



EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN MÉXICO



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN MÉXICO

AUTORES DEL ESTUDIO		
Nombre	Grados académicos	Elaboró
Yesenia Ortiz Montaña	Especialista en Medicina Interna Maestra en Ciencias Médicas Maestra en Economía de la Salud y del Medicamento	Evaluación clínica
Eduardo Pérez Pérez	Maestro en Ciencias en Economía de la Salud	Evaluación económica
Esteban Hernández San Román	Especialista en Cirugía General	Revisión de todo el trabajo

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción

La hipertensión arterial sistémica es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares que son la principal causa de muerte en México. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamientos antihipertensivos combinados propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS, así como realizar una evaluación económica completa de ellos, desde la perspectiva del sector público de salud en México.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis en red acorde a la metodología propuesta por la Cochrane Collaboration para comparar las terapias duales (telmisartán, olmesartán, perindopril e irbesartán, todas en combinación con amlodipino) propuestas en la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica en México. Derivado del meta-análisis en red se llevó a cabo un análisis de minimización de costos entre las terapias mencionadas; como casos complementarios, mediante un árbol de decisión se efectuaron dos análisis costo efectividad entre telmisartán + amlodipino y olmesartán/amlodipino, así como perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, todos los análisis se hicieron desde la perspectiva del sector público de salud en México. El horizonte temporal considerado en cada análisis fue de cuatro semanas y los costos utilizados fueron únicamente los de los medicamentos. También se desarrollaron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos. De manera complementaria, se incluye un análisis de impacto presupuestal para estimar el consumo de recursos que supone utilizar de manera más generalizada la terapia combinada telmisartán/amlodipino den-

tro del sector público de salud en México. Conjuntamente se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia económica entre las terapias duales anteriormente mencionadas.

Resultados

Se revisaron un total de 1335 estudios, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos y fueron incluidos para el análisis cualitativo. Respecto a la eficacia, para el análisis cuantitativo se seleccionaron un total de 6 estudios de los cuales, 4 evaluaron la combinación de telmisartán + amlodipino (2 estudios en dosis combinada fija y 2 estudios como componentes individuales), 1 perindopril + amlodipino (como componentes individuales) y 1 olmesartán + amlodipino (como componentes individuales). Se realizó un meta-análisis en red incluyendo todos los estudios y otro incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales. De las intervenciones evaluadas, olmesartán + amlodipino fue superior a telmisartán + amlodipino (RR 0.66, IC al 95% 0.46 a 0.95) en el análisis que incluyó todos los estudios; sin embargo, en el subanálisis (que incluyó únicamente los estudios que evaluaron las intervenciones como componentes individuales) ya no se observó esta diferencia (RR 0.75, IC al 95% 0.46 a 1.21). En el ranking, el olmesartán + amlodipino fue la intervención que tuvo la mayor probabilidad de ser la opción número 1 (P-score 0.9499). En relación con la seguridad, se seleccionaron 5 estudios para el análisis cuantitativo de los cuales 2 evaluaron telmisartán + amlodipino (en dosis combinada fija), 2 perindopril + amlodipino (en dosis combinada fija) y 1 olmesartán + amlodipino (como componentes individuales). No se encontraron diferencias significativas entre las terapias duales y la monoterapia de amlodipino en los eventos adversos generales y en los eventos adversos serios; sin embargo, la terapia de perindopril + amlodipino fue superior a la terapia combinada de olmesartán + amlodipino (RR 0.42, IC

al 95% 0.20 a 0.87) por menos eventos de edema, con una diferencia estadísticamente significativa. En el ranking de seguridad, perindopril + amlodipino tiene la mayor probabilidad de ser la opción número 1 (P-score 0.8498) en el desenlace de edema. La calidad de la evidencia de todos los desenlaces evaluados se graduó como baja acorde al sistema GRADE.

De la revisión sistemática de la evidencia económica se concluyó que no existe alguna evaluación económica entre las terapias duales ya mencionadas. Los resultados del análisis de minimización de costos señalaron que telmisartán + amlodipino es la opción menos costosa al tener ahorros mensuales que van desde los \$175.81 pesos, \$469.21 pesos y \$974.01 pesos en comparación con irbesartán/amlodipino, perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, respectivamente. Este resultado no se modificó al variar los costos de dichas terapias en $\pm 10\%$. Respecto al análisis de costo-efectividad, se tuvo como resultado una razón costo efectividad incremental de \$3,471.73 pesos por cada paciente controlado al utilizar olmesartán/amlodipino en lugar de telmisartán + amlodipino; sin embargo, al realizar el segundo análisis de costo-efectividad entre perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, la primera fue una alternativa dominante (menos costosa y más efectiva). Estos resultados fueron robustos a variaciones en sus costos, eficacia o seguridad y se mantuvieron consistentes incluso después de realizar 1000 simulaciones (análisis de sensibilidad probabilístico). El análisis de impacto presupuestal mostró que de utilizar de manera más general la terapia combinada telmisartán + amlodipino (en comparación con utilizar en monoterapia a telmisartán o amlodipino) sería necesario un gasto en promedio anual de \$937,006,827 pesos, lo que equivale al 0.6% del presupuesto

total de medicamentos del sector público en México. Es importante señalar que de utilizarse como terapia combinada a irbesartán/amlodipino (la segunda opción menos costosa) el gasto en promedio anual sería de \$12,256,410,296 pesos que equivalen al 7.82% del presupuesto total de medicamentos.

Conclusiones

Los resultados obtenidos de la evaluación clínica de nuestro estudio muestran que probablemente no existen diferencias clínicamente significativas en la proporción de pacientes que logran control de la presión arterial entre las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS para el inicio de tratamiento de las personas con HAS sin comorbilidades en México; sin embargo, se encontró una diferencia significativa en seguridad a favor de perindopril + amlodipino sobre olmesartán + amlodipino por menos eventos de edema.

Con base a los resultados del análisis de minimización de costos, telmisartán + amlodipino sería una opción costo ahorradora (menos costosa); de existir diferencias en eficacia y seguridad, olmesartán/amlodipino sería menos eficaz y más costoso (dominado) que perindopril/amlodipino. Por otro lado, el análisis de impacto presupuestal mostró que utilizar la terapia combinada telmisartán + amlodipino traería consigo una mayor necesidad de recursos adicionales, los cuales serían del 0.60% del presupuesto total de medicamentos del sector público de salud en México, no obstante, de incorporar a irbesartán/amlodipino, dicho porcentaje puede verse incrementado de manera considerable (llegando hasta el 7.82%).

CONTENIDO

Resumen ejecutivo.....	3
Introducción.....	3
Metodología.....	3
Resultados.....	3
Conclusiones.....	4
Contenido.....	5
Abreviaturas.....	9
Lista de tablas.....	11
Lista de figuras.....	13
Lista de anexos.....	14
Capítulo 1. Introducción.....	15
1.1 Descripción de temas abordados en el reporte.....	15
1.2 Pregunta de investigación.....	15
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivos.....	16
1.4.1 Objetivo general.....	16
1.4.2 Objetivos específicos.....	16
Parte 1. Evaluación clínica.....	17
Capítulo 2. Antecedentes.....	18
2.1 Hipertensión Arterial Sistémica.....	18
2.1.1 Definición.....	18
2.1.2 Factores de riesgo.....	19
2.1.3 Fisiopatología.....	20
2.1.4 Epidemiología.....	21
2.1.4.1 A nivel mundial.....	21
2.1.4.2 México.....	21
2.1.5 Diagnóstico.....	22

2.1.5.1 Detección de HAS.....	23
2.1.5.2 Diagnóstico de HAS.....	23
2.1.6 Evaluación clínica.....	24
2.1.7 Tratamiento.....	24
2.1.8 Pronostico.....	25
2.2 Iniciativa HEARTS.....	26
Capítulo 3. Guías de práctica clínica.....	29
Capítulo 4. Descripción de las tecnologías y aspectos regulatorios.....	33
Capítulo 5. Eficacia y seguridad de las intervenciones propuestas en la Estrategia HEARTS.....	41
5.1 Materiales y métodos.....	41
5.1.1 Protocolo de búsqueda y selección de estudios.....	41
5.1.1.1 Selección de estudios	41
5.1.2 Extracción de datos y evaluación de la calidad.....	42
5.1.3 Análisis estadístico.....	42
5.2 Resultados.....	43
5.2.1 Estudios incluidos.....	43
5.2.2 Meta-análisis en red.....	56
5.2.2.1 Calidad de la evidencia.....	56
5.2.2.2 Eficacia.....	56
5.2.2.3 Seguridad.....	59
5.3 Discusión.....	61
5.3.1 Fortalezas y limitaciones.....	62
5.4 Propuestas de mejora.....	63
5.5 Conclusiones.....	63
Parte 2. Evaluación económica.....	64
Capítulo 6. Revisión Sistemática de la evidencia económica.....	65
6.1 Pregunta de investigación.....	65
6.2 Metodología.....	65

6.2.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	65
6.2.2 Localización de estudios.....	66
6.2.3 Palabras empleadas.....	66
6.2.4 Algoritmo de búsqueda.....	66
6.2.5 Extracción de datos.....	67
6.3 Resultados.....	67
6.3.1 Evaluaciones localizadas.....	67
6.3.2 Descripción de artículos encontrados.....	69
6.4 Conclusiones.....	69
Capítulo 7. Evaluación económica.....	70
7.1 Metodología.....	70
7.2 Tipo de evaluación.....	70
7.3 Tipo de análisis conducido.....	70
7.4 Población objetivo.....	71
7.5 Comparadores.....	71
7.6 Perspectiva del análisis.....	71
7.7 Eficacia y seguridad.....	71
7.8 Horizonte temporal.....	72
7.9 Modelaje.....	72
7.9.1 Consideraciones del modelaje.....	72
7.10 Uso de recursos y de datos.....	76
7.11 Tasa de descuento.....	77
7.12 Variabilidad e incertidumbre.....	77
7.12.1 Manejo de la variabilidad e incertidumbre.....	77
7.13 Equidad.....	78
7.14 Análisis y resultados.....	78
7.15 Resultados el análisis de variabilidad.....	79
7.16 Resultados sobre el examen de la robustez del estudio.....	79
7.16.1 Análisis de sensibilidad para el AMC.....	79

7.16.2 Análisis de sensibilidad para el primer ACE.....	81
7.16.3 Análisis de sensibilidad para el segundo ACE.....	83
7.17 Resumen de los resultados.....	85
7.18 Limitaciones.....	86
7.19 Otros estudios económicos.....	86
7.20 Generalización.....	86
7.21 Consideraciones de equidad.....	86
7.22 Impacto presupuestal.....	87
Glosario.....	88
Referencias.....	92
Anexo 1.....	103
Anexo 2.....	104
Anexo 3.....	108
Anexo 4.....	109
Anexo 5.....	111
Anexo 5.1.....	111
Anexo 5.2.....	133
Anexo 5.3.....	151
Anexo 6.....	164
Anexo 7.....	165
Anexo 8.....	166

ABREVIATURAS

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association
ACE: Análisis costo efectividad
ACV: accidente cerebrovascular
AIP: Análisis de impacto presupuestal
AMC: Análisis de minimización de costos
AVAC: Años de vida ajustados por calidad
AVAD: años de vida ajustados por discapacidad
AVG: Años de vida ganados
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
AML: amlodipino
AMPA: automonitoreo de la presión arterial
ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina
BCC: bloqueadores de los canales de calcio
BB: beta-bloqueadores
CDC: Centros de Control y Prevención de Enfermedades
CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CIEP: Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A.C.
CNIS: Compendio Nacional de Insumos para la Salud
COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CONAPO: Consejo Nacional de Población
CV: cardiovascular
DCF: dosis combinada fija
DM1: diabetes mellitus tipo 1
DM2: diabetes mellitus tipo 2
EAs: eventos adversos
EAS: eventos adversos serios
ECAs: ensayos clínicos aleatorizados
ECV: enfermedades cardiovasculares
ESC/ESH: European Society of Cardiology/European Society of Hypertension
ERC: enfermedad renal crónica
ENT: enfermedades no transmisibles
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GEHM: grupo de expertos de hipertensión en México
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAS: hipertensión arterial sistémica
IC al 95%: intervalo de confianza al 95%
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INSABI: Instituto de Salud para el Bienestar
IRB: irbesartán
ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

MA: meta-análisis
MAR: meta-análisis en red
MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial
MCPA: monitoreo en casa de la presión arterial
mPA: media de la presión arterial
mPAD: media de la presión arterial diastólica
mPAS: media de la presión arterial sistólica
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NOM: Norma Oficial Mexicana
NYHA: New York Heart Association
OLM: olmesartán
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PEF: Presupuesto de egresos de la federación
PEMEX: Petróleos Mexicanos
PER: perindopril
RCEI: Razón costo efectividad incremental
RR: riesgo relativo
RS: revisiones sistemáticas
SEDENA: Secretaría de la Defensa Nacional
MARINA: Secretaría de Marina
SHCP: Secretaría de Hacienda y Crédito Público
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
TEL: telmisartán

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de categorías de presión arterial e hipertensión arterial sistémica en personas adultas acorde a las mediciones en el consultorio y de forma ambulatoria.

Tabla 2. Recomendaciones relacionadas al tratamiento de hipertensión arterial primaria/esencial no complicada emitidas en guías de práctica clínica informadas en evidencia de diferentes países.

Tabla 3. Descripción y aspectos regulatorios de las intervenciones propuestas en los protocolos aceptable y preferible de la estrategia HEARTS en México.

Tabla 4. Resumen de revisiones sistemáticas excluidas a texto completo.

Tabla 5. Formato pre-diseñado para la descripción de los estudios seleccionados para la síntesis cualitativa y cuantitativa de la revisión sistemática con meta-análisis en red.

Tabla 6. Descripción de los ensayos clínicos seleccionados para análisis cualitativo de la revisión sistemática.

Tabla 7. Razones de exclusión de los estudios revisados a texto completo del análisis cualitativo.

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los desenlaces de eficacia y seguridad del meta-análisis en red con el sistema GRADE.

Tabla 9. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101].

Tabla 10. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales [85-86, 95, 101].

Tabla 11. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de los eventos adversos generales.

Tabla 12. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de los eventos adversos serios.

Tabla 13. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de edema.

Tabla 14. Definiciones de “control de la presión arterial” de los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo de eficacia.

Tabla 15. Pregunta PICO de la evidencia económica

Tabla 16. Comparadores

Tabla 17. Probabilidades para el ACE de eficacia

Tabla 18. Probabilidades para el ACE de seguridad

Tabla 19. Costos de las alternativas a evaluar

Tabla 20. Costos por 4 semanas

Tabla 21. Costos de dosis mayores

Tabla 22. Costos por 4 semanas con dosis mayores

Tabla 23. Resultados del AMC

Tabla 24. Resultados del ACE en pacientes con control de tensión arterial

Tabla 25. Resultados del ACE en pacientes que presentan edema

Tabla 26. Análisis de sensibilidad univariado del AMC $\pm 10\%$

- Tabla 27.** Análisis de sensibilidad univariado del AMC $\pm 5\%$
- Tabla 28.** Resultados del AMC considerando la administración de la mitad de tableta o comprimido de dosis mayores
- Tabla 29.** Resultados del AMC en un escenario pesimista para telmisartán más amlodipino
- Tabla 30.** Resultados del ACE con variaciones en la eficacia
- Tabla 31.** Resultados del ACE con variaciones en los costos
- Tabla 32.** Análisis probabilístico para el ACE en pacientes con control de tensión arterial
- Tabla 33.** Resultados del ACE con variaciones en la seguridad
- Tabla 34.** Resultados del ACE con variaciones en los costos
- Tabla 35.** Análisis probabilístico para el ACE de seguridad
- Tabla 36.** Población mayor a 20 años
- Tabla 37.** Población derechohabiente o afiliada
- Tabla 38.** Población objetivo escenario actual
- Tabla 39.** Población objetivo nuevo escenario
- Tabla 40.** Presupuesto del PEF 2020
- Tabla 41.** Costo anual de las alternativas de tratamiento
- Tabla 42.** Resultados del AIP
- Tabla 43.** Resultados del AIP por institución
- Tabla 44.** Resultados del AIP modificando el presupuesto del INSABI
- Tabla 45.** Resultados del AIP utilizando en el nuevo escenario a irbesartán/amlodipino

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Protocolo aceptable piloto para iniciar la implementación de la iniciativa HEARTS en el estado de Sonora.

Figura 2. Protocolo preferente elaborado en conjunto con el Grupo de Expertos en Hipertensión de México.

Figura 3. Diagrama de flujo de PRISMA: proceso de selección de las revisiones sistemáticas.

Figura 4. Diagrama de flujo de PRISMA: proceso de selección de los ensayos clínicos aleatorizados.

Figura 5. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

Figura 6. Gráfico de riesgo de sesgo: los juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo se presentan como porcentajes en todos los estudios incluidos.

Figura 7. Geometría de la red de: **a)** todos los estudios que evaluaron la proporción de pacientes con control de presión arterial; y, **b)** únicamente los estudios que evaluaron las intervenciones en combinación como componentes individuales.

Figura 8. Forest plot del meta-análisis en red de las terapias duales contra la monoterapia de amlodipino (modelo de efectos aleatorios) incluyendo todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101] que evaluaron control de la presión arterial.

Figura 9. Forest plot del meta-análisis en red de las terapias duales contra la monoterapia de amlodipino (modelo de efectos aleatorios) incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales [85-86, 95, 101] para el control de la presión arterial.

Figura 10. Ranking de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo **a)** todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101] y **b)** únicamente los estudios que evaluaron las intervenciones en combinación como componentes individuales [85-86, 95, 101].

Figura 11. Geometría de la red de: a) eventos adversos generales, b) eventos adversos serios, y c) edema.

Figura 12. Algoritmo PRISMA de la revisión de literatura económica

Figura 13. Árbol de decisiones eficacia

Figura 14. Árbol de decisiones seguridad

Figura 15. Plano costo efectividad eficacia

Figura 16. Plano costo efectividad seguridad

Figura 17. Gráfica de tornado AIP

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Resumen de guías de práctica clínica de diferentes países excluidas para revisión.

Anexo 2. Protocolo de búsqueda, criterios de selección, diagrama de PRISMA y descripción de revisiones sistemáticas revisadas.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda implementadas en MEDLINE, BVS y Cochrane Library para la identificación de ensayos clínicos que evaluarán las intervenciones propuestas en primera línea para pacientes con HAS de la estrategia HEARTS.

Anexo 4. Formato para recopilar datos de los estudios seleccionados para la revisión sistemática con meta-análisis en red.

Anexo 5. Descripción completa de los ensayos clínicos seleccionados para análisis cualitativo utilizando el formato preestablecido (Tabla 5).

Anexo 5.1 Estudios de telmisartán/amlodipino

Anexo 5.2 Estudios de perindopril/amlodipino

Anexo 5.3 Estudios de olmesartán/amlodipino

Anexo 6. Descripción de los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo.

Anexo 7. Se describen las definiciones del desenlace de eficacia de control de la presión arterial utilizadas en los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo.

Anexo 8. Análisis de Impacto Presupuestal

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción de temas abordados en el reporte

El presente trabajo contiene la descripción, y la evaluación clínica y económica de los diferentes esquemas de tratamiento propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica (HAS) en el contexto de las instituciones públicas de salud en México.

En la primera parte se muestran los antecedentes, los datos epidemiológicos, la carga de la enfermedad, las principales recomendaciones basadas en evidencia de las Guías de Práctica Clínica tanto nacionales como internacionales, y una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis en red de la eficacia y seguridad de las diferentes intervenciones propuestas en los protocolos de la estrategia HEARTS para personas con HAS.

En la segunda parte se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas donde se evaluaron los costos y beneficios asociados al uso de las diferentes intervenciones propuestas en los protocolos de la estrategia HEARTS para pacientes adultos con HAS, y posteriormente se llevó a cabo una evaluación económica completa tomando en cuenta los resultados obtenidos de la evaluación clínica de estas intervenciones desde el punto de vista de las instituciones públicas de salud en nuestro país.

Por último, se muestra la discusión y conclusiones de los resultados obtenidos desde el punto de vista clínico y económico de todas las intervenciones evaluadas en el presente trabajo.

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia, seguridad e implicación económica de los diferentes esquemas de tratamiento para la HAS propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS desde la perspectiva de las instituciones públicas de salud en México?

1.3 Justificación

La importancia de realizar el presente trabajo radica en los siguientes aspectos:

Conveniencia: es conveniente evaluar las implicaciones clínicas y económicas de las diferentes intervenciones propuestas para el tratamiento de las personas con HAS en la estrategia HEARTS.

Relevancia social: disponibilidad de opciones efectivas y seguras para los pacientes con HAS, así como prestación de atención a la salud equitativa y asequible.

Implicaciones prácticas: aumento en la tasa de control de la presión arterial (PA) y, probablemente, reducción de la morbi-mortalidad asociada a la HAS con el uso de opciones de tratamiento efectivas y seguras.

Valor teórico: el establecer la opción más costo-efectiva para el tratamiento de las personas con HAS podría contribuir al uso eficiente de recursos destinados para este padecimiento en las instituciones de salud pública.

Originalidad: no se ha realizado una evaluación clínica ni económica que valore las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS en México.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento antihipertensivos combinados propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS, así como realizar una evaluación económica completa de ellos, desde la perspectiva del sector público en salud de México.

1.4.2 Objetivos específicos

Realizar una revisión de revisiones o revisión sistemática (con o sin meta-análisis) de la literatura de la evidencia clínica de eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento antihipertensivos combinados de los protocolos recomendados en la estrategia HEARTS.

Determinar cuál es la alternativa más eficiente de los esquemas propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS para el sector público de salud en México.

PARTE 1. EVALUACIÓN CLÍNICA

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1 Hipertensión Arterial Sistémica

2.1.1 Definición

Existen diferentes definiciones de HAS, por lo cual se mencionan algunas que son de interés para el presente análisis. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-2009) la HAS se define como un padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) o ambas, en ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes > 140/90 mmHg, en caso de presentar enfermedad cardiovascular o diabetes > 130/80 mmHg y en caso de tener proteinuria mayor de 1.0 g e insuficiencia renal > 125/75 mmHg. [1] El umbral de presión arterial para el diagnóstico ha disminuido con el tiempo sobre la base de ensayos que muestran los beneficios del tratamiento para reducir gradualmente los objetivos de presión arterial en la reducción de la mortalidad y las tasas de eventos cardiovasculares. [2] Aunque en los últimos años la hipertensión se ha definido como una presión arterial de 140/90 mm Hg o más, la guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) de 2017 adoptó un umbral más bajo, en el que la hipertensión se define como una PAS de 130 mmHg o más o PAD de 80 mmHg o más. [3] En la guía de la European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) se definió HAS como valores de PAS en el consultorio ≥ 140 mmHg y/o valores de PAD ≥ 90 mmHg. Esto se basa en la evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de que el tratamiento de pacientes con estos valores de PA es benéfico. [4] En la siguiente tabla se muestran las diferentes clasificaciones de PA en adultos acorde a estas dos guías (la NOM mexicana de HAS propone utilizar la misma clasificación descrita en la guía europea) (Tabla 1) [1, 3-4]:

Tabla 1. Clasificación de categorías de presión arterial e hipertensión arterial sistémica en personas adultas acorde a las mediciones en el consultorio y de forma ambulatoria.

Categoría de presión arterial	Presión sistólica (mmHg)	y/o	Presión diastólica (mmHg)
European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) [1, 4]			
Presión arterial medida en el consultorio			
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-90
HAS grado 1	140-159	y/o	90-99
HAS grado 2	160-179	y/o	100-109
HAS grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	<90
Presión arterial medida de forma ambulatoria (definiciones para HAS)*			
Diurna (o en vigilia), media	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (o el sueño), media	≥ 120	y/o	≥ 70
Promedio de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80

Promedio de PA domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 80
American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [3]			
Presión arterial medida en el consultorio			
Normal	<120	y	<80
Elevada	120-129	y	<80
HAS estadio 1	130-139	o	81-89
HAS estadio 2	≥ 140	o	≥ 90
Presión arterial medida de forma ambulatoria (definiciones para HAS)*			
Diurna (o en vigilia), media	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (o el sueño), media	≥ 120	y/o	≥ 70
Promedio de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80
Promedio de PA domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 85

*La media de la PA diurna, nocturna y el promedio de 24 horas se refiere a la medición por medio de un MAPA; la PA domiciliaria se realiza por medio de un AMPA o MCPA. **Abreviaturas:** HAS: hipertensión arterial sistémica, ESC/ESH: European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial, AMPA: automonitoreo de la presión arterial, MCPA: monitoreo en casa de la presión arterial. Elaboración propia a partir de las guías ACC/AHA 2017³, ESC/ESH 2018⁴ y la NOM-030-SSA2-2009¹.

Para propósitos de este trabajo, el termino HAS solo hace referencia a la etiología primaria o esencial (se presenta en la mayor parte de los casos y no hay una causa orgánica identificable); se excluye la secundaria en la cual se identifica una causa orgánica (renal, vascular, endocrina, del sistema nervioso central, físicas, inducida por medicamentos, tóxicos, o el embarazo). [1]

2.1.2 Factores de riesgo

La HAS es uno de los principales factores de riesgo de muerte y discapacidad, incluyendo el accidente cerebrovascular (ACV), la aterosclerosis coronaria y sistémica acelerada, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y muerte por causas cardiovasculares. Desde 1990 hasta 2015, la tasa global anual estimada de muerte asociada con una presión arterial sistólica de 140 mmHg o más aumentó de 97.9 a 106.3 por 100,000 personas, mientras que el número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) aumentó de 5.2 a 7.8 millones. [5] Los factores del estilo de vida que se asocian con un mayor riesgo de hipertensión y una mayor gravedad incluyen la ingesta alta de sodio [6], el aumento de peso y la obesidad [7], la ingesta excesiva de alcohol [8] y el uso de ciertos medicamentos, en particular antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estimulantes y descongestionantes. A menudo existe una predisposición genética que probablemente sea poligénica para la mayoría de las personas. La hipertensión que se manifiesta durante el embarazo como preeclampsia o hipertensión gestacional se asocia con una mayor probabilidad de hipertensión sostenida futura y eventos cardiovasculares. [9]

La HAS rara vez se produce sola y con frecuencia se agrupa con otros factores de riesgo cardiovascular (CV), como la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa. Esta agrupación de riesgo metabólico tiene un efecto multiplicador en el riesgo CV. Así, la cuantificación

del riesgo CV total (es decir, la probabilidad de que una persona sufra una complicación CV en un periodo de tiempo determinado) es una parte importante del proceso de estratificación del riesgo de las personas con HAS. Están disponibles varios sistemas de evaluación del riesgo CV, y la mayoría de ellos calculan el riesgo a 10 años. La ESC/ESH recomienda el uso del sistema SCORE para este propósito ya que estima el riesgo de sufrir una primera complicación aterosclerótica mortal en 10 años, según la edad, el sexo, los hábitos de consumo de tabaco, la concentración de colesterol total y la PAS. [4]

Los factores que influyen en el riesgo CV de los pacientes con HAS son diversos. Los pacientes hipertensos con ECV documentada, incluida la enfermedad ateromatosa asintomática detectada en pruebas de imagen, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2), niveles muy altos de factores de riesgo individuales (como la HAS de grado 3) o enfermedad renal crónica (ERC; estadios 3-5), se los considera automáticamente con riesgo CV muy alto ($\geq 10\%$ de mortalidad por ECV) o alto (5-10% de mortalidad por ECV) en 10 años. Estos pacientes no requieren una estimación formal del riesgo CV para determinar la necesidad de tratamiento de la HAS y de otros factores de riesgo CV. Para los demás pacientes hipertensos, se recomienda la estimación del riesgo CV en 10 años mediante el sistema SCORE. La estimación del riesgo se debe complementar con la evaluación del daño orgánico mediado por HAS, que podría elevar el nivel de riesgo CV aun en estado asintomático. [4]

2.1.3 Fisiopatología

Todavía hay mucha incertidumbre sobre la fisiopatología de la hipertensión. Un pequeño número de pacientes (entre el 2% y el 5%) tiene una causa secundaria. En el resto, sin embargo, no se encuentra una causa única identificable por lo cual se le denomina "hipertensión esencial" o "hipertensión primaria" (referida en este trabajo como HAS). Varios mecanismos fisiológicos (gasto cardíaco, resistencias periféricas, sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], sistema nervioso autónomo, y otros factores como la bradicinina, endotelina, factor relajante derivado del endotelio u óxido nítrico, péptido natriurético atrial) están involucrados en el mantenimiento de la PA normal y sus alteraciones pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la HAS. Es probable que una gran cantidad de factores interrelacionados contribuyan al aumento de la PA en pacientes hipertensos, y sus funciones relativas pueden diferir entre individuos. Entre los factores que se han estudiado intensamente se encuentran la ingesta de sal, la obesidad y la resistencia a la insulina, el SRAA y el sistema nervioso simpático. En los últimos años, se han evaluado otros factores, incluida la genética, la disfunción endotelial (manifestada por cambios en la endotelina y el óxido nítrico), bajo peso al nacer y nutrición intrauterina, y anomalías neurovasculares. [10]

2.1.4 Epidemiología

2.1.4.1 A nivel mundial

Las enfermedades no transmisibles (ENT) matan a 41 millones de personas cada año, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo. Cada año mueren por ENT 15 millones de personas de entre 30 y 69 años de edad; más del 85% de estas muertes "prematuras" ocurren en países de ingresos bajos y medianos. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la mayoría de las muertes por ENT (17.7 millones cada año), seguidas del cáncer (9.0 millones), las enfermedades respiratorias (3.9 millones) y la diabetes (1.6 millones). [11] Se calcula que en 2015 murieron por ECV 17.7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7.4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6.7 millones al ACV. La mayoría de las ECV pueden prevenirse actuando sobre factores de riesgo comportamentales, como el consumo de tabaco, las dietas malsanas y la obesidad, la inactividad física o el consumo nocivo de alcohol, utilizando estrategias que abarquen a toda la población. Para las personas con ECV o con alto riesgo CV (debido a la presencia de uno o más factores de riesgo, como la HAS, la diabetes, la hiperlipidemia o alguna ECV ya confirmada), son fundamentales la detección precoz y el tratamiento temprano, por medio de servicios de orientación o la administración de fármacos, según corresponda. [12]

La HAS es un trastorno grave que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades. Se estima que en el mundo hay 1130 millones de personas con hipertensión, y la mayoría de ellas (cerca de dos tercios) vive en países de ingresos bajos y medianos. En 2015, 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 5 mujeres tenían hipertensión; y, solo 1 de cada 5 personas hipertensas tiene control de las HAS. Es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo, motivo por el cual una de las metas a nivel mundial de las ENT, acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la reducción de la prevalencia de la hipertensión en un 25% para 2025 (con respecto a los valores de referencia de 2010). [13]

2.1.4.2 México

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENSANUT) 2018, hubo un incremento en el porcentaje de la población de 20 años o más con diagnóstico previo de HAS del 2012 al 2018 (de 16.6% [9.3 millones de personas] a 18.4% [15.2 millones de personas]), con un mayor porcentaje en el sexo femenino en comparación con el masculino (20.9% versus 15.3%). Las 5 entidades con mayor porcentaje de personas con HAS en el 2018 fueron: Campeche (26.1%), Sonora (24.6%), Veracruz (23.6%), Chihuahua (22.6%), Coahuila (22.4%); la Ciudad de México tuvo un 20.2%. Conforme se incrementa la edad, crece el porcentaje de población con diagnóstico previo de HAS, principalmente a partir de los 50 años, llegando al 26.7% en el grupo de 70 a 79 años en este año. [14]

En la ENSANUT 2018, aun no se reporta la prevalencia ni otros datos epidemiológicos relacionados a la HAS, por lo cual se describen los datos publicado en el 2016. En este año, la prevalencia de HAS fue del 25.5% (menor al año 2012 que fue de 27.2%), de éstos el 40.0%

desconocía que padecía esta enfermedad. Dentro de la proporción de adultos con diagnóstico previo de HAS, el 79.3% reportó tener tratamiento farmacológico para controlar sus valores de PA; sin embargo, solo el 45.6% tenía cifras de control (<140/90 mmHg). [15-16] Si se utilizaran los criterios actuales propuestos por la ACC/AHA [3] para definir HAS, su prevalencia en México probablemente se incrementaría de forma sustancial por lo que es importante aclarar que en estas encuestas se definió acorde a los criterios establecidos por la ESC/ESH 2018 [4] y la NOM-030-SSA2-2009 [1].

