular event'?
- ¿Cuántos pacientes se retiraron por reacciones adversas en cada grupo?
- ¿Podemos disponer de los resultados en función del sexo, diabetes y >75años?

ANEXO 11. Diálogo con los autores de los estudios ACCORD BP y SPS3

- 1) Por su especial interés, se transcribe a continuación el diálogo mantenido con los autores del estudio ACCORD BP, en el que se solicita información adicional sobre el modo en que se comunican los eventos adversos graves del ensayo.

Sent: Thursday, January 21, 2016 3:52 AM

Dear Dr Evans,

We are a team of Cochrane authors reviewing the blood pressure targets in patients with cardiovascular disease.

As a result of our searching we included the ACCORD trial in our review.

After reading in detail the ACCORD protocol, the CSR and the main publication in NEJM, we would appreciate some clarification from you about the way in which serious adverse events (SAE) were measured. We are referring specifically to this question: Did you consider all types of SAE within the study definition or only the medication related ones? According to the image below, we understand that only medication-related SAE were provided with the database. Is this correct? If so, is there any possibility to have access to the full range of SAE in the ACCORD study?

Thank you in advance for your assistance.

Kind regards,

Luis Carlos Saiz, PharmD

ACCORD: Analysis Data Sets – Data Set Notes

Data File: [SAE.sas7bdat](#)

The data set includes a record for each serious adverse event **attributed to study medication** and not related to hypoglycemia. Some participants have more than one event.

Additionally, these procedures were applied according to data preparation methods (see also *Summary Overview/ ACCORD Public Use Data - Overview - 2. Description of Use*).

Masked Data

Time to event is provided as a dichotomous variable: early (up to 18 months) and late (following 18 months) events, due to the low occurrence of events overall. Additionally, time to event is set to missing for non-white males due to low incidence within this group; and for white females, five events following and closest to 18 months are re-assigned as an early occurrence.

Enviado: martes, 26 de enero de 2016 18:43

Dr. Saiz,

Thanks for your inquiry regarding serious adverse events in the ACCORD Trial.

Because of the size and complexity of ACCORD, investigators were concerned throughout the trial with clinic and staff burden. At times, these concerns translated into compromises affecting the types and quantity of data collected. Because ACCORD used FDA approved medications with established safety profiles, these limitations extended to data on adverse events. When the trial began (2001), the investigators agreed to collect data on SAEs only when the investigator felt that the event was related to one or more of the ACCORD interventions. In 2004, instructions were changed to request that sites report all events meeting standard SAE definitions, but data collection on events judged by the site investigators to be

unrelated to the study intervention remained quite limited (event type, event dates & relationship). Event type was recorded in broad categories (death, life threatening event, hospitalization, etc.) and primary reasons for hospitalizations were specified in an unrestricted text field. These changes were communicated to sites through instructions printed on the form itself, the study newsletter, and MOP updates. However, at the next central training in 2006, it was clear that many sites remained confused about which events should and should not be reported, and this resulted in a new round of communication attempts through the study newsletter and a variety of teleconferences. Furthermore, although information on unrelated SAE was warehoused beginning in 2004, the safety officers continued to focus on related events throughout the trial. Data on unrelated events was not reviewed by the safety officers or by the DSMB. Our SAE tracking tools were one directional, and cleaning of related event data following safety officer review occurred within the tracking system itself and not at the level of the SAE form. As a result, it's often impractical to link cleaned data on related SAEs back to the SAE form data containing records on both related and unrelated events. The ACCORD investigators have elected to restrict analysis and reporting of SAE data to related events because those were the only events collected in a consistent manner throughout the trial and subject to safety officer and DSMB review. The investigators have expressed special concern over use of events not subjected to standardized reporting and review since ACCORD was an open label trial and site reporting of safety events may have been biased by knowledge of treatment group assignment. In addition, identifiability concerns associated with the text field specification of reasons for hospitalization also contributed to our decision to exclude unrelated events from public use data sets. If you still have interest in accessing data on unrelated safety events in spite of these limitations, we would be willing to explore approaches for making this possible.

Best,

Greg Evans

ACCORD/ACCORDION Coordinating Center
Wake Forest School of Medicine

- 2) También se informa a continuación del mensaje remitido a los autores del estudio SPS3, en el que se solicita información complementaria sobre importantes cuestiones del ensayo. La ausencia de respuesta conllevó su calificación como de alto riesgo de sesgo de notificación.

Enviado el: miércoles, 05 de agosto de 2015 13:16

Dear Dr. Benavente / Dr. White,

It has taken a long time but our Cochrane systematic review on blood pressure targets seems to be reaching final stages. As maybe you remember the SPS3 study was included, mainly based in data from the Lancet 2013 publication. As a consequence of the data extraction we have several unclear questions that we would like to comment with you. We highly appreciate your reply as soon as possible.

1) According to the paper, 90 (3%) participants were lost to follow-up and an additional 465 (15%) ended follow-up early for the following reasons: withdrawn consent (n=242), site closure (n=151), physician request (n=12), and other reasons (n=60). Could you provide information about how these total numbers refer to higher-target and lower-target groups?

2) Only serious adverse events related to hypotension and blood-pressure management are reported. Are these all serious adverse events (SAE) registered in the study? If not, please, could you complete the information with the rest of SAE?

3) What kind of events are included in 'major vascular event'?

I hope you can help with all these questions, thank you again for your assistance and have a nice summer !!

Luis Carlos Saiz, Pharm D

ANEXO 12. Resultado de la evaluación de artículos a texto completo

	Decisión			Criterios de exclusión							Etiquetas				Comentario		
	Incluir	Excluir	Info insuficiente	No es RCT	<50 pac/grupo	<6 meses	Sin variables de interés	No pob diana	No comparan obj TA distintos	No compara obj estandar vs inferior	Referencia	Narración	Tabla Ex	Publicación secundaria			
Aaronson_2003_HealthNews		X		X													
ABCD_1996_ContrClinTrials			X														
ABCD_1998_NEJM															X		
ABCD_2000_DC															X		
ABCD_2003_Circulation															X		
ABCD_2003_CR															X		
Anon_2008_NCPEM		X								X						Intervención combinada	
Arima_2006_IJM		X		X												Se basa en estudios obser	
Bangalore_2011_Circulation		X		X							X	X					
CardioSis_2009_Lancet			X													¿aceptamos como hiperte	
ElGuindy_2008_JPM		X				X										<6 meses de seguimientc	
EXCEED_2009_TACD		X			X		X									sólo 16 pac totales con CA	
Ichihara_2003_AJH		X		X												pacientes consecutivos	
PastBP_2010_BMC			X														
PastBP_2010_BMC_bis																X	
PastBP_2010_BMC_tris																X	
PODCAST_2010_Protocol			X														
Rahn_2009_AJH		X		X													
SPS3_2009_AComparative_BCPT			X													X	
SPS3_2009_Descriptive_BCPT																	X
SPS3_2010_IntlStroke																	X
SPS3_2011_IntlStroke																	
SPS3_2012_IHypert																	X

	Decisión		Criterios de exclusión								Etiquetas			Publicación secundaria	Comentario.
	Incluir	Excluir	Info insuficiente	No es RCT	<50 pac/grupo	<6 meses	Sin variables de interés	No población	No comparan obj TA distintos	No compara obj estandar vs inferior	Referencia	Narración	Tabla Ex		
HOT_1993_BloodPress			X											x	Hay que conseguir los datos del subgrupo.
HOT_1994_BloodPress			x											x	Datos de población incluida
HOT_1995_BP			X												
HOT_1996_ArchMalCoeur			x											x	Datos a 1 año efectos adversos Hay datos posteriores
HOT_1996_JNephrol			x											x	Datos a 1 año renal, sin utilidad
HOT_1997_BloodPress			x											x	Datos a 24 meses adherencia, efectos adversos y cifra
HOT_1997_Herpin_AMCV			x											x	datos a 24 meses de TA en Francia y conjuntos Duplici
HOT_1997_Mallion_AMCV			x											x	datos a 24 meses de Efectos adversos en Francia y con
HOT_1998_Herpin_AMCV			x											x	Datos a 36 meses adherencia, efectos adversos y cifra
HOT_1998_Mallion_AMCV			x											x	5,9% de cardiopatía isquémica son 518 pacientes no li
HOT_1998_DMW			x											x	Datos a 1 año de tolerancia entre ancianos o no. No a
HOT_1998_Hypert			x											x	Subestudio medida BP consulta/casa No aporta nada
HOT_1998_Lancet			x											x	Publicación principal. Necesitamos los datos de los pa
HOT_1998_NZMJ		X												x	Comentario sobre publicación HOT
HOT_1999_ArchMalCoeur		X												x	Datos duplicados respecto a la publicación de Lancet
HOT_1999_CurrentHTReports		X												x	Comentario sobre publicación HOT
HOT_1999_JHypert		X												x	Adherencia al tto con AAS. Se ve que eran muy cumpl
HOT_2000_JHypert			x											x	Datos por edad y sexo en la tabla aparecen todos los p
HOT_2000_JGSM		X													
HOT_2001_JAMCardiol		X												x	Subestudio Ecocardiograma. No aporta nada
HOT_2001_JAmSocNephrol			x											x	Datos por función renal. PA FLIPAR dan datos de todo
HOT_2001_JHypert			x											x	Datos por subgrupo de riesgo los de muy alto no llegá
HOT_2001_Mancia_JHypert		X												x	Datos subestudio monitorización TA 24h vs en consult
HOT_2001_Zanchetti_JHypert			x											x	Datos por subgrupos de riesgo, aparecen ischaemich
HOT_2003_JHypert			x											x	Datos subgrupos de riesgo, en este caso si dan los res
HOT_2003_JIntMed		X												x	Análisis costo eficacia, no aporta nada.
REIN2_2005_Lancet			x												Inf insuficiente, Habría que pedir los datos de los paci
Rodby_1995_JASN		X							X						Comparán la MAP y no la TAS o la TAD. No es la poblac
Solomon_2010_Hypert		X			X										Se excluyen los pacientes con ECV previa.
Turan_2005_Stroke		X							X						
UKPDS_2008_NEJM		X		X											Esta publicación no es un RCA es un seguimiento post

