

Validez de la evidencia GRADE y magnitud del efecto de la asociación entre hidroclorotiazida y cáncer de piel en la que se ha basado la nota informativa de la AEMyPS.

[Actualizada a 1-febrero-2019]

Mariano Gutiérrez Dandridge; Galo A. Sánchez Robles. *Validez de la evidencia GRADE y magnitud del efecto de la asociación entre hidroclorotiazida y cáncer de piel en la que se ha basado la nota informativa de la AEMyPS.* [Actualizada a 1-febrero-2019]. Web evalmed.es, 1-marzo-2019. Disponible en: <http://evalmed.es/2019/03/01/validez-de-la-evidencia-grade-de-la-nota-informativa-aemy-ps-hctz-y-cancer-piel/>

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses, según los cinco apartados de los que consta el Formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para la declaración de potenciales conflictos de intereses.

Abreviaturas: **AEMyPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **BRIC:** beneficios, riesgos añadidos, inconvenientes y costes; **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos registrado al alta de cada paciente atendido en algún hospital de España; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA** (Food and Drug Administration): Administración para la regulación de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos; **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones; **HCTZ:** hidroclorotiazida; **IARC** (International Agency for Research on Cancer): Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, de la OMS; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **n.i.:** en las tablas significa "no informan los autores"; **NND:** número necesario para dañar a 1 individuo más que con el control; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **OR:** odds ratio; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

I. INTRODUCCIÓN

La AEMyPS publicó una nota informativa el 9-oct-2018 con el título: *Hidroclorotiazida: El uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico* (1), cuyo literal del recuadro era éste:

Los resultados de dos estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca indican un posible aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidroclorotiazida, que podría explicarse por su acción fototóxica.

Se recomienda:

Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.

Vigilar la presencia de alteraciones cutáneas en pacientes que reciben tratamientos prolongados con hidroclorotiazida e informarles de las precauciones a adoptar en relación con la exposición solar.

La Agencia basaba su recomendación en dos estudios de casos y controles daneses, que afirmaban la existencia de una asociación entre el uso prolongado (y/o elevadas dosis) de hidroclorotiazida y la incidencia de cáncer de piel no melanocítico (2,3).

El mismo equipo investigador danés ha publicado pocos meses después otros dos estudios, con el mismo esquema de casos y controles, sobre la posible asociación de hidroclorotiazida y la incidencia de carcinoma de células de Merkel y de melanoma maligno (4,5).

Hidroclorotiazida (HCTZ) es un principio activo del subgrupo de las tiazidas, que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), edema, diabetes insípida e hipercalcemia, por su acción diurética. La ficha técnica dice que se puede utilizar ininterrumpidamente por periodos prolongados, y que la dosis puede variar desde 12,5 mg hasta 100 mg por día. Entre los efectos adversos cutáneos sólo se encuentran descritos hasta ahora: reacciones de fotosensibilidad, urticaria, erupciones y reacciones alérgicas o sialodinitis. El uso de la HCTZ se encuentra bastante extendido entre los profesionales de atención primaria, así como de centros hospitalarios.

El cáncer de piel: De acuerdo al Libro blanco del cáncer de piel de la Academia Española de Dermatología y Venerología (6), el cáncer de piel constituye una de las prioridades en la actualidad debido a la importancia que conlleva un diagnóstico y tratamiento precoces para el buen pronóstico. Por las diferencias en su morfología, origen, desarrollo y tratamiento se clasifica en cuatro grandes entidades: melanoma o cáncer melanocítico, carcinoma de células escamosas (o espinocelular), carcinoma de células basales (o basocelular) y carcinoma de células de Merkel.

Debido al considerable número de usuarios de HCTZ en el control de la HTA a largo plazo, la nota informativa puede tener un alto impacto clínico y no clínico. Por ello nosotros nos proponemos evaluar los cuatro estudios, dado que se obtienen por los mismos autores, con el mismo esquema de estudio de casos y controles, extraídos de las mismas bases de datos poblacionales de Dinamarca (5,77 millones de habitantes), en un período de 9 a 12 años.

II. OBJETIVO

Graduar la validez de la evidencia y la magnitud del efecto de cada una de las asociaciones entre la exposición a hidroclorotiazida y la incidencia de los tipos de cáncer de piel en las que se ha basado la AEMPS en su alerta, con su posterior extrapolación a la población española en función de la validez de los riesgos basales de los que actualmente se dispone.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Dado que, desde 2004, GRADE se ha convertido en un estándar para la evaluación de Beneficios, Riesgos añadidos, Inconvenientes y Costes (BRIC) de los resultados en salud que importan a la persona informada (7), nosotros utilizamos esta metodología para graduar la validez de las evidencias (resultados) tras la evaluación de los estudios de casos y controles. Para calcular la magnitud del efecto de las variables cualitativas dicotómicas, utilizamos las calculadoras de la Web evalmed.es para Odds Ratio (OR) (8). Y para rechazar o no el gradiente de dosis respuesta, calculamos la p mediante el test chi cuadrado de tendencia.

IV. ESTUDIOS INCLUIDOS

Hemos incluido los dos artículos en los que basó la AEMyPS su recomendación y otros dos posteriores a su publicación, todos los cuales son estudios de casos y controles extraídos de las bases de datos de toda la población de Dinamarca desde 2004 a 2012-15, por el mismo equipo investigador, y con el mismo esquema de emparejamiento y análisis, que buscan la posible asociación de utilización de hidroclorotiazida con la incidencia de cáncer melanocítico de piel escamosa del labio (2), carcinoma de piel de células basales (3), carcinoma de piel de células escamosas (3), carcinoma de células de Merkel (4), y melanoma (5).