De las 722,611 defunciones registradas en el 2018 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el 88.4% se debieron a enfermedades y problemas relacionados con la salud, mientras que 11.6% fueron por causas externas, principalmente accidentes, homicidios y suicidios. Por problemas de salud, las tres principales causas de muerte tanto para hombres como para mujeres fueron: enfermedades del corazón (149,368; 20.7%), diabetes mellitus (101,257; 14%) y tumores malignos (85,754; 11.9%). [17] Aproximadamente entre 1.5 a 5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a HAS. [1]

2.1.5 Diagnóstico

Los esfigmomanómetros semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos son el método preferido para medir la PA en la consulta. Estos dispositivos deben estar validados según protocolos estandarizados y usarse con una técnica de medición estandarizada, incluido un manguito del tamaño correcto (debe adaptarse al perímetro del brazo). Las mediciones deben realizarse con la espalda apoyada, las piernas sin cruzar, los pies en el piso y el brazo de medición apoyado en una mesa al nivel del corazón después de que la o el paciente se ha sentado en silencio durante 5 minutos. La medición inadecuada de la PA en la consulta puede llevar a una incorrecta clasificación de los pacientes, a una sobrestimación de los valores reales de PA y a la administración de tratamiento innecesario. [1-4]

La medición de la PA fuera de la consulta mediante MCPA o MAPA (habitualmente durante 24 horas) proporciona un número mayor de mediciones de la PA que la medición convencional en consulta y se realiza en condiciones más representativas de la vida diaria. La MCPA es la media de todas las lecturas de PA realizadas con un monitor semiautomático validado durante al menos 3 días, y preferiblemente durante 6-7 días consecutivos antes de cada consulta. Las lecturas se realizan por la mañana y por la noche, en una habitación tranquila después de 5 min de reposo, con el paciente sentado y con la espalda y el brazo apoyados. Deben realizarse 2 mediciones en cada sesión, con 1-2 min de espera entre mediciones. [4] Recientes meta-análisis de los escasos estudios prospectivos realizados indican que la MCPA predice mejor la morbi-mortalidad CV que la PA medida en consulta. [18] La MAPA proporciona la media de las lecturas de PA durante un periodo determinado, que normalmente es de 24 horas. El dispositivo se suele programar para que registre la PA a intervalos de 15-30 min y calcule la media de la PA diurna, nocturna y de 24 h. Además, se puede registrar un diario de las actividades del paciente y de las horas de sueño. Como mínimo, el 70% de las lecturas deben ser satisfactorias para que se considere válida la sesión de MAPA. [4] Es un mejor predictor de

daño orgánico inducido por HAS que la PA medida en consulta. [19] Además, se ha demostrado que la media de los valores de PA ambulatoria de 24 horas tienen una relación más estrecha con las complicaciones mórbidas o mortales [20-22] y es un predictor del riesgo de eventos CV, como complicaciones coronarias mórbidas o mortales e ictus, más sensible que la PA medida en consulta. [22] La mayor ventaja de la MAPA y la MCPA es que permiten diagnosticar la HAS de bata blanca y la enmascarada. [4] Los valores de la PA obtenidos por los métodos ambulatorios (MCPA o MAPA) suelen ser más bajos que los registrados en consulta por lo que el umbral diagnóstico para la HAS es más bajo (Tabla 1). [3-4]

2.1.5.1 Detección de HAS

La HAS es una entidad predominantemente asintomática que se puede detectar mediante programas estructurados de detección de la población o con la medición oportuna de la PA. Todos los adultos deben tener la PA descrita en su historial médico y conocerla, y después deben realizarse tamizajes a intervalos regulares, cuya frecuencia dependerá de los valores de PA. Para personas sanas con una PA óptima medida en consulta (<120/80 mmHg), debe medirse la PA como mínimo cada 5 años o más a menudo si se presenta la oportunidad. Para pacientes con PA normal (120-129/80-84 mmHg), debe medirse al menos cada 3 años. Los pacientes con PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg) deben medirse la PA anualmente, ya que las tasas de progresión de PA normal-alta a HAS son altas. Para los pacientes mayores de 50 años, debe considerarse medir la PA con más frecuencia para cada categoría de PA, ya que con el envejecimiento los incrementos de la PA son más pronunciados. [1, 3-4]

2.1.5.2 Diagnóstico de HAS

Se recomienda medir la PA en ambos brazos al menos en la primera consulta, debido a que una diferencia de PA >15 mmHg indica enfermedad ateromatosa y se asocia con un aumento del riesgo CV. Si se registra una diferencia entre los dos brazos, se recomienda usar el que haya dado los valores más altos de PA en todas las siguientes consultas. El diagnóstico de HAS debe basarse en: 1) repetidas mediciones de la PA en distintas visitas, excepto en los casos de HAS grave (p. ej., grado 3 y sobre todo pacientes con alto riesgo); en cada consulta se deben tomar 3 mediciones de PA separadas 1-2 min (la PA es el promedio de las últimas 2 mediciones) y se deben repetir las mediciones cuando entre las primeras 2 haya una diferencia >10 mmHg; o, 2) mediciones de la PA fuera de consulta mediante MAPA o AMPA, siempre que sean logística y económicamente viables. La medición de la PA fuera de consulta (MAPA o MCPA) está especialmente recomendada para varias indicaciones clínicas, como identificar la HAS de bata blanca y enmascarada, cuantificar los efectos del tratamiento e identificar posibles causas de los efectos secundarios (p. ej., hipotensión sintomática). [1, 3-4]

2.1.6 Evaluación clínica

El objetivo de la evaluación clínica es establecer el diagnóstico y el grado de HAS, descartar causas secundarias de ésta, identificar factores que podrían contribuir a su presentación (estilo de vida, medicación concomitante o antecedentes familiares), identificar factores de riesgo CV (como el estilo de vida y los antecedentes familiares), identificar enfermedades concomitantes y establecer si hay evidencia de daño orgánico (se refiere a las alteraciones estructurales o funcionales en las arterias, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, la retina y los riñones que están causadas por una PA elevada, y es un marcador de ECV preclínica o asintomática) inducido por HAS, ECV, cerebrovascular o renal. [4] Las pruebas de laboratorio iniciales deben evaluar las condiciones coexistentes que pueden afectar la respuesta del paciente a la medicación y evaluar el daño en los órganos diana. Dichas pruebas incluyen la evaluación de los niveles séricos de glucosa, sodio, potasio, calcio, ácido úrico, creatinina (con tasa de filtración glomerular estimada), hemoglobina, tirotrópina, un perfil de lípidos, microalbuminuria, y electrocardiograma; de acuerdo con la disponibilidad se podría valorar realizar un ecocardiograma, radiografía de tórax, ultrasonido carotídeo. [1-4]

2.1.7 Tratamiento

Existen 2 estrategias ampliamente establecidas para reducir la PA: las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. No hay duda de que las intervenciones en el estilo de vida pueden reducir la PA y, en algunos casos, el riesgo CV, pero la mayoría de los pacientes hipertensos requieren además tratamiento farmacológico. [4]

Las estrategias recomendadas como intervenciones en el estilo de vida incluyen restricción de la ingesta dietética de sodio por debajo de 1500 mg por día [23-24], pérdida de peso si el paciente tiene sobrepeso u obesidad [25], ejercicios aeróbicos o de resistencia durante 90 a 150 minutos por semana [26-27], moderación de la ingesta de alcohol (≤ 2 bebidas diarias para hombres y ≤ 1 bebida para mujeres) [28-29], y una mayor ingesta de alimentos ricos en potasio [30]. Es probable que cada una de estas estrategias reduzca la PAS en 3 a 8 mmHg y la PAD en 1 a 4 mmHg. [31] La dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), que enfatiza el consumo de productos frescos, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa y que limita la ingesta de sodio, se asoció con una reducción de 11.4/5.5 mmHg en la PA, en comparación con una dieta de control. [32] Se debe alentar a los pacientes a minimizar el uso de AINE, descongestionantes y anfetaminas. También deben abordarse otros comportamientos asociados con el riesgo CV, incluido el consumo de tabaco y un estilo de vida sedentario.

Todas las guías coinciden en que los pacientes con HAS de grado 2 o 3 deben recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo combinado con intervenciones en el estilo de vida. Asimismo, recomiendan el tratamiento farmacológico para la reducción de la PA de los pacientes con HAS de grado 1 y riesgo CV alto o daño orgánico causado por HAS. Existe variación en las recomendaciones respecto al uso de tratamiento farmacológico en monoterapia o terapia dual (ya sea como componentes por separado o en dosis combinada fija [DCF]) de primera línea; sin embargo, coinciden en que los agentes de

primera línea incluyen diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), beta-bloqueadores (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de receptores de angiotensina (ARB-II) (Tabla 2). [3-4, 48-62] Hay menos evidencia sobre el tratamiento reductor de la PA para pacientes con HAS de grado 1 y riesgo CV bajo o moderado o para pacientes mayores (>60 años) con HAS de grado 1 y sobre la necesidad de dicho tratamiento para pacientes con valores de PA normal-alta. [3-4, 33-34]

Las metas de tratamiento de la HAS varían acorde a la edad y riesgo CV, pero de forma general se acepta como PA objetivo $\leq 140/90$ mmHg. En grupos con alto o muy alto riesgo CV es más aceptable una meta de control de la PA $\leq 130/80$ mmHg, independientemente de la edad. [3-4, 48-62] Hay asociaciones, como la ACC/AHA, que en la actualidad recomiendan una meta de control de la PA $\leq 130/80$ mmHg para todas las personas con HAS tomando en consideración los resultados obtenidos de dos ensayos clínicos, el SPRINT [35] y ACCORD [36], que mostraron una reducción significativa en los eventos CV (desenlace primario compuesto) y mortalidad, y de ACV, respectivamente. [3] El objetivo óptimo de control de la PA sigue en discusión ya que los ensayos de reducción de la PA han incluido poblaciones heterogéneas con diferente riesgo basal de ECV y tenían diferentes enfoques para la medición de la PA, así como de la titulación de fármacos antihipertensivos. [37-38]

2.1.8 Pronóstico

La reducción de la PA en aquellos con grado ≥ 1 es eficaz para prevenir ACV, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. [39] Se esperaría que una disminución de la PAS en 10 mmHg reduciría el riesgo de ACV en un 41% (33%-48%) y el riesgo de enfermedad coronaria en un 22% (17% -27%). [40] Este beneficio se observa independientemente de otros factores de riesgo. Los BB, IECA, ARA II, BCC y los diuréticos son agentes antihipertensivos eficaces y se ha demostrado que todos ellos reducen las ECV o la mortalidad. Por ejemplo, en una revisión sistemática (RS) con meta-análisis en red (MAR) los diuréticos a dosis baja fueron superiores a placebo ya que redujeron el riesgo de enfermedad coronaria un 21%, de insuficiencia cardíaca un 49%, de ACV un 29%, de mortalidad por causa CV un 19% y de mortalidad global un 10%. [41] Algunos de estos fármacos (BB e IECA) también se consideran de alta prioridad para el tratamiento de la enfermedad vascular estable. Dos ensayos muestran que el uso conjunto de estatinas con antihipertensivos reduce aún más el riesgo de ECV (de 40% a 50%) en individuos con hipertensión. [42-43] Además del arsenal terapéutico disponible en la actualidad, con los programas de múltiples intervenciones para mejorar la calidad de la HAS hasta el 80% de los hipertensos puede lograr el control de su PA, tal como lo demuestran experiencias a gran escala [44].

2.2 Iniciativa HEARTS

HEARTS es una iniciativa liderada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde participan diversos actores globales: entre ellos los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y la iniciativa Resolve to Save Lives, las Sociedades Internacionales de Hipertensión y de Nefrología, la Liga Mundial de Hipertensión y las Federaciones Mundiales de Diabetes y del Corazón. [45]

HEARTS en la Américas es una iniciativa de los países, liderado por los Ministerios de Salud con participación de los actores locales y acompañado técnicamente por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que busca integrarse armónica y progresivamente a los servicios de salud ya existentes para promover la adopción de las mejores prácticas mundiales en la prevención y el control de las ECV y, modificar el desempeño de los servicios a través del mejor control de la hipertensión y la promoción de la prevención secundaria con énfasis en la atención primaria de salud. [45]

Como parte de los esfuerzos para fortalecer la atención primaria de salud en el país, México se incorporó el 18 de febrero del presente año de manera oficial a la iniciativa HEARTS en las Américas, impulsada por la OPS/OMS para mejorar la prevención y control de la HAS en el primer nivel de atención con el objetivo de impactar positivamente sobre la carga atribuible a estas enfermedades y avanzar hacia la consecución de los objetivos de Desarrollo Sostenible 2030. HEARTS propone el fortalecimiento de un modelo de atención integrado que reorganiza las tareas y funciones entre los diferentes integrantes del equipo de salud, incluyendo no sólo al personal médico y de enfermería, sino también promotores de salud, nutricionistas y personal de farmacia, entre otros; el establecimiento de un algoritmo de tratamiento y un grupo núcleo de medicamentos basado en la mejor evidencia clínica disponible y la disponibilidad y acceso a los mismos; así como la orientación a los pacientes para cambios de hábitos para mejorar actividad física, la alimentación y reducir el consumo de tabaco y alcohol. [46]

Posterior al lanzamiento de la iniciativa HEARTS en las Américas en México, se inició el entrenamiento de los equipos de capacitadores de los cinco estados que iniciarán la implementación: Chiapas, Sonora, Campeche, Tabasco y Yucatán. [46] Como parte de la capacitación, el personal de los diferentes estados trabajó junto con los consultores internacionales de la OPS para elaborar un protocolo de tratamiento aceptable (que se pudiera implementar a la brevedad) para personas con HAS tomando en cuenta las características individuales de cada uno de los estados y un protocolo de tratamiento preferente que se pueda implementar en un futuro próximo en todo el país.

Para propósitos de este trabajo, se analizó la intervención propuesta en el paso 1 y 2 del protocolo aceptable piloto para iniciar la implementación de la estrategia HEARTS en Sonora (Figura 1), así como las intervenciones propuestas en el protocolo preferente que se trabajaron con el Grupo de Expertos en Hipertensión de México (GEHM) y son los deseables a implementarse en el ámbito nacional, una vez que todos los estados cuenten con los medicamentos recomendados para tal fin (Figura 2). [47]

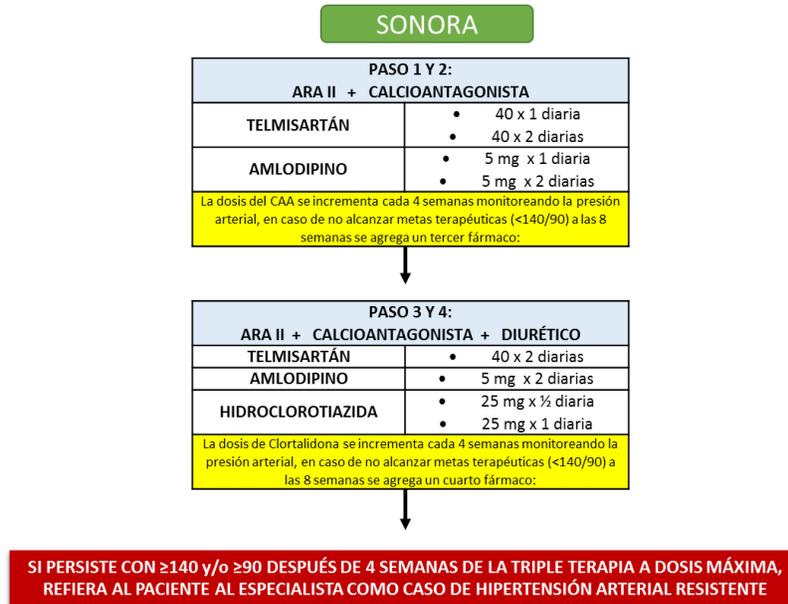


Figura 1. Protocolo aceptable piloto para iniciar la implementación de la iniciativa HEARTS en el estado de Sonora. Se inicia el paso 1 en personas que tienen una presión arterial sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mmHg, con valoraciones cada 4 semanas y aumento de la dosis (paso 2) en caso de no alcanzar las metas de control. En el paso 1 y 2 se propone iniciar con telmisartán más amlodipino como componentes individuales. En el paso 1: telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg al día; paso 2: telmisartán 40 mg (2 tabletas) + amlodipino 5 mg (2 tabletas) diario. Abreviaturas: ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina, CAA: calcio antagonista. Obtenido a partir de información proporcionada por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). [47]

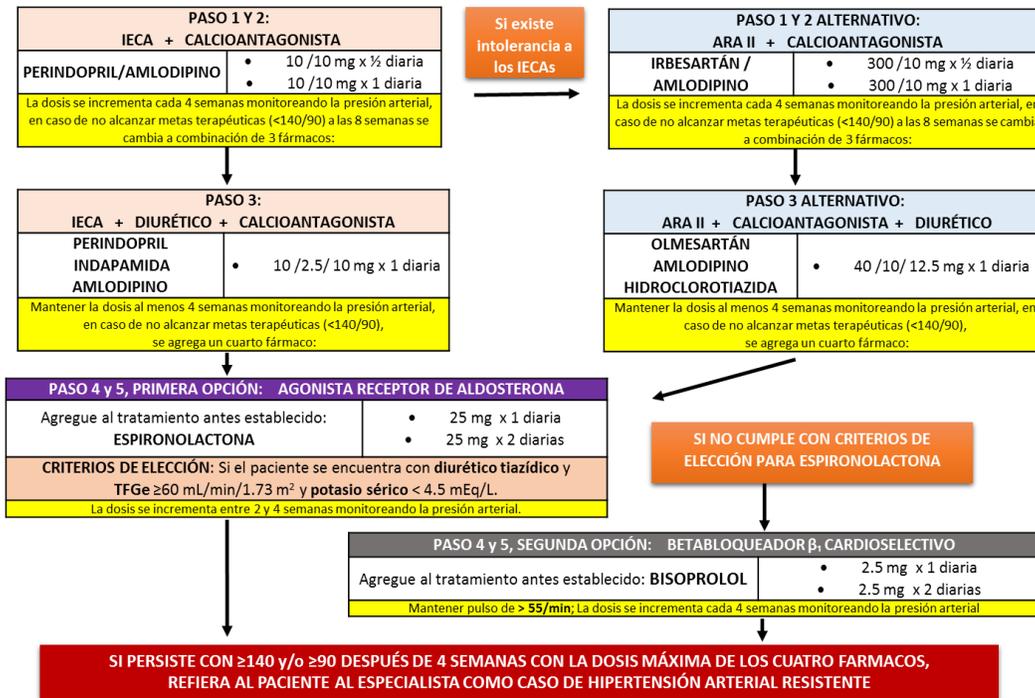


Figura 2. Protocolo preferente elaborado en conjunto con el Grupo de Expertos en Hipertensión de México. Se inicia el paso 1 en personas que tienen una presión arterial sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mmHg, con valoraciones cada 4 semanas y aumento de la dosis (paso 2) en caso de no alcanzar las metas de control. En el paso 1 y 2 se propone iniciar con perindopril/amlodipino en una tableta de dosis combinada fija (10 mg/10 mg). En el paso 1: media tableta diaria de perindopril/amlodipino (10 mg/10 mg); paso 2: una tableta diaria de perindopril/amlodipino (10 mg/10 mg). En caso de intolerancia a los IECA proponen iniciar con irbesartán/amlodipino en una tableta de dosis combinada fija (300 mg/10 mg). En el paso 1: media tableta diaria de irbesartán/amlodipino (300 mg/10 mg); paso 2: una tableta diaria de irbesartán/amlodipino (300 mg/10 mg). Obtenido a partir de información proporcionada por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). [47]

Además de la DCF de perindopril/amlodipino (10 mg/10 mg) e irbesartán/amlodipino (300 mg/10 mg) propuestas en el paso 1 y 2 por el GEHM, se consideró la opción de olmesartán/amlodipino (40 mg/10 mg) en DCF como otro comparador en el análisis. Se decidió utilizar ese comparador ya que la combinación triple de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida fue propuesta en el paso 3 alternativo por el Grupo de Expertos en Hipertensión de México (Figura 2); sin embargo, para poder hacer comparables las alternativas se dejó la DCF de olmesartán/amlodipino (40 mg/10 mg).

CAPÍTULO 3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se realizó un protocolo de búsqueda en las bases de datos de Medline, LILACS y Google Scholar, así como en sitios de organizaciones desarrolladoras de guías como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) utilizando el siguiente algoritmo de búsqueda: "Hypertension"[Mesh] OR "Essential Hypertension"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2015/04/17"[PDat]: "2020/04/14"[PDat]).

Se revisaron un total de 17 guías [3-4, 48-62], de las cuales se resumen 6 [3, 48-52] que fueron realizadas en base a evidencia científica (se analizaron los suplementos para verificarlo) y emitieron recomendaciones de personas adultas con HAS primaria/esencial sin comorbilidades (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones relacionadas al tratamiento de hipertensión arterial primaria/esencial no complicada emitidas en guías de práctica clínica informadas en evidencia de diferentes países.

País, año	Recomendación
<p>Argentina, 2019 [48]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En personas con HAS de 18 o más años se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con dosis media de alguna de las siguientes opciones, para lograr el control de la PA, la reducción de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y global (Calidad de la evidencia alta; Recomendación fuerte a favor): <ul style="list-style-type: none"> ○ IECA (ej. enalapril c/12 h) ○ ARA II (ej. losartán) ○ BCC (ej. amlodipino) ○ Diuréticos del grupo tiazida (ej. Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida) ○ BB (ej. atenolol) en adultos menores de 60 años o ante indicaciones específicas. • En personas con HAS de 18 años o más, que hayan iniciado monoterapia farmacológica con dosis media, tengan buena adherencia al tratamiento y no alcancen la meta de control de PA al mes, se recomienda asociar un segundo fármaco a dosis baja o media para lograr el control de la PA y la reducción de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular y global. Opciones preferenciales (Calidad de la evidencia alta; Recomendación fuerte a favor): <ul style="list-style-type: none"> ○ IECA + BCC ○ ARAII + BCC ○ IECA + diurético tiazida ○ ARAII + diurético tiazida • En personas con HAS de 18 años o más que requieran tratamiento farmacológico, se sugiere considerar la simplificación de la prescripción utilizando una sola toma diaria o usando la DFC de dos o más antihipertensivos en una píldora única para promover la adherencia al tratamiento. (Calidad de la evidencia baja; Recomendación débil a favor)

<p>Reino Unido, 2019 [49]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrezca un IECA o un ARA II a los adultos que comienzan el tratamiento antihipertensivo del paso 1 que: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tienen diabetes mellitus tipo 2 y es de cualquier edad u origen familiar. ○ Son menores de 55 años, pero no son de origen negro africano o africano-caribeño. • Si no tolera un IECA (p. ej.: tos) ofrezca un ARA II para tratar la hipertensión. • Ofrezca un BCC a los adultos que comienzan el tratamiento antihipertensivo del paso 1 y que: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tienen 55 años o más y no tienen diabetes tipo 2 o, ○ Son de origen negro africano o africano-caribeño y no tienen diabetes tipo 2 (de cualquier edad). • Si no se tolera un BCC (p. ej.: edema), ofrezca un diurético tipo tiazida para tratar la hipertensión. • Si hay evidencia de insuficiencia cardíaca, ofrezca un diurético tipo tiazida. • Si comienza o cambia el tratamiento con diuréticos para la hipertensión, ofrezca un diurético similar a la tiazida, como la indapamida, en lugar de un diurético tiazídico convencional, como la bendroflumetiazida o la hidroclorotiazida. • Para adultos con hipertensión que ya reciben tratamiento con bendroflumetiazida o hidroclorotiazida, que tienen presión arterial estable y bien controlada, continúe con su tratamiento actual. <p>En los perfiles de evidencia del NICE, se muestra que no existe evidencia suficiente para recomendar la terapia dual de inicio en pacientes con HAS (solo un estudio de muy baja calidad acorde a la metodología GRADE); motivo por el cual, después de analizar todos los aspectos considerados para emitir una recomendación, se determinó continuar con la recomendación de iniciar la terapia antihipertensiva con monoterapia acorde a ciertas características individuales (como se describió previamente en este apartado).</p>
<p>Chile, 2018 [50]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En personas mayores de 15 años con HAS, el Ministerio de Salud SUGIERE el inicio de tratamiento farmacológico combinado por sobre el inicio con monoterapia. (Recomendación condicional; Calidad de la evidencia baja) • En personas mayores de 15 años y menores de 55 años con diagnóstico de HAS, el Ministerio de Salud RECOMIENDA el inicio de tratamiento farmacológico con IECA / ARA II por sobre el inicio con BB. (Recomendación fuerte; Calidad de la evidencia moderada) • En personas hipertensas mayores de 55 años, el Ministerio de Salud SUGIERE el inicio de tratamiento farmacológico con BCC o diuréticos tiazidas por sobre el inicio de tratamiento con IECA/ARA II. (Recomendación condicional; Calidad de la evidencia baja) <p>Nota: se revisa el perfil de evidencia que sustenta el uso de terapia combinada versus monoterapia al inicio del tratamiento antihipertensivo y no se encontró diferencias significativas en mortalidad, eventos cardiovasculares y eventos adversos graves, por lo cual no hay concordancia con la sugerencia que emiten en la guía de iniciar con terapia dual. Las recomendaciones subsecuentes tampoco son congruentes con lo emitido ya que recomiendan dar monoterapia con IECA, ARA II, BCC o diurético tiazida tomando en cuenta la edad de los pacientes con HAS.</p>

<p>Estados Unidos (ACC/AHA), 2018. [3]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo, los agentes de primera línea incluyen diuréticos tiazídicos, BCC e IECA o ARA II. (Clase de recomendación I [Fuerte]; Nivel de evidencia A) Nota: el equipo elaboró un metaanálisis en red para emitir esta recomendación. Se analizó la evidencia y es buena calidad metodológica. • Se recomienda el inicio de la terapia con medicamentos antihipertensivos con 2 agentes de primera línea de diferentes clases, ya sea como agentes separados o en una DCF, en adultos con hipertensión en estadio 2 y una PA promedio de más de 20/10 mmHg por encima de su objetivo de PA. (Clase de recomendación I [Fuerte]; Nivel de evidencia C-EO [consenso de expertos]) Nota: La clase de recomendación no está en concordancia con el nivel de evidencia. • El inicio de la terapia con medicamentos antihipertensivos con un solo medicamento antihipertensivo es razonable en adultos con hipertensión estadio 1 y objetivo de presión arterial <130/80 mmHg con titulación de la dosis y adición secuencial de otros agentes para lograr el objetivo de PA. (Clase de recomendación IIa [Moderada]; Nivel de evidencia C-EO [consenso de expertos]) • En adultos negros con hipertensión, pero sin insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, incluidos aquellos con diabetes mellitus, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético de tipo tiazida o BCC. (Clase de recomendación I [Fuerte]; Nivel de evidencia B-R [estudios aleatorizados]) • En adultos con hipertensión, la dosificación de medicamentos antihipertensivos una vez al día en lugar de varias veces al día es beneficiosa para mejorar la adherencia. (Clase de recomendación I [Fuerte]; Nivel de evidencia B-R [estudios aleatorizados]) • El uso de píldoras combinadas en lugar de componentes individuales puede ser útil para mejorar la adherencia a la terapia antihipertensiva. (Clase de recomendación IIa [Moderada]; Nivel de evidencia B-NR [estudios no aleatorizados])
<p>Colombia, 2017 [51]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Según la evidencia, combinar un grupo farmacológico con otro diferente es similar a la suma teórica de los efectos individuales y en cada caso la terapia combinada es más efectiva que aumentar la dosis de un solo medicamento, siendo esto estadísticamente significativo. No se identifican efectos antagónicos de ninguna de las combinaciones de antihipertensivos sobre la PA. En el estudio ONTARGET se evaluó tres distintos grupos de tratamiento (telmisartán, ramipril y combinado), la combinación de IECA con ARA II se relacionó con mayor hipotensión sintomática, ocasionando suspensión de la terapia en 1.7% del total de los pacientes del estudio (406 comparado con 149 pacientes en el grupo de ramipril). (Punto de buena práctica) • La utilización de antihipertensivos en monoterapia en pacientes con media de PA menor a 160/90 mmHg y terapia combinada en pacientes con media de TA mayor, se asocia a una disminución del riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Con excepción de un probable efecto mayor de los BCC en la prevención de la enfermedad cerebrovascular, no existen diferencias en el beneficio obtenido con los diferentes tipos de antihipertensivos. (Punto de buena práctica)

	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las clases de antihipertensivos utilizados en monoterapia y en combinación reducen en forma similar el riesgo de desarrollo de falla cardíaca frente a terapias con placebo. (Punto de buena práctica) • Se recomienda, en el momento del diagnóstico, en pacientes con cifras de tensión arterial sistólica mayor o igual a 160mmHg o tensión arterial diastólica mayor o igual a 100mmHg, considerar el inicio del tratamiento con combinación de familias de antihipertensivos (excepto la combinación de IECA y ARA II). (Calidad de la evidencia no reportada; Recomendación fuerte a favor) • Debe preferirse, en pacientes que no han logrado las metas de presión arterial con monoterapia a dosis estándar, el tratamiento con combinación de familias de antihipertensivos (excepto la combinación de IECA y ARA II), sobre el aumento de la dosis de un solo agente. (Calidad de la evidencia no reportada; Recomendación débil a favor) • Se recomienda en los pacientes con HTA, en ausencias de contraindicaciones francas, iniciar el tratamiento farmacológico con diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 25-50mg/día, clortalidona 12,5-25mg/día). (Calidad de la evidencia no reportada; Recomendación fuerte a favor)
<p>Estados Unidos (JNC 8), 2014. [52]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la población general no negra, incluidas las personas con diabetes, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético de tipo tiazida, un BCC, IECA o ARA II. (Recomendación moderada - Grado B) • En la población negra general, incluidas las personas con diabetes, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético de tipo tiazida o BCC. (Para población negra general: Recomendación moderada - Grado B; para pacientes negros con diabetes: Recomendación débil Grado C) <p>En la guía refieren que se puede utilizar cualquier estrategia de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar un medicamento; subirlo a la dosis máxima, y después agregar un segundo medicamento. 2. Iniciar con un medicamento y después agregar un segundo fármaco antes de subir a la dosis máxima el primero. 3. Iniciar con dos medicamentos al mismo tiempo, de forma individual o en una dosis fija combinada. <p>Cada estrategia de tratamiento farmacológico es aceptable ya que se puede adaptar según las circunstancias individuales, las preferencias del médico y del paciente, y la tolerabilidad de los medicamentos. (Opinión de Experto – Grado E)</p> <p>Refieren que la pregunta específica para valorar si es mejor iniciar con terapia dual o monoterapia no fue abordada en esta guía.</p>

Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica, PA: presión arterial, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, BB: beta-bloqueadores, DCF: dosis combinada fija, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, por sus siglas en inglés.

Se excluyeron un total de 11 guías por los siguientes motivos: guía no informada en evidencia (7), consenso de expertos (1), población diferente a la analizada en este trabajo (1) y diseño del estudio (2); (Anexo 1). [4, 53-62]

CAPÍTULO 4. DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS Y ASPECTOS REGULATORIOS

A continuación, se describen los registros sanitarios emitidos e indicaciones aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), las indicaciones y claves aprobadas en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS), la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y los mecanismos de acción de las diferentes intervenciones evaluadas en este trabajo (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción y aspectos regulatorios de las intervenciones propuestas en los protocolos aceptable y preferible de la estrategia HEARTS en México.

Intervención	Registro sanitario COFEPRIS [63]		CNIS [64]			Aprobación por FDA [65]
	No.	Indicaciones	Claves	Descripción	Indicaciones	Sí/No; Número: Presentaciones aprobadas
Mecanismo de acción: IECA + BCC						
Perindopril/amlodipino (DCF)	259M2019 SSA	Está indicado para el tratamiento de hipertensión esencial de los adultos.	010.000.6231.00	Cada comprimido contiene: perindopril arginina 5 mg. Amlodipino 5 mg. Frasco con 30 comprimidos.	Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.	Sí; NDA 205003: 3.5 mg/ 2.5 mg, 7 mg/ 5 mg, 14 mg/ 10 mg
			010.000.6232.00	Cada comprimido contiene: perindopril arginina 5 mg. Amlodipino 10 mg. Frasco con 30		

				comprimidos.		
	282M2 012 SSA	Tratamiento de la hipertensión arterial y esencial y/o enfermedad coronaria estable.	010.000.62 33.00	Cada comprimido contiene: perindopril arginina 10 mg. Amlodipino 5 mg. Frasco con 30 comprimidos.		
			010.000.62 34.00	Cada comprimido contiene: perindopril arginina 10 mg. Amlodipino 10 mg. Frasco con 30 comprimidos.		
Mecanismo de acción: ARA II + BCC						
		Telmisartán				
Telmisartán + amlodipino (componentes por separado)	195M2 019 SSA	Antihipertensivo. Para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Esencial. Prevención de morbilidad y mortalidad en pacientes de 55 años o mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.	010.000.25 40.00	Cada Tableta contiene: Telmisartán 40 mg Envase con 30 Tabletas.	Hipertensión arterial esencial.	Sí; NDA 020850: 20 mg, 40 mg, y 80 mg

	292M2 015 SSA	Antihipertensivo. Para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Esencial. Prevención de morbilidad.				
	377M2 014 SSA	Antihipertensivo				
	403M2 014 SSA	Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Prevención de morbilidad y mortalidad en pacientes de 55 años o mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.				
Amlodipino						
	099M2 020 SSA	Tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, angina estable crónica.	010.000.211 1.00	Cada tableta o cápsula contiene: Besilato o Maleato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino.	Hipertensión arterial sistémica. Angina de pecho (estable y variante de Prinzmetal).	Sí; NDA 019787: 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg
	061M2 016 SSA	No especificada		Envase con 10 tabletas o cápsulas.		
	117M20 07 SSA	Antianginoso, Antihipertensivo (calcio antagonista)				

138M2 008 SSA	Antihipertensivo (calcio antagonista)			
027M2 013 SSA	Antihipertensivo			
145M2 016 SSA	Antihipertensivo			
182M2 011 SSA	Antihipertensivo (calcio antagonista)			
067M2 008 SSA	Beta bloqueador cardioselectivo	010.000.211 1.01	Cada tableta o cápsula contiene: Besilato o Maleato de amlodipino o equivalente a 5 mg de amlodipino. Envase con 30 tabletas o cápsulas.	
280M2 008 SSA	Antihipertensivo			
427M2 008 SSA	Antihipertensivo. Antianginoso.			
135M2 007 SSA	Antihipertensivo (calcio antagonista).			
281M2 007 SSA	Antianginoso, Antihipertensivo (calcio antagonista).			
203M2 007 SSA	Antianginoso, Antihipertensivo (calcio antagonista)			
364M2 007 SSA	Antihipertensivo	010.000.62 72.00		
202M2 014 SSA	Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, angina estable y angina			Cada tableta o cápsula contiene: Besilato o maleato de amlodipino Equivalente a 10 mg

		variante de Prinzmetal.		de amlodipino.		
	437M2 016 SSA	Antihipertensivo, Antianginoso.		Envase con 14 tabletas o cápsulas.		
	005M2 011 SSA	Antihipertensivo				
	017M2 010 SSA	Antihipertensivo				
	108M9 0 SSA	Tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, angina estable crónica.				
	122M2 010 SSA	Antihipertensivo				
	129M2 007 SSA	Antianginoso. Antihipertensivo (calcio antagonista)				
	155M2 010 SSA	Antihipertensivo				
	197M2 008 SSA	Antihipertensivo (calcio antagonista).				
	210M2 003 SSA	Antihipertensivo				
	385M2 005 SSA	Antihipertensivo (calcio antagonista)				
	237M2 000 SSA	Antihipertensivo, Antianginoso				
Telmisartán/amlodipino (DCF)*	134M2 012 SSA	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.	No aplica	No aplica	No aplica	Sí; NDA 022401: 40 mg/ 5 mg, 40 mg/ 10 mg, 80 mg/ 5 mg,

						80 mg/ 10 mg
Irbesartán/amlo dipino (DCF)	180M2 011 SSA	Hipertensi n arterial esencial.	010.000.58 01.00	Cada tableta contiene: Irbesartán 150 mg. Besilato de amlodipin o equivalen te a 5 mg de amlodipin o Envase con 28 tabletas.	Tratamiento de la hipertensi n arterial esencial en pacientes ad ultos con insuficiencia renal crónica y macroalbumi nuria cuya presi n sanguínea no ha podi do ser ad ecuadame nte controlada con monoterapia.	No
			010.000.58 02.00	Cada tableta contiene: Irbesartán 300 mg. Besilato de amlodipin o equivalen te a 5 mg de amlodipin o Envase con 28 tabletas.		
	205M2 015 SSA	Tratamient o de hipertensi n arterial esencial, está indicado en pacientes adultos hipertenso s cuya presi n sanguínea no ha podido ser adecuada mente controlada	010.000.62 68.00	Cada tableta contiene: Irbesartán 150 mg. Besilato de amlodipin o equivalen te a 10 mg de amlodipin o Envase con 28 tabletas.		

		con monoterapia de Irbesartán o de Amlodipino.	010.000.62 69.00	Cada tableta contiene: Irbesartán 300 mg. Besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino. Envase con 28 tabletas.		
Olmesartán/amlodipino (DCF)	119M20 12 SSA	Antihipertensivo.	010.000.62 46.00	Cada tableta contiene: Olmesartán medoxo mil 20 mg. Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino. Envase con 28 tabletas.	Tratamiento inicial de la hipertensión arterial esencial en pacientes adultos.	Sí; NDA 022100: 20 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, y 40 mg/10 mg
	272M2 012 SSA	Tratamiento de la hipertensión esencial.	010.000.62 47.00	Cada tableta contiene: Olmesartán medoxo mil 40 mg. Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino. Envase con 28 tabletas.		