	Decisión			Criterios de exclusión							Etiquetas			Publicación secundaria
	Incluir	Excluir	Info insuficiente	No es RCT	<50 pac/grupo	<6 meses	Sin variables de interés	No pobl. diana	No comparan obj TA distintos	No compara obj estandar vs inferior	Referencia	Narración	Tabla Ex	
AASK_2010_NEngJMed			X											
AASK_2011_Hypert			X											
ACCORD_2007_CheW_AJC			X											
ACCORD_2007_Cushman_AJC			X											
ACCORD_2007_StudyGroup_AJC			X											
ACCORD_2010_JHypert			X											x resumen
ACCORD_2010_NEJM			X											
ACCORD_2011_AFP			X											x Reseña
ACCORD_2011_JCH			X											
ACCORD_2011_TAEM			X											
ACCORD_2012_ADA			X											
ACCORD_2012_Bazilay_DC			X											
ACCORD_2012_OConnor_DC			X											
HOMEDBP_1993_ClinExpHypert		X								X				
HOMEDBP_2002_BPM		X								X				
HOMEDBP_2004_ClinExpHypert		X								X				
Ismail_2012_KidneyInt		X					X							x accord
JATOS_2010_JSH		X								X				
Lewis_1999_AJKD		X			X									
MDRD_1997_Hebert_Hypert			X											
MDRD_1997_Lazarus_Hypert			X											
MDRD_2005_AIM			X											
PATE_2011_GeriatrGerontInt		X		X										
HOMEDBP_2008_AMIA														

Las tres imágenes anteriores pertenecen a la revisión de artículos a texto completo realizada en la primera fase de cribado, en 2013.

	Decisión			Criterios de exclusión							Etiquetas		
	Incluir	Excluir	Info insuficiente	No es RCT	<50 pac/grupo	<6 meses	Sin variables de interés	No pob diana	No comparan obj TA distintos	No compara obj estandar vs inferior	Referencia	Narración	Tabla Ex
Brody_JASH_2014		x					x						
Burla_JASH_2014		x					x						
Arima_CD_2013			x										

La imagen anterior pertenece a la revisión de artículos a texto completo realizada en la segunda fase de cribado, en 2015. Sólo se muestran los artículos recuperados pertenecientes a ensayos previamente no conocidos y con alguna publicación asociada.

	Decisión			Criterios de exclusión							Etiquetas		
	Incluir	Excluir	Info insuficiente	No es RCT	<50 pac/grupo	<6 meses	Sin variables de interés	No pob diana	No comparan obj TA distintos	No compara obj estandar vs inferior	Referencia	Narración	Tabla Ex
HHEART_NTIZ_2005		x					X						
SPRINT_NEJM_2015			x										

Por último, la imagen anterior pertenece a la revisión de artículos a texto completo realizada en la tercera fase de cribado, en 2016. Sólo se muestran los artículos recuperados pertenecientes a ensayos previamente no conocidos y con alguna publicación asociada.

ANEXO 13. Publicación del Protocolo de la revisión en *The Cochrane Library*

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease (Protocol)

Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Montoya R, López Andrés A, Malón MDM,
Saiz LC



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease (Protocol)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	3
METHODS	3
ACKNOWLEDGEMENTS	5
REFERENCES	6
APPENDICES	6
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	7
DECLARATIONS OF INTEREST	8
SOURCES OF SUPPORT	8

[Intervention Protocol]

Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease

Javier Gorricho¹, Javier Garjón¹, M^a Concepción Celaya¹, Lourdes Muruzábal¹, Rodolfo Montoya², Antonio López Andrés³, M^a del Mar Malón⁴, Luis Carlos Saiz¹

¹Drug Prescribing Service, Navarre Health Service, Pamplona, Spain. ²Atención Primaria, Navarre Health Service, Ancín, Spain. ³Drug Prescribing Service, Navarre Regional Health Service, Pamplona, Spain. ⁴Centro de Salud de Olite, Navarre Health Service, Olite, Spain

Contact address: Javier Garjón, Drug Prescribing Service, Navarre Health Service, Plaza de la Paz s/n 4^a, Pamplona, Navarra, 31002, Spain. jgarjonp@navarra.es.

Editorial group: Cochrane Hypertension Group.

Publication status and date: New, published in Issue 1, 2013.

Citation: Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Montoya R, López Andrés A, Malón MDM, Saiz LC. Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD010315. DOI: 10.1002/14651858.CD010315.

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

To determine if 'lower' blood pressure targets ($\leq 135/85$ mmHg) are associated with reduction in mortality and morbidity as compared with 'standard' blood pressure targets ($\leq 140-160/ 90-100$ mmHg) in the treatment of patients with hypertension and a history of cardiovascular disease (myocardial infarction, angina, stroke, peripheral vascular occlusive disease).

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

ANEXO 14. Póster presentado en el congreso 'Preventing Overdiagnosis 2016'

BLOOD PRESSURE TARGETS AND POTENTIAL OVERTREATMENT IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ESTABLISHED CARDIOVASCULAR DISEASE



Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Malón MdM, Montoya R, López A. Navarre Regional Health Service, Pamplona, Spain

We had a mission:

To determine if 'Lower' blood pressure targets ($\leq 135/85\text{mmHg}$) are associated with reduction in mortality, morbidity and serious adverse events compared with 'Standard' blood pressure targets ($\leq 140-160/90-100\text{mmHg}$) in hypertensive adult patients with established cardiovascular disease.

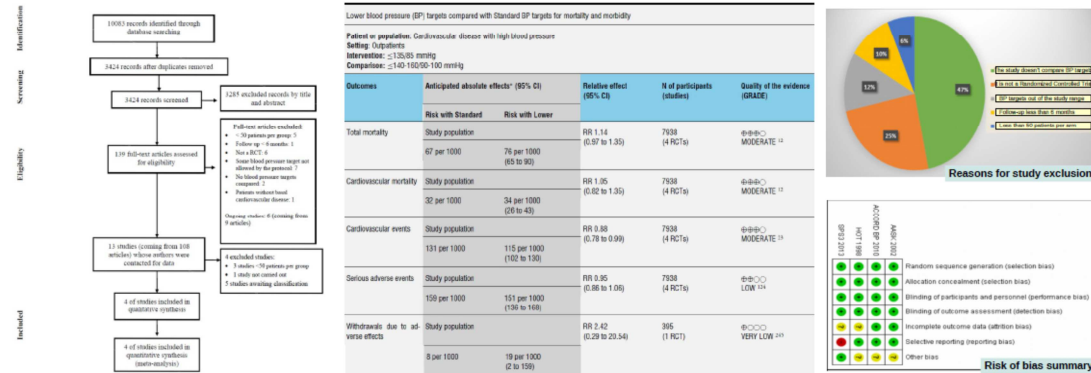
We also had a plan:

A systematic review with meta-analysis was carried out following the Cochrane Collaboration methodology. We searched for primary studies electronic databases up to March 2016 (CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS and other resources). Authors were contacted when necessary. There were no language restrictions.

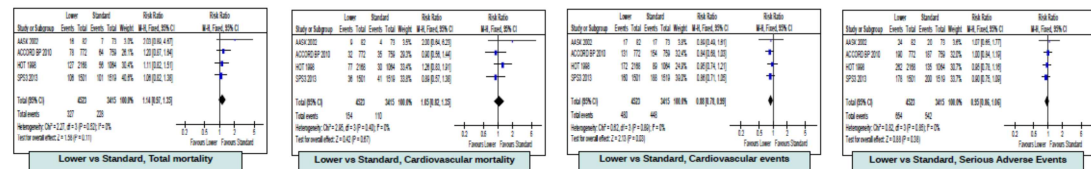
We included randomized controlled trials with >50 adult hypertensive participants per group, a history for myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease or angina, ≥ 6 months follow-up and data provided for at least one primary outcome, comparing 'Lower' and 'Standard' blood pressure targets.