De los cuatro estudios hemos graduado la validez de la evidencia de los resultados en salud con el sistema GRADE (9), cuyo significado es el siguiente:

GRADOS DE LA VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS (RESULTADOS) Y SUS SIGNIFICADOS, según *GRADE Working Group grades of evidence* (9).

ALTA: Tenemos una alta confianza de que el efecto real se encuentra próximo a nuestra estimación del efecto.

MODERADA: Tenemos una moderada confianza en la estimación del efecto. Es probable que el verdadero efecto esté cerca de nuestra estimación del efecto, pero puede ser sustancialmente diferente.

BAJA: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a nuestra estimación.

MUY BAJA: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente a nuestra estimación del efecto.

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), en las **tablas 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 y 1.5** resumimos, por variable de observación, los estudios incluidos (por columnas), especificando resumidamente en las filas las características de la población de estudio, la exposición, la no exposición y la asociación inicialmente encontrada entre la exposición y el evento.

Para que la exposición sea considerada de fiabilidad y validez alta, es obligado conocer la cantidad total de sustancia ingerida. Cada uno de los sesgos, y de las reducciones en la exactitud de estas cantidades, supondrán una reducción en la fiabilidad de las mediciones y en la validez de la estimación de la sustancia acumulada, que se traducen en el tránsito progresivo desde una fiabilidad y validez alta en la situación ideal, a moderada, baja o muy baja.

Del mismo modo, para que el resultado en salud sea considerado de fiabilidad y validez alta es obligado conocer la verosimilitud del diagnóstico de la presencia de la condición en cada uno de los individuos del grupo de los casos, y la ausencia en cada uno de los individuos del grupo de los controles. Cada uno de los sesgos e imprecisiones de la verosimilitud sobre la presencia y la ausencia de condición se traducen en el tránsito progresivo desde una fiabilidad y validez alta en la situación ideal, a moderada, baja o muy baja.

Además de la fiabilidad y validez de la exposición y de la enfermedad, la validez de los resultados de la comparación entre casos y controles dependerá de: a) si los controles se extraen de la misma población general, ambulatoria u hospitalaria de la que se extraen los casos; b) si se informa de un mínimo de factores de riesgo pronósticos de la enfermedad, y que estén equilibrados; y c) el número de covariables y la relevancia de cada una de ellas, y los modelos de ajuste estadístico utilizados para obtener la medida del efecto.

V. RESULTADOS

El estudio de 2017 de Potegard (2) encuentra una asociación entre la exposición a HCTZ y **cáncer de células escamosas de la piel del labio**. La asociación aumenta la consistencia al ser estadísticamente significativo el gradiente de dosis-respuesta. Tal como justificamos en el último apartado “Cálculos para esta variable” de la **tabla 1.1**, tras nuestra evaluación GRADE estimamos una validez de evidencia BAJA-MODERADA para esta asociación.

Para extrapolarlo a la población española sólo hemos tenido a nuestra disposición las tasas de primer diagnóstico del CMBD, extraídos del código CIE 9: 173.2 (Carcinoma de células escamosas de piel de labio), de los años 2014 y 2015 (10). Dado que hay un infradiagnóstico de este cáncer, y que además no hemos encontrado ningún estudio de validación entre lo registrado y lo existente, estimamos que la es BAJA la validez de este dato. No obstante, todo ello, proporcionamos con una validez de evidencia BAJA el NND por año en la **tabla 2**.

El estudio de 2018 de Pedersen (3) encuentra una asociación entre la exposición a HCTZ y **carcinoma de células basales de la piel**. La asociación aumenta la consistencia al ser

estadísticamente significativo el gradiente de dosis-respuesta. Tal como justificamos en el último apartado “Cálculos para esta variable” de la **tabla 1.2**, tras nuestra evaluación GRADE estimamos una validez de evidencia BAJA-MODERADA para esta asociación.

Para extrapolarlo a la población española sólo hemos tenido a nuestra disposición las tasas de primer diagnóstico del CMBD, extraídos del código CIE 9: 173.01,11,21,31,41,51,61,71,81,91 (Carcinoma de piel de células basales), de los años 2014 y 2015 (10). Dado que hay un infradiagnóstico de este cáncer, y que además no hemos encontrado ningún estudio de validación entre lo registrado y lo existente, estimamos que no puede ser mejor que BAJA la validez de este dato.

Como segunda fuente hemos utilizado las tasas obtenidas por Tejera y col en 2016, que estimamos de validez BAJA-MODERADA la validez de estos datos, no sólo por su diseño, sino por su alta heterogeneidad estadística.

No obstante, proporcionamos con una validez de evidencia BAJA los NND por año en la **tabla 3**, tras aplicar cada uno de los respectivos riesgos basales.

El estudio de 2018 de Pedersen (3) encuentra una asociación entre la exposición a HCTZ y **carcinoma de células escamosas de la piel**. La asociación aumenta la consistencia al ser estadísticamente significativo el gradiente de dosis-respuesta. Tal como justificamos en el último apartado “Cálculos para esta variable” de la **tabla 1.3**, tras nuestra evaluación GRADE estimamos una validez de evidencia BAJA-MODERADA para esta asociación.

Para extrapolarlo a la población española sólo hemos tenido a nuestra disposición las tasas de primer diagnóstico del CMBD, extraídos del código CIE 9: 173.02,12,22,32,42,52,62,72,82,92 (Carcinoma de piel de células escamosas), de los años 2014 y 2015 (11). Dado que hay un infradiagnóstico de este cáncer, y que además no hemos encontrado ningún estudio de validación entre lo registrado y lo existente, estimamos que no puede ser mejor que BAJA la validez de este dato.