			010.000.62 48.00	Cada tableta contiene: Olmesartán medoxo mil 40 mg. Besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino. Envase con 28 tabletas.		
--	--	--	---------------------	---	--	--

*La DCF de telmisartán/amlodipino no fue considerada en el protocolo aceptable de la estrategia HEARTS por no contar con clave en el CNIS ni registro sanitario emitido por COFEPRIS; sin embargo, en la búsqueda de registros se observó que ya cuenta con registro sanitario emitido por COFEPRIS, aunque continúa sin clave en el CNIS. **Abreviaturas:** COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, CNIS: Compendio Nacional de Insumos para la Salud, DCF: dosis combinada fija, No.: número, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, FDA: Food and Drug Administration, NDA: New Drug Application. Elaboración propia a partir de la consulta directa en los portales oficiales de la COFEPRIS [63], CSG [64], y de la FDA [65].

Respecto a la descripción y aspectos regulatorios de las diferentes intervenciones evaluadas destaca que todas tienen registro sanitario emitido por la COFEPRIS, claves en el CNIS y aprobación por la FDA (excepto la DCF de irbesartán [IRB]/amlodipino [AML] en esta última); la DCF de perindopril [PER]/AML es la única presentación que pertenece al grupo de fármacos denominados IECA (PER) combinado con BCC (AML) por su mecanismo de acción, ya que las demás intervenciones son ARA II (telmisartán [TEL], IRB y olmesartán [OLM]) combinados con BCC (AML).

CAPÍTULO 5. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS INTERVENCIONES PROPUESTAS EN LA ESTRATEGIA HEARTS

5.1 Materiales y métodos

Debido a que no existen revisiones sistemáticas (RS) que hayan evaluado la eficacia y/o seguridad de todas las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS (TEL + AML, PER + AML, OLM + AML e IRB + AML) para el tratamiento de HAS sin comorbilidades ni complicaciones en primera línea, verificado por medio de un protocolo de búsqueda riguroso (Anexo 2) [66-78], se realizó una RS con meta-análisis en red (MAR) para determinar si existen o no diferencias clínicas de estas intervenciones según los lineamientos propuestos por la Cochrane Collaboration [79] y se realizó el reporte de acuerdo con el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analysis (PRISMA-NMA). [80]

5.1.1 Protocolo de búsqueda y selección de estudios

Se consultaron las bases de datos de MEDLINE, Cochrane Library y LILACS para búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados hasta junio de 2020 que cumplieran con los criterios de selección preestablecidos. Se seleccionaron como palabras clave los términos libres y los encabezados de temas médicos (MeSH [Medical Subject Headings], por sus siglas en inglés) de HAS y las diferentes intervenciones evaluadas. Se desglosaron estas palabras clave utilizando el formato PICO de la siguiente manera:

- P: "Hypertension" or "Essential Hypertension"
- I: "telmisartan amlodipine combination" or "telmisartan" AND "amlodipine" or "Micardis Duo" or "Twynsta"
- C: "amlodipine, perindopril drug combination" or "Perindopril" AND "amlodipine" or "Vialibram" or "Coversam" or "irbesartan" AND "amlodipine" or "Laridine-X" or "Aprovasc" or "Amlodipine Besylate, Olmesartan Medoxomil Drug Combination" or "Olmesartan Medoxomil" AND "amlodipine" or "olmesartan" AND "amlodipine" or "Maxopress" or "Duoalmetec" or "Azor"
- O: "Mortality" or "Stroke" or "Cardiovascular Diseases" or "Myocardial Infarction" or "cardiovascular events" or "cardiovascular mortality" or "cerebral infarction" or "safety" or "serious adverse events" or "adverse events" or "Safety-Based Drug Withdrawals" or "blood pressure control" or "control rate"

Los detalles de la estrategia de búsqueda utilizada en cada una de las bases de datos se muestran en el Anexo 3.

5.1.1.1 Selección de estudios

Se seleccionaron ECA que evaluarán: 1) pacientes adultos con HAS; 2) la eficacia y/o seguridad de alguna de las siguientes intervenciones en DCF o como terapia combinada con los componentes individuales en primera línea: PER + AML, o IRB + AML u OLM + AML o TEL + AML; 3) comparaciones entre estas intervenciones o contra otras terapias duales,

monoterapia o terapia triple combinada con alguno de los grupos terapéuticos conocidos (IECA, ARA II, BB, BCC), o placebo, o no tratamiento; 4) alguno de los siguientes desenlaces: tasa de control de la PA y/o eventos adversos (EAs; por ej.: generales, serios, comunes, discontinuación a causa de éstos) relacionados al uso de las intervenciones.

Se excluyeron estudios observacionales y los ECA que evaluarán pacientes con HAS secundaria, con otras comorbilidades o complicaciones asociadas, o embarazo; así como aquellos escritos en otros idiomas que no sean español o inglés. Un revisor (YOM) examinó los títulos y los resúmenes en un primer paso, y posteriormente los textos completos para seleccionar los ECA para la síntesis cualitativa y cuantitativa.

5.1.2 Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos revisores recopilaron de forma independiente, en un formato pre-diseñado (Anexo 4), la siguiente información de los ECA seleccionados: diseño (controlado, cegado, etc.), tiempo de seguimiento, criterios de selección de los pacientes (inclusión y exclusión), países participantes, intervención, comparador, desenlaces evaluados y resultados; los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Dos revisores evaluaron la calidad de los ECA de forma independiente utilizando la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de la colaboración de Cochrane [81], los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, la participación de un tercer revisor.

La evaluación de la calidad de la evidencia seleccionada para el análisis cuantitativo se llevó a cabo utilizando el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, por sus siglas en inglés) con el GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. [82]

5.1.3 Análisis estadístico

En un primer paso, se evaluó la transitividad de los estudios seleccionados para determinar la factibilidad de llevar a cabo un MAR. Para cada desenlace, se elaboró una geometría de la red para mostrar las comparaciones directas entre las intervenciones evaluadas a través de uno o varios ECAs o indirectas mediante un comparador común. Si había comparaciones directas e indirectas, se determinaron las comparaciones mixtas. Las comparaciones indirectas y/o mixtas se realizaron por medio de un MAR utilizando el programa estadístico R versión 4.0.2 (2020-06-22; The R Foundation for Statistical Computing) con un enfoque frecuentista consistente con las recomendaciones internacionales. También se evaluó la consistencia de las comparaciones directas con las indirectas y se estimaron las probabilidades del ranking de tratamientos de cada uno de los desenlaces evaluados. [83] Los resultados dicotómicos (por ejemplo, riesgo de que los pacientes experimenten o no cada tipo de resultado de EAs) se informaron como riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC al 95%). Se calcularon los RR combinados con sus respectivos IC al 95% de cada desenlace y comparación de tratamiento disponible. Los resultados de los modelos de efectos aleatorios se presentaron como el resultado principal. Si existían dudas sobre la idoneidad del modelo, se presentaron los resultados del modelo de efectos fijos más simple. [84]

5.2 Resultados

5.2.1 Estudios incluidos

Se revisaron un total de 1335 estudios por título; después del proceso de tamizaje, se seleccionaron 30 estudios para revisión a texto completo de los cuales 17 [85-101] cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos y fueron incluidos para el análisis cualitativo (en la Tabla 6 se encuentra una descripción detallada y resumida de los ECAs seleccionados; para mayores detalles ver el Anexo 5). Los resultados del proceso de selección de estudios se muestran en la Figura 4.

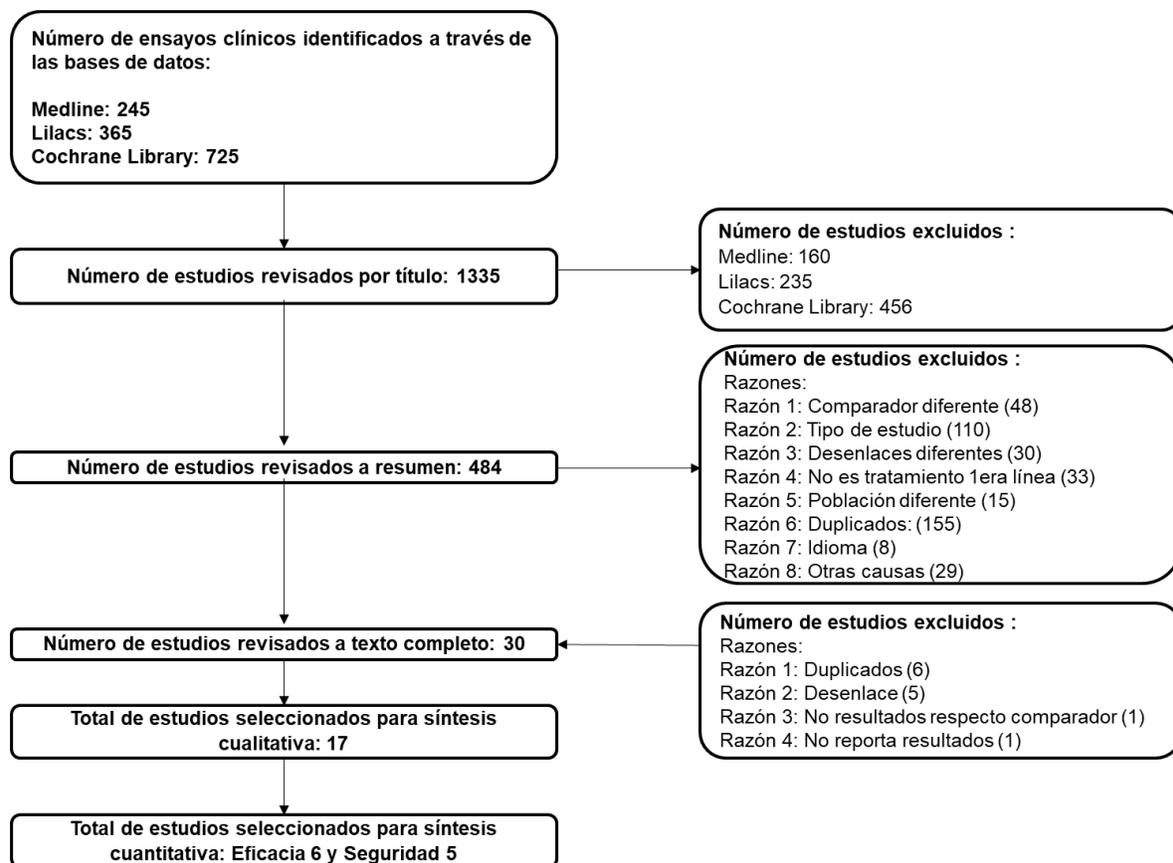


Figura 4. Diagrama de flujo de PRISMA: proceso de selección de los ensayos clínicos aleatorizados.

Respecto los estudios seleccionados para el análisis cualitativo destaca que ningún ECA de IRB + AML cumplió los criterios preestablecidos y de los 17 que fueron analizados, 8 evaluaron TEL + AML [85-92], 6 PER + AML [93-98] y 3 OLM + AML [99-101]. El seguimiento de los pacientes fue de 4 hasta 96 semanas. Solo 8 ECAs evaluaron las intervenciones como coformulados (esto es, en DCF) [89-92, 94, 96, 98, 100], en 2 no se especifica y 7 fueron combinaciones con componentes individuales. Las presentaciones evaluadas de cada uno de los componentes en las diferentes combinaciones fueron variadas: AML 2.5 mg, 5 mg o 10 mg, TEL 20 mg, 40 mg, u 80 mg, PER 3.5 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 14 mg o 17 mg, y OLM 10 mg, 20 mg o 40 mg. Las poblaciones y las definiciones de los desenlaces evaluados en los estudios tienen algunas diferencias que se describen con más detalle en el análisis cuantitativo.

En relación al riesgo de sesgo de los estudios seleccionados es importante recalcar que los estudios por parte de las empresas farmacéuticas. En los ítems de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia aleatoria y cegamiento de pacientes y personal la mayoría de los estudios tuvieron aproximadamente el 75% en bajo o poco claro riesgo de sesgo. En el cegamiento del evaluador de los desenlaces la mayoría de los estudios tuvo poco claro riesgo de sesgo (aproximadamente 60%), seguido de alto (aproximadamente 30%) y bajo (aproximadamente 10%) riesgo de sesgo. En los ítems de reporte incompleto de datos y reporte selectivo de datos la mayoría de los estudios tuvo bajo riesgo de sesgo (aproximadamente 75% y 90%, respectivamente). En la Figura 5 y 6 se muestran el resumen y el gráfico de riesgo de sesgo, respectivamente.

La mayoría de los estudios excluidos para el análisis cualitativo fue por ser duplicados o no evaluar un desenlace de interés para el análisis cuantitativo (Anexo 6). [102-114]

la mayoría tuvo un alto riesgo en el ítem de otros por financiamiento y participación en

Tabla 6. Descripción de los ensayos clínicos seleccionados para análisis cualitativo de la revisión sistemática.

Autor, año	Población	Tiempo de seguimiento	Intervención	Dosis	Coformulado	Comparador	Dosis	Coformulado	Desenlaces evaluados
Telmisartán/amlodipino									
White WB, 2010. [85]	Pacientes con HAS si la PAD se encontraba entre 95 y 119 mmHg	8 semanas	TEL + AML	Cruce entre todas las dosis, considerando la dosis cero como placebo	No	1. AML 2. TEL	1. 0, 2.5, 5, 10 mg 2. 0, 20, 40, 80 mg	No	1. Cambios en la PA monitoreada en 24 h a las 8 semanas; 2. Proporción de respondedores; y 3. Pacientes controlados
Punzi HA, 2013. [86]	Pacientes ≥ 18 años con HAS estadio 1 o 2 de acuerdo con los criterios de The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; con PAD ≥ 95 mmHg y ≤ 119 mmHg al momento de la medición basal. Para este análisis post hoc se evaluó a los pacientes sin tratamiento previo (naive) a antihipertensivos durante la aleatorización versus pacientes con tratamiento previo	8 semanas	TEL + AML	40 o 80 mg/ 5 o 10 mg; una toma al día	No	1. TEL (monoterapia) 2. AML (monoterapia)	1. 40 o 80 mg; una toma al día 2. 5 o 10 mg; una toma al día	No, todos son monoterapias	1. Reducción de la media PAD. 2. Reducción de la media de la PAS 3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PAD y PAS 4. Tasa de pacientes con control de PAD y PAS

	durante el periodo de lavado.								5. EAs
Ma L, 2012. [87]	<p>Personas hipertensas de 50 a 79 años de edad y que tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Antecedente de accidente cerebrovascular · Infarto agudo al miocardio · Angina de pecho estable · Angioplastia de la arteria coronaria más de 3 meses desde el comienzo del estudio. · Ataque isquémico transitorio · Insuficiencia cardíaca NYHA clase II · Enfermedad vascular periférica · DM2 controlada · Nefropatía (albúmina urinaria >300mg/24 h, o creatinina sérica >1.5 mg/L o >133 mmol/L) · Sobrepeso (índice de masa corporal >25kg/m² u obeso o con obesidad abdominal (circunferencia de la cintura: hombre >85cm, mujeres >80 cm) · Niveles anormales de lípidos en sangre (colesterol total [CT] >5.7 mmol/L, lipoproteína de alta densidad [HDL]>1.0 mmol / L, triglicéridos> 1.76 mmol / L) · Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (aparición antes de los 50 años de edad), edad ≥65 años, fumador de cigarrillos 	96 semanas	TEL + AML (grupo T)	2.5 mg más 40 mg una vez al día; al final de la segunda semana si no se alcanzó el objetivo se tituló diferente el TEL a 80 mg una vez al día.	No	AML más Amilorida/hidroclorotiazida (grupo A)	2.5 mg más 1.25/12.5mg una vez al día, si no se alcanzó la tensión arterial objetivo al final de la segunda semana después de la aleatorización se tituló diferente la dosis del diurético a 2.5 mg/25 mg. Posteriormente la dosis de AML en ambos grupos podía aumentar a 5 mg/día después de 4 semanas de tratamiento, si fuera necesario, para alcanzar el objetivo.	Sí	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tasas generales de control de la PA 2. Cambio en los niveles de la PA 3. EAs

	actual, hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento de la pared íntima o placa aterosclerótica en las arterias carótidas · Fundus oculi hipertensivo grado III-IV · Aterosclerosis retiniana grado III-IV								
Lu F, 2012. [88]	Pacientes de 50 a 79 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular: · Ataque previo (≥ 3 meses) · Ataque isquémico transitorio · Infarto al miocardio · Revascularización coronaria · Angina de pecho estable · Insuficiencia cardíaca (clase funcional II de la NYHA) · Enfermedad arterial periférica · DM2 (controlada) · Enfermedad renal crónica (leve o moderada) · Sobrepeso u obesidad · Dislipidemia · Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular · Tabaquismo activo · Hipertrofia ventricular izquierda · Placa arterioesclerótica en las arterias carótidas · Hipertensión del fondo ocular II-IV · Arterioesclerosis de retina grado III-IV	48 semanas	TEL + AML (Grupo B)	5 mg/ 80 mg; una vez al día	No	AML / amilorida/ hidroclorotiazida (Grupo A)	5 mg/ 2.5 mg/ 25 mg; una vez al día	AML no es un coformulado. La combinación de la amilorida/ hidroclorotiazida si es un coformulado.	1. Reducción de la PA. 2. Tasa de pacientes que alcanzaron control de la PA 3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PA 4. EAs
Boehringer Ingelheim, 2009. [89]	Todos los siguientes criterios de inclusión deben cumplirse en pacientes de ambos sexos:	8 semanas	TEL + AML	5 mg/80 mg una tableta al día vía oral	Sí	1. TEL (monoterapia)	1. 80 mg una vez al día vía oral por las 8 semanas	No, todos son monoterapias	1. Cambio de la PAS 1. 2. Cambio de la PAS 2.

	<p>1. Capacidad de proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y la legislación local</p> <p>2. Edad de 18 años o mayor</p> <p>3. Pacientes con hipertensión severa definida como PAS \geq180 mmHg y PAD \geq95 mmHg al momento de la aleatorización</p> <p>4. Capacidad para detener cualquier terapia antihipertensiva actual sin un riesgo inaceptable para el paciente (a discreción del investigador)</p>			<p>por dos semanas, y tableta de 10 mg /80 mg una vez al día vía oral por las últimas 6 semanas</p>		<p>2. AML (monoterapia)</p>	<p>2. 5 mg una tableta vía oral al día por las primeras dos semanas, posteriormente 10 mg (dos tabletas de 5 mg) al día vía oral por las últimas 6 semanas</p>		<p>3. Control de la PA</p> <p>4. EAs</p>
<p>Neutel JM, 2012. [90]</p>	<p>Pacientes de ambos sexos, de 18 años o mayores de edad, con una media de la PAS sentado \geq180 mmHg y PAD sentado \geq95 mmHg, que pudieron suspender la terapia antihipertensiva actual sin riesgos inaceptables (a criterio del investigador) fueron elegibles para la aleatorización.</p>	<p>8 semanas</p>	<p>TEL + AML</p>	<p>80/5 mg una vez al día por dos semanas y posteriormente 80/10 mg al día por el resto de las 6 semanas</p>	<p>Sí</p>	<p>1. AML</p> <p>2. TEL</p>	<p>1. 5 mg una vez al día por dos semanas y posteriormente 10 mg al día por el resto de las 6 semanas</p> <p>2. 80 mg una vez al día por las 8 semanas</p>	<p>No, todos son monoterapias</p>	<p>1. Cambio de la PAS</p> <p>2. Control de la PA</p> <p>3. EAs</p>
<p>Boehringer Ingelheim, 2013. [91]</p>	<p>• Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y la legislación local</p> <p>• 18 años de edad o más</p> <p>• Pacientes con hipertensión severa definida como PAS mayor de 180 mmHg y PAD mayor de 95 mmHg al momento</p>	<p>8 semanas</p>	<p>TEL + AML</p>	<p>TEL 80 mg y AML 5 mg durante las primeras 2 semanas, luego forzar la titulación a TEL 80 mg y AML</p>	<p>Sí</p>	<p>1. AML (monoterapia)</p> <p>2. TEL (monoterapia)</p>	<p>1. 5 mg durante las primeras 2 semanas, luego forzar la titulación a 10 mg durante las 6 semanas restantes</p> <p>2. 80 mg durante las 8</p>	<p>No, todos son monoterapias</p>	<p>1. Cambio de la PAS</p> <p>2. Control de HAS</p> <p>3. EAs sin incluir los serios</p> <p>8. EAS</p>

	de la aleatorización · Capacidad para suspender cualquier tratamiento antihipertensivo actual sin riesgo inaceptable para el paciente (criterio de los investigadores)			10 mg por las 6 semanas restantes			semanas no requirió de titulación		
Sharma A, 2007. [92]	Hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad, con HAS estadio II no complicada (PAS 160-179 mmHg; PAD 100-109 mmHg)	12 semanas	TEL + AML	40 mg / 5 mg 1 vez al día por 12 semanas	Sí	AML	5 mg 1 vez al día por 12 semanas	No	1. Cambio de PAD 2. Cambio de la PAS 3. Tasa de respuesta. 4. EAs
Perindopril/amlodipino									
Ojji DB, 2019. [93]	Pacientes sin distinción de sexo, de raza negra, con HAS, de 30 a 79 años de edad. Sin tratamiento previo para la hipertensión con PAS 150 a 179 mmHg (sentados) o, monoterapia con PAS de 140 a 159 mmHg	6 meses	AML + hidroclorotiazida	AML 5 mg cada 24 h Hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24 h (las dosis fueron incrementadas al doble a partir del segundo mes y se continuaba a menos que se presentaran EAs inaceptables como mareo, edema podálico, tos seca, o que la PAS en reposo descendiera	No	1. AML + PER 2. PER + hidroclorotiazida	1. AML 5 mg cada 24 h y PER 4 mg cada 24 h 2. PER 4 mg cada 24 h e Hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24 h	1. No, 2. No	1. Media de la diferencia de PAS entre la medición basal y la medición a los 6 meses; 2. Media de la diferencia de PAD a los 6 meses; 3. Media de la diferencia en la medición tensional ambulatoria diurna o nocturna; 4. Media de la diferencia de la PA de reposo a los 2, 4 y 6 meses; 5. Proporción

				ra a cifras menores de 100 mmHg).					de pacientes que respondieron al tratamiento a los 2, 4 y 6 meses; 6. EAs
Mancia G, 2015. [94]	Adultos mayores de 18 años con HAS leve y moderada, definida como PAS de 150 a 180 mmHg con PAD de 95 a 110 mmHg. Que no hubiesen recibido más de dos antihipertensivos	6 meses	PER + AML	Inicial: PER 3.5 mg/AML 2.5 mg En caso de descontrol a los meses 1, 2 y 3 la dosis se incrementaba: PER 7 mg/AML 5 mg PER 14 mg/AML 10 mg PER 14 mg/AML 10 mg más indapamida 1.5 mg	Sí	Valsartán/AML	Inicial: 80 mg En caso de descontrol a los meses 1, 2 y 3 la dosis se incrementaba: Valsartán 160 mg Valsartán 160 mg/AML 5 mg Valsartán 160 mg/AML 10 mg más tableta placebo	Sí	1. Cambio en PAS desde la medición basal hasta los 3 meses; 2. Control de la PA; 3. EAs
Elliot WJ, 2015. [95]	Adultos de 18 a 75 años con hipertensos con consentimiento informado y automonitoreo ambulatorio	42±3 días	PER arginina + AML	14 mg más 10 mg/día	No	1. PER erbutamina 2. Besilato de AML	1. 16 mg/día 2. 10 mg/día	No, todos son monoterapias	1. Cambios en la PAD en reposo. 2. Cambios en la PAS en reposo 3. Logro en objetivo 4. EAs
Laurent S, 2015. [96]	Personas de 18 a 79 años de edad, con HAS de leve a moderada sin	8 semanas	PER + AML	3.5mg/2.5 mg 1	Sí	1. PER 2. AML 3. PER	1. 3.5mg 1 cápsula 1 vez al día	No	1. Superioridad de la

	<p>condiciones médicas asociadas o daño conocido en los órganos diana que no estaban siendo tratados o que no estaban controlados por medicación antihipertensiva, o que requirieran de un cambio en la medicación antihipertensiva. PAS de al menos 150 mmHg y menos de 180 mmHg. PAD de al menos 95 mmHg y menos de 110mmHg</p>			<p>cápsula 1 vez al día</p>		<p>4. AML 5. Placebo</p>	<p>2. 2.5mg 1 cápsula 1 vez al día 3. 5mg 1 cápsula 1 vez al día 4. 5mg 1 cápsula 1 vez al día</p>	<p>combinación comparado con placebo 2. Superioridad de la combinación comparado con cada component e administrado como monoterapia 3. No inferioridad de la combinación comparado con la dosis más baja aprobada de cada component e (PER 5mg y AML 5mg) administrado de forma separado 4. Tasas de normalización de la PA 5. Efectos reductores de la PA de cada component e administrado</p>
--	---	--	--	-----------------------------	--	------------------------------	--	---

									do individual mente 6. EAs
Laurent S, 2018. [97]	Se incluyó a pacientes con intención a tratar para recibir tratamiento combinado con PER 3.5 mg/ AML 2.5 mg o monoterapia con terapia de IECA. Se debió contar con los resultados de la medición basal y medición al mes de la PA en posición supina. De acuerdo con la información de los ECAs se incluyó a pacientes con hipertensión: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 (PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mmHg) • Grado 2 (PAS 160-170 y/o PAD 100-109 mmHg) • Grado 3 (PAS ≥180 y/o PAD ≥110 mmHg) 	1 mes	PER + AML	3.5 mg/ 2.5 mg	No se menciona	1. PER 2. Irbesartán 3. Valsartán	1. 5mg 2. 150 mg 3. 80 mg	No, todos son monoterapias	1. Media de cambio de PAS y PAD 2. Diferencia estimada de PAS y PAD 3. EAs
Symplmed Pharmaceuticals LLC, 2013. [98]	Personas de 18 a 75 años de edad, cualquier sexo, con HAS, prueba negativa de embarazo en caso de ser mujeres y capacidad de otorgar un consentimiento informado.	42 días	PER arginina + AML besilato	No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas	Sí	1. AML besilato (monoterapia) 2. PER erbumina (monoterapia)	1. No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas 2. No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas	No, todos son monoterapias	1. Cambio de PAD 2. Cambio de la PAS 3. EAs

Olmesartán/amlodipino									
Volpe M, 2012. [99]	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adultos > 18 años de edad. • Pacientes hipertensos con tratamiento, con una mPAS + 160 mm Hg, mPAD + 100 mm Hg y una diferencia en la mPA de < 20 / 10 mm Hg; medidas entre 2 visitas previas a la aleatorización. • Pacientes recién diagnosticados, que no habían recibido terapia antihipertensiva o que nunca hayan tomado medicamento antihipertensivo. • Pacientes que reciben alguna terapia antihipertensiva se les realizó un período de lavado de 3 semanas. 	10 semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1. OLM medoxomilo + hidroclorotiazida + AML besilato (triple terapia); 2. OLM + AML + hidroclorotiazida (triple terapia); 3. OLM + AML + hidroclorotiazida (triple terapia); 4. OLM + AML + hidroclorotiazida (triple terapia) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. OLM 40 mg / HCTZ 12.5 mg + AML 10 mg; 2. OLM 40 mg / 10 mg / HCTZ 25 mg; 3. OLM 20 mg / AML 5 mg / 12.5 mg; 4. OLM 40 mg / AML 5 mg / 25 mg 	No está reportado	OLM + AML (terapia dual combinada)	<ol style="list-style-type: none"> 1. OLM 20 mg / AML 5 mg; 2. OLM 40 mg / AML 5 mg; 3. OLM 40 mg / AML 10 mg 	No reportado	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambio de mínimos cuadrados del valor basal de la mPAD sentados; 2. Cambio de mínimos cuadrados del valor basal de la mPAS sentados. 3. mPA sentados basal 4. Objetivo 5. EAs
Oparil S, 2010. [100]	Pacientes adultos > 18 años de edad con una mPA + 140 / 100 mm Hg o + 160 / 90 mm Hg (sin tratamiento). Sin tratamiento previo 3 semanas antes del ingreso al estudio, o pacientes recién diagnosticados.	12 semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1. OLM + hidroclorotiazida + AML besilato (triple terapia) 	40 mg + 25 mg + 10 mg	Si, (OLM / hidroclorotiazida una tableta dosis fija). No, AML administrado por separado.	<ol style="list-style-type: none"> 1. OLM + AML (terapia dual combinada) 2. OLM + hidroclorotiazida (terapia dual combinada) 3. AML + hidroclorotiazida (terapia dual combinada) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 40 mg + 10 mg 2. 40 mg + 25 mg 3. 10 mg + 25 mg 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si, (una tableta dosis fija). 2. Si, (una tableta dosis fija). 3. No, administración por separado. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambio medio de mínimos cuadrados del valor basal de la mPA sentados. 2. Cambio medio de mínimos cuadrados del valor basal de la mPAS sentados. 3. Porcentajes de pacientes que alcanzan objetivos de

										PA. 4. PA basal. 5. HAS en estadio 2. 6. HAS moderada 7. HAS severa 8. EAs
Chrysant SG, 2008. [101]	Personas ≥ 18 que tuvieran una PAD media sentados de 95 a 120 mm Hg tanto en la visita antes de la aleatorización como en la visita de la aleatorización, y que tuvieran una diferencia de <10 mm Hg entre las dos mediciones medias en la mPAD sentados. Los pacientes fueron reclutados de los sitios de investigación (prácticas de atención primaria, prácticas especializadas, hospitales y centros de investigación)	8 semanas	OLM + AML	Incluye todas las posibles combinaciones de la dosis de la monoterapia de AML y OLM (no específica dosis)	No	1. AML monoterapia en 2. OLM monoterapia en	1. 5 o 10 mg (no específica dosis) 2. 10, 20, 40mg (no específica dosis)	No, todos son monoterapias	1. Cambio de la mPAD. 2. Cambio de la mPAS sentados 3. PA objetivo 4. Umbrales objetivo en la población con intención a tratar 5. EAs	

Se muestran en color verde los estudios que fueron seleccionados para análisis cuantitativo tanto de eficacia como de seguridad; en color rojo los que fueron utilizados únicamente en el análisis cuantitativo de eficacia; y, en color azul, los que fueron seleccionados únicamente para análisis cuantitativo de seguridad. **Abreviaturas:** HAS: hipertensión arterial sistémica, AML: amlodipino, TEL: telmisartán, PA: presión arterial, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, EAs: eventos adversos, DM2: diabetes mellitus tipo 2, NYHA: New York Heart Association, EAS: eventos adversos serios, PER: perindopril, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mPAS: media de la presión arterial sistólica, mPAD: media de la presión arterial diastólica, mPA: media de la presión arterial, OLM: olmesartán. Elaboración propia del CENETEC.

	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
Boehringer Ingelheim, 2009	?	?	+	?	+	+	-
Boehringer Ingelheim, 2013	?	?	?	?	-	+	-
Chrysant SG, 2008	+	+	?	?	+	+	-
Elliot WJ, 2015	+	+	+	?	+	-	-
Laurent S, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Laurent S, 2018	-	-	-	-	?	+	-
Lu F, 2012	+	+	-	-	?	+	+
Ma L, 2012	?	?	-	?	+	+	-
Mancia G, 2015	+	+	+	?	+	+	-
Neutel JM, 2012	?	?	+	?	+	+	-
Ojji DB, 2019	+	+	-	-	+	+	-
Oparil S, 2010	+	-	?	?	?	+	?
Punzi HA, 2013	?	?	+	-	+	+	-
Sharma A, 2007	+	+	+	+	+	?	-
Symplmed Pharmaceuticals LLC, 2013	?	?	?	?	+	+	-
Volpe M, 2012	?	-	+	-	+	+	-
White WB, 2010	?	?	?	?	+	+	?

Figura 5. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido. Elaborado utilizando el *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.

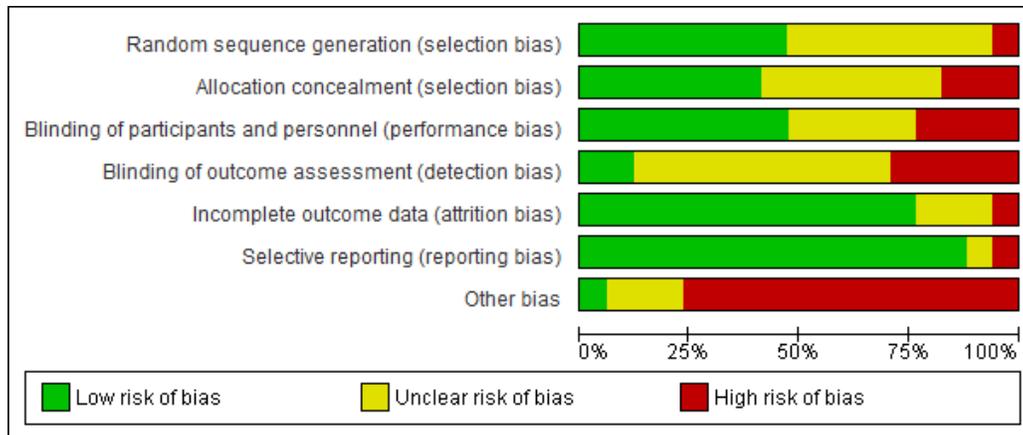


Figura 6. Gráfico de riesgo de sesgo: los juicios de los revisores acerca de cada elemento de riesgo de sesgo se presentan como porcentajes en todos los estudios incluidos. Elaborado utilizando el *Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.*

5.2.2 Meta-análisis en red

Posterior a evaluar la transitividad entre estudios y la presencia de un comparador común que permitiera realizar comparaciones indirectas o mixtas, se seleccionaron 6 estudios [85-86, 90, 92, 95, 101] para el análisis cuantitativo de los desenlaces de eficacia (proporción de pacientes con control de la PA) y 5 estudios [90, 92, 96, 98, 101] para los desenlaces de seguridad (EAs generales, EAS y edema) (ver Tabla 6), evaluando un total de 5 desenlaces con MAR.