Searching results were independently reviewed by authors in pairs. Critical and important outcomes, according to GRADE, included total mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular events, serious adverse events and withdrawals due to adverse events.

And here they are ! Our preliminary results...



Individual patient data were collected from AASK, ACCORD-BP and HOT trials (4918 participants, 62% of total review)



In addition to the lack of benefit in total or cardiovascular mortality, the slight decrease in total cardiovascular events linked to a 'Lower' systolic blood pressure target is not reflected in differences concerning serious adverse events, which include, in a single outcome, mortality, cardiovascular events and severe adverse effects.

Thus, at present no proof of a net clinical benefit can be claimed to justify stricter blood pressure targets than the standard ones in hypertensive patients with established cardiovascular disease. Overtreatment is a real concern in this population.

<https://twitter.com/bitnavarra>



ANEXO 15. Aceptación de publicación Cochrane de la revisión sistemática



Trusted evidence. Informed decisions. Better health.



The University of British Columbia
Department of Anesthesiology,
Pharmacology and Therapeutics
Faculty of Medicine
2176 Health Sciences Mall
Vancouver, BC, Canada, V6T 1Z3
Tel: +1 604 822 0700
Fax: +1 604 822 0701
Email: cochrane@ti.ubc.ca

Luis Carlos Saiz, Pharm D
Pharmacotherapy Research Coordinator
Navarre Regional Health Service
Plaza de la Paz s/n, planta 7ª
31002 Pamplona, Spain

October 5th, 2016

Dear Luis Carlos,

RE: Cochrane systematic review A129 submitted for publication in The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Please accept this letter as confirmation that the following manuscript has been submitted for publication in The Cochrane Library / Cochrane Database of Systematic Reviews and is currently in the editorial process. We anticipate that this systematic review will be published before the end of 2016, pending completion of copy-editing and submission of signed License for Publication forms.

Title: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease
DOI: 10.1002/14651858.CD010315
Authors: Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Malón MdM, Montoya R and López A

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Wright'.

Dr. James M Wright MD, PhD
Co-ordinating Editor, Cochrane Hypertension
Professor, Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics
Faculty of Medicine
University of British Columbia

ANEXO 16. Acuerdos de uso de datos para los estudios AASK, ACCORD y HOT

NIDDK Central Database Repository

Data Use Agreement

Version date 01 December 2009

Contact: niddk-dac@mail.nih.gov

Requestor: Luis Carlos Saiz

E-mail Address: lsaizfer@navarra.es

Requesting Institution: Navarre Health Service

Requested Samples ("Samples"), including amounts: MDRD full data AASK full data

Requested Dataset(s) ("Dataset(s)": MDRD, AASK Trial

If Requestor is funded by NIDDK for this Research Project, the NIDDK grant number is:

Introduction

The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) has supported collection of Data from participants in numerous studies. In order to maximize the benefits of these resources collected with public funds and maximize their research value, it is important that these resources be made available, on appropriate terms and conditions, to the largest possible number of qualified investigators in a timely manner.

The NIDDK Central Database Repository does not receive personally identifiable information or codes linking such information to Dataset(s).

In the event that investigators from more than one institution will be collaborating on a project using the Dataset(s) transferred under this Certification, an investigator from each institution is required to complete a separate Data Use Agreement request.

It is the intent of the NIDDK that Approved Users of NIDDK Central Repository Dataset(s) recognize the limitations imposed by the original informed consent agreements of contributing studies as described on the NIDDK Central Repository website.

Terms of Access

1. Definitions:

Approved Users: Means research investigators who submitted a request for access to NIDDK Central Database Repository Dataset(s) that have been approved by the NIDDK Data Access Committee and who have a fully-executed Data Use Certification for the requested Dataset(s)

Contributing Study Investigators: Research investigators who provided the phenotypic data and samples to the NIDDK Central Database Repository.

NIDDK Central Database Repository Dataset: contains the relevant data from a specific project. Access to this resource may be managed for NIDDK by the National Center for Information via dbGaP.

Research Project: Attached as Appendix A. Includes the project title, the Requestor's name and Requesting Institution's name, the names of any independent collaborators and their Institutions, a one to two paragraph Research Use Statement, a description of the research objectives and design, and an analysis plan.

Research Use Statement: Statement of proposed research to be conducted which may be made publicly available. The Research Use Statement is submitted by the Requestor as a part of Requestor's Research Project request for access to Data set(s).

Study Subject: means an individual who participated in the clinical research, either as a recipient of a test article or as a control. A Study Subject may be either a healthy human or a patient.

2. Research Project: Use of Samples and Dataset(s)

a) Requestor and Requesting Institution agree that the NIDDK Central Database Repository Dataset(s) shall be used only for research purposes by the Requestor in his/her laboratory under suitable conditions as outlined in Article 5 for the research described with specificity in the Research Project attached as Appendix A. The Research Project will include the project title, the Requestor's name and Requesting Institution's name, the names of any independent collaborators and their institutions, a one to two paragraph Research Use Statement, a description of the research objectives and design, and an analysis plan. The Dataset(s) shall not be used in any research that is not disclosed and approved as part of the Research Project. The Requestor and Requesting Institution agree to retain control over the Dataset(s) and further agree not to transfer the Dataset(s) to other people not under the direct supervision of the Requestor.

b) New uses of these Dataset(s) outside those described in the Research Project require submission of a new Data Use Certification request. Modification to an approved Research Project requires submission to the NIDDK Data Access Committee of an amendment to the Research Project. Appointment of another or different Principal Investigator to complete an approved Research Project is a modification and requires submission of an amendment to this Data Access Certification request.

c) The Requestor and Requesting Institution acknowledge that other researchers have access to NIDDK Central Database Repository resources and that duplication of research is a distinct possibility.

NIDDK	Page 1	Date Generated: 2013/09/25
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

d) The Requestor and Requesting Institution further acknowledge that they are responsible for ensuring that all their uses of the Dataset(s) are consistent with Federal (including 45 CFR Part 45), state, and local laws and any relevant institutional policies and that limitations in the informed consents set out on the NIDDK Central Repositories web site will be observed.

e) The Requestor and Requesting Institution shall use the Dataset(s) only for purposes related to biomedical research, cost-effectiveness, or other economic research. Purposes for which the Dataset(s) may not be used include but are not limited to:

- identification and targeting of under- or over-served health service markets primarily for commercial benefit;
- obtaining information about health care providers or facilities for commercial benefit;
- insurance purposes such as redlining areas deemed to offer bad health insurance risks; and
- adverse selection (e.g., identifying patients with high risk diagnoses).

It is anticipated that, at least in some cases, the Dataset(s) at the NIDDK Central Database Repository will be updated with additional information and will be so identified by an appropriate version number. Unless otherwise indicated, all statements herein are presumed to be true and applicable to the access and use of all versions of the Dataset(s) at and from the NIDDK Central Database Repository.

3. Human Subject Protections: Compliance with IRB Requirements

a) Requestor and Requesting Institution acknowledge that the conditions for use of these Dataset(s) require the review and subsequent approval or waiver of approval by the Requestor's and Requesting Institution's Institutional Review Board (IRB) or other approval body operating under an Office of Human Research Protections (OHRP) - approved Assurance and in accordance with Department of Health and Human Services regulations at 45 CFR Part 46. Requestor agrees to comply fully with all such conditions.

b) In order to respect the privacy of the Study Subjects, the Requestor and Requesting Institution agree not to contact or make any effort to identify individuals, families, communities, tribes or populations which are or may be the source of the Dataset(s). (This condition is not applicable to Contributing Study Investigators who provided the data used to generate the Dataset(s) at and from the NIDDK Central Database Repository, if they have appropriate IRB approval to retain the Study Subject identities or re-contact Study Subjects.)

c) The Requestor shall not combine or link the Dataset(s) provided with any other collection or source of information that may contain information specific to individuals.

d) Requestor and Requesting Institution agree to report promptly to the NIDDK, at the following e-mail address: niddk-dac@mail.nih.gov, any proposed modifications in the Research Project and any unanticipated problems involving risk to Study Subjects or others. Requestor and Requesting Institution agree to this provision in addition to any of Requestor's and Requesting Institution's institutional policies or any local, State, and/or Federal laws and regulations which provide additional protections for human subjects. Such agreement does not supersede the applicable laws, regulations and policies.

4. Public Posting of Approved User's Research Use

Requestor and Requesting Institution agree that if the attached Research Project is approved, information about the proposed research use may be posted on a public web site that describes the Dataset(s) from the NIDDK Central Database Repository. The information may include the Requestor's and Requesting Institution's names, project title, and Research Use Statement.