Como segunda fuente hemos utilizado las tasas obtenidas por Tejera y col en 2016, que estimamos de validez BAJA-MODERADA la validez de estos datos, no sólo por su diseño, sino por su alta heterogeneidad estadística.

No obstante todo ello, proporcionamos con una validez de evidencia BAJA los NND por año en la **tabla 3**, tras aplicar cada uno de los respectivos riesgos basales.

El estudio de 2019 de Pedersen (4) encuentra una asociación entre el **carcinoma de células de Merkel de la piel** cuando la exposición acumulada a HCTZ es > 50.000 mg. Sin embargo, la asociación no es consistente al no ser estadísticamente significativo el gradiente de dosis-respuesta, lo cual puede ser debido al bajo número de sujetos de la muestra y/o a covariables explicativas no contempladas en el modelo. Tal como justificamos en el último apartado “Cálculos para esta variable” de la **tabla 1.4**, tras nuestra evaluación GRADE estimamos una validez de evidencia BAJA para esta asociación.

El estudio de 2019 de Potegard (5) encuentra una asociación entre la exposición a HCTZ y **cáncer melanocítico o melanoma**. Sin embargo, la asociación no es consistente al no ser estadísticamente significativo el gradiente de dosis-respuesta, lo cual puede ser debido al bajo número de sujetos de la muestra y/o a covariables explicativas no contempladas en el modelo. Tal como justificamos en el último apartado “Cálculos para esta variable” de la **tabla 1.5**, tras nuestra evaluación GRADE estimamos una validez de evidencia BAJA para esta asociación.

VI. DISCUSIÓN

Del carcinoma de labio de células escamosas, de acuerdo al CMBD, con una validez de evidencia BAJA, en la franja de edad de 70-79 años, podría haber un NND 29478 (42743 a 21920) por año entre los usuarios de más de 25.000 mg de HCTZ, y, un NND 12760 (18189 a 8999) por año entre los usuarios de más de 100.000 mg.

Del carcinoma de células basales de la piel, de acuerdo al CMBD, con una validez de evidencia BAJA, en la franja de edad de 60-69 años, podría haber un NND 54843 (69149 a 45441) por año, y, de acuerdo a Tejera y col, con una validez de evidencia BAJA-MODERADA, podría haber un NND 3055 (3851 a 2531) por año.

Del carcinoma de células escamosas de la piel, de acuerdo al CMBD, con una validez de evidencia BAJA, en la franja de edad de 70-79 años, podría haber un NND 10051 (11176 a 9049) por año, y, de acuerdo a Tejera y col, con una validez de evidencia BAJA-MODERADA, podría haber un NND 881 (979 a 793) por año.

Del carcinoma de células de Merkel, la incidencia es tan baja (incluso en Dinamarca en 12 años sólo pudieron acopiarse 97), que no puede descartarse ni imputarse asociación con HCTZ.

A pesar de que en el estudio **del melanoma** hay un gran número de primeros diagnósticos (19.273 en el Registro del Cáncer de Dinamarca, de 2004 a 2015, con verificación histológica), su asociación con la HCTZ es problemática (puede ser y no ser), pues, aun alcanzando significación estadística el OR, el gradiente dosis-respuesta no es estadísticamente significativo. Otro estudio de casos y controles, de la Región de Jutlandia Septentrional (588.000 habitantes), publicado en 2008 por Jensen y col (12), tiene menos casos, menos ajustes por covariables y no analiza el gradiente dosis-respuesta, por lo que su consistencia es aún menor. Para que la asociación entre HCTZ y melanoma alcance consistencia hacen falta más estudios, con diseños que puedan alcanzar más validez de evidencia, como por ejemplo estudios retrospectivos emparejados mediante propensity score, además de los emparejamientos clásicos.

VII. CONCLUSIÓN

De los estudios de casos y controles de población de Dinamarca de Pedersen, Potegard y col, puede colegirse:

a) con una validez de evidencia BAJA-MODERADA, una asociación entre la exposición a hidroclorotiazida y el **carcinoma de piel de labio de células escamosas**, **carcinoma de piel de células basales**, y **carcinoma de piel de células escamosas**. Aplicando el efecto obtenido por estos investigadores a los riesgos basales del CMBD de España, con una validez de evidencia BAJA, los NND por año oscilan entre 10.000 y 58.000. De forma similar, aplicando el efecto a los riesgos basales de Tejera y col, con una validez de evidencia BAJA-MODERADA, para el carcinoma de células basales podría situarse en torno a un NND 3055 (3851 a 2531) por año, y para el carcinoma piel de células escamosas en torno a un NND 881 (979 a 793) por año.

b) con una validez de evidencia BAJA, la asociación que encuentran los investigadores entre hidroclorotiazida y **carcinoma de células de Merkel** cuando la exposición acumulada es > 50.000 mg, no es consistente al no ser estadísticamente significativo el gradiente dosis-respuesta (debiendo de estar afectada por factores de confusión no presentes en el modelo).

c) con una validez de evidencia BAJA, la asociación que encuentran los investigadores entre hidroclorotiazida y **melanoma maligno** no es consistente al no ser estadísticamente significativo el gradiente dosis-respuesta (debiendo de estar afectada por factores de confusión no presentes en el modelo). Para confirmar o refutar esta asociación hacen falta más estudios, especialmente si su diseño permite una validez de evidencia superior.