5.2.2.1 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo [85-86, 90, 92, 95, 96, 98, 101] de los desenlaces tanto de eficacia como de seguridad fue baja acorde a la metodología GRADE ya que se degradó la evidencia en dos niveles por serio riesgo de sesgo por evidencia indirecta y por financiamiento de las empresas farmacéuticas de los estudios (Tabla 8).

5.2.2.2 Eficacia

Respecto a la eficacia, se seleccionaron un total de 6 estudios de los cuales 4 evaluaron TEL + AML (en DCF [90, 92] y como componentes individuales [85-86]), 1 PER + AML (como componentes individuales [95]) y 1 OLM + AML (como componentes individuales [101]). Se realizó un MAR incluyendo todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101] y otro incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales [85-86, 95, 101]. En la figura 7a y 7b se muestra la geometría de la red de cada una de las comparaciones que se realizaron de la proporción de pacientes con control de la PA.

De los resultados obtenidos destaca que todas las terapias duales (TEL, PER, u OLM + AML) son superiores a la monoterapia con AML tanto en el análisis que incluyó todos los estudios (Figura 8) como en el que incluyó únicamente las combinaciones como

componentes individuales (Figura 9). En las comparaciones indirectas entre las terapias duales, destaca que OLM + AML fue superior a TEL + AML (RR 0.66, IC al 95% 0.46 a 0.95)

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los desenlaces de eficacia y seguridad del meta-análisis en red con el sistema GRADE.

Evaluación de la certeza							Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
Eficacia: proporción de pacientes con control de la PA (todos los estudios) (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas) [85-86, 90, 92, 95, 101]								
6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eficacia: proporción de pacientes con control de la PA (solo estudios que evaluaron componentes individuales en combinación) (seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas) [85-86, 95, 101]								
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Seguridad: eventos adversos generales (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas) [90, 92, 96, 98, 101]								
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Seguridad: eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas) [90, 98, 101]								
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Seguridad: edema (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas) [92, 98, 101]								
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
<p>Abreviaturas: PA: presión arterial. Elaboración propia del CENETEC utilizando GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. [82]</p> <p>Explicaciones</p> <p>a. Se degrada la evidencia en un nivel por serio riesgo de sesgo secundario a financiamiento de los estudios por parte de las empresas farmacéuticas, así como participación en el mismo.</p> <p>b. Se degrada la evidencia en un nivel por tratarse de evidencia indirecta.</p>								

en el análisis que incluyó todos los estudios (Tabla 9); sin embargo, en el subanálisis (Tabla 10) ya no se observa esta diferencia (RR 0.75, IC al 95% 0.46 a 1.21) (Tabla 10). En el ranking, el OLM + AML fue la intervención que tuvo la mayor probabilidad de ser la opción número 1 y el AML la última opción, en ambos análisis (Figura 10a y 10b). Sin embargo, como se mencionó previamente, solo hay diferencias significativas entre las terapias duales contra la monoterapia de AML (en ambos análisis) y entre la terapia dual de OLM + AML respecto TEL + AML (únicamente en el análisis que incluyó todos los estudios).

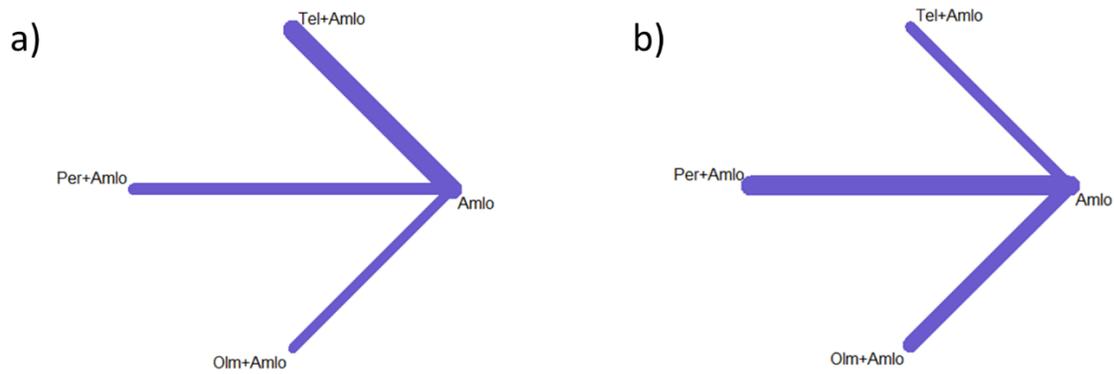


Figura 7. Geometría de la red de: **a)** todos los estudios que evaluaron la proporción de pacientes con control de presión arterial [85-86, 90, 92, 95, 101]; y, **b)** únicamente los estudios que evaluaron las intervenciones en combinación como componentes individuales [85-86, 95, 101]. El grosor de las líneas indica el número de estudios que evaluaron esa comparación. Abreviaturas: Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

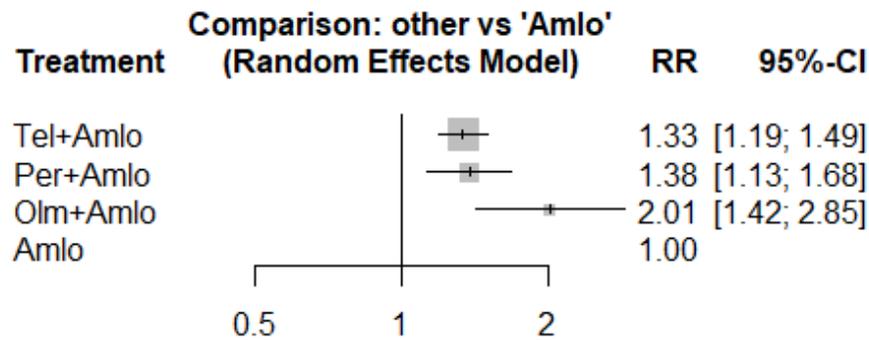


Figura 8. Forest plot del meta-análisis en red de las terapias duales contra la monoterapia de amlodipino (modelo de efectos aleatorios) incluyendo todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101] que evaluaron control de la presión arterial. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, 95%-CI: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

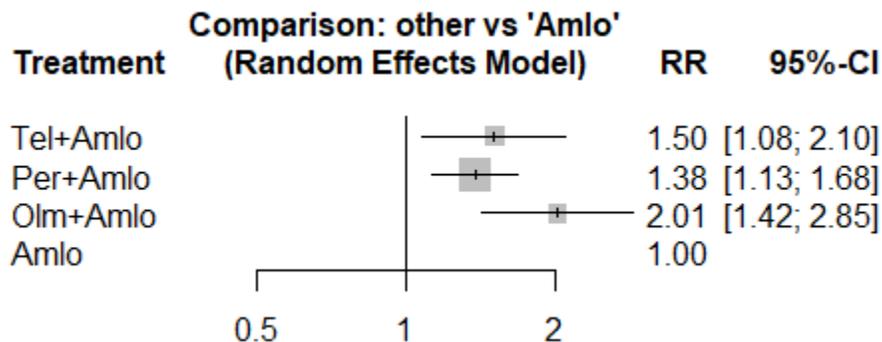


Figura 9. Forest plot del meta-análisis en red de las terapias duales contra la monoterapia de amlodipino (modelo de efectos aleatorios) incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales [85-86, 95, 101] para el control de la presión arterial. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, 95%-CI: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

	Tel+Amlo	.			. 1.33 [1.19; 1.49]
0.97 [0.77; 1.21]		Per+Amlo			. 1.38 [1.13; 1.68]
0.66 [0.46; 0.95]	0.68 [0.46; 1.02]		Olm+Amlo		2.01 [1.42; 2.85]
1.33 [1.19; 1.49]	1.38 [1.13; 1.68]	2.01 [1.42; 2.85]			Aml

Tabla 9. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo todos los estudios [85-86, 90, 92, 95, 101]. Los resultados están reportados con RR y su respectivo IC al 95%. Se compara la intervención de la columna respecto la intervención de la fila; un RR mayor a 1 es a favor de la intervención de la columna. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Aml: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

	Tel+Amlo	.			. 1.50 [1.08; 2.10]
1.09 [0.74; 1.61]		Per+Amlo			. 1.38 [1.13; 1.68]
0.75 [0.46; 1.21]	0.68 [0.46; 1.02]		Olm+Amlo		2.01 [1.42; 2.85]
1.50 [1.08; 2.10]	1.38 [1.13; 1.68]	2.01 [1.42; 2.85]			Aml

Tabla 10. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo únicamente los estudios que evaluaron las combinaciones como componentes individuales [85-86, 95, 101]. Los resultados están reportados con RR y su respectivo IC al 95%. Se compara la intervención de la columna respecto la intervención de la fila; un RR mayor a 1 es a favor de la intervención de la columna. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Aml: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

a)		P-score	b)		P-score
	Olm+Amlo	0.9849		Olm+Amlo	0.9499
	Per+Amlo	0.5479		Tel+Amlo	0.5950
	Tel+Amlo	0.4669		Per+Amlo	0.4522
	Aml	0.0003		Aml	0.0030

Figura 10. Ranking de las intervenciones evaluadas para el control de la presión arterial incluyendo **a)** todos los estudios y **b)** únicamente los estudios que evaluaron las intervenciones en combinación como componentes individuales. La intervención con el mayor P-score tiene la mayor probabilidad de ser la opción número 1, el segundo P-score más alto la segunda mejor opción y así sucesivamente hasta el más bajo P-score que tiene la mayor probabilidad de ser la peor opción. Abreviaturas: Tel: telmisartán, Aml: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

5.2.2.3 Seguridad

Respecto a la seguridad, se seleccionaron un total de 5 estudios de los cuales 2 evaluaron TEL + AML (en DCF [90, 92]), 2 PER + AML (en DCF [96, 98]) y 1 OLM + AML (como componentes individuales [101]). Se realizaron 3 MAR que evaluaron: 1) EAs generales [90, 92, 96, 98, 101], 2) EAS [90, 98, 101], y 3) edema [92, 98, 101]. En la figura 11a, 11b y 11c se muestra

la geometría de la red de cada una de las comparaciones que se realizaron de los 3 desenlaces evaluados.

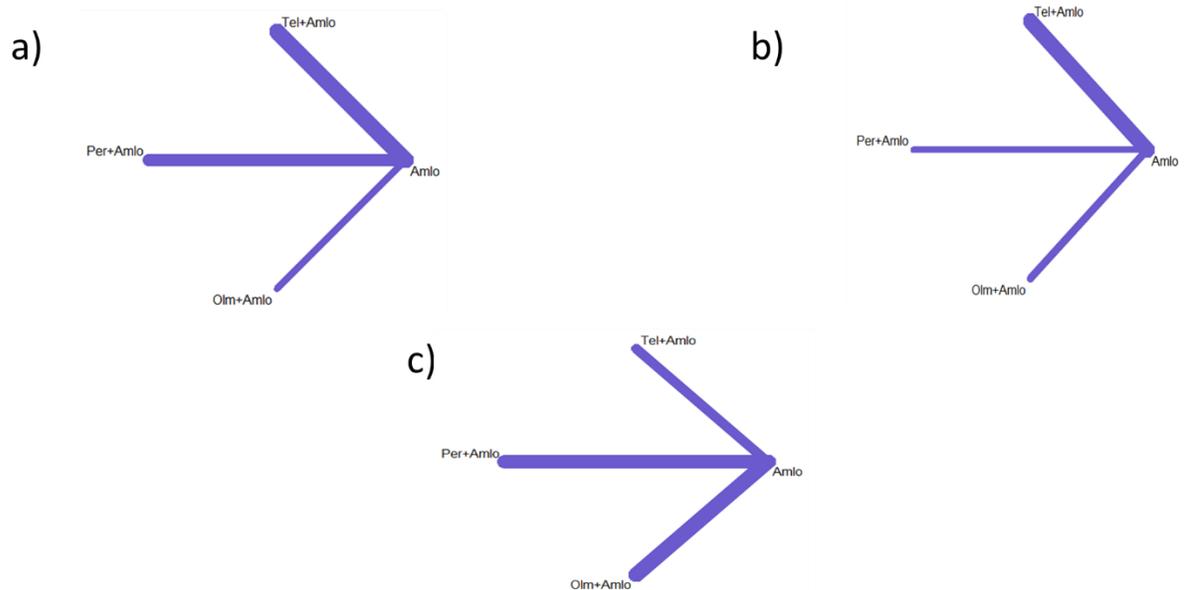


Figura 11. Geometría de la red de: a) eventos adversos generales, b) eventos adversos serios, y c) edema. El grosor de las líneas indica el número de estudios que evaluaron esa comparación. Abreviaturas: Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

De los resultados en seguridad, destaca que no hay diferencias significativas entre las terapias duales y la monoterapia de AML en los EAs generales (Tabla 11) y en los EAS (Tabla 12); sin embargo, la terapia de PER + AML fue superior a la monoterapia de AML (RR 0.57, IC al 95% 0.34 a 0.97) y a la terapia combinada de OLM + AML (RR 0.42, IC al 95% 0.20 a 0.87) por menos eventos de edema, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 13). Con relación al ranking, se corrobora que PER + AML tiene la mayor probabilidad de ser la opción número 1 (P-score 0.8498), seguido de TEL + AML como número 2 (P-score 0.7476), AML como número 3 (P-score 0.3451) y OLM + AML (P-score 0.0576) como la última opción en el desenlace de edema.

	Tel+Amlo						
0.99 [0.72; 1.34]							
0.72 [0.46; 1.14]	0.73 [0.46; 1.16]						
0.99 [0.80; 1.24]	1.01 [0.81; 1.26]	1.37 [0.92; 2.05]					

Tabla 11. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de los eventos adversos generales. Los resultados están reportados con RR y su respectivo IC al 95%. Se compara la intervención de la columna respecto la intervención de la fila; un RR menor a 1 es a favor de la intervención de la columna. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

	Tel+Amlo	.		. 0.78 [0.13; 4.66]
2.34 [0.13; 41.56]		Per+Amlo		. 0.33 [0.04; 3.20]
0.78 [0.03; 21.00]	0.33 [0.01; 11.86]		Olm+Amlo	1.00 [0.06; 15.85]
0.78 [0.13; 4.66]	0.33 [0.04; 3.20]	1.00 [0.06; 15.85]		Amlo

Tabla 12. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de los eventos adversos serios. Los resultados están reportados con RR y su respectivo IC al 95%. Se compara la intervención de la columna respecto la intervención de la fila; un RR menor a 1 es a favor de la intervención de la columna. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

	Tel+Amlo	.		. 0.63 [0.29; 1.39]
1.10 [0.43; 2.84]		Per+Amlo		. 0.57 [0.34; 0.97]
0.46 [0.18; 1.18]	0.42 [0.20; 0.87]		Olm+Amlo	1.38 [0.82; 2.32]
0.63 [0.29; 1.39]	0.57 [0.34; 0.97]	1.38 [0.82; 2.32]		Amlo

Tabla 13. Tabla liga que muestra las comparaciones directas e indirectas de las intervenciones evaluadas de edema. Los resultados están reportados con RR y su respectivo IC al 95%. Se compara la intervención de la columna respecto la intervención de la fila; un RR menor a 1 es a favor de la intervención de la columna. Abreviaturas: RR: riesgo relativo, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, Tel: telmisartán, Amlo: amlodipino, Per: perindopril, Olm: olmesartán.

5.3 Discusión

En nuestro estudio se muestra que todas las terapias duales evaluadas (TEL + AML, PER + AML y OLM + AML) son superiores a la monoterapia de AML y que, muy probablemente, no hay diferencias significativas entre las terapias duales como primera línea de tratamiento para el control de la PA de los pacientes con HAS sin comorbilidades. Es un hallazgo esperado que las terapias duales sean superiores a las monoterapias ya que, generalmente, se potencian los efectos de dos intervenciones con mecanismos de acción diferentes cuando se dan en combinación. De igual forma, era esperado que no hubiera diferencias significativas entre las terapias duales puesto que comparten el mecanismo de acción combinado (TEL, OLM y PER actúan sobre el eje de la renina y el AML sobre los canales de calcio). Aunque no hubo estudios que cumplieran con los criterios pre-establecidos para evaluar la eficacia en el control de la PA de IRB + AML respecto a las otras intervenciones (TEL, OLM y PER, todas + AML), se puede asumir un efecto de clase similar ya que pertenece al grupo terapéutico de los ARA II como el TEL y el OLM y, por tanto, es probable que no haya diferencias significativas entre las intervenciones evaluadas. La diferencia observada a favor de TEL + AML en comparación con OLM + AML en eficacia puede explicarse por el hecho de haber incluido estudios que evaluaron la presentación en DCF de TEL + AML y ninguno de OLM + AML ni de las otras intervenciones evaluadas, lo cual se corroboró al realizar el subanálisis que no incluyó estos estudios [90, 92] y ya no se encontró una diferencia significativa entre las terapias duales.

Respecto a los resultados de seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre las intervenciones evaluadas en EAs generales y EAS, pero sí en edema, lo cual era probable ya que tanto los ARA II/IECA como los BCC como monoterapias pueden provocar este EA; sin embargo, llama la atención que la combinación de PER + AML

genere menos eventos de edema incluso que el AML en monoterapia ya que al sumar los efectos se esperaría más edema en la terapia dual. Este hallazgo podría estar explicado por el hecho de que las terapias combinadas se dan a dosis más bajas lo cual disminuye la probabilidad de presentar los EAs asociados aun cuando se dan en combinación.

La calidad de la evidencia de los desenlaces evaluados acorde al sistema GRADE fue baja ya que la mayoría de los estudios fueron financiados por las empresas farmacéuticas y, principalmente, por tratarse de evidencia indirecta; por lo tanto, los resultados se deben tomar con cierta reserva, aunque no queda totalmente claro el impacto de la calidad en los resultados obtenidos. La extrapolación de los resultados a nuestra población también se ve limitada por el hecho de que los estudios analizados no evaluaron personas mexicanas con HAS.

En relación a la asunción de transitividad de los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo es importante mencionar que se cumplió parcialmente ya que el tiempo de seguimiento fue variable (rango de 6 a 12 semanas), se mezclaron estudios que evaluaron las terapias duales en DCF [90, 92, 96, 98] con los que las evaluaron como componentes individuales [85, 86, 95, 101] tanto en el análisis de eficacia (que incluyó todos los estudios) como en todos los MAR de seguridad, las presentaciones de las intervenciones evaluadas fueron variable, y la definición de control de la PA utilizada fue diferente en dos estudios [85, 92] como se puede observar en el Anexo 7. No se evaluó la asunción de consistencia porque no hubo estudios que evaluaran las intervenciones duales “head to head” que se tuvieran que comparar con los resultados obtenidos en los MAR de forma indirecta.

5.3.1 Fortalezas y limitaciones

Por todo lo anterior, la fortaleza principal de la evaluación clínica es que evalúa la eficacia y seguridad de todas las intervenciones que se propusieron como parte de la estrategia HEARTS para implementarse como opciones de primera línea en personas con HAS sin comorbilidades en nuestro país en un futuro próximo. Otra fortaleza importante que destacar es que con los resultados obtenidos de la evaluación clínica se pudo llevar a cabo la evaluación económica correspondiente y así poder determinar el impacto económico de la implementación de estas intervenciones en el sector de salud público de México. Además, al llevar a cabo la búsqueda de revisiones sistemáticas que evaluaran estas intervenciones se pudo mostrar, además de que ninguna las ha evaluado, que aún no hay evidencia suficiente de que la terapia combinada sea mejor que la monoterapia en personas con HAS [71] y tampoco si es mejor dar la terapia combinada en DCF o como componentes individuales, con lo cual se identificó la necesidad de llevar a cabo estudios que puedan esclarecer estas incógnitas. También es importante destacar que el reporte de este estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos del PRISMA-NMA [80], se evaluó la calidad de la evidencia de los desenlaces acorde al sistema GRADE y se elaboró la RS con MAR acorde a la metodología propuesta por la Cochrane Collaboration [79].

Nuestro estudio también tiene varias limitaciones de las cuales podemos mencionar las siguientes: 1) los resultados reportados fueron obtenidos de comparaciones indirectas, 2) el desenlace de eficacia que se evaluó es intermedio/sustituto, 3) al no cumplirse en su totalidad la asunción de transitividad y haber incluido estudios de población no mexicana disminuyen la certeza de que los resultados obtenidos se puedan extrapolar a nuestra

población, y, 4) no se identificaron estudios de IRB + AML que se pudieran incluir en el MAR por lo que se asumió un efecto de clase.

5.4 Propuestas de mejora

Tomando en consideración todas las limitaciones identificadas en nuestro estudio, es crucial poder determinar, como primer paso, si las terapias combinadas son mejor que las monoterapias con medicamentos de los grupos terapéuticos (IECA, ARA II, diuréticos tiazídicos, BCC, BB) ampliamente conocidos para el inicio de tratamiento de personas con HAS para mejorar desenlaces finales importantes para los pacientes, por lo que idealmente se debieran realizar estudios “head to head” de todas las opciones disponibles ya que no existe evidencia suficiente al día de hoy para poder determinar de forma directa o indirecta si hay o no diferencias significativas entre ellas. En el caso de mostrar una superioridad de las terapias combinadas sobre las monoterapias, en un segundo paso, sería prudente realizar un estudio que muestre si hay o no diferencias entre darlas en DCF o como componentes individuales.

Derivado de que un estudio “head to head” de todas intervenciones disponibles para personas con HAS es poco factible, sería conveniente que se registren y analicen los datos de vida real de efectividad y seguridad obtenidos de la implementación de las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS en la población mexicana con HAS para poder determinar con mayor certidumbre el impacto que tienen en desenlaces finales importantes para los pacientes como la mortalidad o incapacidad asociada a las EC. El identificar la efectividad y seguridad de las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS para personas con HAS puede contribuir al uso eficiente de los recursos destinados para esta patología.

5.5 Conclusiones

Los resultados obtenidos de la evaluación clínica de nuestro estudio muestran que probablemente no existen diferencias clínicamente significativas en la proporción de pacientes que logran control de la PA entre las intervenciones propuestas (TEL, PER, OLM, o irbesartán, todas en combinación con AML) en la estrategia HEARTS para el inicio de tratamiento de las personas con HAS sin comorbilidades en México; sin embargo, se encontró una diferencia significativa en seguridad a favor de PER + AML sobre OLM + AML por menos eventos de edema.

Es importante mencionar que los resultados obtenidos se deben tomar con reserva por todas las limitaciones referidas previamente, por lo que sería conveniente contar con un estudio que compare de manera directa las intervenciones propuestas en la estrategia HEARTS para personas con HAS en México, lo que daría mayor certidumbre de la efectividad y seguridad del uso de éstas.

PARTE 2. EVALUACIÓN ECONÓMICA

6. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA

6.1 Pregunta de investigación

Tabla 15. Pregunta PICO de la evidencia económica

Variables	
Pacientes	Adultos con hipertensión arterial sistémica (esencial o primaria sin comorbilidades)
Intervención	Telmisartán más amlodipino
Comparador	Perindopril / amlodipino Irbesartán / amlodipino Olmesartán / amlodipino
Resultados	Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI) Años de Vida Ganados (AVG) Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) Costos

Fuente: Elaboración propia.

6.2 Metodología

6.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas de acuerdo con la definición de Drummond y cols [115], donde se evaluaron los costos y beneficios asociados al uso de telmisartán más amlodipino indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial sistémica (esencial o primaria sin comorbilidades). Como criterios de inclusión se consideraron las siguientes características:

- a) Artículos indexados provenientes de revistas de circulación periódica.
- b) Artículos publicados en revistas nacionales o extranjeras en inglés o español.
- c) Evaluaciones económicas completas que evalúen el perfil de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio de telmisartán más amlodipino, comparados con perindopril/amlodipino o irbesartán/amlodipino o bien olmesartán/amlodipino, indicado en pacientes adultos con hipertensión arterial.
- d) Artículos publicados entre 2015 y 2020.

6.2.2 Localización de estudios

La revisión sistemática de la literatura económica incluyó las bases de datos: Pubmed, Biblioteca Cochrane, University of York Centre of Reviews and Dissemination y Value in Health, hasta el 9 de junio de 2020.

6.2.3 Palabras empleadas

“Hypertension”	All Fields
“Essential Hypertension”	All Fields
“telmisartan” AND “amlodipine”	All Fields
“perindopril” AND “amlodipine”	All Fields
“irbesartan” AND “amlodipine”	All Fields
“olmesartan” AND “amlodipine”	All Fields
“Economics”	Mesh
“economics”	Subheading /All Fields
“economics, medical”	MeSH Terms
“medical economics”	All Fields
“health economic”	All Fields
“cost-Benefit Analysis”	Mesh
“cost-benefit analysis”	All Fields
“cost effectiveness”	All Fields
“economic evaluation”	All Fields
“costs and cost analysis”	MeSH Terms/All Fields

6.2.4 Algoritmo de búsqueda

A continuación, se presentan los algoritmos de búsqueda utilizados en las diferentes bases de datos consultadas:

a) PubMed: (“Hypertension” or “Essential Hypertension”) AND (“telmisartan” AND “amlodipine”) AND ((“amlodipine” AND “perindopril”) OR (“amlodipine” AND “olmesartan”) OR (“irbesartan” AND “amlodipine”)) AND (“Economics”[Mesh] OR “economics”[Subheading] OR “economics”[All Fields]) OR (“economics, medical”[MeSH Terms] OR “medical economics”[All Fields]) OR “health economic”[All Fields] OR (“Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR “cost-benefit analysis”[All Fields] OR “cost effectiveness”[All Fields]) OR “economic evaluation”[All Fields] OR (“costs and cost analysis”[MeSH Terms] OR “costs and cost analysis”[All Fields])) AND (“2015/06/09”[PDat] : “2020/06/09”[PDat])

b) Cochrane Library

- #1 “Hypertension” or “Essential Hypertension”
- #2 “telmisartan” AND “amlodipine”
- #3 “amlodipine” AND “perindopril”

#4 “amlodipine” AND “irbesartan”

#5 “amlodipine” AND “olmesartan”

#6 "cost effectiveness"

#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6

c) Centre for Reviews and Dissemination. University of York (CRD): (“Hypertension” or “Essential Hypertension”) AND (“telmisartan” AND “amlodipine”) AND (((“amlodipine” AND “perindopril”) OR (“amlodipine” AND “irbesartan”) OR (“amlodipine” AND “olmesartan”))) IN NHSEED, HTA

d) Value in Health: “Hypertension” or “Essential Hypertension” in All Content AND “telmisartan” AND “amlodipine” in All Content OR ((“amlodipine” AND “perindopril”) OR (“amlodipine” AND “irbesartan”) OR (“amlodipine” AND “olmesartan”)) in All Content

6.2.5 Extracción de datos

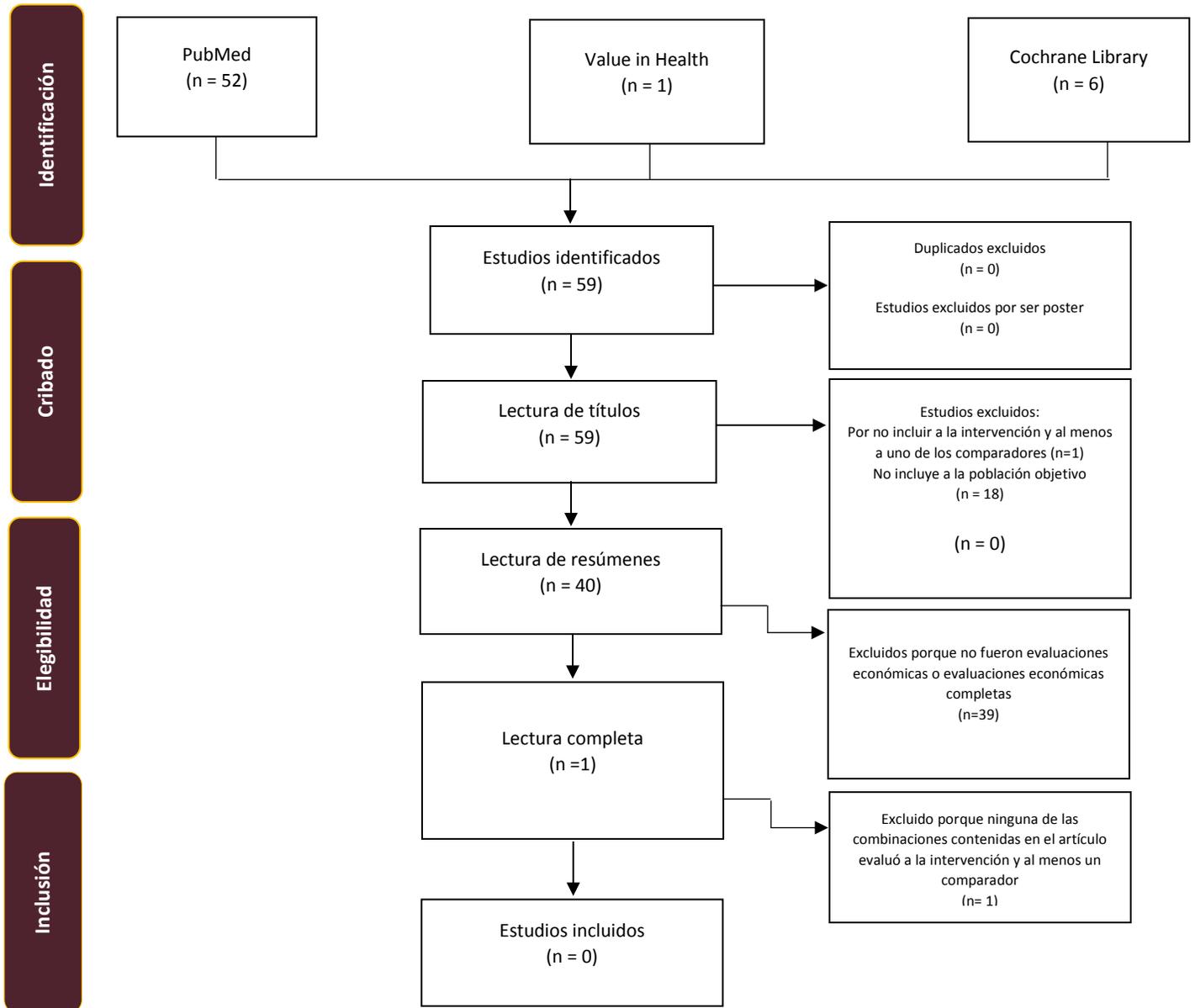
En caso de que algún o algunos artículos cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se elaborará un cuadro para resumir la información, verificando que se tengan los criterios de calidad de acuerdo con Drummond y cols. [115]

6.3 Resultados

6.3.1 Evaluaciones localizadas

En total se localizaron 59 publicaciones, de las cuales ninguna se encontraba duplicada o se trató de algún poster. Una fue descartada por no contener a la intervención de interés y al menos a uno de los comparadores; además, 18 artículos se excluyeron por contener a otra población. De manera que, se revisaron 40 resúmenes, de los cuales treinta y nueve resultaron un tipo de estudio diferente a una evaluación económica o bien fueron estudios económicos parciales, por ello se eliminaron. Se dio lectura completa a un estudio, el cual fue una revisión sistemática de Análisis Costo Efectividad (ACE) en medicamentos antihipertensivos, sin embargo, ninguna de las combinaciones (medicamentos antihipertensivos coformulados) evaluadas fue de interés [116] (ver Figura 12).

Figura 12. Algoritmo de PRISMA de la revisión de literatura económica



Fuente: Elaboración propia, CENETEC

En el caso de CRD no se encontró ningún artículo.

6.3.2 Descripción de artículos encontrados

Ningún artículo fue seleccionado por no cumplir con todos los criterios de elegibilidad.

6.4 Conclusiones

Posterior a la búsqueda sistemática de estudios de evaluaciones económicas completas del uso de telmisartán más amlodipino en comparación con perindopril más amlodipino, irbesartán más amlodipino y olmesartán más amlodipino, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial sistémica (esencial o primaria sin comorbilidades); no se encontró ningún artículo que cumpliera con todos los criterios de elegibilidad. Por ello, de acuerdo con esta revisión y hasta donde se tiene conocimiento, no existe alguna evaluación económica completa de telmisartán más amlodipino con los comparadores e indicación terapéutica arriba mencionados.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

7.1 Metodología

Al no encontrar ensayos clínicos que evalúen directamente a los tratamientos de interés en la revisión sistemática, con los ensayos elegidos se realizaron cinco meta-análisis en red; es importante resaltar que no se localizó evidencia para realizar la comparación de irbesartán/amlodipino (ver el capítulo 5) contra las demás alternativas de interés (telmisartán más amlodipino, perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino). Los resultados de dichos meta-análisis justificaron un Análisis de Minimización de Costos (AMC) en cada una de las alternativas (telmisartán más amlodipino en comparación con perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino). En el caso de irbesartán/amlodipino, se incorporó al AMC bajo el supuesto de que dicha alternativa tiene misma seguridad y eficacia, y así elegir a la alternativa de menor costo. De manera complementaria (ver apartado 7.7), también se efectuaron dos Análisis Costo Efectividad (ACE) entre telmisartán más amlodipino y olmesartán/amlodipino, así como entre perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, los cuales fueron modelados bajo un árbol de decisiones. En estos tipos de análisis, de acuerdo con la Guía de Evaluación de Insumos para la Salud es necesario observar si la efectividad adicional justifica el costo adicional. [117]

7.2 Tipo de evaluación

La metodología y estructura de este reporte siguen las recomendaciones de la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica del Consejo de Salubridad General.[118] El tipo de evaluación económica dado los resultados del meta-análisis en red elaborado a partir de la revisión sistemática fue un AMC [el cual es el caso base de este análisis (ver el apartado 7.7)], asimismo, se desarrollaron dos ACE como análisis complementarios. Tanto el AMC como el ACE son evaluaciones completas, ya que consideran a los costos y a los resultados en eficacia o seguridad. [115]

7.3 Tipo de análisis conducido

El caso base, como se mencionó anteriormente es un AMC; en el cual se comparan exclusivamente los costos, tanto de la intervención como de los comparadores. Por ello el criterio de decisión será la elección de aquella alternativa con el menor costo. [119] En el caso de los ACE, se calculó la Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI) y se comparó con el valor de un PIB per cápita; si este es menor o igual se tendría una opción costo efectiva o bien si el insumo comparado posee menor efectividad y aumenta los costos es dominado. [117]

Finalmente se llevaron a cabo análisis de sensibilidad, univariado (para el AMC y ACE) y probabilístico (en los ACE), para ver la robustez de los resultados (apartado 7.12).