5. Data Security/Non-transferability

The Requestor and Requesting Institution agree to store the Dataset(s) on a computer with adequate security controls, and to maintain appropriate control over the Dataset(s). Best practices for computer security and data control are available online at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/pdf/DbGaPLevel2SecurityProcedures.pdf>. The Requestor and Requesting Institution agree to establish appropriate administrative, technical, procedural, and physical safeguards to protect the confidentiality of the Dataset(s) and to prevent unauthorized access to it. The Requestor and Requesting Institution agree to ensure that the Dataset(s) is protected by reasonable safeguards against loss, unauthorized access, use, modification or disclosure, and against any misuse and agree to notify the NIDDK Central Database Repository at the following e-mail address: niddk-dac@mail.nih.gov as soon as a security breach is discovered.

a) These Dataset(s) represent a significant investment on the part of NIDDK. The Requestor and Requesting Institution therefore agree to retain control over the Dataset(s), and further agree not to transfer or distribute the Dataset(s) in any form to any entity or individual not under the Requestor's direct supervision. The Dataset(s) may be shared with independent collaborating investigators listed in the attached Research Project who are also Approved Users who have a fully-executed Data Use Certification for the purposes of this Research Project. The Requestor and Requesting Institution acknowledge responsibility for ensuring appropriate use of these Dataset(s) in accordance with the terms of this Certification.

b) The Requestor agrees to retain control over the data and further agrees not to distribute individual-level data in any form. No copies or derivatives shall be made of the Dataset(s) except as necessary for the purposes authorized in this Data Use Certification. Requestor and Requesting Institution acknowledge that if any copies of the Dataset(s) are generated, the terms and conditions of this Certification apply to such copies. The Requestor shall keep an accurate written account of all such copies and derivative files, which will be furnished to the NIDDK upon request. At the completion of the activities in the Research Project, all files containing Dataset(s) or any portion thereof will be destroyed or returned to the NIDDK at the Requestor's and Requesting Institution's expense, and any derivative files and copies shall be destroyed. Subject to Article 7, the Dataset(s) transferred under this Data Use Certification may be kept for no longer than five years from the date of receipt.

c) The Requestor agrees that if he/she changes institutions, a new Data Use Certification in which the new Requesting Institution acknowledges and agrees to NIDDK principles, policies, procedures and the terms of access will be required in order for the Requestor to continue the Research Project at the new institution.

NIDDK	Page 2	Date Generated: 2013/09/25
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

6. Intellectual Property

By requesting access to Dataset(s) from the NIDDK Central Database Repository, the Requestor and Requesting Institution acknowledge the guidelines outlined below:

• Achieving maximum public benefit is the ultimate goal of data distribution through NIDDK Central Database Repository mechanisms. The NIDDK believes that NIDDK Central Database Repository data should be considered as pre-competitive, and urges Requestor's, Requesting Institutions and others accessing the Dataset(s) to avoid making intellectual property (IP) claims on the Dataset(s) and their analyses. However, the NIDDK also recognizes the importance of the later development of IP on downstream discoveries, especially in therapeutics, which will be necessary to support full investment in products that the public needs.

• In this spirit, it is expected that Dataset(s) from the NIDDK Central Database Repository and conclusions derived there from will remain freely available, without requirement for licensing, for applications such as, but not necessarily limited to, the following: the use of markers in developing assays or diagnostic tools; the use of combinations of markers in multiplex assays; and the use of markers as guides toward identification of new drug targets.

• The NIDDK encourages licensing practices consistent with the recommendations cited in NIH's Best Practices for the Licensing of Genomic Inventions and in the NIH Research Tools Policy.

7. Data Access Renewal Period

Initial access is granted for one-year from the date of the Data Use Certification approval. Renewal of access may be granted if requested of the NIDDK Central Repositories by submission of a request to the following e-mail address: niddk-dac@mail.nih.gov.

8. Research Reporting and Dissemination of Research Results - Acknowledgment of NIDDK

Prompt publication or any public disclosure of the results of the Research Project is encouraged. Requestors are strongly encouraged to publish their results in peer-reviewed journals.

a) The Requestor and Requesting Institution agree to submit, one year from the date of the Data Use Certification approval or renewal of access being granted, a report to the NIDDK on the Research Project that includes all analyses conducted with the Dataset(s) and related manuscripts submitted for publication. The analyses conducted with the Dataset(s) may then be included in the NIDDK Central Repositories Database at the discretion of NIDDK.

b) Before the Requestor or the Requesting Institution submits a paper or abstract for publication or otherwise intends to publicly disclose information about the Samples and Dataset(s), Requestor and the Requesting Institution shall ensure that NIDDK has at least thirty (30) days to review the proposed publication or disclosure and agree to provide NIDDK a copy of any manuscript or other disclosure document thirty (30) days in advance of submission for publication, in order to ensure compliance with the confidentiality requirements set forth in this Data Use Certification. NIDDK reserves the right to delete or modify information that might reasonably be viewed as offensive to the Study Subjects involved.

c) The Requestor and Requesting Institution agree not to publish or otherwise disclose the Dataset(s) to any person or organization unless the Dataset(s) have been aggregated (that is, combined into groupings of data such that the data are no longer specific to any individuals within each grouping), and no cells (aggregates of data) contain information on fewer than ten individuals or fewer than five providers or facilities. The Requestor and Requesting Institution shall not publish or otherwise disclose Dataset(s) that identify individual providers or facilities, or from which such identities could be inferred.

d) The Requestor and Requesting Institution agree to acknowledge the contribution of the Contributing Study Investigators and the NIDDK Central Database Repository in any and all oral and written presentations, disclosures, and publications resulting from any and all analyses of the Dataset(s). A sample statement to be used in acknowledgements can be found here: <https://www.niddkrepository.org/pages/acknowledgements/>

9. Non-Endorsement, Non-Indemnification

The Requestor and Requesting Institution acknowledge that although all reasonable efforts have been taken to ensure the accuracy and reliability of the Dataset(s) in the NIDDK Central Database Repository, the Dataset(s) are provided as a service to the research community. The Dataset(s) are supplied to Requestor and Requesting Institution with NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. NIDDK AND THE NIDDK CENTRAL DATABASE REPOSITORY makes no representation that the use of the Dataset(s) will not infringe any patent or proprietary rights of third parties.

The Requestor and Requesting Institution agree not to claim, infer, or imply endorsement by the US Government of the Research Project, the entity, or personnel conducting the Research Project or any resulting commercial product(s).

No indemnification for any loss, claim, damage or liability is intended or provided by any party to this agreement. Each party shall be liable for any loss, claim, damage, or liability that the party incurs as a result of its activities under this agreement, except that the NIDDK, as an agency of the United States, assumes liability only to the extent provided under the Federal Tort Claims Act, 28 U.S.C. 2671 et seq.

10. Disqualification, Enforcement

Failure to comply with any of the terms specified herein may result in disqualification of Requestor or Requesting Institution from receiving additional data from the NIDDK Central Database Repository. All remedies under law or equity will be available to the The United States Government in the enforcement of this agreement.

Agreeing to be bound by the terms of this agreement, the parties hereby affix their signatures:

REQUESTOR INFORMATION and REQUESTING INSTITUTION AUTHORIZED SIGNATURE

NIDDK	Page 3	Date Generated: 2013/09/25
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Salz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

Requestor: Luis Carlos Saiz

Requesting institution: Navarre Health Service

Authorized Signature for Requesting Institution

Conforme:
LA DIRECTORA GENERAL DE SALUD

Name of Authorized Signatory

Dr. Cristina Ibarrola; Medical Officer, Director, Health Department, Government of Navarre, Spain.

CRISTINA IBARROLA GUILLEN

Title of Authorized Signatory

Certification of Requestor: I have read and understood the conditions outlined in this Certification and I agree to abide by them in the receipt and use of the Dataset(s).

Signature of Requestor Date: 1- oct- 2013

Signature of Requestor

NIDDK INFORMATION and AUTHORIZED SIGNATURE

Program Official Date: 11/14/13

Program Official

Rebekah Rasooly, PhD, KUH

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

Digitally signed by Salviner K. Chowla-S Date: _____

DN: cn=Salviner K. Chowla-S, o=NIH, ou=NIDDK, email=Salviner.K.Chowla-S@nih.gov, c=US

Authorized Signature: [Signature]

Name of Authorized Official: Cindy Fuchs, JD

Title of Authorized Official: Director, Office of Technology Transfer and Development

Address: 6707 Democracy Blvd., Rm. 778

Bethesda, MD 20817

Any false or misleading statements made, presented, or submitted to the Government, including any relevant omissions, under this Agreement and during the course of negotiation of this Agreement are subject to all applicable civil and criminal statutes including Federal statutes 31 U.S.C. §§ 3801-3812 (civil liability) and 18 U.S.C. § 1001 (criminal liability including fine(s) and/or imprisonment).

Conforme:
LA DIRECTORA GENERAL DE SALUD

CRISTINA IBARROLA GUILLEN

NIDDK	Page 4	Date Generated: 2013/09/25
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

13 SET. 2013

SALIDA N.º192.....

Pamplona 12/09/2013


The Clinical Trials Ethics Committee of the Government of Navarra, Spain, herein states that,


The project proposal entitled "**Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease**" has been submitted to the Clinical Trials Ethics Committee of the Government of Navarra for approval.

This project will be carried out by the following researchers of the Navarre Regional Health System: Javier Gorricho, Javier Garjón, María Concepción Celaya, Lourdes Muruzábal, Rodolfo Montoya, Antonio López, María del Mar Malón, and Luis Carlos Saiz.