Referencias

1. Nota informativa de la AEMPS. *Hidroclorotiazida: El uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico*. Web de la AEMyPS, 9-oct-2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm [Consultado 1-febrero-2017]
2. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017 Oct;282(4):322-331.
3. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):673-681.e9.
4. Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Holmich LR, Friis S, Pottegard A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):460-465.e9.
5. Pottegard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018 Aug 1;178(8):1120-22.
6. Academia Española de Dermatología y Venerología. El libro blanco del cáncer de piel de la AEDV. AEDV; 2018.
7. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M on behalf of the GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
8. Web evalmed. Herramientas. Calculo de la odds ratio (OR) con sus IC: a) cuando es para casos y controles. Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/23/06-calculadora-de-or-odds-ratio/> [Consultado 24-ene-2018]
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
10. Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del “Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)” hospitalarios y de las “Defunciones por Causas de Muerte”, ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 1-febrero-2017]
11. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM y cols. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May;107(4):318-28.
12. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sorensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008 Nov 4;99(9):1522-8.

Tabla 1.1. Tabla PICO y validez de la evidencia de la exposición, de los casos y de la asociación entre ambos, según metodología GRADE para casos y controles.

		Cáncer piel de labio de células espinosas, Pottegard 2017 (2)
Población (casos y controles)	Nº casos / Nº controles	633 / 63.067 (20 controles por cada caso)
	Ambito	Dinamarca (5,77 millones habitantes)
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (casos y controles)	Edad, casos / controles, Mediana años (IQR)	72 (64-80) / 72 (64-80)
	% varones, casos / controles	67,3% / 67,4%
	Fototipo cutáneo o raza, casos / controles	n.i.
	Ocupación de riesgo	n.i.
	Nivel de estudios, casos vs controles	De 7 a 10 años: 50,7% vs 38,7%; de 11 a 12 años: 27% vs 34,6%; más de 13 años: 11,8% vs 17,3%; desconocido: 10,4% vs 9,4%
	Grado de exposición a la luz UV	n.i.
	Estatus de fumador	n.i.
	Uso de sustancias potencialmente fotosensibilizantes, casos vs controles	retinoides tópicos: 1,9% vs 1,9%; retin orales: 0,8% vs 0,2%; tetraciclinas: 4,6% vs 4,9%; macrólidos: 42,5% vs 37,6%; aminoquinolinas: 18% vs 15,2%; amiodarona: 1,1% vs 2,5%
	Uso de sustancias potencialmente protectoras de la fotosensibilización, casos vs controles	AAS: 29,2% vs 28,4%; AINEs: 53,7% vs 51,7%; Estatinas: 21,5% vs 20,4%
	Diagnósticos o condiciones de los que se informa, casos vs controles	Entidades asociadas al uso de alcohol: 4,4% vs 3,4%; Diabetes: 10,4% vs 8,1%; EPOC: 7,4% vs 5,8%
Puntuación índice de comorbilidades de Charlson, casos vs controles	Puntuación 0: 59,1% vs 66,4%; Puntuación 1: 21,8% vs 18,8%; Puntuación 2: 9,2% vs 8%; Puntuación ≥ 3: 10% vs 6,8%	
Exposición (Casos y Controles)	Datos obtenidos de	Registro Nacional de Prescripciones de Dinamarca, cuyo contenido tiene validez alta
	Inclusión	Expuestos a HCTZ al menos 2 años., sin historia de cáncer (excepto melanoma), residente en Dinamarca 10 o más años; no tener antecedentes de transplante de órganos, o uso de azatioprina, o VIH o SIDA
	Período de demora (tiempo inmortal)	Expuestos a HCTZ al menos 2 años. Pero se hacen análisis de sensibilidad con un tiempo de demora de 1 año y de 6 meses
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	MODERADA. Se justifica la rebaja porque: a) prescrito no significa tomado; y b) un estudio transversal mostró sólo 4,7% de no adherencia en Grupo Cardiovascular
Con el evento de análisis (casos)	Variable de análisis	Carcinoma de piel de células epiteliales labio de células escamosas epiteliales
	Registro del caso	Registro Danés de Cáncer, cuyo contenido (en CIE 10) tiene validez moderada-alta
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	MODERADA-ALTA: Se justifica mantener la validez porque los casos utilizados para el análisis estaban diagnosticados histológicamente.
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, cuyo contenido tiene una validez desde el 15 al 100%
	Factores de los controles para el emparejamiento	Edad (año de nacimiento) y sexo.
Cálculos para esta variable	Estratos de dosis acumulada en mg	a) De 0-4.999 mg: OR 1,0 (0,6-1,7); b) De 5.000-9.999 mg: OR 1,2 (0,7-2,2); c) De 10.000-24.999 mg: OR 1,1 (0,7-1,7); d) De 25.000-49.999 mg: OR 1,8 (1,2-2,9); y d) > 50.000 mg: OR 5,5 (4,2-7,2)
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Retinoides tópicos u orales, tetraciclina, macrólidos, aminoquinolinas y amiodarona; b) AAS, AINEs o estatinas; c) consumo alcohol, DM o EPOC; d) antecedentes cáncer piel no melanoma; e) puntuación Comorbilidad Charlson; y f) nivel educación académica.
	¿Gradiente dosis-respuesta?	No puede descartarse que sí lo hay, pues con los datos crudos se obtiene un valor de $p < 0,01$ mediante el test chi cuadrado de tendencia.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN Y EL EVENTO	BAJA-MODERADA Justificamos el ascenso por: 1) la validez moderada de la exposición, y moderada-alta del caso; 2) el ajuste por 12 covariables; 2) el gradiente de dosis-respuesta. No estimamos más ascenso por: a) no disponer de datos de variables de confusión conocidas (fototipo cutáneo, fumadores, exposición solar); y b) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas.
Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BD: base(s) de datos; n.i.: no informa; CIE 10: clasificación internacional de enfermedades, edición 10ª; DM: diabetes mellitus; HCTZ: hidroclorotiazida; OR: odds ratio		

Tabla 1.2. Tabla PICO y validez de la evidencia de la exposición, de los casos y de la asociación entre ambos, según metodología GRADE para casos y controles.