7.4 Población Objetivo

La población objetivo son adultos bajo el esquema de tratamiento propuestos en los protocolos de la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica en México que pertenecen a alguna de las instituciones del sector público de salud.

7.5 Comparadores

En este estudio las alternativas a comparar, que corresponden a la población objetivo y que se encuentran disponibles tanto en las instituciones públicas del sector salud como en los protocolos de la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica en México son aquellas que se muestran a continuación:

Tabla 16. Comparadores

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg
Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg

Fuente: Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, 2017. ACUERDO por el que el Consejo de Salubridad General emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud al que se refieren los artículos 17 fracción V y 28, 28 Bis, 29, 77 Bis 1 y 222 Bis de la Ley General de Salud. Publicado en DOF el 30 de abril de 2020.

7.6 Perspectiva del análisis

La evaluación fue realizada desde la perspectiva del sector público de salud en México, como pagador.

7.7 Eficacia y seguridad

Se realizó una revisión sistemática, la cual no encontró ensayos clínicos que evalúen directamente a las alternativas antes mencionadas, pero si encontró ensayos clínicos que sirvieron de insumo para realizar comparaciones indirectas (ver el capítulo 5), a excepción de irbesartán/amlodipino. Con dicha información, se realizaron cinco meta-análisis en red. Dos de ellos evaluaron eficacia, siendo la medida de resultado “paciente con control de la tensión arterial”, uno encontró diferencias estadísticamente significativas entre telmisartán más amlodipino y olmesartán/amlodipino y otro no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. Por el lado de seguridad, se realizaron tres meta-análisis en red. Uno que consideró cualquier evento adverso, otro que tomo en cuenta a los eventos adversos serios; mismos que no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las alternativas evaluadas. También, se realizó un meta-análisis en red, donde la medida de seguridad fue edema; el cual, encontró una diferencia estadísticamente significativa entre perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino.

En resumen, al compararse a telmisartán más amlodipino con los demás comparadores, todas las alternativas son iguales en eficacia y seguridad (excepto con irbesartán/amlodipino, para la cual no se tuvo evidencia y se realizó el supuesto en que esta tiene igual eficacia y seguridad). Por ello se determinó realizar un AMC; no obstante, el primer meta-análisis realizado encontró una posible diferencia en eficacia con olmesartán/amlodipino, por ello, se realizó un ACE para ver qué resultados podría arrojar dicha posibilidad. De manera complementaria, se encontró una diferencia estadísticamente significativa por el lado de seguridad entre perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, por lo que se desarrolló un ACE entre ambas alternativas para observar cuál de las dos alternativas es costo efectiva. Las probabilidades de los ACE se obtuvieron al calcular los RR de los ensayos clínicos que sirvieron para realizar las comparaciones indirectas (ver las siguientes tablas).

Tabla 17. Probabilidades para el ACE de eficacia

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Paciente controlado	Paciente no controlado
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	0.22	0.78
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	0.50	0.50

Fuente: Elaboración propia CENETEC con datos de los ensayos clínicos.

Tabla 18. Probabilidades para el ACE de seguridad

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Presenta edema	No presenta edema
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	0.26	0.74
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	0.72	0.28

Fuente: Elaboración propia CENETEC con datos de los ensayos clínicos.

7.8 Horizonte temporal

Dado que el horizonte temporal debe ser el adecuado para captar las diferencias en costos ⁴ se consideró un intervalo de cuatro semanas, el cual cumple con el esquema de tratamiento propuesto en los protocolos de la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica. Se debe destacar que, el periodo de tiempo referenciado no fue el mismo que se utilizó en los estudios de eficacia y seguridad considerados para la realización de los meta-análisis en red que justifican el presente estudio. No obstante, todos ellos no superan las doce semanas y el costo de cada alternativa se mantiene constante desde el primer día.

7.9 Modelaje

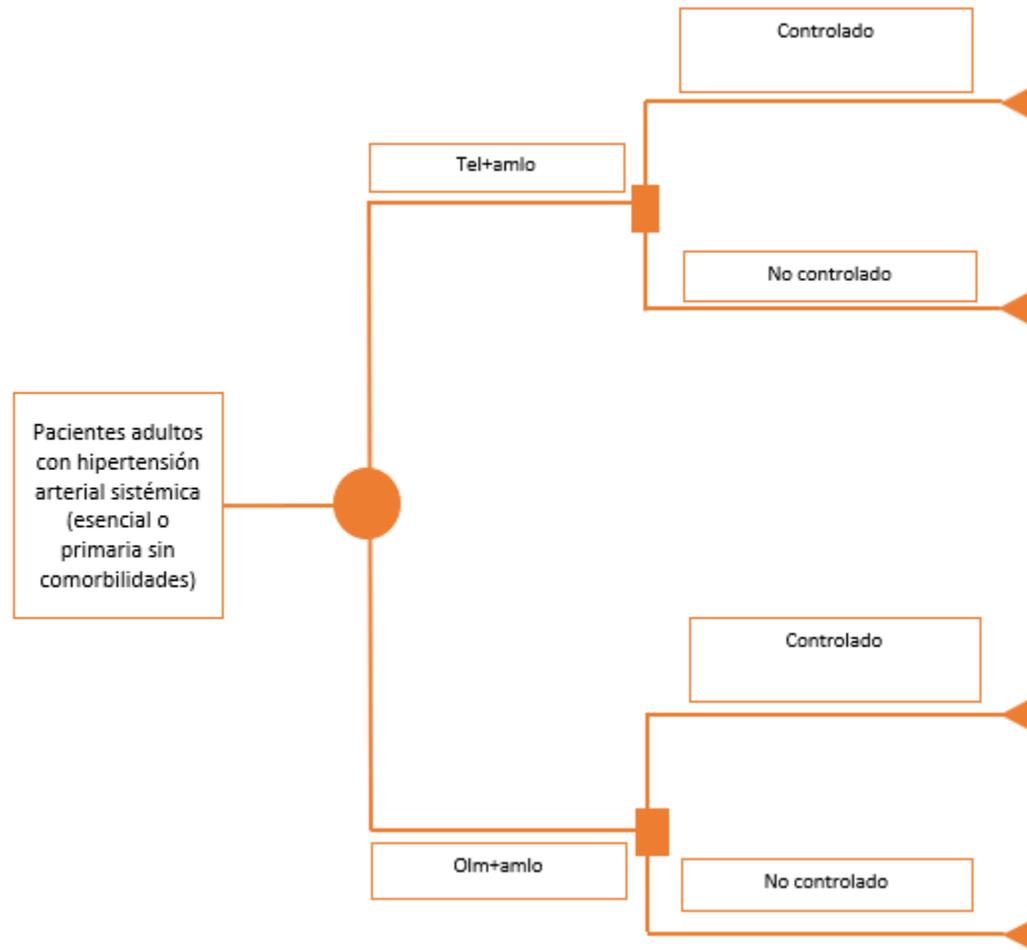
7.9.1 Consideraciones del modelaje

En el caso del AMC debido a que se comprobó que la eficacia y seguridad son equiparables, el modelo se basa únicamente en el costo de cada intervención. Como ya se mencionó, para el caso de irbesartán/amlodipino, ante la falta de evidencia, se asume que posee la misma eficacia y seguridad que las demás alternativas.

Para el caso del ACE, a pesar de tratarse de una enfermedad crónica, donde se prefieren los modelos tipo cadena de Markov; utilizar un árbol de decisiones tiene sentido, debido a que los ensayos clínicos que dieron sustento al meta-análisis en red tuvieron un periodo de seguimiento corto, el cual fue de entre seis y doce semanas. Por ello, el árbol de decisiones permite reflejar de mejor manera una intervención corta, como lo es el caso. Incluso, realizar un modelo del tipo cadena de Markov, hubiese generado incertidumbre, ya que se deberían de usar supuestos para aplicar las medidas de eficacia y seguridad al mismo, al utilizar probabilidades obtenidas de periodos de seguimiento cortos, que comprenden pocas semanas, para luego extrapolar estas probabilidades a un periodo de tiempo largo (varios años).

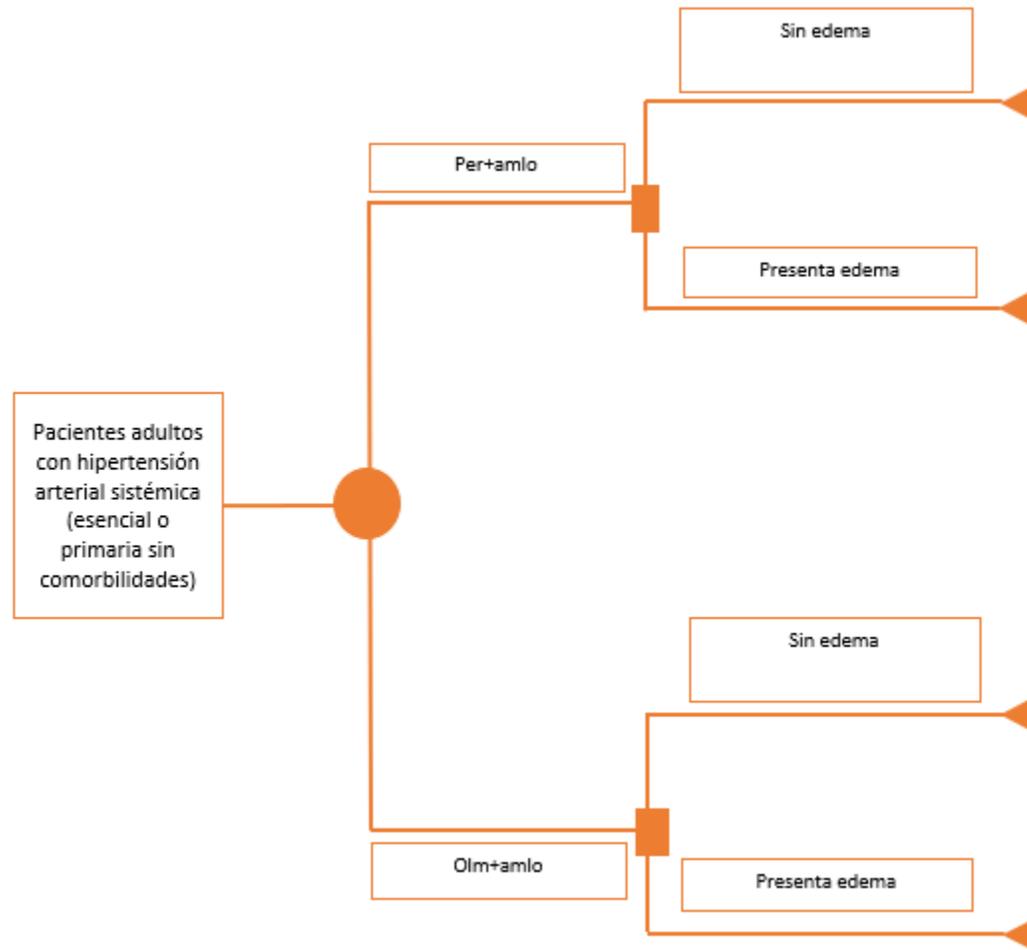
En el primer modelo, el paciente tiene dos alternativas, puede recibir telmisartán más amlodipino o bien olmesartán más amlodipino y después ser un paciente controlado o no (ver Figura 13). De igual forma, el segundo modelo tiene dos alternativas, recibir perindopril/amlodipino o bien olmesartán/amlodipino y después no desarrollar edema o bien desarrollarlo (ver Figura 14).

Figura 13. Árbol de decisiones eficacia



Tel+Amlo: Telmisartán más amlodipino. Olm/amlo: olmesartán/amlodipino
Fuente: Elaboración propia, CENETEC

Figura 14. Árbol de decisiones seguridad



Per+Amlo: perindopril/amlodipino. Olm/amlo: olmesartán/amlodipino
Fuente: Elaboración propia, CENETEC

7.10 Uso de recursos y de datos

Los análisis consideraron los costos asociados a cada una de las alternativas de interés en un periodo de cuatro semanas. En el caso de telmisartán más amlodipino se utilizaron los costos unitarios del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), mientras que para irbesartán/amlodipino se tomó el costo del portal Compranet de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Desafortunadamente, en el caso de perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino, no se pudieron encontrar costos en el sector público y estos provienen de fuentes privadas.

Tabla 19. Costos de las alternativas a evaluar

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Presentación	Costo	Fuente
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	Envase con 30 tabletas	\$14.28	Costos Unitarios ISSSTE
	Envase con 30 tabletas	\$5.00	
Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	Envase con 28 tabletas	\$193.80	Compranet, SHCP
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	Frasco con 30 comprimidos	\$522.00	Walmart
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	Envase con 28 tabletas	\$992.00	Farmalisto

Fuente: Referenciada en el cuadro.

De esta forma, los costos esperados por 28 días de uso se encuentran en el siguiente cuadro:

Tabla 20. Costos por 4 semanas

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Costo por dosis diaria	Costo por 28 días de uso
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$14.28	\$0.64*	\$17.99
	\$5.00		
Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$193.80	\$6.92	\$193.80
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$522.00	\$17.40	\$487.20
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$992.00	\$35.43	\$992.00

*Es la suma de ambos medicamentos

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Otros costos también fueron considerados para utilizarse en un análisis de sensibilidad, donde se realiza el supuesto de que el paciente solo ingiere la mitad de la tableta o comprimido (ver las siguientes tablas), para ajustarse a la dosis que indican los protocolos de la estrategia HEARTS para las personas con hipertensión arterial sistémica.

Tabla 21. Costos de dosis mayores

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Presentación	Costo	Fuente
Perindopril 10 mg / amlodipino 10 mg	Frasco con 30 comprimidos	\$679.50	Farmalisto
Olmesartán 40 mg / amlodipino 10 mg	Envase con 14 tabletas	\$546.50*	Farmalisto

*El costo de olmesartán corresponde a una presentación de 14 tabletas la cual no se encuentra dentro del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

Fuente: Referenciada en el cuadro.

Tabla 22. Costos por 4 semanas con dosis mayores

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Costo por dosis diaria	Costo por 28 días de uso
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$679.50	\$11.33	\$317.10
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$546.50	\$19.52	\$546.50

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

7.11 Tasa de descuento

De acuerdo con la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica [118], cuando el horizonte temporal de la evaluación es menor a 1 año, no se aplica tasa de descuento social.

7.12 Variabilidad e incertidumbre

7.12.1 Manejo de la variabilidad e incertidumbre

En el AMC se modificó únicamente el costo de todos los comparadores en 5% y 10%, dichos parámetros podrían presentar incertidumbre, ya que su precio proviene del sector privado y no de fuentes del sector público como lo menciona la guía anteriormente mencionada. [118] Adicionalmente, se realizó un escenario pesimista para telmisartán más amlodipino, donde el paciente utilizaría la mitad de tableta o comprimido (olmesartán/amlodipino o bien perindopril/amlodipino), con la finalidad de obtener un menor costo del lado de los comparadores.

Para los ACE, se variaron los parámetros de eficacia o bien seguridad en 10% y 20%, puesto que ambos provienen de un meta-análisis en red y poseen incertidumbre. Asimismo, se modificó en el mismo porcentaje al costo de telmisartán más amlodipino.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite que los resultados varíen en función de una distribución de probabilidad asociada a los parámetros en el modelo con la finalidad de observar la incertidumbre que presentan los

parámetros del árbol de decisiones, como lo son los costos y la eficacia o seguridad. En el caso de la eficacia o seguridad, se asume una distribución *beta*, donde los parámetros α y β son calculados a partir de la suposición de que el error estándar es 0.02. Por otro lado, a los costos de olmesartán/amlodipino, así como el de telmisartán más amlodipino o en su caso perindopril/amlodipino, se ajustaron a una distribución *gamma* donde α es igual a 1 y β es igual al valor determinístico del costo. [120] Al obtener la distribución de cada parámetro, se calcula su inverso para un número aleatorio, obteniendo un valor probabilístico para las probabilidades de eficacia o seguridad y para los costos. Esto, es realizado 1000 veces y cada vez que se realice una iteración se obtendrá un resultado diferente de eficacia o seguridad y costo. Posteriormente, se calcula el promedio y se grafica la efectividad incremental, así como el costo incremental de cada uno de los 1000 escenarios obtenidos para observar la dispersión de los resultados, obteniendo con ello el plano denominado costo-efectividad.

7.13 Equidad

Encontrar tratamientos con igualdad de eficacia y seguridad, con la excepción de olmesartán/amlodipino y perindopril/amlodipino, trae consigo la posibilidad de ahorrar recursos y con ello beneficiar a la población objetivo de este estudio o incluso poder beneficiar a toda la población al contar con una mayor cantidad de recursos, puesto que la escasez de estos siempre está presente en el Sistema Nacional de Salud.

7.14 Análisis y resultados

Los resultados del AMC muestran que el costo por cuatro semanas de tratamiento farmacológico combinado de telmisartán más amlodipino tiene un costo de \$17.99 pesos, inferior a los \$193.80 pesos de irbesartán/amlodipino; \$487.20 pesos de perindopril/amlodipino y los \$992.00 pesos de olmesartán/amlodipino. Siendo telmisartán más amlodipino la opción costo ahorradora (menos costosa) al presentar ahorros esperados que van desde los \$175.81 pesos hasta los \$974.01 pesos, como puede observarse a continuación.

Tabla 23. Resultados del AMC

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
*Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$193.80	\$175.81
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$487.20	\$469.21
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$992.00	\$974.01

. *No se encontró evidencia para irbesartán/amlodipino, por ello se hizo el supuesto de que poseen misma seguridad y eficacia. Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

7.15 Resultados del análisis de variabilidad

De manera complementaria y derivado de los resultados del primer meta-análisis en red, donde se encontraron diferencias en eficacia, se realizó un ACE entre telmisartán más amlodipino y olmesartán/amlodipino, en el cual se pudo observar una diferencia de costos de \$974.01 pesos y una diferencia en eficacia de 0.28. De lo anterior, se obtuvo una RCEI de \$3,471.73 pesos, es decir, por cada paciente controlado se espera un costo de \$3,471.73 pesos (ver Tabla 24), por ello se tiene una opción costo efectiva al ser menor a un PIB per cápita en México [117], mismo que se estimó en aproximadamente \$189,981.06 pesos; considerando un PIB per cápita en 2019 de \$9,863.10 dólares [121] y un tipo de cambio de 19.26 pesos por dólar [122] en promedio para 2019.

Tabla 24. Resultados del ACE en pacientes con control de tensión arterial

Intervención	Costo	Costo incremental	Eficacia	Eficacia incremental	RCEI
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99		0.22		
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$992.00	\$974.01	0.50	0.28	\$3,471.73

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Del lado de seguridad, si se compararan únicamente a perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino se tienen diferencias estadísticamente significativas en edemas presentados. Por ello se realizó un ACE, mismo que mostró una diferencia en costos de \$504.80 pesos y una diferencia en seguridad de -0.47. Como puede observarse, perindopril/amlodipino tiene un menor costo y una mayor seguridad que olmesartán/amlodipino, es decir, perindopril/amlodipino es dominante respecto a olmesartán/amlodipino.

Tabla 25. Resultados del ACE en pacientes que presentan edema

Intervención	Costo	Costo incremental	Eficacia	Eficacia incremental	RCEI
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$487.20		0.74		
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$992.00	\$504.80	0.28	-0.47	Dominado

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

7.16 Resultados sobre el examen de la robustez del estudio

7.16.1 Análisis de sensibilidad para el AMC

Para el caso base, se realizó un análisis de sensibilidad univariado al modificar los costos en $\pm 10\%$ y $\pm 5\%$ de todos los comparadores. Como puede verse en los siguientes dos cuadros, los resultados se mantienen consistentes con el caso base, puesto que los

comparadores (irbesartán/amlodipino, perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino) mantuvieron un costo mayor a telmisartán más amlodipino.

Tabla 26. Análisis de sensibilidad univariado del AMC $\pm 10\%$

Incremento del 10% en comparadores		
Intervención	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
*Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$213.18	\$195.19
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$535.92	\$517.93
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$1,091.20	\$1,073.21
Disminución del 10% en comparadores		
Intervención	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
*Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$174.42	\$156.43
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$438.48	\$420.49
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$892.80	\$874.81

. *No se encontró evidencia para irbesartán/amlodipino, por ello se hizo el supuesto de que poseen misma seguridad y eficacia. Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Tabla 27. Análisis de sensibilidad univariado del AMC $\pm 5\%$

Incremento del 5% en comparadores		
Intervención	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
*Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$203.49	\$185.50
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$511.56	\$493.57
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$1,041.60	\$1,023.61
Disminución del 5% en comparadores		
Intervención	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
*Irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg	\$184.11	\$166.12
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$462.84	\$444.85
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$942.40	\$924.41

. *No se encontró evidencia para irbesartán/amlodipino, por ello se hizo el supuesto de que poseen misma seguridad y eficacia. Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Para complementar el análisis de sensibilidad en el AMC, se utilizó el supuesto de que el paciente puede utilizar la mitad de la tableta o comprimido, esto con el objetivo de ajustar la dosis en presentaciones mayores y que a su vez tendrían un menor costo (en el caso de las alternativas que no pudieron encontrarse en fuentes públicas). Sin embargo, los resultados siguieron favoreciendo a telmisartán más amlodipino (ver la siguiente tabla).

Tabla 28. Resultados del AMC considerando la administración de la mitad de tableta o comprimido de dosis mayores

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$317.10	\$299.11
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$546.50	\$528.51

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Como parte de un análisis de sensibilidad multivariado, se muestra un escenario pesimista para telmisartán más amlodipino (donde se utiliza la mitad de tableta o comprimido, así como una reducción del 10% de los costos en las mismas); los resultados no se modificaron y telmisartán más amlodipino se mantuvo como la opción costo ahorradora.

Tabla 29. Resultados del AMC en un escenario pesimista para telmisartán más amlodipino

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Ahorro
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$17.99	
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$285.39	\$267.40
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$491.85	\$473.86

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

7.16.2 Análisis de sensibilidad para el primer ACE entre telmisartán más amlodipino y olmesartán/amlodipino

Primero, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado en eficacia en la intervención telmisartán más amlodipino. Como puede observarse en el siguiente cuadro, los resultados del caso base no se vieron afectados al modificar en $\pm 20\%$ y en $\pm 10\%$ al parámetro de eficacia. Si bien la RCEI se vio incrementada, esta sigue siendo una opción costo efectiva.

Tabla 30. Resultados del ACE con variaciones en la eficacia

	RCEI
Caso base	\$3,471.73
+20%	\$4,126.40
-20%	\$2,996.35
+10%	\$3,770.86
-10%	\$3,216.57

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Al variar los costos de telmisartán más amlodipino, se tienen similares resultados, puesto que, si bien la RCEI se modifica, esta sigue siendo una opción costo efectiva.

Tabla 31. Resultados del ACE con variaciones en los costos

	RCEI
Caso base	\$3,471.73
+20%	\$3,458.91
-20%	\$3,484.56
+10%	\$3,465.32
-10%	\$3,478.15

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Conjuntamente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, donde se asumió una distribución *beta* para la eficacia (paciente con control de tensión arterial) y una distribución *gamma* para los costos. Después de realizar 1000 simulaciones, se obtuvieron los promedios y la RCEI, mismos que se presentan a continuación.

Tabla 32. Análisis probabilístico para el ACE en pacientes con control de tensión arterial

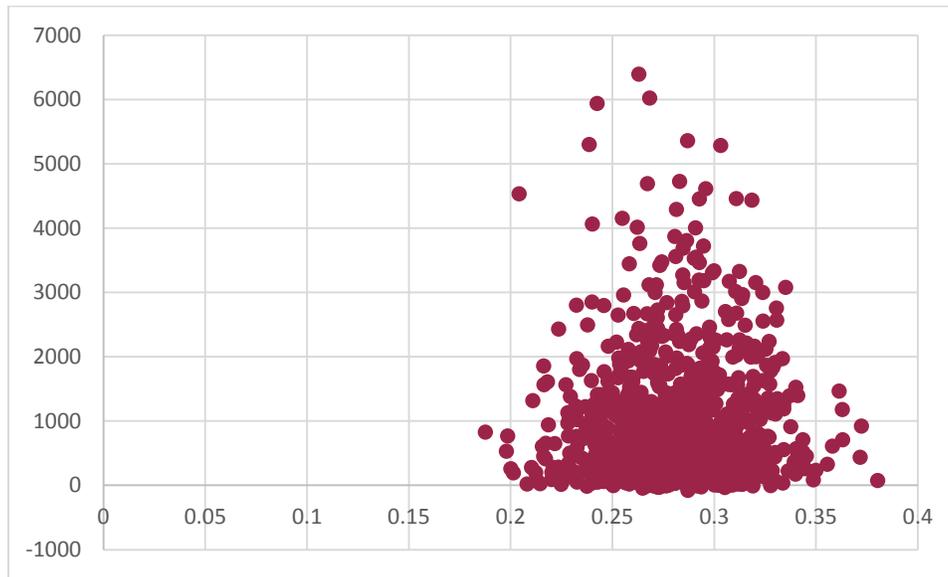
Intervención	Costo	Costo incremental	Eficacia	Eficacia incremental	RCEI
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$18.66		0.22		
Olmesartán 20 mg /amlodipino 5 mg	\$965.12	\$946.45	0.50	0.28	\$3,363.87

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Como puede observarse, los resultados no se modificaron, por ello el resultado del ACE puede ser considerado robusto.

También se graficó el plano costo efectividad (ver figura 15), donde puede observarse que, olmesartán/amlodipino al compararse con telmisartán más amlodipino; es más costosa, pero también es más efectiva, al ubicarse la mayoría de las simulaciones en el cuadrante I. [115]

Figura 15. Plano costo-efectividad eficacia



Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

7.16.3 Análisis de sensibilidad para el segundo ACE entre perindopril/amlodipino y olmesartán/amlodipino

Inicialmente, se efectuó un análisis de sensibilidad univariado en seguridad en la intervención perindopril/amlodipino. Como puede observarse en el siguiente cuadro, los resultados del caso base no se vieron afectados al modificar en $\pm 20\%$ y en $\pm 10\%$ al parámetro de seguridad, por lo que se mantuvo como la opción dominante (más efectiva y menos costosa).

Tabla 33. Resultados del ACE con variaciones en la seguridad

	RCEI
Caso base	Dominante
+20%	Dominante
-20%	Dominante
+10%	Dominante
-10%	Dominante

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Al variar los costos de perindopril/amlodipino, se encontró que esta también es dominante respecto a olmesartán/amlodipino, siendo consistente con el caso base.

Tabla 34. Resultados del ACE con variaciones en los costos

	RCEI
Caso base	Dominante
+20%	Dominante
-20%	Dominante
+10%	Dominante
-10%	Dominante

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Simultáneamente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, donde se asumió una distribución *beta* para la seguridad (edema) y una distribución *gamma* para los costos. Después de realizar 1000 simulaciones, se obtuvieron los promedios y se calculó la RCEI, mismos que se presentan a continuación.

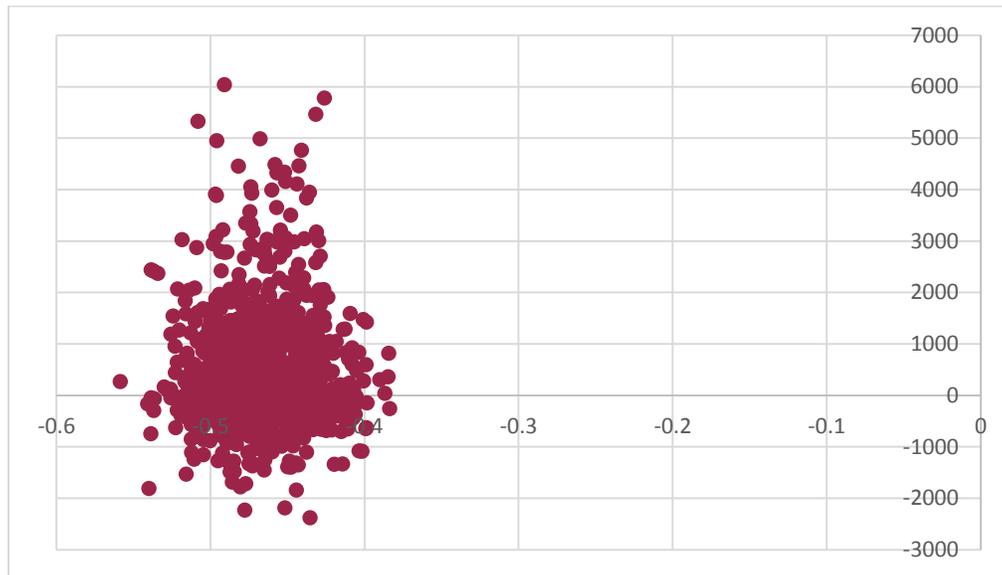
Tabla 35. Análisis probabilístico para el ACE de seguridad

Intervención	Costo	Costo incremental	Eficacia	Eficacia incremental	RCEI
Perindopril 5 mg / amlodipino 5 mg	\$468.11		0.74		
Olmesartán 20 mg / amlodipino 5 mg	\$982.26	\$514.15	0.28	-0.47	Dominado

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Los resultados no se modificaron y olmesartán más amlodipino se mantuvo como una opción dominada. Finalmente, se presenta el plano costo efectividad (ver figura 16), el cual muestra que la mayoría de las simulaciones se encuentran en el cuadrante IV, por ello olmesartán/amlodipino se esperaría como la opción más costosa y menos efectiva y otra parte de las simulaciones se encontraron ubicadas en el cuadrante III, es decir menos efectiva y menos costosa, pero de igual forma olmesartán/amlodipino sería una opción dominada. [115]

Figura 16. Plano costo-efectividad seguridad



Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

7.17 Resumen de resultados

De confirmarse igualdad en seguridad y eficacia entre todas las alternativas evaluadas, telmisartán más amlodipino sería la opción costo ahorradora, mostrando ahorros que van desde los \$175.81 pesos en comparación con irbesartán/amlodipino, los \$469.21 pesos al compararse con perindopril/amlodipino y \$974.01 pesos con respecto a olmesartán/amlodipino. Dicho resultado es consistente aun cuando se modifican los costos de los comparadores en 5% y 10%. Asimismo, se realizó un escenario adverso a telmisartán más amlodipino donde olmesartán/amlodipino y perindopril/amlodipino utilizarían la mitad de tableta o comprimido, ajustando con ello la dosis y obteniendo un costo menor, así como una reducción en su costo del 10%; no obstante, los resultados se mantuvieron constantes.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis complementario derivado de dos meta-análisis en red, donde se tenían diferencias. El primero (donde se tenían estudios que no cumplían el criterio de transitividad) entre telmisartán más amlodipino en comparación con olmesartán/amlodipino, por el lado de eficacia y el segundo entre olmesartán/amlodipino y perindopril/amlodipino en seguridad. Por ello se determinó realizar un ACE para cada diferencia encontrada. El primer resultado fue una RCEI de \$3,471.73 pesos por cada paciente controlado al utilizar olmesartán/amlodipino en lugar de telmisartán más amlodipino. Sin embargo, al realizar el segundo ACE, se encontró que perindopril/amlodipino domina (menos costoso y más efectivo) a olmesartán/amlodipino. Es necesario comentar que ambos ACE fueron consistentes ante variaciones en sus costos, así como en eficacia o seguridad; incluso no se modificaron los resultados al realizar 1000 simulaciones en un análisis de sensibilidad probabilístico.

7.18 Limitaciones

Al no encontrar estudios que evalúen directamente a las alternativas de interés, se tuvo que recurrir a realizar un meta-análisis en red para llevar a cabo la evaluación clínica y económica; además se debe mencionar que estos estudios no fueron realizados en población mexicana; sin embargo, se trató de ensayos clínicos aleatorizados realizados con metodología homogénea, así como medidas de eficacia y seguridad comparables. Utilizar un desenlace intermedio en la eficacia (control de presión arterial) no es lo ideal para realizar una evaluación económica; aunque es necesario resaltar que dicha medida si muestra vínculos a través de diversos estudios con desenlaces más importantes como la reducción en el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, accidente cerebro-vascular y mortalidad. Otra limitación fue asumir que irbesartán/amlodipino posee misma seguridad y eficacia, lo cual fue necesario puesto que no se encontraron estudios para incorporar a dicha alternativa en las comparaciones indirectas, pero dados los resultados, podría justificarse este supuesto ya que es posible esperar un efecto de clase similar (ver capítulo 5). Una limitación importante es la falta de fuentes públicas para conocer los costos de las alternativas de interés, con la excepción de telmisartán, amlodipino e irbesartán/amlodipino; esto podría explicar porque los resultados son consistentes en el AMC. Finalmente, el horizonte temporal se adecuó al protocolo HEARTS y no al tiempo analizado en los ensayos clínicos, no obstante, el costo de cada alternativa es constante desde el primer día de administración, por ello, se puede esperar que los resultados no cambien al modificarse el horizonte temporal y de ampliarse sólo aumentaría la diferencia entre telmisartán más amlodipino con respecto a sus comparadores.

7.19 Otros estudios económicos

Desafortunadamente y hasta donde se tiene conocimiento, no se encontraron estudios económicos de telmisartán más amlodipino con los comparadores e indicación terapéutica mencionados (ver capítulo 6).

7.20 Generalización

Los únicos costos que se encontraron en una fuente pública fueron telmisartán, amlodipino y la terapia combinada irbesartán/amlodipino; por ello los resultados podrían no ser generalizables a toda la población, sin embargo, es muy probable que no se tengan diferencias clínicamente significativas, con la excepción de edema; en consecuencia, reducir el análisis económico a un único criterio de elección (la alternativa con el menor costo) si puede ser generalizado.