The project proposal was assessed by the committee board on August 28th, 2013.

Since the research work is based on the systematic review of published data and the researchers do not deal with patients, the committee states that there is no objection to the project.

 Gobierno de Navarra
Departamento de Salud
Comité Ético de
Investigación Clínica


Olga Diaz de Rada
Secretary of the Clinical Trials Ethics Committee
Department of Health
Government of Navarra, Spain

NHLBI Research Materials Distribution Agreement (RMDA)

Introduction and Definitions

The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), the RECIPIENT Organization (RECIPIENT) and the Principal Investigator (PI) hereby enter into this Research Materials Distribution Agreement (RMDA) as of the effective date specified on the final signature page .

The Research Materials and Research Plan covered by this RMDA are:

- Name of Clinical Study: ACCORD
- Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease
- Research Materials Requested: Data
- Research Plan includes a Commercial Purpose: No
- Name of Principal Investigator (PI): Luis Carlos Saiz
- Email of Principal Investigator (PI): lsaizfer@navarra.es
- Name of Other Approved Users at PI's Institution: None

The Research Materials are provided through the Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center. The Center was established by the NHLBI to develop and maintain the infrastructure necessary to facilitate and maximize access to Research Materials from NHLBI-sponsored studies in accordance with NHLBI approved procedures

The Research Materials were collected as part of the above clinical study, hereafter referred to as "STUDY". They constitute a unique scientific resource and the NHLBI is committed to making them available in a timely manner, on appropriate terms and conditions, to the largest possible number of qualified investigators who wish to analyze the materials in a secondary study designed to enhance the public health benefit of the original work. The RECIPIENT and PI acknowledge responsibility for ensuring the review of and agreement to the terms within this RMDA and the appropriate research use of the Research Materials, subject to applicable laws and regulations.

The RECIPIENT and PI acknowledge that other researchers are entitled to access to the Research Materials on the same terms as RECIPIENT so that duplication of research may occur. RECIPIENT and PI also recognize that the STUDY Investigators have made a substantial long-term contribution in establishing the Research Materials and the NHLBI encourages appropriate collaborative relationships by outside investigators with the STUDY Investigators and proper acknowledgement of their contributions.

The NHLBI believes that the confidentiality and privacy of the STUDY participants can best be assured by requiring all who are interested in accessing the Research Materials to acknowledge their review of this RMDA and agree to adhere to its provisions. Violation of its confidentiality provisions could lead to legal action on the part of STUDY participants, their families, or the U.S. Government.

Note: RECIPIENT requests access to NHLBI Research Materials for its PI at its sole risk.

For the purpose of this Agreement

"**RECIPIENT**" is any organization that is seeking access to STUDY Research Materials, and may be a: Public/State Controlled Institution of Higher Education; Private Institution of Higher Education; Nonprofit organization with 501(c)(3) IRS Status (Other than Institution of Higher Education); Nonprofit Organization without 501(c)(3) IRS Status (Other than Institution of Higher Education); Small Business; For-Profit Organization (Other than Small Business); State Government; Government of a U.S. Territory or Possession; Non-domestic (non-U.S.) Entity (Foreign Organization); or Eligible Agency of the U.S. Government.

"**Principal Investigator (PI)**" is an individual judged by the RECIPIENT to have the appropriate level of authority and responsibility to lead the scientific investigation proposed in the Research Plan using the requested materials, oversee the supporting staff who are provided access to the Research Materials and contribute to the analytic effort and public disclosure of STUDY results, and assume responsibility for all team members' compliance with the terms and conditions of this RMDA.

"**APPROVED USERS**" are all individuals specifically identified in the Research Plan, including the PI. Only individuals listed in the Research Plan may have access to the Research Materials.

"**Research Plan**" is a description of the proposed research that includes the identities of the investigators participating in the research effort. The Research Plan must include the project title, the RECIPIENT's name, the PI's name, the name of other APPROVED USERS, and the proposed research protocol with the research objectives and design. For plans including biospecimens, the biospecimen material type, number, minimum volume, and required characteristics needed to meet the objectives of the protocol must also be included.

"**Research Materials**" are the requested materials covered by this RMDA and may include STUDY data, defined as clinical or epidemiologic subject data, and/or STUDY biospecimens. STUDY biospecimens may have associated characterization data. Characterization data serve to describe STUDY biospecimens only and are not considered to be STUDY data; they are exempt from STUDY data requirements that may be described elsewhere in this RMDA.

"**STUDY**" is the clinical study that collected the Research Materials described in this RMDA.

"**STUDY Investigator**" is a research investigator with a current or previous grant, contract or consulting agreement with the NHLBI, or one of its contractors, to work on the STUDY.

Terms of Access

1. Research Use

The RECIPIENT and APPROVED USERS agree that they will use the Research Materials solely in connection with the research project described in the Research Plan named in this RMDA. Substantive modifications to the research project will require submission of a revised RMDA.

BioLINCC RMDA V02 1d20120806	Page 1	Date Generated: 20160803
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

2. Institutional and Approved User Responsibilities

RECIPIENT and APPROVED USERS acknowledge that RECIPIENT's Institutional Review Board (IRB) has reviewed the Research Plan and either approved it or determined that it is exempt from review. Access to Research Materials from some STUDIES requires IRB approval and/or compliance with other limitations, and RECIPIENT agrees to abide by all such conditions and limitations on the Research Materials. RECIPIENT certifies that its IRB is operating under an Office of Human Research Protections (OHRP) - approved Assurance and in accordance with Department of Health and Human Services regulations at 45 CFR Part 46. RECIPIENT and APPROVED USERS agree to comply fully with all such conditions.

RECIPIENT and APPROVED USERS agree to report promptly to the NHLBI any proposed change in the Research Plan and any unanticipated problems involving risks to subjects or others. Changes to the Research Plan include changes in the APPROVED USERS list. This RDMA is made in addition to, and does not supersede, any of RECIPIENT's institutional policies or any local, State, and/or Federal laws and regulations that provide additional protections for human subjects.

Evidence of local IRB review and/or approval (where appropriate) from an expedited or convened review to conduct the Research Plan with the requested STUDY data must be included in a supplemental Adobe PDF document that will be uploaded during the application process and attached to the RMDA form.

3. Public Posting of Approved User's Research Use Statement

The RECIPIENT and PI agree that information about the proposed research use can be posted on a public web site that describes the project(s) included in the Research Plan. The information will include the PI's name, RECIPIENT institution, project title, and a brief summary of the research. In addition, citations resulting from the use of Research Materials may be posted on the Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center Website.

4. Non-Identification

The PI agrees not to use the Research Materials, either alone or in concert with any other information, to identify or contact individual STUDY subjects without specific approval to contact STUDY subjects obtained from the IRB(s) responsible for the STUDY.

5. Non-Transferability of Research Materials

The RECIPIENT and PI agree to retain control over the Research Materials, and further agree not to release or distribute Research Materials in any form to any entity or individual unless required by NHLBI policies. The RECIPIENT and PI agree to store Research Material data on a computer with adequate security controls (see Section 6), and to maintain appropriate control over the Research Materials at all times. Research Materials data containing individual-level information, in whole or in part, may not be sold to any entity or individual at any point in time for any purpose.

The PI agrees that if his or her relationship with the RECIPIENT terminates and a relationship with a different RECIPIENT is established during the period of the RMDA, a new RMDA from the second RECIPIENT will be submitted and approved before the PI resumes use of the Research Materials. Any versions of Research Material data stored at the first RECIPIENT will be destroyed and their destruction documented. However, if advance written notice and approval by the NHLBI Program Office is obtained to transfer responsibility for the approved Research Plan to a different PI with a relationship with the first RECIPIENT, the Research Material data may not need to be destroyed.

6. Security of Research Materials

The RECIPIENT and PI agree to store Research Material data on a computer with security controls adequate to protect sensitive or identifiable information, to ensure that only approved, supervised persons have access to the data, and to maintain appropriate control over the Research Materials at all times. Hard copies of any Research Material must similarly be stored under conditions sufficiently secure to avoid inappropriate access, and shredded prior to discarding.

This RMDA will be in effect for a period of three (3) years from its effective date for the requested STUDY data set. At the end of the three (3) year period, the RECIPIENT and PI agree to destroy all copies of the STUDY data, and all derivatives that contain individual-level information. Characterization data associated with the STUDY biospecimens are exempt from this requirement.

An extension of this RMDA may be permitted by the NHLBI upon submission by the PI and RECIPIENT of evidence of IRB approval for the extended period.

7. Intellectual Property

By requesting access to the STUDY Research Materials, the REQUESTER and APPROVED USERS acknowledge the intent of the NHLBI to see that anyone authorized for research access through the attached Research Plan, follow the intellectual property principles within the [NIH GWAS Policy for Data Sharing](#) as summarized below:

Achieving maximum public benefit is the ultimate goal of Research Material distribution through the NHLBI Biological and Data Repository Information Coordinating Center. The NIH believes that Research Materials, such as these covered by this RMDA, should be considered as pre-competitive, and urges APPROVED USERS to avoid making IP claims derived directly from the STUDY Research Materials. However, the NIH also recognizes the importance of the subsequent development of IP on downstream discoveries, especially in therapeutics, which will be necessary to support full investment in products to benefit the public.