		Cáncer de piel de células basales, Pedersen 2018 (3)
Población (casos y controles)	Nº casos / Nº controles	71.553 / 1.430.883 (20 controles por cada caso)
	Ambito	Dinamarca (5,77 millones habitantes)
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (casos y controles)	Edad, casos / controles, Mediana años (IQR)	66 (57-76) / 66 (57-76)
	% varones, casos / controles	47,3% / 47,3%
	Fototipo cutáneo o raza, casos / control	n.i.
	Ocupación de riesgo	n.i.
	Nivel de estudios, casos vs controles	De 7 a 10 años: 29,4% vs 36,6%; de 11 a 12 años: 38,5% vs 35,6%; más de 13 años: 25,5% vs 19,7%; desconocido: 6,8% vs 8%
	Grado de exposición a la luz UV	n.i.
	Estatus de fumador	n.i.
	Uso de sustancias potencialmente fotosensibilizantes, casos vs controles	retinoides tópicos: 0,3% vs 0,2%; retin orales: 0,6% vs 0,4%; tetraciclinas: 2,2% vs 1,6%; macrólidos: 23,1% vs 20,7%; aminoquinolinas: 6,2% vs 4,9%; amiodarona: 0,5% vs 0,4%; metoxipsoraleno: 0,1% vs 0,1%
	Uso de sustancias potencialmente protectoras de la fotosensibilización, casos vs controles	AAS: 19,8% vs 19,9%; AINEs: 52,2% vs 50,7%; Estatinas: 15,8% vs 16%; Glucocorticoides: 12,7% vs 11,8%
	Diagnósticos o condiciones de los que se informa, casos vs controles	Entidades asociadas al uso de alcohol: 2,6% vs 3,4%; Diabetes: 5,4% vs 6,8%; EPOC: 4,7% vs 4,3%; Enf Renal Crónica: 0,8% vs 0,8%
Puntuación índice de comorbilidades de Charlson, casos vs controles	Puntuación 0: 73,8% vs 73,1%; Puntuación 1: 16% vs 16,4%; Puntuación 2: 5,8% vs 5,8%; Puntuación ≥ 3: 4,4% vs 4,7%	
Exposición (Casos y Controles)	Datos obtenidos de	Registro Nacional de Prescripciones de Dinamarca, cuyo contenido tiene validez alta
	Inclusión	Expuestos a HCTZ al menos 2 años., sin historia de cáncer (excepto melanoma), residente en Dinamarca 10 o más años; no tener antecedentes de trasplante de órganos, o uso de azatioprina, o VIH o SIDA
	Período de demora (tiempo inmortal)	Expuestos a HCTZ al menos 2 años. Pero se hacen análisis de sensibilidad con un tiempo de demora de 1 año y de 6 meses
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	MODERADA. Se justifica la rebaja porque: a) prescrito no significa tomado; y b) un estudio transversal mostró sólo 4,7% de no adherencia en Grupo Cardiovascular
Con el evento de análisis (casos)	Variable de análisis	Carcinoma de piel de células basales
	Registro del caso	Registro Danés de Cáncer, cuyo contenido (en CIE 10) tiene validez moderada-alta
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.
VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	MODERADA-ALTA: Se justifica mantener la validez porque los casos utilizados para el análisis estaban diagnosticados histológicamente.	
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, cuyo contenido tiene una validez desde el 15 al 100%
	Factores de los controles para el emparejamiento	Edad (año de nacimiento) y sexo.
Cálculos para esta variable	Estratos de dosis acumulada en mg	a) De 1-9.999 mg: OR 1,02 (0,98-1,06); De 10.000-24.999 mg: OR 1,03 (0,98-1,08); c) De 25.000-49.999 mg: OR 1,1,03 (0,97-1,09); d) De 50.000-74.999 mg: OR 1,14 (1,04-1,25); e) De 75.000-99.999 mg: OR 1,18 (1,04-1,33); f) De 100.000-149.999 mg: OR 1,30 (1,17-1,44); g) De 150.000-199.999 mg: OR 1,39 (1,24-1,56); y g) >200.000 mg: OR 1,54 (1,38-1,71)
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Retinoides tópicos u orales, tetraciclina, macrólidos, aminoquinolinas y amiodarona; b) AAS, AINEs o estatinas; c) consumo alcohol, DM o EPOC; d) antecedentes cáncer piel no melanoma; e) puntuación Comorbilidad Charlson; y f) nivel educación académica.
	¿Gradiente dosis-respuesta?	No puede descartarse que sí lo hay, pues con los datos crudos se obtiene un valor de p < 0,01 mediante el test chi cuadrado de tendencia.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN Y EL EVENTO	BAJA-MODERADA Justificamos el ascenso por: 1) la validez moderada de la exposición, y moderada-alta del caso; 2) el ajuste por 12 covariables; 2) el gradiente de dosis-respuesta. No estimamos más ascenso por: a) no disponer de datos de variables de confusión conocidas (fototipo cutáneo, fumadores, exposición solar); y b) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas.