7.21 Consideraciones de equidad

Elegir a la alternativa con el menor costo y con la misma eficacia y seguridad, trae consigo ahorros potenciales a las instituciones públicas de salud en México, generando una mejor eficiencia en los recursos y con ello beneficiar no solo a la población objetivo de este estudio, sino a toda la población, que de manera indirecta podría verse favorecida por una mejor distribución en los recursos.

7.22 Impacto presupuestal

El Análisis de Impacto Presupuestal (AIP) concluyó que de generalizar el uso de la terapia combinada telmisartán más amlodipino en comparación con utilizar la monoterapia telmisartán o amlodipino, sería necesario un gasto anual de \$937,006,827 pesos, lo que corresponde al 0.60% del presupuesto total de medicamentos del sector público de salud en México, en promedio durante un periodo de 5 años. De incorporarse otra alternativa (por ejemplo, irbesartán/amlodipino) el gasto puede verse incrementado de manera considerable (representando el 7.82% del presupuesto referido).

GLOSARIO

Albuminuria: excreción urinaria de albumina, debido al aumento de la permeabilidad del capilar glomerular. Se clasifica de acuerdo con la cantidad de albumina excretada por día en orina de 24 horas o en muestra casual cuando se normaliza para la creatinina urinaria (índice albumina/creatinina) en normal a ligeramente elevada, cuando la excreción es menor de 30 mg/g, moderadamente elevada, cuando la excreción es de 30-300 mg/g (antes llamada microalbuminuria) y gravemente elevada cuando la excreción es mayor de 300 mg/g (antes llamada macroalbuminuria).

Análisis costo efectividad: tipo de evaluación económica en la cual las consecuencias son medidas en unidades naturales como, por ejemplo, años de vida ganados o eventos clínicos evitados.

Análisis de impacto presupuestal: aplicación de métodos para estimar el uso de recursos y el gasto de un presupuesto sobre un periodo de tiempo.

Análisis de minimización de costos: análisis farmacoeconómico que compara dos terapias alternativas sólo en términos de costos porque antes se demuestra que sus resultados (efectividad y seguridad) sean idénticos.

Análisis de sensibilidad: método de análisis para determinar si variaciones en los parámetros con cierto grado de incertidumbre en el modelo cambian los resultados y las conclusiones del análisis.

Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC): medida de los efectos en salud que combina la duración de afectación por un estado de salud en concreto y la calidad de vida (usualmente expresado en términos de utilidad). Esta es una medida de efecto utilizada en el análisis de costo-utilidad.

Años de Vida Ganados: medida de los efectos en salud que hace referencia al número de años de vida adicionales que el paciente logra vivir debido a la intervención.

Árboles de decisión: representación gráfica de decisiones, que incorpora alternativas de elección, eventos inciertos (con sus probabilidades), y resultados.

Consistencia: una de las asunciones principales de un meta-análisis en red que hace referencia a la comparabilidad de la evidencia directa e indirecta de los efectos del tratamiento.

Costo: en economía de la salud se refiere a los recursos consumidos durante la prestación de servicios de salud.

Descuento: proceso mediante el cual el flujo de costos y beneficios futuros (habitualmente más de un año) de una intervención son convertidos a valor presente equivalente usando una tasa de descuento.

Detección: estrategia en salud pública, dirigida a una población específica, mediante la cual se contribuye a la detección oportuna de casos probables de hipertensión arterial.

Equidad: cuando esta se refiere a salud, "justicia" en la asignación de recursos, intervenciones o logros en salud entre individuos o grupos.

Esfigmomanómetro: instrumento médico utilizado para la medición no invasiva de la presión arterial sistémica, el cual puede ser de columna de mercurio, aneroides o digital.

Estilo de vida saludable: conjunto de conductas que se adoptan de manera consistente en el individuo para evitar la presencia de factores de riesgo de diversas enfermedades.

Estrategia dominante (simple, fuente o estricta): estado en la cual la intervención en cuestión es más efectiva y menos costosa que otra alternativa.

Estrategia HEARTS: hace énfasis en la modificación del estilo de vida y prioriza el manejo sistemático de la hipertensión arterial mediante intervenciones de diagnóstico y terapéutica eficaces y de bajo costo que puedan emplearse en países con recursos limitados. Está compuesta por 6 módulos y una guía de implementación.

Evaluación económica: aplicación de métodos analíticos para identificar, medir, valorar y comparar costos y consecuencias de alternativas existentes.

Extrapolar: Predicción del valor de un parámetro del modelo medido fuera del rango o inferencia de un parámetro relacionado con el resultado.

Geometría de la red: este término se utiliza para referirse a la arquitectura de las comparaciones de tratamiento que se han realizado para la patología/condición en estudio. Esto incluye qué tratamientos están involucrados en las comparaciones en una red, en qué abundancia están presentes, el número respectivo de pacientes asignados al azar a cada tratamiento y si se han preferido o evitado tratamientos y comparaciones particulares.

Guía de práctica clínica: documentos que incluyen recomendaciones, destinadas a optimizar la atención al paciente, que se basan en una revisión sistemática de la evidencia y evaluación de los beneficios y daños de las opciones de atención.

GRADE (Grading of recommendations, assessment, development and evaluation): sistema común, sensible y transparente para calificar la calidad (o certeza) de la evidencia y la solidez de las recomendaciones.

HEARTS en la Américas: es una iniciativa de los países, liderado por los Ministerios de Salud con participación de los actores locales y acompañado técnicamente por la OPS, que busca integrarse armónica y progresivamente a los servicios de salud ya existentes para promover la adopción de las mejores prácticas mundiales en la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares y, modificar el desempeño de los servicios a través del mejor control de la hipertensión y la promoción de la prevención secundaria con énfasis en la atención primaria de salud.

Hipertensión arterial descontrolada: elevación sostenida de las cifras de Presión arterial sistólica, diastólica o ambas, acompañada o no de manifestaciones menores de daño agudo a órganos blanco.

Hipertensión arterial resistente: persistencia de cifras de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, a pesar de buena adherencia al tratamiento antihipertensivo apropiado, que incluya tres o más fármacos de diferentes clases (incluyendo de preferencia un natriurético), en una combinación recomendada y a dosis óptima (individualizada), cumpliendo con las medidas conductuales en forma adecuada.

Hipertensión arterial secundaria: elevación sostenida de la Presión Arterial $\geq 140/90$ mmHg que se debe a una enfermedad subyacente, identificable y a menudo corregible. Puede ser de causa endócrina (feocromocitoma, síndrome de Cushing o Conn, etc.), arterial (renovascular), nefrógena (enfermedad renal parenquimatosa), neurológica o mecánica (coartación de la aorta).

Hipertensión arterial sistémica: padecimiento multifactorial caracterizado por la elevación sostenida de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica o ambas $\geq 140/90$ mmHg.

Hipertensión de bata blanca: se caracteriza por una presión arterial elevada en el consultorio, pero lecturas normales cuando se mide fuera del consultorio con un MAPA o AMPA/MCPA.

Hipertensión enmascarada: se caracteriza por lecturas en el consultorio que sugieren una presión arterial normal, pero lecturas fuera del consultorio (MAPA o AMPA/MCPA) que están consistentemente por encima de lo normal.

Hipertensión sostenida: las lecturas de la presión arterial están elevadas tanto en como fuera del consultorio.

Horizonte temporal: periodo de tiempo durante el cual los costos y las consecuencias son medidos en un estudio de evaluación económica.

Incertidumbre: estado en el cual el verdadero valor de un parámetro o estructura de un proceso es desconocido.

Individuo o grupo en alto riesgo: persona o personas con uno o varios factores que favorecen el desarrollo de HAS, tales como antecedentes familiares, presión normal alta, sobrepeso/obesidad, síndrome de apnea e hipopnea del sueño, estrés psicosocial, consumo excesivo de sal y alcohol, así como tabaquismo que al asociarse evitan su control o favorecen el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares a corto o largo plazo.

Iniciativa Global HEARTS: iniciativa de la OMS que persigue mejorar las prácticas en el control de las enfermedades cardiovasculares en el primer nivel de atención mediante el uso de cuatro paquetes técnicos: 1) MPOWER para el control de tabaco; 2) SHAKE para la reducción del consumo de sal; 3) REPLACE para la eliminación de las grasas trans; y, 4) HEARTS para el manejo clínico de la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipidemia.

Meta-análisis en red: también llamado comparaciones mixtas de tratamientos, es una técnica estadística que combina diferentes estudios para realizar el análisis de tratamientos múltiples o estimar un efecto indirecto en ausencia de una comparación directa.

Módulos de HEARTS: se identifican utilizando el acrónimo de HEARTS de la siguiente manera: 1) **H**ábitos y estilos de vida saludables: asesoramiento para los pacientes; 2) **E**videncia: protocolos clínicos basados en la evidencia; 3) **A**cceso a medicamentos y tecnologías esenciales; 4) **R**iesgo cardiovascular: manejo de las enfermedades cardiovasculares basado en la estratificación de riesgo; 5) **T**rabajo basado en equipos multidisciplinarios; y, 6) **S**istemas de monitoreo.

Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA): toma electrónica de la presión arterial, durante varias horas (promedio 24 horas) fuera del consultorio, en el ambiente habitual de las personas y realizando las actividades cotidianas.

Nefropatía hipertensiva o nefrosclerosis hipertensiva: daño renal derivado de las alteraciones de las arteriolas renales debidas a la HAS, en casos avanzados puede conducir a la pérdida glomerular y a la aparición de insuficiencia renal crónica.

Órgano blanco: sufrir algún grado de deterioro, en el corto, mediano o largo plazo, a consecuencia de enfermedades crónico-degenerativas entre las que se encuentra la hipertensión arterial, en este caso, son particularmente relevantes el cerebro, el corazón, las arterias de cualquier calibre, los riñones y los ojos.

Perspectiva: punto de vista a partir del cual el análisis económico es conducido, generalmente define cuáles costos deben ser incluidos.

PIB per cápita: Producto interno bruto por habitante.

PICO: acrónimo que hace referencia a una parte de la pregunta; P: paciente o problema, I: intervención, C: comparador, y O: outcome o resultado.

Presión arterial: fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo y diámetro del lecho arterial.

Ranking de tratamientos: se refiere a las probabilidades estimadas para cada tratamiento en una red de lograr una ubicación particular en un orden de efectos de tratamiento de mejor a peor. Una red de 10 tratamientos proporciona un total de 100 probabilidades de clasificación, es decir, para cada intervención, la posibilidad de clasificarse en primer, segundo, tercer, cuarto, quinto y así sucesivamente.

Razón Costo-Efectividad Incremental (RCEI): Razón entre la diferencia de los costos y la diferencia de efectos en salud entre dos alternativas a comparar.

Revisión sistemática: diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la medicina basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica.

Riesgo relativo: cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición o factor de riesgo y el riesgo en el grupo de referencia (que no tiene el factor de riesgo) como índice de asociación.

Transitividad: es una de las principales asunciones del meta-análisis en red que se cumple cuando existe un balance similar de los efectos modificadores (características de los pacientes como la edad, severidad de la enfermedad, estado funcional basal, intervención principal, maniobras periféricas, entre otras) entre los estudios que se utilizan para llevar a cabo las comparaciones indirectas.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Fecha de publicación: 31 de mayo de 2010. Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR21.pdf>. Acceso el 19 de agosto de 2020.
2. Taler SJ. Initial Treatment of Hypertension. *N Engl J Med*, 2018; 378: 636-44. DOI: 10.1056/NEJMcp1613481.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138: e484–e594. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000596.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317: 165-82.
6. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: Suppl: 626S-642S.
7. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 81-8.
8. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 1977; 296: 1194-200.
9. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens* 2010; 28: 826-33.
10. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. Clinical Review. ABC of Hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*, 2001; 322: 912-916.
11. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles (publicado el 1 de junio de 2018). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acceso el 24 de agosto de 2020.
12. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares (publicado el 17 de mayo de 2017). Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acceso el 24 de agosto de 2020.

13. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión (publicado el 13 de septiembre de 2019). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hypertension>. Acceso el 24 de agosto de 2020.
14. ENSANUT: Informe de Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – 2018. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>. Acceso el 24 de agosto de 2020.
15. ENSANUT: Informe final de resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016). Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/doctos/informes/ENSANUT2016ResultadosNacionales.pdf>. Acceso el 24 de agosto de 2020.
16. Campos I, Hernández L, Pedroza A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016 Salud Publica Mex*, 2018; 60:233-243.
17. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). Características de las defunciones registradas en México durante 2018. Comunicado de prensa NUM.538/19 emitido el 31 de octubre de 2019. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/EstSociodemografuncionesRegistradas2019.pdf>. Acceso el 25 de agosto de 2020.
18. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012; 30: 449–456.
19. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008; 26: 1919–1927.
20. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407–2415.
21. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 2005;111:1777–1783.
22. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*, 2018;378:1509–1520.
23. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: 1326.
24. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013; 346: 1325.
25. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-84.

26. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(1): e004473.
27. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 327-34.
28. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-7.
29. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017; 2(2): e108-e120.
30. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32.
31. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839-46.
32. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
33. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742.
34. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009; 27: 923-934.
35. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015; 373:2103-16.
36. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. ACCORD Study. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575-85.
37. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:2021-2031. doi: 10.1056/NEJMoal600176.
38. Whelton PK, Reboussin DM, Fine LJ. Comparing the SPRINT and the HOPE-3 blood pressure trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1:855-856. doi:10.1001/jamacardio.2016.2051.
39. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387:957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
40. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338: b1665.
41. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. a Network Meta-analysis. *JAMA*, 2003; 289 (19):2534-44. doi: 10.1001/jama.289.19.2534.

42. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:1149–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
44. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a largescale hypertension program. *JAMA.* 2013 Aug 21; 310(7):699–705.
45. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS). HEARTS en las Américas. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15056:hearts-in-the-americas&Itemid=3465&lang=es. Acceso el 11 de agosto de 2020.
46. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS). Lanzamiento de la Iniciativa HEARTS en México. Disponible en: https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=1507:lanzamiento-de-la-iniciativa-hearts-en-mexico&Itemid=499#:~:text=Ciudad%20de%20M%C3%A9xico%2C%2018%20de,arterial%20en%20el%20primer%20nivel. Acceso el 11 de agosto de 2020.
47. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Información de los protocolos aceptable y preferente de atención para la hipertensión arterial sistémica en México propuestos en la iniciativa de HEARTS para el estado de Sonora y Chiapas. Información proporcionada el 26 de mayo de 2020.
48. Argentina, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (DNPSyCECNT). Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA). 2019.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. Published: 28 August 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng136.
50. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE), División de Planificación Sanitaria (DIPLAS); Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Guía de Práctica Clínica: Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. 2018. vT5, vT6 y vT7 – Recomendación / Juicio del Panel y Evidencia. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/hipertension-arterial-primaria-o-esencial-en-personas-de-15-anos-y-mas/recomendaciones/8-recomendacion-juicio-del-panel-y-evidencia/>. Acceso el 29 de julio del 2020.
51. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA). 2da edición. Guía No 18. [GPC en internet]. Bogotá D.C: El Ministerio; 2017. Disponible en gpc.minsalud.gov.co
52. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison C, Handler J, et al. Supplement to 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in

- adults: report by the panel appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5):507-520. doi:10.1001/JAMA.2013.284427.
53. Ministerio de Salud Panamá, Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guía para la atención integral de las personas con hipertensión arterial. Impresora Pacífico, 2009. 66p.
 54. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 08/07/2014.
 55. Perú, Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud. GUÍA TÉCNICA: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva. 2015.
 56. Rosas M, Palomo S, Borrayo G, Madrid A, Almeida A, Galván H, y cols. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54 Supl 1: S6-51.
 57. Valenzuela AA, Solorzano F, Valenzuela AG, Durán LG, Ponce de León S, Oropeza MP, y cols. Recomendaciones de la guía de práctica clínica de hipertensión arterial en el primer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(2):249-60.
 58. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults- 2016. Melbourne: National Heart Foundation of Australia, 2016.
 59. Malachias, MVB, Andrea Araujo Brandão, AA, Kaiser, S, & Moreira Filho, O. (2016). 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 5 - Therapeutic Decision and Targets. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 107(3, Supl. 3), 25-29. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20160155>
 60. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. for Hypertension Canada, Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults, Canadian Journal of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.005.
 61. Diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial en el adulto mayor. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>, <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>. Acceso el 30 de julio de 2020
 62. Ministry Of Health (MOH) Singapore. Hypertension Clinical Practice Guidelines 1/2017. Disponible en: https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider4/guidelines/cpg_hypertension-booklet---nov-2017.pdf. Acceso el 30 de julio de 2020.
 63. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Consulta de Registros Sanitarios. Disponible en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>. Acceso el 02 de septiembre de 2020.
 64. Consejo de Salubridad General (CSG). Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS). Disponible en: <http://www.csg.gob.mx/Compendio/CNIS/cnis.html>. Acceso el 02 de septiembre de 2020.
 65. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Acceso el 02 de septiembre de 2020.

66. William J. Elliott & Evgeny A. Bistrika (2017): Perindopril Arginine and Amlodipine Besylate for Hypertension: A Safety Evaluation, Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2018.1397129
67. Lee DW, Jung M, Wang HW, Khan z, Pinton P. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Combination Therapy with Angiotensin II Receptor Blockers and Amlodipine in Asian Hypertensive Patients. *Int J Hypertens*. Nov 11;2019: 9516279. doi: 10.1155/2019/9516279. PMID: 31827918; PMCID: PMC6885253.
68. Deedwania P, Weber M, Reimitz PE, Bakris G. Olmesartan-based monotherapy vs combination therapy in hypertension: A meta-analysis based on age and chronic kidney disease status. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1309-1318. doi: 10.1111/jch.13103. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29067756; PMCID: PMC5765479.
69. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, Lagarón C, Garrido JM, Vera P, Coll-de-Tuero G. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30): e4071. doi: 10.1097/MD.0000000000004071. PMID: 27472680; PMCID: PMC5265817.
70. Neldam S, Dahlöf B, Oigman W, Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int J Clin Pract*. 2013 Sep;67(9):843-52. doi: 10.1111/ijcp.12180. PMID: 23952464.
71. Garjón_J, Saiz_LC, Azparren_A, Gaminde_I, Ariz_MJ, Erviti_J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub3.
72. Wright_JM, Musini_VM, Gill_R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.
73. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD006742. DOI: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
74. Chen_YJ, Li_LJ, Tang_WL, Song_JY, Qiu_R, Li_Q, Xue_H, Wright_JM. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3.
75. Moen MD. Telmisartan/Amlodipine. Single-Pill Combination in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (6): 401-412.
76. Mourad JJ, Le Jeune S, Pirollo A, Mourad C, Gaudouen Y and Lopez-Sublet M. Review: Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:2263-76.
77. Venkata C and Ram S. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: A review of factorial-design studies. *Current Medical Research and Opinion* 2009; Vol. 25, No. 1: 177-185.
78. Smith DHG. Comparison of Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists in the Treatment of Essential Hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1207-1225.

79. 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://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
80. Hutton B, Catalá-López F y Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)*. 2016 september; 147(6):262-266.
81. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928 doi: 10.1136/bmj.d5928
82. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
83. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011;14(4): 429-437.
84. Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326(7387): 472.
85. White WB, Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, Schumacher H, Mancía G. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):205-12. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c5722. PMID: 20613496.
86. Punzi HA, Dahlöf B, Webster D, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Schumacher H. The effects of telmisartan and amlodipine in treatment-naïve and previously treated hypertensive patients: a subanalysis from a 4 × 4 factorial design study. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(5):330-40. doi: 10.3109/10641963.2012.732641. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23094638.
87. Ma L, Wang W, Zhao Y, Zhang Y, Deng Q, Liu M, et al. Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: a 96-week efficacy and safety study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(2):137-142. doi:10.2165/11598110-000000000-00000
88. Lu F; Zhao Y; Liu Z; Sun H; Zhao Y; Sun S; Wang S. A 48-week study of amlodipine plus amiloride / hydrochlorothiazide vs. amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension. - *Int J Clin Pract*;66(8): 792-799, 2012 Aug.
89. Boehringer Ingelheim. TELmisartan 80 mg plus AMLodipine 10 mg fixed-dose combination tablet Study versus Amlodipine 10 mg over encapsulated tablets or telmisartan 80 mg tablets as first line therapy in patients with severe HyperTeNsion: a Phase III, 8-week, randomised, double-blind, double-dummy, forced-titration comparison [TEAMSTA severe HTN] - TEAMSTA Severe HTN. EUCTR2008-000873-40-FR. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000873-40-FR>, 2009 | added to CENTRAL: 31 March 2019 | 2019 Issue 3. Consultado en: [file:///D:/yesenia.ortiz/Downloads/1235.20_U10-3292-01_DS_CO%20\(1\).pdf](file:///D:/yesenia.ortiz/Downloads/1235.20_U10-3292-01_DS_CO%20(1).pdf). Acceso el 30 de junio de 2020.
90. Neutel JM, Mancía G, Black HR, Dahlöf B, Defeo H, Ley L, Vinisko R and TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in

- patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2012; 14:206–215.
91. Boehringer Ingelheim. An 8-week Randomised, Double-blind Study to Compare the Fixed-dose Combination of Telmisartan 80 mg & Amlodipine 10mg Versus Telmisartan 80 mg Monotherapy or Amlodipine 10 mg Monotherapy as First Line Therapy in Patients With Severe Hypertension (Grade 3). NCT00860262. Clinicaltrials.gov [http://clinicaltrials.gov], 2009 | added to CENTRAL: 31 December 2013 | 2013 Issue 12. CT.gov. Consultado en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00860262?view=results>. Acceso el 26 de junio de 2020.
 92. Sharma A, Bagchi A, Kinagi SB, Sharma YK, Baliga VP and Bollmall C. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin Ther*. 2007; 29(12): 2667-2676. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.017
 93. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, Kramer N, Barasa F, Damasceno A, Dzudie A, Jones E, Mondo C, Ogah O, Ogola E, Sani MU, Shedul GL, Shedul G, Rayner B, Okpechi IG, Sliwa K, Poulter N; CREOLE Study Investigators. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2429-2439. doi: 10.1056/NEJMoa1901113. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883050.
 94. Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, Chazova IE, Puig JG. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens*. 2015 Feb;33(2):401-11. doi: 10.1097/HJH.0000000000000409. PMID: 25380149.
 95. Elliott WJ, Whitmore J, Feldstein JD, Bakris GL. Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Apr;9(4):266-74. doi: 10.1016/j.jash.2015.01.012. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25804495.
 96. Laurent S, Parati G, Chazova I, Sirenko Y, Erglis A, Laucevicius A, Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5mg/amlodipine 2.5mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(3):653-662. doi:10.1097/HJH.0000000000000440
 97. Laurent, S; Mancia G; Poulter N. - Perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg versus renin-angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension: a combined analysis. - *J Hypertens*, 2018;36(9): 1915-1920.
 98. Symplmed Pharmaceuticals LLC. Perindopril Amlodipine for the Treatment of Hypertension (PATH): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Perindopril Arginine Plus Amlodipine Besylate Versus Perindopril Erbumine and Amlodipine Besylate in Subjects With Essential Hypertension. NCT01556997. Clinicaltrials.gov [http://clinicaltrials.gov], 2012 | added to CENTRAL: 30 November 2013 | 2013 Issue 11. CT.gov. Consultado en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01556997?view=results>. Acceso el 25 de junio del 2020.

99. Volpe M, Christian L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the Olmesartan / amlodipine / hydrochlorothiazide combination. *Clinical drug investigation*. 2012; 32 (10): 649-664.
100. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients with Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*. 2010, Volume 32, Number 7: 1252-1269.
101. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30(4):587-604. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.002 Acceso el 30 de junio del 2020.
102. Wang W, Ma L, Zhang Y, Deng Q, Liu M, Liu L. - The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics. - *J Hum Hypertens*, 2011;25(4): 271-7.
103. Littlejohn TW (1) 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W; Study Investigators. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Apr;11(4):207-13. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x. PMID: 19614805.
104. Littlejohn TW (2) 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W; study investigators. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med*. 2009 Mar;121(2):5-14. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1972. PMID: 19332958.
105. Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, Lazzari P, Mugellini A, and Derosa G. Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients. *Expert Opin. Pharmacother*. 2011; 12(16):2441-2448.
106. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, O'Brien E, Whitehouse A, Sever PS. Efficacy and Safety of Incremental Dosing of a New Single-Pill Formulation of Perindopril and Amlodipine in the Management of Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019 Jun;19(3):313-323. doi: 10.1007/s40256-018-00314-4. PMID: 30919249.
107. Motozato K, Miura S, Shiga Y, Kusumoto T, Adachi S, Inoue T, Fujisawa K, Saku K. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):45-50. doi: 10.3109/10641963.2015.1060982. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26268636.
108. Derosa G, Cicero AF, Carbone A, Querci F, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P. Olmesartan/amlodipine combination versus olmesartan or amlodipine monotherapies on blood pressure and insulin resistance in a sample of hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(5):301-7. doi: 10.3109/10641963.2012.721841. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22954201.
109. Saruta T, Ogihara T, Saito I, Rakugi H, Shimamoto K, Matsuoka H, Teramukai S, Higaki J, Ito S, Shimada K. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertens Res*. 2015 Feb;38(2):132-6. doi: 10.1038/hr.2014.141. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25253582; PMCID: PMC4322201.

110. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, ShimamotoK, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension*. 2014; 32 (10): 2054-6.
111. Lewin AJ, Izzo JL Jr, Melino M, Lee J, Fernandez V, and Heyrman R. Combined Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide Therapy in Randomized Patients with Hypertension: a Subgroup Analysis of the TRINITY Study by Age. *Drugs Agin*. 2013; 30: 549-560. DOI: 10.1007/s40266-013-0072-1
112. Chrysant SG, Littlejohn T, Izzo JL, Kereiakes DJ, Oparil S, Melino M, et al. Triple-Combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in black and non-black study participants with hypertension: the TRINITY randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. - *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012;12(4): 233-43.
113. Volpe M, De la Sierra A, Ammentorp B, Laeis P. Open-Label Study Assessing the Long-term Efficacy and Safety of Triple Olmesartan/Amlodipine/ Hydrochlorothiazide Combination Therapy for Hypertension. *Adv Ther* (2014); 31:561-574.
114. Chrysant SG, Oparil S, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with the combination of Amlodipine Besylate and Olmesartan Medoxomil in Patients with Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009; 11 (9):475-482.
115. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
116. Park C, Wang G, Durthaler J, Fang J. Cost-effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2017 Dic; 6(53): S131-S142.
117. CSG. *Guía de Evaluación de Insumos para la Salud*. 2017th ed. Ciudad de México: Consejo de Salubridad General; 2017. p. 66.
118. CSG. *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México*. Consejo de Salubridad General. 2017.
119. Muennig P. *Cost Effectiveness Analysis in Health*. 2nd ed. United States: John Wiley & Sons; 2008. p. 266.
120. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Primera ed. New York: Oxford; 2006. p. 237.
121. Banco Mundial. PIB per cápita (US\$ a precios actuales) - Mexico. [Online]. [Actualizado 2019; citado 2020 Agosto 16]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD?locations=MX>.
122. Banco de México. Mercado cambiario (Tipos de cambio). [Online]. [Actualizado 2019; citado 2020 Agosto 16]. Disponible en: <https://www.banxico.org.mx/tipcamb/main.do?page=tip&idioma=sp>.
123. INSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016* [Informe final de resultados]; 2016. p. 149.
124. CONAPO. *Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050*. [Online]. [Actualizado 2018; citado 2020 Noviembre 2]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>.
125. CIEP. *Sistema Universal de Salud Retos de cobertura y financiamiento*. p. 136.

126. SHCP. Presupuesto de Egresos de la Federación Ejercicio Fiscal 2020 Anexos. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020 Octubre 25]. Disponible en: <https://www.pef.hacienda.gob.mx/es/PEF2020/anexos>.

Anexo 1. Resumen de guías de práctica clínica de diferentes países excluidas para revisión.

Guía	Motivo de exclusión
Panamá, 2009. [53]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia. Vigencia: no se considera actualizada (más de 5 años de su elaboración).
México, 2014. [54]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia. No tiene tablas de evidencia; sin embargo, es importante mencionar lo que está relacionado a las recomendaciones vigentes de tratamiento farmacológico de la HAS en México: <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos de tiazidas, IECA, ARA II, BCC o BB se recomiendan para el inicio o mantenimiento de los tratamientos, tanto para monoterapia como combinada. (Grado de recomendación Ia; ESH/ESC, 2013) • Iniciar el tratamiento como monoterapia, utilizando diuréticos tiazídicos. (Grado de recomendación A, Hackam [CHEP], 2013) • Se recomienda utilizar fármacos de primera línea con prescripción razonada, a dosis baja e incrementar gradualmente, dependiendo de la respuesta y control de la PA. (Grado de recomendación C; E. Shekelle) • Antes de agregar un segundo o tercer fármaco en el régimen elegido, se sugiere administrar las dosis máximas de los fármacos prescritos, que sean toleradas por los pacientes. (Grado de recomendación C; E. Shekelle)
Perú, 2015. [55]	Diseño de estudio: lineamiento técnico. No tiene tablas de evidencia.
México, 2016. [56]	Diseño de estudio: consenso de expertos.
México, 2016. [57]	Diseño de estudio: es una revisión de la guía de México.
Australia, 2016. [58]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia.
Brasil, 2016. [59]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia.
Canadá, 2017. [60]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia.
México, 2017. [61]	Población: evalúa únicamente pacientes adultos mayores con HAS.
Singapur, 2017. [62]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia.
Europa, 2019. [4]	Diseño de estudio: guía no informada en evidencia (no se pueden corroborar datos en la descripción de información).

Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica, PA: presión arterial, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, BB: beta-bloqueadores.

Anexo 2. Protocolo de búsqueda, criterios de selección, diagrama de PRISMA y descripción de revisiones sistemáticas revisadas.

Protocolo de búsqueda

Pregunta en formato PICO con términos MeSH y libres correspondientes

P: "Hypertension" or "Essential Hypertension"

I: "telmisartan amlodipine combination" or "telmisartan" AND "amlodipine" or "Micardis Duo" or "Twynsta"

C: "amlodipine, perindopril drug combination" or "Perindopril" AND "amlodipine" or "Vialibram" or "Coversam" or "irbesartan" AND "amlodipine" or "Laridine-X" or "Aprovasc" or "Amlodipine Besylate, Olmesartan Medoxomil Drug Combination" or "Olmesartan Medoxomil" AND "amlodipine" or "olmesartan" AND "amlodipine" or "Maxopress" or "Duoalmetec" or "Azor"

O: "Mortality" or "Stroke" or "Cardiovascular Diseases" or "Myocardial Infarction" or "cardiovascular events" or "cardiovascular mortality" or "cerebral infarction" or "safety" or "serious adverse events" or "adverse events" or "Safety-Based Drug Withdrawals" or "blood pressure control" or "control rate"

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Diseño de estudio: revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA).
2. Población: pacientes adultos con HAS.
3. Intervenciones: que evalúen alguna de las siguientes opciones: perindopril/amlodipino (DCF), o irbesartán/amlodipino (DCF), u olmesartán/amlodipino (DCF), o telmisartán más amlodipino (componentes por separado o DCF) en primera línea.
4. Comparador: Cualquiera de las intervenciones mencionadas en DCF o componentes por separado en combinación, o monoterapia con alguno de los grupos de antihipertensivos conocidos, o terapia triple con alguna combinación de los grupos de fármacos antihipertensivos, o placebo, o no tratamiento.
5. Desenlaces: que reporten tasa de control de HAS, o control de la PA, o eventos adversos, discontinuación por eventos adversos, o algún otro evento de seguridad de los medicamentos.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con HAS con comorbilidades.
2. Pacientes con HAS con complicaciones.
3. Pacientes con HAS y embarazo.
4. Uso de los comparadores en segunda o más líneas de tratamiento.
5. Otros idiomas que no sean español o inglés.

Bases de datos consultadas

Se consultaron las bases de datos de MEDLINE, Cochrane Library y LILACS para búsqueda de RS que cumplieran con los criterios de selección preestablecidos.

Estrategia de búsqueda

((“Hypertension”) OR (“Essential Hypertension”)) AND (((((((((((((((((((“telmisartan amlodipine combination”) OR (“telmisartan” AND “amlodipine”) OR (“Micardis Duo”) OR (“Twynsta”) OR (“amlodipine, perindopril drug combination”) OR (“Perindopril” AND “amlodipine”) OR (“Vialibram”) OR (“Coversam”) OR (“irbesartan” AND “amlodipine”) OR (“Laridine-X”) OR (“Aprovasc”) OR (“Amlodipine Besylate, Olmesartan Medoxomil Drug Combination”) OR (“Olmesartan Medoxomil” AND “amlodipine”) OR (“olmesartan” AND “amlodipine”) OR (“Maxopress”) OR (“Duoalmetec”) OR (“Azor”) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreviews[Filter]))

Resultados

Se obtuvieron un total de 75 revisiones sistemáticas en las diferentes bases de datos consultadas, de las cuales se seleccionaron 34 por título y 13 por resumen (Figura 3).