It is expected that these NHLBI-provided data, and conclusions derived there from, will remain freely available, without requirement for licensing. The NIH encourages broad use of shared Research Materials coupled with a responsible approach to management of intellectual property derived from downstream discoveries in a manner consistent with the NIH's [Best Practices for the Licensing of Genomic Inventions](#) and the [NIH Research Tools Policy](#).

BioLINCC RMDA V02 1d20120806	Page 2	Date Generated: 20160803
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

8. Acknowledgement of BioLINCC Research Resources

RECIPIENT agrees to acknowledge the contribution of the STUDY in all oral and written presentations, disclosures, or publications resulting from any analyses conducted on the STUDY Research Materials.

If the Research Plan involves collaboration with STUDY Investigators, then the APPROVED USERS will comply with all policies established by the STUDY's publications committee. In addition, the APPROVED USERS will acknowledge the source of the data by including language similar to the following either in the acknowledgment or in the text of the manuscript: "This manuscript was prepared using ACCORD Research Materials obtained from the NHLBI".

If the Research Plan does not involve collaboration with STUDY Investigators or the STUDY has ended, the RECIPIENT will acknowledge the source of the data by including language similar to the following either in the acknowledgment or in the text of the manuscript: "This Manuscript was prepared using ACCORD Research Materials obtained from the NHLBI Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center and does not necessarily reflect the opinions or views of the ACCORD or the NHLBI." Manuscripts and abstracts resulting from the Research Plan should not use the name of the STUDY in the title of the manuscript/abstract unless the title clearly denotes the source of the Research Materials as being from the NHLBI Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center (e.g., "...An investigation using the <STUDY name and Research Materials>"). The purpose is to delineate manuscripts from the Research PI and APPROVED USERS from manuscripts from the STUDY and STUDY Investigators.

The RECIPIENT and PI agree to ensure that all APPROVED USERS will not include in any manuscripts derived from Research Materials any case studies that describe the characteristics of individual participants, or a small number or groups of participants.

9. Research Use Reporting

Prompt publication or other public disclosure of the results of the Research Plan is encouraged.

When requested by the NHLBI, the APPROVED USERS agree to provide general comments regarding topics such as the effectiveness of the NHLBI Biological Specimen and Data Repository Information Coordinating Center Research Material access process (ease of access and use; appropriateness of STUDY data format; challenges in following the policies; suggestions for improving research material access; or the program in general).

10. Non-Endorsement, Indemnification

The RECIPIENT and PI acknowledge that although all reasonable efforts have been taken to ensure the accuracy and reliability of Research Materials, the NHLBI, and STUDY Investigators do not and cannot warrant the results that may be obtained by using any Research Materials included therein. The NHLBI and all contributors to these Research Materials disclaim all warranties as to performance or fitness of the Research Materials for any particular purpose.

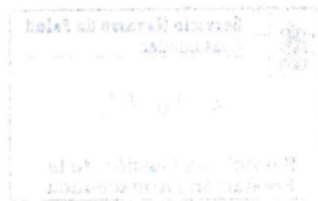
No indemnification for any loss, claim, damage or liability is intended or provided by any party under this Agreement. Each party shall be liable for any loss, claim, damage, or liability that said party incurs as a result of its activities under this Agreement, except that the NIH, as an agency of the United States, assumes liability only to the extent provided under the Federal Tort Claims Act, 28 U.S.C. 2671 et seq.

11. Termination and Violations

The NHLBI may terminate this Agreement if RECIPIENT or APPROVED USERS are in default of any of its conditions and such default has not been remedied within 30 days after the date of written notice of such default by an authorized representative of the NHLBI. Past violations will be taken into consideration by the NHLBI for future requests from the RECIPIENT and APPROVED USERS to access NHLBI Research Materials.

12. Amendments

Amendments to this Agreement must be made in writing and signed by authorized representatives of all parties.



BioLINCC RMDA V02 1d20120806	Page 3	Date Generated: 20160803
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

Signatures Page

By submission of the RMDA, the RECIPIENT and PI attest to the APPROVED USERS qualifications for access to and use of STUDY Research Materials and certify their Agreement to the NHLBI principles, policies, and procedures for the use of Research Materials as articulated in this document.

This Agreement is entered into as of: _____ (effective date)

BY RECIPIENT:

Name of RECIPIENT Institution: Health Navarre Service

Name and Title of RECIPIENT's Authorized Institutional Business Official: Head of Drug Information Unit, Dr. Juan Erviti

Signature and Date of RECIPIENT's Authorized Institutional Business Official:  2016/08/04

E-Mail address of Authorized Institutional Business Official: jermitil@navarra.es

BY PRINCIPAL INVESTIGATOR:

Name: Luis Carlos Saiz

Title: BLOOD PRESSURE TARGETS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR DISEASE.

Surface Mail Address: PLAZA DE LA PAZ s/n (31002) PAMPLONA (SPAIN)

E-Mail Address: lsaizfer@navarra.es

Telephone Number: +34 848429365

Fax Number: +34 848429384

Signature and Date:  2016/08/04

BY NHLBI Authorized Representative:

Name and Title: Sean A. Coady -S

Signature and Date: _____

Digitally signed by Sean A. Coady -S
DN: c=US, o=U.S. Government, ou=HHS,
ou=NIH, ou=People, cn=Sean A. Coady -
S,
0.9.2342.19200300.100.1.1=0010154059
Date: 2016.08.04 15:26:40 -04'00'

"Authorized Institutional Business/Signing Official" is an individual with the authority to enter into business transactions on behalf of the RECIPIENT.



BioLINCC RMDA V02 1d20120806	Page 4	Date Generated: 20160803
Name of Principal Investigator: Luis Carlos Saiz		
Title of Research Plan: Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease		

CLINICAL TRIAL DATABASE TRANSFER AGREEMENT

This Clinical Trial Database Transfer Agreement (the “**Agreement**”) is made effective as of **August XX, 2014** (the “**Effective Date**”) by and between

- (1) ASTRAZENECA LP, 1 Medimmune Way, Gaithersburg MD 20878-2204 (“**AstraZeneca**”); and
- (2) Navarre Health Department. Plaza de la Paz s/n, (31002) Pamplona, Spain (the “**Recipient**”).

Recitals

- (A) WHEREAS, AstraZeneca owns or otherwise controls the Data (as defined below); and
- (B) WHEREAS, Recipient desires to obtain the Data and use such data for the purpose of conducting the Research by Principal Investigator (as defined below); and
- (C) WHEREAS, AstraZeneca is willing to furnish the Data to Recipient, upon the terms and conditions set forth herein.

Agreement

NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual covenants contained in this Agreement, and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the Parties, intending to be legally bound, agree as follows:

1 Definitions

Unless otherwise specifically provided in this Agreement, the following terms shall have the following meanings:

- 1.1 “**Affiliates**” an affiliate of a party is a business entity under common control with, or controlling or controlled by, such party, with “control” meaning direct or indirect ownership of 50% or more of the voting interest in such other entity, and in the case of a partnership, control of the general partner. With respect to AstraZeneca, the term Affiliate shall also include, but not be limited to, any business entity that is controlled by or under common control with AstraZeneca PLC.
- 1.2 “**Confidential Information**” means any information relating to the Research, including the Research Documentation and the Results, and any information or material disclosed by or on behalf of AstraZeneca to Recipient hereunder relating to the Data, including, without limitation, any information relating to regulatory documentation, clinical studies and analysis in relation to the Data, disclosed in any form including, without limitation, oral and written form, software stored and samples provided.
- 1.3 “**Data**” means the data as set forth in Schedule 1 attached hereto and any associated know-how that is transferred to **Recipient** by AstraZeneca.
- 1.4 “**Parties**” means AstraZeneca and Recipient and “**Party**” means either of AstraZeneca or Recipient.

- 1.4.1 **“Principal Investigator”** means Luis Carlos Saiz, Pharm D, who will be primarily responsible for the conduct of the Research and supervision of other Researchers.
- 1.5 **“Research”** means those tests, studies, analysis and other activities set forth in Schedule 2 attached hereto carried out by Recipient.
- 1.6 **“Research Documentation”** means any and all documents, records, accounts, notes, reports and other data relating to the Research, whether in written, electronic, video or other tangible form created by or on behalf of Recipient.
- 1.7 **“Researchers”** means any and all other employees, contractors or agents of Recipient, including, without limitation, the Principal Investigator, who are engaged in carrying out the Research.
- 1.8 **“Results”** means any ideas, inventions, discoveries, improvements, know-how, data, documentation, reports, data, materials, samples, writings, designs, computer software, processes, principles, methods, techniques and other information, recorded in any form, that are discovered, conceived, reduced to practice or otherwise generated as a result of or in connection with the Research or any other use of the Data by or on behalf of Recipient (whether solely or jointly with others), and any patent, trade secret, copyright or other intellectual property rights pertaining to any of the foregoing, provided, however, that “Results” shall exclude any of the foregoing that is exclusively referable to research methods and technologies owned or controlled by Recipient prior to the Effective Date or subsequently acquired or generated outside the scope of this Agreement.
- 1.9 **“Review Board”** means an institutional review board, independent ethics committee or other group formally designated by Recipient to review, approve the initiation of, and conduct periodic review of, any Research.