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BD: base(s) de datos; n.i.: no informa; CIE 10: clasificación internacional de enfermedades, edición 10ª; DM: diabetes mellitus; HCTZ: hidroclorotiazida; OR: odds ratio

Tabla 1.3. Tabla PICO y validez de la evidencia de la exposición, de los casos y de la asociación entre ambos, según metodología GRADE para casos y controles.

		Cáncer de piel de células escamosas, Pedersen 2018 (3)
Población (casos y controles)	Nº casos / Nº controles	8.629 /172.432 (20 controles por cada caso)
	Ambito	Dinamarca (5,77 millones habitantes)
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (casos y controles)	Edad, casos / controles, Mediana años (IQR)	77 (68-85) / 77 (68-85)
	% varones, casos / controles	55,7% / 55,7%
	Fototipo cutáneo o raza, casos / controles	n.i.
	Ocupación de riesgo	n.i.
	Nivel de estudios, casos vs controles	De 7 a 10 años: 37% vs 39,5%; de 11 a 12 años: 30,4% vs 28,9%; más de 13 años: 15,3% vs 14,4%; desconocido: 16,6% vs 17,3%
	Grado de exposición a la luz UV	n.i.
	Estatus de fumador	n.i.
	Uso de sustancias potencialmente fotosensibilizantes, casos vs controles	retinoides tópicos: 0,3% vs 0,1%; retin orales: 0,5% vs 0,2%; tetraciclinas: 2% vs 1,3%; macrólidos: 21,6% vs 18,9%; aminoquinolinas: 7% vs 5,4%; amiodarona: 0,7% vs 0,7%; metoxipsoraleno: 0,2% vs 0,1%
	Uso de sustancias potencialmente protectoras de la fotosensibilización, casos vs controles	AAS: 34,2% vs 31,5%; AINEs: 54,8% vs 51,9%; Estatinas: 20,6% vs 18,8%; Glucocorticoides: 16,8% vs 14,2%
	Diagnósticos o condiciones de los que se informa, casos vs controles	Entidades asociadas al uso de alcohol: 2,6% vs 2,6%; Diabetes: 9,1% vs 8,4%; EPOC: 7,4% vs 6,3%; Enf Renal Crónica: 1,9% vs 1,2%
Puntuación índice de comorbilidades de Charlson, casos vs controles	Puntuación 0: 59,5% vs 63,7%; Puntuación 1: 22,2% vs 20,9%; Puntuación 2: 9,6% vs 8,4%; Puntuación ≥ 3: 8,8% vs 7%	
Exposición (Casos y Controles)	Datos obtenidos de	Registro Nacional de Prescripciones de Dinamarca, cuyo contenido tiene validez alta
	Inclusión	Expuestos a HCTZ al menos 2 años., sin historia de cáncer (excepto melanoma), residente en Dinamarca 10 o más años; no tener antecedentes de trasplante de órganos, o uso de azatioprina, o VIH o SIDA
	Período de demora (tiempo inmortal)	Expuestos a HCTZ al menos 2 años. Pero se hacen análisis de sensibilidad con un tiempo de demora de 1 año y de 6 meses
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	MODERADA. Se justifica la rebaja porque: a) prescrito no significa tomado; y b) un estudio transversal mostró sólo 4,7% de no adherencia en Grupo Cardiovascular
Con el evento de análisis (casos)	Variable de análisis	Carcinoma de piel de células escamosas
	Registro del caso	Registro Danés de Cáncer, cuyo contenido (en CIE 10) tiene validez moderada-alta
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	MODERADA-ALTA: Se justifica mantener la validez porque los casos utilizados para el análisis estaban diagnosticados histológicamente.
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, cuyo contenido tiene una validez desde el 15 al 100%
	Factores de los controles para el emparejamiento	Edad (año de nacimiento) y sexo.
Cálculos para esta variable	Estratos de dosis acumulada en mg	a) De 1-9.999 mg: OR 1,01 (0,91-1,12); De 10.000-24.999 mg: OR 1,12 (0,99-1,27); c) De 25.000-49.999 mg: OR 1,54 (1,36-1,75); d) De 50.000-74.999 mg: OR 2,05 (1,70-2,46); e) De 75.000-99.999 mg: OR 2,84 (2,28-3,54); f) De 100.000-149.999 mg: OR 3,56 (3,02-4,20); f) De 150.000-199.999 mg: OR 5,82 (4,96-6,84); y g) >200.000 mg: OR 7,38 (6,32-8,60)
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Retinoides tópicos u orales, tetraciclina, macrólidos, aminoquinolinas y amiodarona; b) AAS, AINEs o estatinas; c) consumo alcohol, DM o EPOC; d) antecedentes cáncer piel no melanoma; e) puntuación Comorbilidad Charlson; y f) nivel educación académica.
	¿Gradiente dosis-respuesta?	No puede descartarse que sí lo hay, pues con los datos crudos se obtiene un valor de p < 0,01 mediante el test chi cuadrado de tendencia.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN Y EL EVENTO	BAJA-MODERADA Justificamos el ascenso por: 1) la validez moderada de la exposición, y moderada-alta del caso; 2) el ajuste por 12 covariables; 2) el gradiente de dosis-respuesta. No estimamos más ascenso por: a) no disponer de datos de variables de confusión conocidas (fototipo cutáneo, fumadores, exposición solar); y b) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas.
Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BD: base(s) de datos; n.i.: no informa; CIE 10: clasificación internacional de enfermedades, edición 10ª; DM: diabetes mellitus; HCTZ: hidroclorotiazida; OR: odds ratio		

Tabla 1.4. Tabla PICO y validez de la evidencia de la exposición, de los casos y de la asociación entre ambos, según metodología GRADE para casos y controles.

		Cáncer de piel de células de Merkel, Pedersen 2019 (4)
Población (casos y controles)	Nº casos / Nº controles	97 /1.857 (20 controles por cada caso)
	Ambito	Dinamarca (5,77 millones habitantes)
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (casos y controles)	Edad, casos / controles, Mediana años (IQR)	80 (70-87) / 79 (70-86)
	% varones, casos / controles	59,2% / 40,9%
	Fototipo cutáneo o raza, casos / control	n.i.
	Ocupación de riesgo	n.i.
	Nivel de estudios, casos vs controles	De 7 a 10 años: 34% vs 39,7%; de 11 a 12 años: 35,1% vs 26,7%; más de 13 años: 9,3% vs 15,5%; desconocido: 21,6% vs 18,1%
	Grado de exposición a la luz UV	n.i.
	Estatus de fumador	n.i.
	Uso de sustancias potencialmente fotosensibilizantes, casos vs controles	retinoides tópicos: 0% vs 0,01%; retin orales: 1% vs 0,4%; tetraciclinas: 1% vs 1,7%; macrólidos: 36, 22,3%; aminoquinolinas: 26,2% vs 6,2%; amiodarona: 1% vs 0,9%; metoxipsoraleno: 0% vs <0,01%
	Uso de sustancias potencialmente protectoras de la fotosensibilización, casos vs controles	AAS: 45,4% vs 34,1%; AINEs: 68% vs 57,3%; Estatinas: 35,1% vs 24,9%; Glucocorticoides: 36,1 vs 16,9%
	Diagnósticos o condiciones de los que se informa, casos vs controles	Entidades asociadas al uso de alcohol: <1% vs 1,9%; Diabetes: 19,6% vs 10,1%; EPOC: 10,3% vs 7,8%; Enf Renal Crónica: <1% vs 1,9%
Puntuación índice de comorbilidades de Charlson, casos vs controles	Puntuación 0: 44% vs 61%; Puntuación 1: 22,3% vs 26,8%; Puntuación 2: 9,3% vs 9,2%; Puntuación ≥ 3: 19,6% vs 7,5%	
Exposición (Casos y Controles)	Datos obtenidos de	Registro Nacional de Prescripciones de Dinamarca, cuyo contenido tiene validez alta
	Inclusión	Expuestos a HCTZ al menos 2 años., sin historia de cáncer (excepto melanoma), residente en Dinamarca 10 o más años; no tener antecedentes de trasplante de órganos, o uso de azatioprina, o VIH o SIDA
	Período de demora (tiempo inmortal)	Expuestos a HCTZ al menos 2 años. Pero se hacen análisis de sensibilidad con un tiempo de demora de 1 año y de 6 meses
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	MODERADA. Se justifica la rebaja porque: a) prescrito no significa tomado; y b) un estudio transversal mostró sólo 4,7% de no adherencia en Grupo Cardiovascular
Con el evento de análisis (casos)	Variable de análisis	Carcinoma de piel de células de Merkel
	Registro del caso	Registro Danés de Cáncer, cuyo contenido (en CIE 10) tiene validez moderada-alta
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	MODERADA-ALTA: Se justifica mantener la validez porque los casos utilizados para el análisis estaban diagnosticados histológicamente.
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, cuyo contenido tiene una validez desde el 15 al 100%
	Factores de los controles para el emparejamiento	Edad (año de nacimiento) y sexo.
Cálculos para esta variable	Estratos de dosis acumulada en mg	No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los usuarios frente a los no usuarios de HCTZ.
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Retinoides tópicos u orales, tetraciclina, macrólidos, aminoquinolinas y amiodarona; b) AAS, AINEs o estatinas; c) consumo alcohol, DM o EPOC; d) antecedentes cáncer piel no melanoma; e) puntuación Comorbilidad Charlson; y f) nivel educación académica.
	¿Gradiente dosis-respuesta?	No hay datos ni siquiera para calcularlo
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN Y EL EVENTO	BAJA No estimamos más ascenso de la validez por: a) no hay un significativo gradiente dosis-respuesta); b) no disponer de datos de variables de confusión conocidas (fototipo cutáneo, fumadores, exposición solar); y c) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas. Y todo ello a pesar de: 1) la validez moderada de la exposición, y moderada-alta del caso; y 2) el ajuste por 12 covariables.
Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BD: base(s) de datos; n.i.: no informa; CIE 10: clasificación internacional de enfermedades, edición 10ª; DM: diabetes mellitus; HCTZ: hidroclorotiazida; OR: odds ratio		

Tabla 1.5. Tabla PICO y validez de la evidencia de la exposición, de los casos y de la asociación entre ambos, según metodología GRADE para casos y controles.