2 Transfer of Data

- 2.1 **Transfer of Data.** AstraZeneca agrees to transfer to Recipient the Data to allow Recipient to carry out the Research.
- 2.2 **DISCLAIMER.** ALL DATA PROVIDED BY ASTRAZENECA ARE PROVIDED “AS IS” AND, TO THE MAXIMUM EXTENT PERMITTED BY APPLICABLE LAW, ASTRAZENECA HEREBY DISCLAIMS AND EXCLUDES ANY AND ALL REPRESENTATIONS, WARRANTIES, CONDITIONS OR OTHER TERMS, WHETHER WRITTEN OR ORAL, EXPRESSED OR IMPLIED, WITH RESPECT TO THE DATA, INCLUDING ANY REPRESENTATION OR WARRANTY OF QUALITY, PERFORMANCE, MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR USE OR PURPOSE.
- 2.3 **NO LIABILITY.** TO THE FULLEST EXTENT PERMITTED BY APPLICABLE LAW, ASTRAZENECA SHALL NOT BE LIABLE TO RECIPIENT, OR ANY OF ITS EMPLOYEES, CONTRACTORS OR AGENTS, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, NEGLIGENCE OR OTHERWISE, WITH REGARD TO THE PROVISION OF DATA TO RECIPIENT.

3 Conditions of Transfer

- 3.1 **Permitted Use of Data.** The Data transferred pursuant to this Agreement (a) shall be used by Recipient only for the Research and shall at all times remain solely under the control of Recipient; (b) shall not be used by or delivered by Recipient to or for the benefit of any third

party without the prior written consent of AstraZeneca; (c) shall not be used by Recipient for any commercial purpose, including in any product for commercial use or distribution, or for the purpose of producing any such product or providing any such service; and (d) shall not be used in combination with any other data other than those explicitly set forth in Schedule 2 attached hereto (whether commercially available or otherwise). Recipient represents and warrants that it shall use appropriate administrative, technical, and physical safeguards to protect the confidentiality of the Data and to prevent use or disclosure of the Data other than as provided for by this Agreement or as required by law. Recipient shall not identify the information in the Data or contact the individuals whose information is included in the Data. If Principal Investigator becomes incapacitated or is otherwise unable to perform under this Agreement and Recipient is unable within a reasonable time to secure the services of a substitute acceptable to AstraZeneca, then AstraZeneca may terminate this Agreement pursuant to Section 8.1.

- 3.2 **No Sale or Transfer.** The transfer of the Data by AstraZeneca to Recipient shall not constitute a sale of the Data or an option or license in or to any rights, title or interest in or to the Data.
- 3.3 **Compliance with Law.** Recipient shall use, and shall cause its Researchers to use, the Data in compliance with all applicable laws, rules, regulations, guidelines and requirements.
- 3.4 **Audits and Inspection.** AstraZeneca is authorized to audit and inspect Recipient's facilities, internal practices, systems, books, records, agreements, policies and procedures relating to the use or disclosure of Data pursuant to this Agreement.
- 3.5 **Unpermitted Disclosures.** Recipient shall notify AstraZeneca in writing of any use or disclosure of Data not permitted by this Agreement within twenty-four (24) hours of becoming aware of such unpermitted use or disclosure. Recipient agrees use its best efforts to mitigate any harmful effect known to Recipient that is caused by a use or disclosure of Data by Recipient or its employees, contractors or agents in violation of the terms of this Agreement.
- 3.6 **Review Board.** If required with respect to any Research, Recipient shall provide to AstraZeneca documentation verifying review and approval by the applicable Review Board of the proposed Research. Recipient shall ensure that such Review Board continues to monitor such Research during the term of this Agreement in accordance with all applicable laws, rules, regulations, guidelines and requirements and, upon AstraZeneca's request, shall provide to AstraZeneca documentation of such Review Board's continuing review contemporaneously therewith.
- 4 **Disclosures and Reports**
Recipient shall keep AstraZeneca informed of all uses that Recipient makes of the Data. During the term of this Agreement, Recipient shall submit written progress reports to AstraZeneca within thirty (30) days of the end of each calendar quarter or as may otherwise be stipulated in by the parties. Such report(s) shall include all Results achieved during the relevant period. Recipient shall submit a final written report to AstraZeneca within thirty (30) days of the expiration or earlier termination of this Agreement, which report shall include a comprehensive summary of the Research undertaken, any Results, and any other accomplishments achieved in connection with such Research.

5 **Ownership of Results and Data**

Recipient shall, and shall cause the Researchers to, make full disclosure to AstraZeneca of all Results. AstraZeneca shall own and retain all right, title and interest in and to the Data,

any derivatives, modifications, replications or compositions made or discovered by or on behalf of Recipient in relation to the Data. The AstraZeneca contracting party may transfer any and all intellectual property rights to any of its Affiliates. Recipient agrees to provide access and reasonable assistance to AstraZeneca to utilize and implement any Analytical Tools for the sole purpose of reproducing the Research.

6 Confidentiality and Non-Disclosure

- 6.1 **Confidentiality Obligations.** From the Effective Date and for five (5) years thereafter, Recipient shall (a) only use the Confidential Information for the purpose of carrying out the Research, and (b) keep confidential and not publish, make available or otherwise disclose Confidential Information, except to its directors, officers, employees, contractors, advisors or representatives of Recipient and its Affiliates with a need to know such Confidential Information to meet the said purpose and who are bound by confidentiality and non-use obligations in all material respects equal to those undertaken by Recipient hereunder. Recipient will maintain Confidential Information consistent with the policies and procedures that Recipient uses to protect its own confidential information of a similar nature, which shall not be less than a commercially reasonable standard of care to protect such Confidential Information, and will notify AstraZeneca immediately, and cooperate fully, at AstraZeneca reasonable request, upon Recipient's discovery of any loss or compromise of the Confidential Information.
- 6.2 **Exceptions.** Recipient's obligations in Section 6.1 will not extend to any Confidential Information: (a) that is or hereafter becomes part of the public domain without breach of this Agreement; (b) that is received from a third party, other than an Affiliate of AstraZeneca, not bound by confidentiality towards AstraZeneca or its Affiliates; (c) that was already known to Recipient prior to receipt from AstraZeneca as demonstrated by Recipient's written records; or (d) that is developed by Recipient without use or reference to the Confidential Information.
- 6.3 **Disclosures Required by Law.** This Agreement will not be deemed to restrict either Party from complying with a lawfully issued governmental order or other legal requirement to produce or disclose Confidential Information; provided, however, that Recipient shall promptly notify AstraZeneca upon learning of such order or requirement, to enable AstraZeneca to oppose the order or obtain a protective order, and the Parties shall cooperate to a reasonable extent with one another in such proceedings. If Recipient is thereafter required to disclose Confidential Information, Recipient and AstraZeneca will endeavour to agree to a mutually satisfactory means to disclose such information.
- 6.4 **Press Releases and Use of Name.** Each Party shall keep the existence of, the terms of and the transactions covered by this Agreement confidential and shall not disclose such information to any other person through a press release or otherwise, or mention or otherwise use the name, insignia, symbol, trademark, trade name or logotype of the other Party or its Affiliates in any manner without the prior written consent of the other Party in each instance (which shall not be unreasonably withheld). The restrictions imposed by this Section 6.4 will not prohibit any Party from making any disclosure identifying the other Party that is required by applicable law, rule or regulation or the requirements of a national securities exchange or another similar regulatory body, in which event such Party (a) may disclose only that portion of such information that is legally required to be disclosed and shall exercise its reasonable best efforts to obtain a protective order or other reliable assurance that confidential treatment will be accorded to the information so disclosed and (b) shall notify the other Party prior to making such disclosure.

7 Publication

- 7.1 Publication. Recipient shall have the right, subject to this Section 7.1, to publish in scientific or other journals, or to present at professional conferences or other meetings, the Results. At least forty-five (45) days prior to submission of any material for publication or presentation, Recipient shall provide AstraZeneca with a copy of such material for its review. If requested in writing by AstraZeneca, Recipient shall withhold material from submission for publication or presentation for an additional ninety (90) days from the date of AstraZeneca's request to allow for the filing of a patent application or the taking of such measures as AstraZeneca deems appropriate to establish and preserve its proprietary rights in the information in the material being submitted for publication or presentation. Any permitted publication resulting from work using the Data shall, subject to Section 6.4, acknowledge AstraZeneca in a manner consistent with the usual conventions in the field of research involved. No publication or presentation with respect to the Research shall be made unless and until any information determined by AstraZeneca as Confidential Information that has been disclosed to Recipient by or on behalf of AstraZeneca has been removed.