		Melanoma maligno, Pedersen 2019 (5)
Población (casos y controles)	Nº casos / Nº controles	19.273 /192.730 (10 controles por cada caso)
	Ambito	Dinamarca (5,77 millones habitantes)
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (casos y controles)	Edad, casos / controles, Mediana años (IQR)	n.i.
	% varones, casos / controles	n.i.
	Fototipo cutáneo o raza, casos / controles	n.i.
	Ocupación de riesgo	n.i.
	Nivel de estudios, casos vs controles	n.i.
	Grado de exposición a la luz UV	n.i.
	Estatus de fumador	n.i.
	Uso de sustancias potencialmente fotosensibilizantes, casos vs controles	n.i.
Exposición (Casos y Controles)	Datos obtenidos de	n.i.
	Inclusión	n.i.
	Período de demora (tiempo inmortal)	n.i.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	n.i.
Con el evento de análisis (casos)	Variable de análisis	Melanoma maligno
	Registro del caso	Registro Danés de Cáncer, cuyo contenido (en CIE 10) tiene validez moderada-alta
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	MODERADA-ALTA: Se justifica mantener la validez porque los casos utilizados para el análisis estaban diagnosticados histológicamente.
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, cuyo contenido tiene una validez desde el 15 al 100%
	Factores de los controles para el emparejamiento	Edad (año de nacimiento) y sexo.
Cálculos para esta variable	Estratos de dosis acumulada en mg	a) De 1-24.999 mg: OR 1,14 (1,07-1,22); b) De 25.000-49.999 mg: OR 1,18 (1,05-1,32); c) De 50.000-99.999 mg: OR 1,21 (1,05-1,4); y d) >100.000 mg: OR 1,21 (1,04-1,42)
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Retinoides tópicos u orales, tetraciclina, macrólidos, aminoquinolinas y amiodarona; b) AAS, AINEs o estatinas; c) consumo alcohol, DM o EPOC; d) antecedentes cáncer piel no melanoma; e) puntuación Comorbilidad Charlson; y f) nivel educación académica.
	¿Gradiente dosis-respuesta?	No puede confirmarse que sí lo hay, pues con los datos crudos se obtiene un valor de p = 0,11 mediante el test chi cuadrado de tendencia. Con los datos ajustados p=0,42.
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN Y EL EVENTO	BAJA No estimamos más ascenso de la validez por: a) no hay un significativo gradiente dosis-respuesta; b) no disponer de datos de variables de confusión conocidas (fototipo cutáneo, fumadores, exposición solar); y c) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas. Y todo ello a pesar de: 1) la validez moderada de la exposición, y moderada-alta del caso; y 2) el ajuste por 12 covariables.
<p>Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BD: base(s) de datos; n.i.: no informa; CIE 10: clasificación internacional de enfermedades, edición 10ª; DM: diabetes mellitus; HCTZ: hidroclorotiazida; OR: odds ratio</p>		

Tabla 2. Con validez de evidencia BAJA, estimación de los eventos esperables en la población española, aplicando los efectos estimados por Pedersen et al a los registros de casos CMBD por año promedios de 2014-15.

	% event/año ajustados, Grupo HCTZ	% event/año crudos, Grupo sin HCTZ	RR (IC 95%) ajustado (obtenido desde el OR ajustado)	RAR (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) por año
Carcinoma de células escamosas piel labio					
Uso de HCTZ > 25.000 mg					
<i>Todas las edades población española (media del CMBD 2014-15)</i>	0,001%	0,0003%	3,9 (3-4,9)	-0,001% (-0,001% a -0,001%)	-116038 (-168255 a -86285)
<i>Tramo CMBD 70-79 años (similar a la mediana del CasCon Potegard et al)</i>	0,005%	0,0012%	3,9 (3-4,9)	-0,003% (-0,002% a -0,005%)	-29478 (-42743 a -21920)
Uso de HCTZ > 100.000 mg					
<i>Todas las edades población española (media del CMBD 2014-15)</i>	0,002%	0,000%	7,7 (5,7-10,5)	-0,002% (-0,001% a -0,003%)	-50226 (-71598 a -35423)
<i>Tramo CMBD 70-79 años (similar a la mediana del CasCon Potegard et al)</i>	0,009%	0,001%	7,7 (5,7-10,5)	-0,008% (-0,005% a -0,011%)	-12760 (-18189 a -8999)

Tabla 3: Con validez de evidencia baja, estimación de los eventos esperables en la población española, aplicando los efectos estimados por Pedersen y col a los registros de casos CMBD por año promedios de 2014-15.

Alto uso de HCTZ (> 50.000mg)	% event/año ajustados, Grupo HCTZ	% event/año crudos, Grupo sin HCTZ	RR (IC 95%) ajustado (obtenido desde el OR ajustado)	RAR (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) por año
Carcinoma de piel basocelular					
<i>Todas las edades población española (media del CMBD 2014-15)</i>	0,006%	0,004%	1,29 (1,23-1,35)	-0,001% (-0,001% a -0,002%)	-79711 (-100505 a -66047)
<i>Tramo 60-69 años (CMBD), por ser edad similar al CasCon Pedersen y col</i>	0,008%	0,006%	1,29 (1,23-1,35)	-0,002% (-0,001% a -0,002%)	-54843 (-69149 a -45441)
<i>Población española, según MA Tejera y col (incluye estudios 1982-2011)</i>	0,146%	0,113%	1,29 (1,23-1,35)	-0,033% (-0,026% a -0,04%)	-3055 (-3851 a -2531)
Carcinoma de piel células escamosas					
<i>Todas las edades población española (media del CMBD 2014-15)</i>	0,014%	0,0036%	3,98 (3,68-4,31)	-0,011% (-0,01% a -0,012%)	-9449 (-10506 a -8507)
<i>Tramo 70-69 años (CMBD), por ser edad similar al CasCon Pedersen y col</i>	0,013%	0,0033%	3,98 (3,68-4,31)	-0,01% (-0,009% a -0,011%)	-10051 (-11176 a -9049)
<i>Población española, según MA Tejera y col (incluye estudios 1982-2011)</i>	0,152%	0,0382%	3,98 (3,68-4,3)	-0,114% (-0,102% a -0,126%)	-881 (-979 a -793)