8 Termination

- 8.1 Term and Termination. This Agreement shall commence upon the Effective Date and shall continue until the Research is completed, unless earlier terminated in accordance with this Section 8.1, AstraZeneca may terminate this Agreement at any time with or without cause upon providing thirty (30) days' prior written notice to Recipient.
- 8.2 Effect of Termination. Upon termination of this Agreement Recipient shall promptly cease performing the use of AstraZeneca Data. The expiration or termination of this Agreement shall be without prejudice to any rights or obligations of the Parties that may have accrued prior to the termination and, except as otherwise expressly provided herein, shall not limit any rights or remedies which may be available by law or otherwise. Upon termination or expiration of this Agreement, Recipient shall promptly (a) at AstraZeneca's option, either destroy or return to AstraZeneca all Data, provided that in the case of the destruction of the Data, Recipient shall certify in writing to AstraZeneca that such Data have been destroyed, (b) immediately deliver to AstraZeneca copies of all Research Documentation and Results, (c) at AstraZeneca's option, either destroy or return to AstraZeneca all other Confidential Information received from AstraZeneca, provided, however, that Recipient shall be permitted to retain one copy of such Confidential Information for archival purposes, and (d) provide AstraZeneca with a final written report in accordance with Article 4.
- 8.3 Survival. The provisions of Article 1, Sections 2.2 and 2.3, Articles 5, 6, and 7 and this Section 8.3 and Article 9 and shall survive the expiration or termination of this Agreement for any reason.

9 Indemnification

In addition to any other remedy available to the Parties, each Party (the "**Indemnifying Party**") shall defend, indemnify and hold harmless the other Party, its Affiliates and its and their respective officers, directors, partners, shareholders, employees, contractors and agents (the "**Indemnified Party**") from and against any and all liabilities, claims, demands, causes of action, damages, loss and expenses, including interest, penalties, and reasonable lawyers' fees and disbursements ("**Loss**") incurred by the Indemnified Party to the extent resulting from, arising out of, or in connection with, (a) any breach of any covenant in this Agreement by the Indemnifying Party, (b) the inaccuracy or breach of any representation or warranty made by the Indemnifying Party in this Agreement or (c) the enforcement of the Indemnified Party's rights under this Article

9.

10 **Representations, Warranties and Covenants**

Recipient represents, warrants and covenants to AstraZeneca that (a) it has full power and authority, and has taken all necessary actions and has obtained all necessary authorizations, licenses, consents and approvals required, to execute and perform this Agreement, (b) it shall prior to initiation of the Research obtain from each of its Researchers, other employees, contractors and agents who have access to any Confidential Information, rights to any and all information and inventions that relate to the Research, such that AstraZeneca and its Affiliates shall receive from Recipient the rights granted to AstraZeneca and its Affiliates hereunder and (c) neither it nor any Researcher has been debarred or is subject to debarment or has otherwise been disqualified or suspended from performing scientific or clinical investigations or otherwise subjected to any restrictions or sanctions by the FDA or any other governmental or regulatory authority or professional body with respect to the performance of scientific or clinical investigations (a "Debarred Person"), and Recipient shall not use in any capacity, in connection with the Research, any Debarred Person.

11 **Miscellaneous**

- 11.1 **Assignment.** This Agreement may not be assigned by either Party in whole or in part without the prior written consent of the other Party, except that AstraZeneca without such consent may assign this Agreement and its rights and obligations hereunder to any of its Affiliates or any successor in interest (whether by merger, acquisition, asset purchase or otherwise) to all or substantially all of the business to which this Agreement relates. AstraZeneca shall always have the right to perform any or all of its obligations and exercise any or all of its rights under this Agreement through any of its Affiliates.
- 11.2 **Governing Law and Jurisdiction.** The interpretation and construction of this Agreement shall be governed by the laws of the State of Delaware, U.S.A, excluding any conflicts or choice of law rule or principle that might otherwise refer construction or interpretation of this Agreement to the substantive law of another jurisdiction. Subject to Section 11.6, the Parties hereby irrevocably and unconditionally consent to the exclusive jurisdiction of the courts of the State of Delaware for any action, suit or proceeding (other than appeals therefrom) arising out of or relating to this Agreement, and agree not to commence any action, suit or proceeding (other than appeals therefrom) related thereto except in such courts. The Parties irrevocably and unconditionally waive their right to a jury trial.
- 11.3 **Notices.** Any notice, request, or other communication permitted or required under this Agreement shall be in writing, shall refer specifically to this Agreement, and shall be deemed given only if hand delivered or sent by an internationally recognised overnight delivery service, costs prepaid, or by facsimile (with transmission confirmed), to the Party to whom notice is to be given at the address set forth in the preamble to this Agreement or at such other address such Party may have provided to the other Party in accordance with this Section 11.4. Such notice, shall be deemed to have been given as of the date delivered by hand or transmitted by facsimile (with transmission confirmed), or on the second business day (at the place of delivery) after deposit with an internationally recognised overnight delivery service, whichever is the earlier.
- 11.4 **Relationship of the Parties.** The status of a Party under this Agreement shall be that of an independent contractor. Nothing contained in this Agreement shall be construed as creating a partnership, joint venture or agency relationship between the Parties or, except as otherwise expressly provided in this Agreement, as granting either Party the authority to bind or contract any obligation in the name of or on the account of the other Party or to make any statements,

representations, warranties or commitments on behalf of the other Party.


- 11.5 **Equitable Relief.** A breach by either Party of Sections 3.1, 3.3 and Article 6 may cause irreparable damage and the non-breaching Party may not be adequately compensated by monetary damages. In the event of a breach, or threatened breach, of any of Sections 3.1, 3.3, and Article 6 the non-breaching Party shall be entitled to seek from any court of competent jurisdiction equitable relief, whether preliminary or permanent, without the need to show irreparable harm or the inadequacy of monetary damages as a remedy and without the requirement of having to post a bond or other security. Nothing in this Section 11.6 is intended, or shall be construed, to limit the Parties' rights to equitable relief or any other remedy for a breach of any provision of this Agreement.
- 11.6 **Waiver and Severability.** A Party's failure to enforce, at any time or for any period of time, any provision of this Agreement, or to exercise any right or remedy shall not constitute a waiver of that provision, right or remedy or prevent such Party from enforcing any or all provisions of this Agreement and exercising any rights or remedies. To be effective any waiver must be in writing. All rights and remedies are cumulative and do not exclude any other right or remedy provided by law or otherwise available except as expressly set forth herein. Invalidity or unenforceability of any provision in this Agreement shall not affect the validity or enforceability of any other provision.
- 11.7 **Entire Agreement.** This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties with respect to the subject matter of the Agreement. This Agreement supersedes all prior agreements, whether written or oral, with respect to the subject matter of the Agreement. Each Party confirms that it is not relying on any representations, warranties or covenants of the other Party except as specifically set out in this Agreement. Nothing in this Agreement is intended to limit or exclude any liability for fraud. All Schedules referred to in this Agreement are intended to be and are hereby specifically incorporated into and made a part of this Agreement. No modification will be effective unless in writing and signed by authorized representatives of both Parties.
- 11.8 **Counterparts.** This Agreement may be executed in two or more counterparts, each of which shall be deemed an original and all of which shall together be deemed to constitute one agreement. The parties agree that execution of this Agreement by industry standard electronic signature software or by exchanging PDF signatures shall have the same legal force and effect as the exchange of original signatures, and that in any proceeding arising under or relating to this Agreement, each party hereby waives any right to raise any defense or waiver based upon execution of this Agreement by means of such electronic signatures or maintenance of the executed agreement electronically.

Execution

THIS AGREEMENT IS EXECUTED by the authorised representatives of the Parties as of the Effective Date.

ASTRAZENECA LP

NAVARRRE HEALTH DEPARTMENT

Signature : 


Name : Larry E Loss, PharmD, MBA

Title : Director Clinical Development

Date: 15 Aug 2014



Gobierno de Navarra
Departamento de Salud

Signature : 
Dirección General

Name : Dr. Cristina Ibarrola

Title : Medical Officer. Director

Date: 5th August 2014

Upon signing below, the Principal Investigator acknowledges that he/she becomes bound by, and agrees to comply with, all relevant terms and obligations of this Agreement.

AGREED AND CONSENTED TO:

By:

Signature :



Name: Luis Carlos Saiz, PharmD

Date: 5th August 2014

Schedule 1 -- Data

Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study

Hansson L, et al. 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;351:1755-62

Schedule 2 – Research

The data from the HOT study will be incorporated in a Cochrane Systematic Review entitled "Blood pressure targets for the treatment of patients with hypertension and cardiovascular disease" (see attached the protocol). The Recipient is requesting some specific data on hypertensive patients with positive cardiovascular history of myocardial infarction, stroke, chronic peripheral vascular disease or angina pectoris randomized to lower target vs. standard target groups included in the HOT study. Information on the baseline characteristics of the subgroups of randomised patients will also be provided.

Data will be provided as SAS transport data sets.

Blood pressure
targets_protocol_DEF