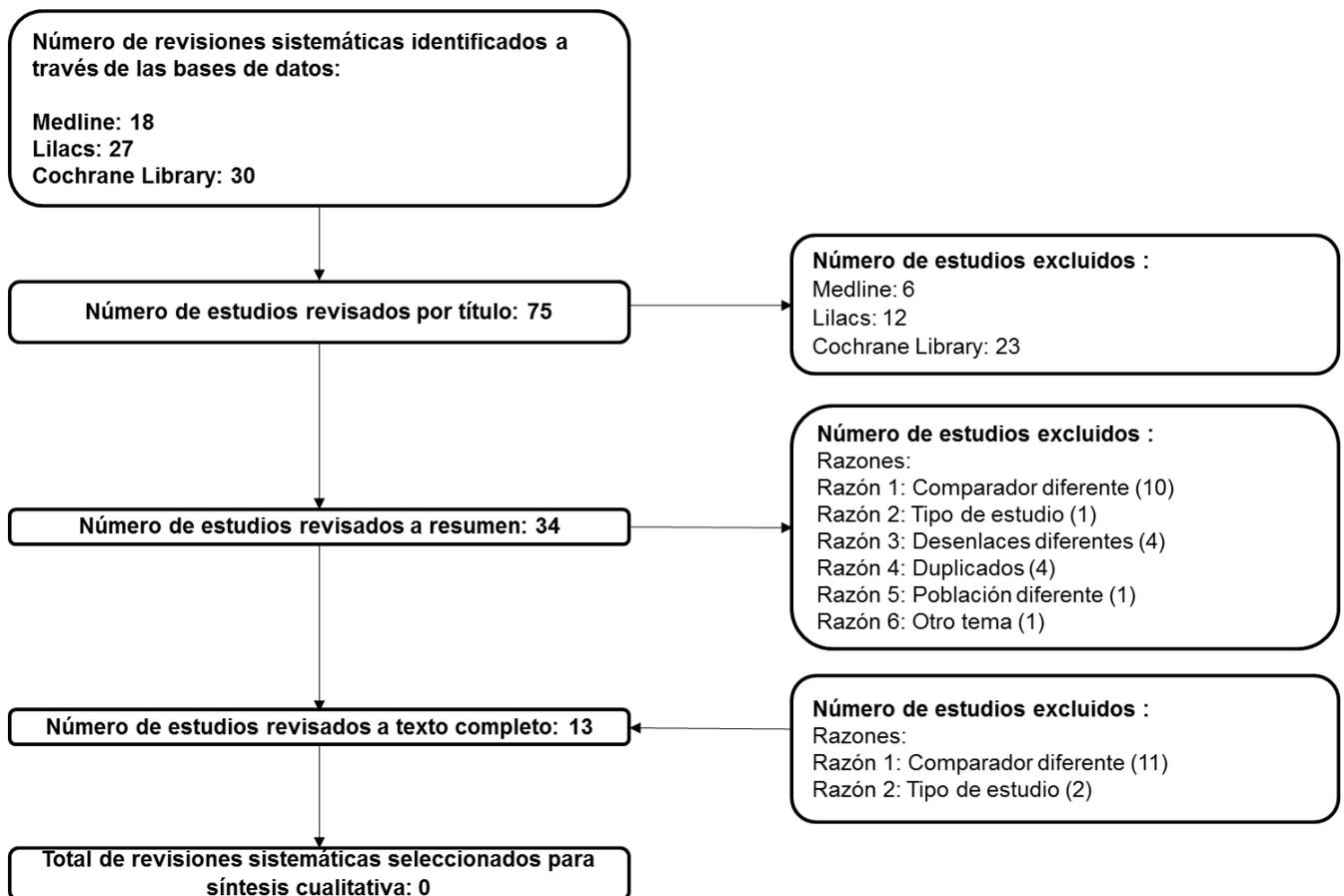


Figura 3. Diagrama de flujo de PRISMA: proceso de selección de las revisiones sistemáticas.

De las 13 revisiones sistemáticas que se revisaron a texto completo, ninguna cumplió con los criterios de selección preestablecidos (Tabla 4) [66-78], por lo cual se procedió a realizar una RS con MAR de las intervenciones evaluadas en este estudio (ver Capítulo 5 del trabajo).

Tabla 4. Resumen de revisiones sistemáticas excluidas a texto completo.

Revisión sistemática	Motivo de exclusión
MEDLINE	
Elliot WJ (2017) [66]	Tipo de estudio: es una revisión del tema.
Lee DW (2019) [67]	Comparador: comparan de forma indirecta los coformulados de telmisartán/amlodipino versus olmesartán/amlodipino (además de otros no incluidos en este análisis) sin mostrar diferencias significativas a las 8 semanas en el network para el desenlace de eficacia (respuesta al tratamiento): 0.84 (0.32, 2.15). para seguridad no hubo estudios de olmesartán/amlodipino por lo que se analizaron otros comparadores y únicamente telmisartán/amlodipino de los que se analizan en este estudio, pero es en coformulado.
Deedwania P (2017) [68]	Comparador: evalúan la terapia combinada en coformulado de olmesartán/amlodipino (o azelnidipino o hidroclorotiazida) versus olmesartán en monoterapia.
Paz MA (2016) [69]	Comparador: evalúan olmesartán/amlodipino, pero no hay comparaciones directas o indirectas con alguna de las opciones propuestas en los protocolos de tratamiento.
Neldam S (2013) [70]	Comparador: comparan el coformulado de telmisartán/amlodipino y además se compara únicamente contra monoterapias (amlodipino o telmisartán a diferentes dosis).
Cochrane Library	
Garjón_J (2020) [71]	Comparador: el brazo control fue con monoterapia. Las terapias combinadas evaluadas fueron: trandolapril + verapamil versus las monoterapias con esos medicamentos; perindopril + indapamida versus enalapril; clortalidona + amiloride versus losartán; perindopril + indapamida versus atenolol. Reportan de un solo ECA que no hubo diferencias significativas entre dar terapia combinada y monoterapia para el desenlace de control de la HAS en pacientes sin diabetes: RR 0.89 [IC al 95% 0.62, 1.28]. no hubo diferencias en mortalidad tanto en pacientes con o sin diabetes, en eventos adversos serios, en eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, abandono por eventos adversos. El artículo concluye que: En esta primera actualización de esta revisión, encontramos solo un nuevo ensayo, que no condujo a ningún cambio en nuestras conclusiones. Los médicos deben tener en cuenta que las recomendaciones sobre el inicio de la terapia antihipertensiva con combinaciones de medicamentos no se basan en la evidencia de ensayos controlados aleatorios. Esta revisión demuestra que la evidencia existente es insuficiente para distinguir entre los dos enfoques: iniciar el tratamiento con una combinación de dos fármacos o iniciar el tratamiento con un fármaco.
Wright JM (2018) [72]	Comparador: se utilizaron los diferentes grupos de antihipertensivos como monoterapia versus placebo o no tratamiento de primera línea. Seguimiento a 5 años. Tiazidas a dosis bajas vs. placebo menor mortalidad, EVC, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares con

		NNTs de 83, 50, 91, 26, respectivamente, con alta calidad acorde a GRADE. Altas dosis de tiazida vs. placebo superior en EVC y ECV con NNT 100 y 71, pero con mayor abandono por EAs (NND=13). BB vs. placebo igual que altas dosis de tiazida, pero con NNT de 167 y 125, y NND de 9. IECA vs. placebo fue superior en todos los desenlaces con NNTs de 43, 48, 40 y 21. No se evaluó seguridad. Y los calcio antagonistas vs. placebo superior en EVC y ECV con NNTs de 67 y 42. No evaluó seguridad. La calidad de todos los desenlaces excepto tiazida a dosis bajas fue de baja a moderada. Conclusión autores: La evidencia de alta calidad respalda que las dosis bajas de tiazidas deben usarse primero para la mayoría de los pacientes con presión arterial elevada. Afortunadamente, las tiazidas también son muy económicas.
Diao D (2012) [73]		Comparador: evaluaron solo monoterapias (clorotiazida, reserpina, clortalidona, atenolol, bendrofluzida, propranolol, metildopa) en pacientes con HAS leve sin ECV (definida como presión sistólica 140-159 mmHg y/o diastólica 90-99 mmHg) contra placebo o no tratamiento para determinar el impacto en mortalidad y morbilidad. Conclusión: No se ha demostrado que los fármacos antihipertensivos utilizados en el tratamiento de adultos (prevención primaria) con hipertensión leve reduzcan la mortalidad o la morbilidad en los ECAs. El tratamiento provocó que el 9% de los pacientes interrumpiera el tratamiento debido a los efectos adversos. Se necesitan más ECAs en esta población prevalente para saber si los beneficios del tratamiento exceden los daños.
Chen YJ (2018) [74]		Comparador: se compararon de forma global los inhibidores del sistema renina angiotensina [SRA] (IECAs, ARAs o inhibidores de renina) en monoterapia versus: tiazidas, BB, calcio antagonistas, bloqueadores alfa, o drogas activas del SNC como grupos de fármacos antihipertensivos en monoterapia. La muerte por todas las causas es similar para los inhibidores del SRA de primera línea y los CA de primera línea, las tiazidas y los BB. Sin embargo, existen diferencias para algunos resultados de morbilidad. Las tiazidas de primera línea causaron menos Insuficiencia cardíaca (IC) y accidente cerebrovascular (EVC) que los inhibidores de RAS de primera línea. Los CA de primera línea aumentaron la IC, pero disminuyeron los EVC en comparación con los inhibidores de RAS de primera línea. La magnitud del aumento en IC excedió la disminución en el EVC. La evidencia de baja calidad sugiere que los inhibidores de RAS de primera línea redujeron los EVC y los eventos CV totales en comparación con los betabloqueantes de primera línea. Las pequeñas diferencias en el efecto sobre la presión arterial entre las diferentes clases de medicamentos no se correlacionaron con las diferencias en los resultados de morbilidad.
BVS		
Moen MD (2010) [75]		Comparador: es una revisión de la coformulación de telmisartán/amlodipino en combinación fija en una sola tableta.
Mourad JJ (2010) [76]		Tipo de diseño: revisión del tema. Se podría utilizar alguna información cruzada en caso de no contar con ensayos clínicos adecuados para la revisión obtenidos a partir del protocolo de búsqueda.
Venkata C (2009) [77]		Comparador y tipo de diseño: se compara la combinación fija de olmesartán/amlodipino vs. valsartán/amlodipino. Es una revisión del tema.

Smith DHG (2008) [78]	Comparador y tipo de diseño: evalúa olmesartán, valsartán o candesartán combinados en dosis fija con hidroclorotiazida y es una revisión del tema.
-----------------------	--

Anexo 3. Estrategias de búsqueda implementadas en MEDLINE, BVS y Cochrane Library para la identificación de ensayos clínicos que evaluarán las intervenciones propuestas en primera línea para pacientes con HAS de la estrategia HEARTS.

1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (PubMed) hasta el 4 de junio de 2020:

((“Hypertension”) OR (“Essential Hypertension”)) AND (((((((((((((((((((“telmisartan amlodipine combination”) OR (“telmisartan” AND “amlodipine”) OR (“Micardis Duo”) OR (“Twynsta”) OR (“amlodipine, perindopril drug combination”) OR (“Perindopril” AND “amlodipine”) OR (“Vialibram”) OR (“Coversam”) OR (“irbesartan” AND “amlodipine”) OR (“Laridine-X”) OR (“Aprovasc”) OR (“Amlodipine Besylate, Olmesartan Medoxomil Drug Combination”) OR (“Olmesartan Medoxomil” AND “amlodipine”) OR (“olmesartan” AND “amlodipine”) OR (“Maxopress”) OR (“Duoalmetec”) OR (“Azor”)) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))

2. Estrategia de búsqueda en LILACS (BVS) hasta el 5 de junio de 2020:

tw:(tw:(“hypertension”) OR (“essential hypertension”)) AND (tw:(((((((((((((((((((((“telmisartan amlodipine combination”) OR (“telmisartan” AND “amlodipine”) OR (“micardis duo”) OR (“twynsta”) OR (“amlodipine, perindopril drug combination”) OR (“perindopril” AND “amlodipine”) OR (“vialibram”) OR (“coversam”) OR (“irbesartan” AND “amlodipine”) OR (“laridine-x”) OR (“aprovasc”) OR (“amlodipine besylate, olmesartan medoxomil drug combination”) OR (“olmesartan medoxomil” AND “amlodipine”) OR (“olmesartan” AND “amlodipine”) OR (“maxopress”) OR (“duoalmetec”) OR (“azor”)))))) AND (type_of_study:(“clinical_trials”))

3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library hasta el 4 de junio de 2020:

((“Hypertension”) OR (“Essential Hypertension”)) AND (((((((((((((((((((“telmisartan amlodipine combination”) OR (“telmisartan” AND “amlodipine”) OR (“Micardis Duo”) OR (“Twynsta”) OR (“amlodipine, perindopril drug combination”) OR (“Perindopril” AND “amlodipine”) OR (“Vialibram”) OR (“Coversam”) OR (“irbesartan” AND “amlodipine”) OR (“Laridine-X”) OR (“Aprovasc”) OR (“Amlodipine Besylate, Olmesartan Medoxomil Drug Combination”) OR (“Olmesartan Medoxomil” AND “amlodipine”) OR (“olmesartan” AND “amlodipine”) OR (“Maxopress”) OR (“Duoalmetec”) OR (“Azor”))

Anexo 4. Formato para recopilar datos de los estudios seleccionados para la revisión sistemática con meta-análisis en red.

Tabla 5. Formato pre-diseñado para la descripción de los estudios seleccionados para la síntesis cualitativa y cuantitativa de la revisión sistemática con meta-análisis en red.

Descripción de estudio					
Número y base de datos					
Referencia	Poner en formato Vancouver (máximo 6 autores)				
Diseño					
Tiempo de seguimiento					
Participantes	Criterios de inclusión				
	Criterios de exclusión				
	Países				
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)		
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	1.				
	Otros				
	2.				
	3.				
	4.				
5.					
Ejemplo de definición: Tasa de control de la tensión arterial: número de pacientes que logran una cifra de tensión arterial <140/90 mmHg.					
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
	Nombre o número si se enlistaron el apartado de desenlaces	Describir si se midió a las 4, 8, 12 semanas o en años si así aplica	Número de eventos/Total de participantes o reducción en mmHg con su desviación	Número de eventos/Total de participantes o reducción en mmHg con su desviación	Riesgo relativo, u odds ratio, o diferencias de medias con sus respectivos intervalos de

			estándar o IC	estándar o IC	confianza (IC)

Favor de reportar resultados intermedios para evaluar la posibilidad de transitividad entre estudios con diferentes desenlaces reportados.

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	

Anexo 5. Descripción completa de los ensayos clínicos seleccionados para análisis cualitativo utilizando el formato preestablecido (Tabla 5).

Anexo 5.1 Estudios de telmisartán/amlodipino

Descripción de estudio					
Número y base de datos	64, Medline				
Referencia [84]	White WB, Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, Schumacher H, Mancia G. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. Blood Press Monit. 2010 Aug;15(4):205-12. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c5722. PMID: 20613496.				
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego con doble intervención simulada, controlado con placebo				
Tiempo de seguimiento	8 semanas				
Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes con hipertensión si la presión arterial diastólica se encontraba entre 95 y 119 mmHg			
	Criterios de exclusión	Hipertensión secundaria confirmada o bajo sospecha Enfermedades renales, metabólica o hepática, clínicamente significativa Trastornos psiquiátricos Enfermedades cardiovasculares inestables o clínicamente relevantes Diabetes mellitus inestable (HbA1c \geq 10% por más de 3 meses) Empleados nocturnos Embarazo Lactancia Edad fértil sin medicamentos contraceptivos			
	Países	Argentina, México, Sudáfrica y Estados Unidos de América			
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)		
	Amlodipino	0, 2.5, 5, 10 mg			
	Telmisartán	0, 20, 40, 80 mg			
	Amlodipino/telmisartán	Cruce entre todas las dosis, considerando la dosis cero como placebo	No		
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	1. Cambios en la presión monitoreada en 24 h a las 8 semanas				
	Otros				
	2. Proporción de respondedores		\geq 10 mmHg de reducción de presión arterial desde la basal		
3. Pacientes controlados		Presión arterial <130/80 promedio en el monitoreo de 24 h			
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
			Sistólica/dias tólica (DE) mmHg		

	Cambios en presión arterial de 24 h desde la medición basal	8 semanas	Placebo -1.4 (9.3) /-0.3 (6.0) Telmisartán 20 -7.4 (8.1) /-5.4 (5.0) Telmisartán 40 -8.4 (10.5) /-5.4 (6.8) Telmisartán 80 mg -11.0 (9.5)/-6.9 (6.1)	Amlodipino 2.5 -7.4 (8.5) /-4.3 (5.1) Amlodipino 5 mg -9.3 (8.6) /-5.4 (5.3) Amlodipino 10 mg -11.9 (9.6)/-6.9 (6.8)	
		8 semanas	Telmisartán 20 mg/Amlodipino 2.5 -11.1 (11.5) /-5.8 (6.4) Telmisartán 20/Amlodipino 5 mg -15.9 (10.7) /-9.6 (4.9) Telmisartán 20 mg/amlodipino 10 mg -14.0 (11.7) /-9.7 (7.0) Telmisartán 40 mg/Amlodipino 2.5 mg -13.7 (11.7) /-9.3 (5.8) Telmisartán 40/Amlodipino 5 -17.3 (10.4)/-11.0 (7.2)	Telmisartán 40/amlodipino 10 mg -20.5 (13.9) /-13.2 (7.7) Telmisartán 80 mg/amlodipino 2.5 -15.8 (9.3) /-11.0 (6.5) Telmisartán 80 mg/amlodipino 5 mg -19.5 (11.6) /-12.8 (7.4) Telmisartán 80 mg/Amlodipino 10 mg -22.4 (9.8)/-14.6 (6.9)	
	Tratamiento n=562	Respondedores Presión diastólica (%)	Respondedores Presión sistólica (%)	Controlados Presión diastólica (%)	Controlados Presión sistólica (%)
	Placebo	50.0	31.1	43.8	18.8
	Telmisartán 40 mg	40.0	42.0	34.0	40.0
	Telmisartán 80 mg	55.8	62.8	55.8	48.8
	Amlodipino 5 mg	63.5	61.5	53.9	53.9
	Amlodipino 10 mg	63.8	69	50	56.9
	Telmisartán 40+ amlodipino 5	86	79	73.7	64.9
	Telmisartán 40+ amlodipino 10	91.2	84.2	80.7	73.7
Telmisartán 80+ amlodipino 5	80.4	87.5	62.5	66.1	
Telmisartán 80+ amlodipino 10	98.1	96.2	92.3	86.5	
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)					
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)	
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se dan especificaciones	
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se dan especificaciones	
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se dan especificaciones	
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Se desconoce	

Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Pérdida de pacientes mínima
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifican los objetivos y coinciden con los desenlaces médicos
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	No se menciona patrocinio de empresa farmacéutica, no hay aparente entrecruzamiento, los grupos manejan muestras muy pequeñas.

Descripción de estudio			
Número y base de datos	163, Medline		
Referencia [85]	Punzi HA, Dahlöf B, Webster D, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Schumacher H. The effects of telmisartan and amlodipine in treatment-naive and previously treated hypertensive patients: a subanalysis from a 4 × 4 factorial design study. Clin Exp Hypertens. 2013;35(5):330-40. doi: 10.3109/10641963.2012.732641. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23094638.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, placebo controlado, internacional, multicéntrico, asignación paralela, diseño factorial 4*4		
Tiempo de seguimiento	8 semanas		
Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes ≥18 años con hipertensión estadio 1 o 2 de acuerdo con los criterios de The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC, por sus siglas en inglés); con presión arterial diastólica (PAD) ≥ 95 mmHg y ≤ 119 mmHg al momento de la medición basal. Para este análisis post hoc se evaluó a los pacientes sin tratamiento previo (naive) a antihipertensivos durante la aleatorización versus pacientes con tratamiento previo durante el periodo de lavado.	
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> Disfunción renal o hepática Insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional 3-4 de la New York Heart Association [NYHA, por sus siglas en inglés]) Arritmias cardíacas con relevancia clínica (determinado caso por caso a juicio del investigador) Enfermedad coronaria arterial obstructiva severa Diabetes mellitus inestable (hemoglobina glicosilada [HbA_{1c}] ≥10 %) Cualquier condición clínica que impida la conclusión segura del protocolo Mujeres en edad reproductiva sin control anticonceptivo, embarazadas o en periodo de lactancia Trabajadores de turno nocturno Pacientes con historial de alcoholismo o dependencia a drogas en los 6 meses previos al estudio Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los fármacos del estudio Angioedema secundario a los medicamentos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA) 	
	Países	Argentina, Brasil, México, Sudáfrica y Estados Unidos de América.	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)

	Telmisartán/ amlodipino (combinado)	40 o 80 mg/ 5 o 10 mg; una toma al día	No		
	Telmisartán (monoterapia)	40 o 80 mg; una toma al día	No		
	Amlodipino (monoterapia)	5 o 10 mg; una toma al día	No		
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	1. Reducción de la media PAD	Cambio desde la medición basal hasta la octava semana en la PAD media del manguito sentado.			
	Otros				
	2. Reducción de la media de la presión arterial sistólica (PAS)	Cambio desde la medición basal hasta la octava semana en la PAS media del manguito sentado.			
	3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PAD y PAS	Porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento con valores de PAD (<90 mmHg o una reducción ≥ 10 mmHg). Porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento con valores de PAS (<140 mmHg o reducción ≥ 15 mmHg).			
4. Tasa de pacientes con control de PAD y PAS	Porcentaje de pacientes con control de los valores de PAD (<90 mmHg) y de PAS (PAS <140 mmHg).				
5. Eventos adversos (EA)	Se reportaron los EA (desde la aleatorización hasta las visitas de seguimiento; o un día posterior a la terminación del tratamiento).				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención de pacientes naive a antihipertensivos	Intervención con pacientes con tratamiento previo con antihipertensivos	Medida de Asociación
	1. Reducción de PAD	8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Telmisartán (T) 40 mg/ amlodipino (A) 5 mg: reducción de la media: 15.1 mmHg (desviación estándar [DE] 8.3) T 40 mg/ A 10 mg: reducción de la media: -15.8 mmHg (DE 7.1) T 80 mg/ A 5 mg: reducción de la media: -18.1 mmHg (DE 9.5) T 80 mg/ A 10 mg: reducción de la media: -18.2 (DE 6.4) 	<ul style="list-style-type: none"> T 40 mg/ A 5 mg: reducción de la media: -16.2 mmHg (DE 7.5) T 40 mg/ A 10 mg: reducción de la media: -20.5 mmHg (DE 7.8) T 80 mg/ A 5 mg: reducción de la media: -17.7 mmHg (DE 8.2) T 80 mg/ A 10 mg: reducción de la media: -19.9 (DE 8.2) 	No reportadas
	2. Reducción de PAS	8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> T 40 mg/ A 5 mg: reducción de la media: -20.5 mmHg (DE 13.4) T 40 mg/ A 10 mg: reducción 	<ul style="list-style-type: none"> T 40 mg/ A 5 mg: reducción de la media: -21.1 mmHg (DE 11.5) T 40 mg/ A 10 mg: reducción 	No reportadas

			<p>de la media: - 20.1 mmHg (DE 11.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 80 mg/ A 5 mg: reducción de la media: - 21.4 mmHg (DE 12.4) • T 80 mg/ A 10 mg: reducción de la media: - 26.5 (DE 11.9) 	<p>de la media: - 24.5 mmHg (DE 13.5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 80 mg/ A 5 mg: reducción de la media: - 21.7 mmHg (DE 12.9) • T 80 mg/ A 10 mg: reducción de la media: - 25.6 (DE 14.9) 	
	3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PAD y PAS	8 semanas	<p>Respuesta de PAD en pacientes naive (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 80.6 • T 40 mg/ A 10 mg: 81.6 • T 80 mg/ A 5 mg: 87.2 • T 80 mg/ A 10 mg: 89.7 <p>Respuesta de PAS en pacientes naive (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 96.8 • T 40 mg/ A 10 mg: 95.5 • T 80 mg/ A 5 mg: 84.6 • T 80 mg/ A 10 mg: 93.1 	<p>Respuesta de PAD en pacientes con tratamiento previo (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 80.9 • T 40 mg/ A 10 mg: 94.1 • T 80 mg/ A 5 mg: 89.4 • T 80 mg/ A 10 mg: 91.6 <p>Respuesta de PAS en pacientes con tratamiento previo (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 86.4 • T 40 mg/ A 10 mg: 91.1 • T 80 mg/ A 5 mg: 83.7 • T 80 mg/ A 10 mg: 89.7 	Se reportan resultados crudos, sin embargo, si presentan Odds Ratio
	4. Tasa de pacientes con control de PAD y PAS	8 semanas	<p>Control de PAD en pacientes naive (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 71.0 • T 40 mg/ A 10 mg: 68.2 • T 80 mg/ A 5 mg: 71.8 • T 80 mg/ A 10 mg: 75.9 <p>Control de PAS en pacientes naive (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 87.1 • T 40 mg/ A 10 mg: 95.5 	<p>Control de PAD en pacientes con tratamiento previo (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 71.8 • T 40 mg/ A 10 mg: 85.1 • T 80 mg/ A 5 mg: 76.0 • T 80 mg/ A 10 mg: 87.9 <p>Control de PAS en pacientes con tratamiento previo (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T 40 mg/ A 5 mg: 69.1 • T 40 mg/ A 10 mg: 85.1 	Se reportan resultados crudos, sin embargo, si presentan Odds Ratio

				• T 80 mg/ A 5 mg: 71.8 T 80 mg/ A 10 mg: 86.2	• T 80 mg/ A 5 mg: 75.0 T 80 mg/ A 10 mg: 81.3	
	5. EA: reportados como eventos como(%)/# participantes (T 20-80 mg y A2.5-10mg)	Pacientes naive a antihipertensivos	Pacientes con tratamiento previo con antihipertensivos	Medida de asociación		
	EA (los más comunes: edema periférico y cefalea)	38.8%, n=119	36.9%, n=426	No reportadas		
	Cefalea	3.9%, n=12	5.8%, n=67	No reportadas		
	Edema periférico	2%, n=6	5.1%, n=59	No reportadas		
	EA relacionados al tratamiento (los más comunes: edema periférico y cefalea)	11.1%, n=34	11.5%, n=133	No reportadas		
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)						
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)		
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y la descripción de la generación de la secuencia aleatoria es poco clara en el estudio previo ¹		
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y la descripción del ocultamiento de la secuencia aleatoria es poco clara en el estudio previo.		
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados; sin embargo, la descripción del detalle del doble cegamiento se encuentra en el estudio previo ¹ .		
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y la descripción del cegamiento del analista no se describe en el estudio previo ¹ .		
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	El estudio reportó pérdidas del 6.7% de pacientes, con porcentajes similares tanto en el grupo de pacientes naive como en los pacientes con tratamiento previo. Se describen en forma detallada las causas de no completar el estudio. Se reportaron datos de seguridad.		
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, secundario y de seguridad.		
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Sesgo por financiamiento de la compañía Boehringer Ingelheim. Se encuentran las declaraciones de conflictos de interés de los autores principales con la compañía Boehringer Ingelheim.		

¹ Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W; Study Investigators. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Apr;11(4):207-13. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x. PMID: 19614805.

Descripción de estudio		
Número y base de datos	70, Medline	
Referencia [86]	Ma L, Wang W, Zhao Y, Zhang Y, Deng Q, Liu M, et al. Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: a 96-week efficacy and safety study. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2012;12(2):137-142. doi:10.2165/11598110-000000000-00000	
Diseño	Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, evaluación del desenlace cegada	
Tiempo de seguimiento	96 semanas	
Participantes	Criterios de inclusión	<p>Personas hipertensas de 50 a 79 años de edad y que tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de accidente cerebrovascular • Infarto agudo al miocardio (IAM) • Angina de pecho estable • Angioplastia de la arteria coronaria más de 3 meses desde el comienzo del estudio. • Ataque isquémico transitorio • Insuficiencia cardíaca (New York Heart Association [NYHA] clase II) • Enfermedad vascular periférica • Diabetes Mellitus tipo 2 controlada • Nefropatía (albúmina urinaria >300mg/24 h, o creatinina sérica >1.5 mg/dL o >133 mmol/L) • Sobrepeso (índice de masa corporal >25kg/m² u obeso o con obesidad abdominal (circunferencia de la cintura: hombre >85cm, mujeres >80 cm) • Niveles anormales de lípidos en sangre (colesterol total [CT] >5.7 mmol/L, lipoproteína de alta densidad [HDL]>1.0 mmol / L, triglicéridos> 1.76 mmol / L) • Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (aparición antes de los 50 años de edad), edad ≥65 años, fumador de cigarrillos actual, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), engrosamiento de la pared íntima o placa aterosclerótica en las arterias carótidas • <i>Fundus oculi</i> hipertensivo grado III-IV • Aterosclerosis retiniana grado III-IV
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión secundaria • Eventos cardíacos o cerebrales que ocurrieron en menos de 3 meses antes del registro • Cardiomiopatía severa o enfermedad cardíaca valvular significativa • Angina inestable • Enfermedad hepática grave o nefropatía (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT]>2 nivel superior a la normalidad o creatinina sérica >2.5 mg/dL), • Tumor maligno • Gota • Embarazo o que esté tomando anticonceptivos • Diabetes no controlada (glucosa en plasma en ayunas >10mmol/L a pesar del tratamiento) • Alergias definidas o contraindicaciones a los medicamentos del estudio • Cualquier condición clínica inadecuada para dicho ensayo de acuerdo con la opinión del investigador
	Países	China

Intervenciones	Nombre (sustancia/s); combinado o monoterapia		Dosis (mg de los y componentes frecuencia)		Coformulado (Sí o No)	
	Amlodipino más Amilorida/hidroclorotiazida (grupo A)		2.5 mg más 1.25/12.5mg una vez al día, si no se alcanzó la tensión arterial objetivo al final de la segunda semana después de la aleatorización se tituló diferente la dosis del diurético a 2.5 mg/25 mg. Posteriormente la dosis de amlodipino en ambos grupos podía aumentar a 5 mg/día después de 4 semanas de tratamiento, si fuera necesario, para alcanzar el objetivo.		Sí	
	Amlodipino más telmisartán (grupo T)		2.5 mg más 40 mg una vez al día; al final de la segunda semana si no se alcanzó el objetivo se tituló diferente el telmisartán a 80 mg una vez al día. Posteriormente la dosis de amlodipino en ambos grupos podía aumentar a 5 mg/día después de 4 semanas de tratamiento, si fuera necesario, para alcanzar el objetivo.		No	
Desenlaces	Desenlace		Definición			
	Primario					
	1. Tasas generales de control de la Presión Arterial(PA)		La aparición y desaparición de los sonidos de Korotkoff se tomaron como presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, respectivamente. El promedio de los últimos dos registros de la presión sanguínea se utilizó para el análisis. La PA objetivo fue <130/80 mmHg para pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica (ERC), y <140/90 mmHg para otros.			
	2. Cambio en los niveles de la PA		En comparación con las lecturas desde la aleatorización, se tomaron los niveles de la PA a las 2, 4, 8, 12, 48 y 96 semanas después del tratamiento.			
Otros						
3. Eventos adversos (EA)		Se recopilaron mediante una investigación sobre la incomodidad de los pacientes, examen físico y las pruebas de laboratorio clínico, incluida la aparición de eventos adversos				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación	
	1. Tasa general de control de presión arterial (PA)	2, 4, 8, 12 y 96 semanas	Amlodipino más Amilorida/hidr oclorotiazida: 42.7%, 57.9%, 72.1%, 78.1% y 87.5%	Amlodipino más telmisartán 45.2%, 58.5%, 72.6%, 78.9%, y 86.1	No se reportaron medidas de asociación	
	2. Cambio en los	2,4,8,12,48 y 96 semanas	Amlodipino más	Amlodipino más	No reportan	

	niveles de la presión arterial		Amilorida/hidroclorotiazida al momento de la aleatorización el nivel de la PA 157.3 ± 10.8/93.1±8.0 mmHg: 17.0/8.2 21.4/10.5 24.0/12.1 25.6/12.7 27.0/14.0 27.4/14.3	telmisartán al momento de la aleatorización el nivel de la PA fue 157.0 ± 10.7/93.2±8.0 mmHg: 17.1/9.0 21.0/10.9 24.1/12.6 25.5/13.4 26.9/14.3 27.4/14.5	
	3. EA: reportados como eventos/ # participantes	Amlodipino más amiloidea/hidroclorotiazida	Amilorida/hidroclorotiazida más telmisartán	Medidas de asociación	
	EAS (eventos adversos serios)	6/6529	3/6551	No reportado	
	Otros EA (no incluye EAS)	112/6529	95/6551	No reportado	
	Edema periférico	24/6529	19/6551	No reportado	

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Es un estudio abierto.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Aunque describen que la evaluación del desenlace es cegada, no se especifica en el texto la forma de llevar a cabo el cegamiento del analista.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del 0.3% en ambos, sin representar desbalanceo y describen de forma detallada las causas de no completar el estudio.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, aunque no hayan reportado explícitamente los resultados secundarios. También reportaron resultados de seguridad.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Durante el estudio fue permitido adicionar otras terapias antihipertensivas si la PA permanecía incontrolada de 2 a 3 meses después de la aleatorización y no se reportó.

Descripción de estudio

Número y base de datos	154, BVS
Referencia [87]	Lu, F; Zhao, Y; Liu, Z; Sun, H; Zhao, Y; Sun, S; Wang, S. - A 48-week study of amlodipine plus amiloride / hydrochlorothiazide vs. amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension. - Int J Clin Pract;66(8): 792-799, 2012 Aug.
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, prospectivo, de etiqueta abierta con control activo.
Tiempo de seguimiento	48 semanas

Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes de 50 a 79 años con al menos uno de los riesgos cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Ataque previo (≥ 3 meses) • Ataque isquémico transitorio • Infarto al miocardio • Revascularización coronaria • Angina de pecho estable • Insuficiencia cardiaca (clase funcional II de la New York Heart Association [NYHA, por sus siglas en inglés]) • Enfermedad arterial periférica • Diabetes tipo 2 (controlada) • Enfermedad renal crónica (leve o moderada) • Sobrepeso u obesidad • Dislipidemia • Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular • Tabaquismo activo • Hipertrofia ventricular izquierda • Placa arterioesclerótica en las arterias carótidas • Hipertensión del fondo ocular II-IV • Arterioesclerosis de retina grado III-IV 		
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión secundaria • Ataque cardíaco o cerebral en los 3 meses previos • Cardiomiopatía severa o enfermedad valvular cardíaco • Angina de pecho inestable • Enfermedad hepática o renal avanzada • Malignidad tumoral • Gota • Toma de anticonceptivos orales o en planeación de embarazo • Diabetes no controlada • Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los fármacos del estudio • Cualquier condición clínica que impida la conclusión segura del protocolo 		
	Países	China		
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)	
	Amlodipino / amilorida/hidroclorotiazida (Grupo A)	5 mg/ 2.5 mg/ 25 mg; una vez al día	Amlodipino no es un coformulado. La combinación de la amilorida/ hidroclorotiazida si es un coformulado.	
	Amlodipino/ Telmisartán (Grupo B)	5 mg/ 80 mg; una vez al día	No	
Desenlaces	Desenlace	Definición		
	Primario			
	1. Reducción de la presión arterial (PA)	Reducción de PA desde la medición basal hasta la semana 48 ($<140/90$ mmHg en la población general, $<130/80$ mmHg en pacientes diabéticos y $<150/90$ mmHg en los adultos mayores)		
Otros				
2. Tasa de pacientes que alcanzaron control de la PA	Porcentaje de pacientes con control de PA desde la medición basal hasta la semana 48 ($<140/90$ mmHg en la población general, $<130/80$ mmHg en pacientes diabéticos y $<150/90$ mmHg en los adultos mayores)			

	3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PA		Porcentaje de pacientes con respuesta de PA o con reducción de PA $\geq 20/10$ mmHg desde la medición basal hasta el término del estudio.		
	4. Eventos adversos (EA)		Incidencia de EAs, los cuales se definen como síntomas no deseados o signos anormales durante la exploración física o estudios de laboratorio posterior al inicio del tratamiento.		
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Amlodipino / amilorida/hidroclorotiazida (Grupo A)	Amlodipino/Telmisartán (Grupo B)	Medida de Asociación
	1. Reducción de la PA	48 semanas	Existe una reducción de la PA: 158.94 \pm 9.88 / 93.12 \pm 7.02 mmHg a 130.17 \pm 8.89 / 77.57 \pm 7.58 mmHg (p<.001)	Existe una reducción de la PA: 160.82 \pm 10.05/ 93.63 \pm 7.23 mmHg a 129.44 \pm 8.65/ 77.56 \pm 7.38 mmHg (p<.001)	No
	2. Tasa de pacientes que alcanzaron control de la PA (%)	48 semanas	71.79%	77.2%	p= 0.270
	3. Tasa de pacientes que alcanzaron respuesta de PA (%)	48 semanas	79.49%	84.81%	p= 0.218
	4. EA: reportados como eventos (%) / número de pacientes	Grupo A	Grupo B		Medida de asociación
	EAs	17.95%; n 28/ 156	12.66%; n=20/ 158		No
	Cefalea y mareo	3.85%; n=6/156	1.27%; 2/158		No
	Edema periférico	5.13%; n=8/156	3.16%; 5/158		No
	Dispepsia	1.92%; n=3/156	1.90%; 3/158		No
	Hipotensión	1.28%; n=2/156	0		No
	Elevación paroxística de PA	0	1.27%; 2/158		No
	Hipercalcemia	0	1.27%; 2/158		No
	Hipocalcemia	0.64%; n=1/156	0		No
	Hiponatremia	1.92%; n=3/156	0.63%; 1/158		No
Elevación de la enzima alanino aminotransferasa	0.64%; n=1/156	0.63%; 1/158		No	
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)					
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)	
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.	
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.	

Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y no se describe el cegamiento de pacientes y personal.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del cegamiento del analista no se describe.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	La mayoría de los pacientes (n=291/314) completo el estudio. Se especifican las causas de abandono del estudio. El análisis de eficacia se llevó a cabo en pacientes con intención a tratar (pacientes con al menos una dosis del medicamento y con medición basal y una medición posterior de eficacia). No se especifica si se realizó el análisis de seguridad en todos los pacientes.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, secundario y de seguridad.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	El financiamiento se dio por parte del Ministry of Sciences and technology of the People's Republic of China, el National Natural Science Foundation of China, el Shandong Provincial Natural Science Foundation of China y el Jinan Science & technology Star Program of China. La farmacéutica Suzhou Dawnrays Pharmaceutical se limitó a proveer el medicamento para el estudio. Los autores no presentan conflictos de interés.

Descripción de estudio		
Número y base de datos	438, Cochrane Library	
Referencia [88]	Boehringer Ingelheim. Telmisartan 80 mg plus Amlodipine 10 mg fixed-dose combination tablet Study versus Amlodipine 10 mg over encapsulated tablets or telmisartan 80 mg tablets as first line therapy in patients with severe Hypertension: a Phase III, 8-week, randomised, double-blind, double-dummy, forced-titration comparison [TEAMSTA severe HTN] - TEAMSTA Severe HTN. EUCTR2008-000873-40-FR http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000873-40-FR, 2009 added to CENTRAL: 31 March 2019 2019 Issue 3. Consultado en : file:///D:/yesenia.ortiz/Downloads/1235.20_U10-3292-01_DS_CO%20(1).pdf. Acceso el 30 de junio de 2020.	
Diseño	Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, titulación forzada, grupo paralelo	
Tiempo de seguimiento	8 semanas	
Participantes	Criterios de inclusión	Todos los siguientes criterios de inclusión deben cumplirse en pacientes de ambos sexos: 1. Capacidad de proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y la legislación local 2. Edad de 18 años o mayor 3. Pacientes con hipertensión severa definida como presión arterial sistólica (PAS) ≥180 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≥95 mmHg al momento de la aleatorización 4. Capacidad para detener cualquier terapia antihipertensiva actual sin un riesgo inaceptable para el paciente (a discreción del investigador)
	Criterios de exclusión	1. Mujeres premenopáusicas (última menstruación <1 año antes de firmar el consentimiento informado) que: a) no son quirúrgicamente estériles; o b) están amamantando, o c) están embarazadas o

		<p>d) tienen potencial para tener hijos y NO practican métodos anticonceptivos aceptables, o NO planean continuar practicando un método aceptable durante todo el ensayo.</p> <p>Los únicos métodos anticonceptivos aceptables son:</p> <ul style="list-style-type: none">· Dispositivo intrauterino (DIU)· Oral (debe haber comenzado la terapia al menos un mes antes de la prueba)· Anticonceptivos implantables o inyectables.· Parche de estrógeno <p>2. Trabajadores del turno de noche que duermen habitualmente durante el día y cuyas horas de trabajo incluyen de medianoche a 4:00 a.m.</p> <p>3. Hipertensión secundaria conocida o sospechada (p. Ej., Estenosis de la arteria renal o feocromocitoma)</p> <p>4. Media de PAS de manguito sentado en la clínica = 200 mmHg y / o DBP = 120 mmHg durante cualquier visita</p> <p>5. Disfunción renal según lo definido por los siguientes parámetros de laboratorio: creatinina sérica > 3.0 mg / dL (o > 265 μmol / L) y / o aclaramiento de creatinina conocido de <30 ml / min y / o marcadores clínicos de insuficiencia renal grave.</p> <p>6. Estenosis de la arteria renal bilateral, estenosis de la arteria renal en un riñón solitario, pacientes con trasplante renal o pacientes con un solo riñón.</p> <p>7. Hipokalemia o hiperpotasemia clínicamente relevante (es decir, <3,5 o > 5,5 mEq / L, se puede volver a verificar por sospecha de error en el resultado)</p> <p>8. Depleción de sodio o volumen sin corregir</p> <p>9. Aldosteronismo primario.</p> <p>10. Intolerancia hereditaria a la fructosa</p> <p>11. Trastornos obstructivos biliares (p. Ej., Colestasis) o insuficiencia hepática.</p> <p>12. Insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase funcional CHF III-IV</p> <p>13. Contraindicación para un período de prueba con placebo (p. Ej., Accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses, infarto de miocardio, cirugía cardíaca, angioplastia coronaria transluminal percutánea, angina inestable o injerto de derivación de la arteria coronaria en los últimos 3 meses antes de comenzar del período de rodaje)</p> <p>14. Taquicardia ventricular clínicamente significativa, fibrilación auricular, flutter auricular u otras arritmias cardíacas clínicamente relevantes según lo determine el investigador</p> <p>15. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica, enfermedad coronaria obstructiva severa, estenosis aórtica, estenosis hemodinámicamente relevante de la válvula aórtica o mitral</p> <p>16. Pacientes cuya diabetes no ha sido estable y controlada durante al menos los últimos tres meses según lo definido por un HbA1C = 10%</p> <p>17. Pacientes que previamente han experimentado síntomas característicos del angioedema durante el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)</p> <p>18. Historial de dependencia de drogas o alcohol dentro de los seis meses anteriores a la firma del formulario de consentimiento informado</p> <p>19. Administración concomitante de cualquier medicamento que se sepa que afecta la presión</p>
--	--	--

		arterial (PA), excepto los medicamentos permitidos por el protocolo 20. Cualquier terapia farmacológica en investigación dentro del mes siguiente a la firma del consentimiento informado 21. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los fármacos de prueba (telmisartán, amlodipino o placebo) 22. Historial de incumplimiento o incapacidad para cumplir con los medicamentos recetados o los procedimientos del protocolo (menos del 80% o más del 120%, especialmente durante el rodaje) 23. Cualquier otra condición clínica que, en opinión del investigador, no permitiría la finalización segura del protocolo y la administración segura de la medicación del ensayo.						
	Países	España, Bulgaria, Francia, República Checa, Hungría						
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)					
	Amlodipino/telmisartán (TA, combinado)	5 mg/80 mg una tableta al día vía oral por dos semanas, y tableta de 10 mg /80 mg una vez al día vía oral por las últimas 6 semanas	Sí					
	Telmisartán (T, monoterapia)	80 mg una vez al día vía oral por las 8 semanas	No					
	Amlodipino (A, monoterapia)	5 mg una tableta vía oral al día por las primeras dos semanas, posteriormente 10 mg (dos tabletas de 5 mg) al día vía oral por las últimas 6 semanas	No					
Desenlaces	Desenlace		Definición					
	Primario							
	1. Cambio de la presión arterial sistólica (PAS) 1	Cambio desde el inicio en la PAS media del manguito sentado después de ocho semanas de tratamiento.						
	Otros							
	2. Cambio de la PAS 2	Cambio desde el valor basal en la PAS media del manguito sentado después de una, dos, cuatro y seis semanas de tratamiento.						
	3. Control de la presión arterial (PA)	Proporción de pacientes con PAS media sentado <140 mmHg y PAD media sentado <90 mmHg.						
4. Eventos adversos (EA)	No se encuentra una definición específica.							
Resultados	Tiempo de evaluación	Tx	N	Media ajustada (ES)	Comparación vs. T/A	Diferencia de medias ajustadas (ES)	IC al 95%	
	Desenlace: cambio de la PAS 1 y PAS 2							
	8 semanas	T/A	379	-47.5 (0.69)				
		T	189	-36.9 (0.96)	-7.8 (1.20)		(-10.2, -5.4)	
		A	195	-43.2 (0.95)	-4.6 (1.21)		(-7.0, -2.3)	
	6 semanas	T/A	390	-46.9 (0.73)				
		T	197	-36.3 (1.01)	-6.4 (1.23)		(-8.8, -4.0)	
		A	201	-42.1 (1.01)	-3.3 (1.23)		(-5.7, -0.9)	

4 semanas	T/A	392	-44.5 (0.73)			
	T	202	-34.4 (1.01)	-5.0 (0.71)	(-6.4, -3.6)	
	A	203	-39.8 (1.01)	-2.4 (0.71)	(-3.8, -1.0)	
	2 semanas	T/A	395	-37.9 (0.71)		
		T	208	-30.1 (0.97)	-4.9 (0.70)	(-6.2, -3.5)
	A	204	-33.3 (0.98)	-2.6 (0.70)	(-4.0, -1.3)	
	1 semana	T/A	387	-31.9 (0.72)		
		T	207	-25.4 (0.99)	-5.0 (0.74)	(-6.4, -3.5)
		A	207	-28.6 (0.99)	-2.8 (0.74)	(-4.3, -1.4)
	Desenlace: Cambio de la presión arterial					
	Tiempo de evaluación	Tx	Eventos	N	%	
	1 semana	T/A	54	387	14	
T		16	207	7.7		
A		15	207	7.2		
2 semanas	T/A	88	405	21.7		
	T	30	212	14.2		
	A	28	212	13.2		
4 semanas	T/A	161	392	41.1		
	T	49	212	23.1		
	A	53	203	26.1		
6 semanas	T/A	196	394	49.7		
	T	54	212	25.5		
	A	77	205	37.6		
8 semanas	T/A	199	395	50.4		
	T	51	212	24.1		
	A	73	205	35.6		
Eventos adversos (EA)						
EA: (% de ptxs)	T/A		T	A		
Tasa de EA (% de ptxs)		32.8		33.2		
Edema periférico		13.1		3.7		
Cefalea		3.8		8.3		
EA relacionados		12.6		6.9		
Descontinuación por EA		2.1		2.8		

Abreviaturas: Tx: tratamiento, ES: error estándar, ptxs: pacientes

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se encuentran detalles en la publicación de la empresa farmacéutica o en la página de internet relacionados a la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se encuentran detalles en la publicación de la empresa farmacéutica o en la página de internet relacionados al ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Es un estudio doble ciego y se describe la forma de cómo se llevó a cabo el placebo para simular que todos los pacientes recibían las mismas intervenciones.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se describe si la evaluación de los desenlaces fue de forma cegada.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas en los 3 grupos evaluados entre el 5 y 10% sin mostrar un desbalanceo entre grupos.

Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados de todos los objetivos planteados en el protocolo.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible sesgo por financiamiento de la empresa. El estudio no está publicado. No se muestran los nombres de los autores ni se declaran los posibles conflictos de interés de los investigadores involucrados.

Descripción de estudio		
Número y base de datos	448, Cochrane Library	
Referencia [89]	Neutel JM, Mancina G, Black HR, Dahlöf B, Defeo H, Ley L, Vinisko R and TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14:206-215.	
Diseño	Ensayo clínico estudio aleatorizado (2:1:1), doble ciego, titulación forzada, grupo paralelo, multicéntrico (114), multinacional (11 países).	
Tiempo de seguimiento	8 semanas	
Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes de ambos sexos, de 18 años o mayores de edad, con una media de la presión arterial sistólica (PAS) sentado ≥ 180 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) sentado ≥ 95 mmHg, que pudieron suspender la terapia antihipertensiva actual sin riesgos inaceptables (a criterio del investigador) fueron elegibles para la aleatorización.
	Criterios de exclusión	Pacientes con sospecha de hipertensión secundaria/conocida, presión arterial sistólica media del manguito sentado ≥ 200 mm Hg y / o presión arterial diastólica media del manguito sentado ≥ 120 mm Hg y aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (clase funcional III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York), arritmias cardíacas clínicamente relevantes (p. ej., taquicardia ventricular, fibrilación auricular o flutter auricular), insuficiencia hepática clínicamente significativa (p. ej., colestasis clínicamente significativa, trastorno obstructivo biliar o insuficiencia hepática), insuficiencia renal grave (p. ej., creatinina sérica > 3.0 mg/dL o > 265 μ mol/L, aclaramiento de creatinina conocido < 30 ml/min o marcadores clínicos de insuficiencia renal grave), diabetes inestable o no controlada (hemoglobina A1c $\geq 10\%$ dentro de los 3 meses previos al estudio) o cualquier otra afección que no permita la finalización segura del protocolo, al igual que las mujeres embarazadas, lactantes o premenopáusicas, o las mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo adecuado. Pacientes con síntomas previos característicos de angioedema durante el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores del sistema renina angiotensina, aquellos con una contraindicación para un período de prueba de placebo (p. Ej., Accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses previos al estudio, infarto de miocardio, cirugía cardíaca, angioplastia coronaria transluminal percutánea, angina inestable o injerto de derivación de la arteria coronaria en los últimos 3 meses antes del estudio), aquellos con antecedentes de dependencia de drogas o alcohol dentro de los 6 meses anteriores al estudio, o aquellos con antecedentes de incumplimiento o incapacidad para cumplir con medicamentos recetados o procedimientos de protocolo, también fueron excluidos.
	Países	Bulgaria, República Checa, Francia, Hungría, Rumania, Rusia, Eslovaquia, Corea del Sur, España, Ucrania, y Estados Unidos.

Intervenciones	Nombre (sustancia/s)		Dosis (mg de los componentes frecuencia)		Coformulado (Sí o No)					
	Telmisartán/amlodipino (TA, combinado)		80/5 mg una vez al día por dos semanas y posteriormente 80/10 mg al día por el resto de las 6 semanas		Sí					
	Amlodipino monoterapia) (A,		5 mg una vez al día por dos semanas y posteriormente 10 mg al día por el resto de las 6 semanas		No					
	Telmisartán monoterapia) (T,		80 mg una vez al día por las 8 semanas		No					
Desenlaces	Desenlace		Definición							
	Primario									
	1. Cambio de la presión arterial sistólica (PAS)		Cambio con respecto al valor inicial en la PAS media del manguito sentado en la clínica después de 8 semanas de tratamiento.							
	Otros									
2. Control de la presión arterial (PA)		Tener una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg.								
3. Eventos adversos (EA)		Se clasificaron utilizando el Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA, por sus siglas en inglés) versión 12.1. Se realizó un examen físico y se evaluaron los signos vitales en el cribado (es decir, al comienzo del estudio). Los parámetros de laboratorio se evaluaron en el cribado, al inicio del estudio (es decir, en la aleatorización) y al final del estudio. La evaluación electrocardiográfica de doce derivaciones se realizó en el cribado y al final del estudio.								
Resultados	Desenlace		Tiempo en el que se evaluó		T/A		A		T	
	1. Cambio de la PAS: media±d esviación estándar (DE)		8 semanas; 1, 2, 4 y 6 semanas		-47.5 (13.4); -31.9 (14.6), -38.0 (13.7), -44.6 (13.3), y -47.0 (12.3)		-43.2±9.1		-36.9±13.1	
	Diferencia de medias ajustadas (IC al 95%)		T/A vs T (8 semanas)		-10.6 mmHg (-12.9 a -8.3)		T/A vs A (8 semanas)		-4.4 mmHg (-6.7 a -2.1)	
	2. Control de la PA: % de total de participantes (n)		8 semanas		50.4% (n=395)		35.6% (n=205)		24.1% (n=212)	
	3. Eventos adversos (EA)									
	EA: reportado como n (%)			T/A (n=421)		T (n=217)		A (n=220)		
	Cualquier EA			138 (32.8)		72 (33.2)		73 (33.2)		
	EA graves			8 (1.9)		1 (0.5)		4 (1.8)		
	EA relacionados al medicamento			53 (12.6)		15 (6.9)		36 (16.4)		
	Otros EA significativos			7 (1.7)		5 (2.3)		6 (2.7)		
	Descontinuación por EA			9 (2.1)		6 (2.8)		7 (3.2)		
	EA serios			3 (0.7)		2 (0.9)		2 (0.9)		
	Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)									
	Sesgos		Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)				

Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se describen detalles relacionados a como se llevó a cabo la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se describen detalles relacionados a como se llevó a cabo el ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Diseño del estudio fue doble ciego.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en el estudio si el analista de los resultados estaba cegado o no.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas menores al 10%, sin provoca un desbalanceo en los grupos y se realizó análisis por intención a tratar.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario secundarios planteados al inicio del estudio.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por financiamiento de la empresa y participación de investigadores que declaran conflicto de interés por trabajar para la empresa farmacéutica patrocinadora del estudio.

Descripción de estudio			
Número y base de datos	623, Cochrane Library		
Referencia [90]	Boehringer Ingelheim. An 8-week Randomised, Double-blind Study to Compare the Fixed-dose Combination of Telmisartan 80 mg & Amlodipine 10mg Versus Telmisartan 80 mg Monotherapy or Amlodipine 10 mg Monotherapy as First Line Therapy in Patients With Severe Hypertension (Grade 3). NCT00860262. Clinicaltrials.gov [http://clinicaltrials.gov], 2009 added to CENTRAL: 31 December 2013 2013 Issue 12. CT.gov. Consultado en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00860262?view=results . Acceso el 26 de junio de 2020.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, asignación paralela, multicéntrico (137 centros en diferentes países)		
Tiempo de seguimiento	8 semanas		
Participantes	Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y la legislación local 18 años de edad o más Pacientes con hipertensión severa definida como presión arterial sistólica (PAS) mayor de 180 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) mayor de 95 mmHg al momento de la aleatorización Capacidad para suspender cualquier tratamiento antihipertensivo actual sin riesgo inaceptable para el paciente (criterio de los investigadores) 	
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> Media ≥ 200 mmHg de la PAS del manguito sentado en la clínica y / o PAD ≥ 95 mmHg 	
	Países	Bulgaria, República Checa, Francia, Hungría, República de Corea, Rumania, Federación de Rusia, Eslovaquia, España, Ucrania y Estados Unidos	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)
	Telmisartán/amlodipino (T/A; combinado)	Telmisartán 80 mg y amlodipino 5 mg durante las primeras 2 semanas, luego forzar la titulación a telmisartán 80 mg y amlodipino 10 mg por las 6 semanas restantes	Sí
	Amlodipino (A; monoterapia)	5 mg durante las primeras 2 semanas, luego forzar la titulación a 10 mg de	No

		amlodipino durante las 6 semanas restantes				
	Telmisartán (T; monoterapia)	80 mg durante las 8 semanas no requirió de titulación	No			
Desenlaces	Desenlace		Definición			
	Primario					
	1.	Cambio de la presión arterial sistólica (PAS)	Reducción media general de una línea base media común en PAS.			
	Otros					
	2.	Control de HAS 1	El control de la presión arterial se define como lograr PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg			
	3.	Control de HAS 2	El control de la presión arterial se define como lograr PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg			
	4.	Control de HAS 2	El control de la presión arterial se define como lograr PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg			
	5.	Control de HAS 3	El control de la presión arterial se define como lograr PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg			
	6.	Control de HAS 4	El control de la presión arterial se define como lograr PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg			
7.	Eventos adversos (EA) sin incluir los serios	No hay una definición específica. Se evaluaron a partir de la primera y hasta la última (+ 6 días) del medicamento en estudio.				
8.	Eventos adversos serios (EAS)	No hay una definición específica. Se evaluaron a partir de la primera y hasta la última (+ 6 días) del medicamento en estudio.				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	T/A (N=379)	T (N=189)	A (N=195)	
	1.	Cambio de la PAS: Media de mínimos cuadrados (error estándar, ES)	8 semanas	-47.5 (0.69)	-36.9 (0.96)	-43.2 (0.95)
	Diferencia de Medias (IC 95%); ES		T/A vs. T: -10.6 (-12.9 a -8.3); 1.18	T/A vs. A: -4.4 (-6.7 a -2.1); 1.18		
	2.	Control de HAS 1 (eventos/total de participantes)	1 semana	54/387	16/207	15/207
	3.	Control de HAS 2 (eventos/total de participantes)	2 semanas	88/405	30/212	28/212
	4.	Control de HAS 2 (eventos/total de participantes)	4 semanas	161/392	49/212	53/203
	5.	Control de HAS 3 (eventos/total de participantes)	6 semanas	196/394	54/212	77/205
	6.	Control de HAS 4 (eventos/total de participantes)	8 semanas	199/395	51/212	73/205
	7.	EA: eventos/total de participantes (%)	8 semanas	67/421 (15.91%)	25/217 (11.52%)	42/220 (19.09%)
	a)	Edema periférico	8 semanas	55/421 (13.06%)	8/217 (3.69%)	33/220 (15.00%)
	b)	Cefalea	8 semanas	16/421 (3.80%)	18/217 (8.29%)	12/220 (5.45%)
	8.	EAS: eventos/total de participantes (%)	8 semanas	3/421 (0.71%)	2/217 (0.92%)	2/220 (0.91%)
	Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)					
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)		Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)			
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No hay una descripción de cómo se llevó a cabo la generación de la secuencia aleatoria.		

Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No hay una descripción de cómo se llevó a cabo el ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No hay una descripción de cómo se llevó a cabo el doble ciego.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No hay una descripción respecto al cegamiento del analista de los desenlaces.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del 4%, 10% y 8% en el grupo de T/A, T y A, respectivamente. Se llevó a cabo análisis por protocolo de los desenlaces clínicos tanto el primario como los secundarios, excepto los de seguridad (EA y EAS) que fueron por intención a tratar.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se reportaron los resultados del desenlace primario y de los 34 secundarios propuestos en el estudio.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por patrocinio y participación en la elaboración del estudio de la empresa farmacéutica Boehringer Ingelheim. No se reportan los nombres de los autores del estudio, aunque refieren que no son empleados de la empresa que patrocina el estudio. No hay declaración de conflictos e interés de los autores. El estudio no está publicado; los resultados se extrajeron de la página de ClinicalTrials.gov .

Descripción de estudio	
Número y base de datos	143, MEDLINE
Referencia [91]	Sharma A, Bagchi A, Kinagi SB, Sharma YK, Baliga VP and Bollmall C. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. Clin Ther. 2007; 29(12): 2667-2676. doi:10.1016/j.clinthera.2007.12.017
Diseño	Comparativo, fase III, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego.
Tiempo de seguimiento	12 semanas
Participantes	Criterios de inclusión
	Criterios de exclusión

Hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad, con hipertensión esencial estadio II no complicada (Presión arterial sistólica [PAS], 160-179 mmHg; Presión arterial diastólica [PAD], 100-109 mmHg)

- Pacientes hipersensibles a telmisartán, amlodipino, otros bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) y/u otros bloqueadores de los canales de calcio (BBC) de dihidropiridina,
- Mujeres que estuvieran embarazadas (según lo determinado por una prueba positiva de suero de gonadotropina coriónica humana fracción beta o en orina) o lactancia materna,
- Hipertensión severa, hipertensión maligna o hipertensión secundaria
- Historia de infarto agudo al miocardio
- Revascularización coronaria, angina de pecho inestable
- Arritmia que requiere tratamiento durante los 6 meses anteriores
- Insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación de la *New York Heart Association* o enfermedad mitral o aórtica severa que requiere tratamiento médico o que cause trastornos hemodinámicamente significativos
- Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los 6 meses previos
- Enfermedad cardíaca, hepática, renal o cerebrovascular significativa

		<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus no controlada • Enfermedad grave (por ejemplo, malignidad, VIH) • Uso concomitante de otros antihipertensivos, incluyendo diuréticos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, • Aquellos pacientes con una concentración de potasio sérico <3.0 mEq/l y >5.0 mEq/l • Pacientes con alguna malignidad, enfermedad sistémica crónica grave o cualquier afección que pudiera dificultar el cumplimiento del protocolo del estudio (por ejemplo, ubicación remota, incapacidad para seguir las instrucciones del estudio) o aquellos que no estuvieran dispuestos a mantener un diario o que hubieran participado en un estudio farmacológico 3 meses antes . 			
	Países	India			
Intervenciones	Nombre (sustancia/s); combinado o monoterapia	Dosis (mg de los componentes frecuencia)	Coformulado (Sí o No)		
	Telmisartán más amlodipino (T+A)	40 mg / 5 mg 1 vez al día Por 12 semanas	Sí		
	Amlodipino (A)	5 mg 1 vez al día por 12 semanas	No		
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	4. Cambio de presión arterial diastólica (PAD) reducción	Cambio desde el inicio (día 0) hasta el final del tratamiento (semana 12) Los pacientes estaban sentados en una silla con los pies en el suelo y 1 brazo apoyado a la altura del corazón. La PA sentado se midió dos veces con un intervalo de 5 minutos, y calculó la media de las dos mediciones. La presión arterial elevada se confirmó midiendo la PA en el otro brazo (media de dos mediciones) La FC se determinó utilizando la palpación del pulso radial en la muñeca durante un minuto			
	Otros				
	5. Cambio de la presión arterial sistólica (PAS) reducción	Cambio desde el inicio (día 0) hasta el final del tratamiento (día 12) Los pacientes estaban sentados en una silla con los pies en el suelo y 1 brazo apoyado a la altura del corazón. La PA sentado se midió dos veces con un intervalo de 5 minutos, y calculó la media de las dos mediciones. La presión arterial elevada se confirmó midiendo la PA en el otro brazo (media de dos mediciones) La FC se determinó utilizando la palpación del pulso radial en la muñeca durante un minuto			
	6. Tasa de respuesta	Pacientes que lograron una presión arterial de <130/80 mmHg a las 12 semanas de tratamiento.			
	7. Eventos adversos (EA)	En cada visita, se recolectaron los EA mediante informes de pacientes, preguntas de pacientes y observación de investigadores, y se registraron en formularios de informes de casos, las visitas de seguimiento se llevaron a cabo a las 2,4, 8 y 12 semanas de tratamiento e incluyeron mediciones de PA y FC, los parámetros de laboratorio se probaron utilizando procedimientos estandarizados en el laboratorio centralizado de cada institución.			
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
	4. Cambio de PAS: media (desviación estándar, DE)	Basal semanas, 4 semanas 8	Telmisartán más amlodipino (n=102) 176.3 (10.6) 160.3 (11.3) 147.1(12.9)	Amlodipino (n=101) 171.8(10.3) 160.0(9.7) 152.3(11.9)	No se reportaron medidas de asociación

	semanas, 12	136.1(14.1)	146.5(12.6)	
	semanas	128.0(12.7)	143.4(12.1)	
5. Cambio de PAD: media (DE)	Basal ,2	Telmisartán más amlodipino (n=102)	Amlodipino (n=101)	No reportan
	semanas, 4	100.9(6.0)	99.7(6.8)	
	semanas, 8	93.8(5.8)	94.3(7.3)	
	semanas, 12	86.8(6.6)	91.2(6.6)	
	semanas	83.9(5.7)	88.7(6.6)	
	semanas	80.7(5.5)	87.1(7.0)	
6. Tasa de respuesta a las 12 semanas	Telmisartán + amlodipino: 89 de 102 pacientes (87.3%). En pacientes con DM2: 15 de 29 pacientes (51.7%)	Amlodipino: 70 de 101 pacientes (69.3%). En pacientes con DM2: 9 de 26 pacientes (34.6%)		
7. EA: reportados como eventos/ # participantes (%)	Telmisartán/a mlodipino (n=106)	Amlodipino (n=104)	Medidas de asociación	
EA	17(16%)	16(15.4%)	No reportan	
Cefalea	6(5.7%)	5(4.8%)		
Edema periférico	9(8.5%)	14(13.5%)		

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del doble cegamiento.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del cegamiento del analista del desenlace.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del 3%, sin representar desbalanceo y describen de forma detallada las causas de no completar el estudio.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, y secundario. También reportaron resultados de seguridad(aunque de forma parcial)
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por financiamiento de la industria farmacéutica, además que no reportan conflicto de intereses.

Anexo 5.2 Estudios de perindopril/amlodipino

Descripción de estudio			
Número y base de datos	1, Medline		
Referencia [92]	Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, Kramer N, Barasa F, Damasceno A, Dzudie A, Jones E, Mondo C, Ogah O, Ogola E, Sani MU, Shedul GL, Shedul G, Rayner B, Okpechi IG, Sliwa K, Poulter N; CREOLE Study Investigators. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. N Engl J Med. 2019 Jun 20;380(25):2429-2439. doi: 10.1056/NEJMoat1901113. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883050.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, cegamiento sencillo, con tres grupos		
Tiempo de seguimiento	6 meses		
Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes sin distinción de sexo, de raza negra Hipertensión 30 a 79 años Sin tratamiento previo para la hipertensión con presión sistólica 150 a 179 mmHg (sentados) o, Monoterapia con presión sistólica de 140 a 159 mmHg	
	Criterios de exclusión	Historial de enfermedad cardiovascular Hipertensión secundaria Embarazo	
	Países	6 países de África Sub-sahariana: Nigeria, Camerún, Uganda, Kenya, Mozambique, Lesotho	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)
	Amlodipino más hidroclorotiazida	Amlodipino 5 mg cada 24 h Hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24 h (las dosis fueron incrementadas al doble a partir del segundo mes y se continuaba a menos que se presentaran efectos adversos inaceptables como mareo, edema podálico, tos seca, o que la presión sistólica en reposo descendiera a cifras menores de 100 mmHg).	No
	Amlodipino más perindopril	Amlodipino 5 mg cada 24 h Perindopril 4 mg cada 24 h (las dosis fueron incrementadas al doble a partir del segundo mes y se continuaba a menos que se presentaran efectos adversos inaceptables como mareo, edema podálico, tos seca, o que la presión sistólica en reposo descendiera a cifras menores de 100 mmHg).	No
	perindopril más hidroclorotiazida	perindopril 4 mg cada 24 h Hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24 h (las dosis fueron incrementadas al doble a partir del segundo mes y se continuaba a menos que se presentaran efectos adversos inaceptables como mareo, edema podálico, tos seca, o que la presión sistólica en reposo	No

		descendiera a cifras menores de 100 mmHg).			
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	1. Media de la diferencia de presión sistólica entre la medición basal y la medición a los 6 meses		Promedio de los cambios registrados en la presión sistólica entre la cifra basal y la medición a los seis meses.		
	Otros				
	2. Media de la diferencia de presión diastólica a los 6 meses		Promedio de los cambios registrados en la presión diastólica entre la cifra basal y la medición a los seis meses.		
	3. Media de la diferencia en la medición tensional ambulatoria diurna o nocturna		Promedio de los cambios registrados en la presión diastólica y sistólica en mediciones de 9 am a 9 pm y de medianoche a 6 am.		
	4. Media de la diferencia de la presión de reposo a los 2, 4 y 6 meses		Basados en el promedio de la segunda y tercer lecturas		
	5. Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento a los 2, 4 y 6 meses		Reducción en la presión sistólica de reposo de más de 20 mmHg una reducción superior de 10 mmHg de la presión diastólica		
6. Cambios en los analitos					
7. Reacciones adversas					
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
	Diferencia de media ajustada en cambio de presión sistólica en 24 horas desde medición basal hasta los 6 meses MODELO 1 (ajustado por estratificación de variables [edad <55 y >55 años, y por lugar de estudio] y cifra basal de presión arterial sistólica)	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida Sistólica -3.14 (IC95% -5.9 a -0.38, p 0.03) Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril Sistólica -0.14 (IC95% -2.90 a 2.61, p 0.92) Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -3.00 (IC95% -5.81 a -0.20, p 0.04)		
	Diferencia de media ajustada en cambio de presión sistólica en 24 horas desde medición basal hasta los 6 meses MODELO 2 (análisis de sensibilidad ajustado a	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida Sistólica -3.57 (IC95% -6.31 a -0.83, p 0.01) Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril Sistólica -0.37 (IC95% -3.09 a 2.35, p 0.79) Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -3.20 (IC95% -5.95 a -0.46, p 0.02)		

	<p>variables [edad <55 y >55 años, y por lugar de estudio], presión sistólica ambulatoria, sexo, presencia de diabetes mellitus o dislipidemia, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca y duración de la hipertensión.</p>		
<p>Diferencia de media ajustada en cambio de presión diastólica en 24 horas desde medición basal hasta los 6 meses MODELO 1 (ajustado por estratificación de variables [edad <55 y >55 años, y por lugar de estudio] y cifra basal de presión arterial sistólica)</p>	<p>6 meses</p>	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida Diastólica -1.05 (IC95% -2.67 a 0.55, p 0.03)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril Diastólica -0.41 (IC95% -2.01 a 1.18, p 0.92)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida Diastólica -0.64 (IC95% -2.27 a 0.98, p 0.04)</p>	
<p>Diferencia de media ajustada en cambio de presión diastólica en 24 horas desde medición basal hasta los 6 meses MODELO 2 (análisis de sensibilidad ajustado a variables [edad <55 y >55 años, y por lugar de estudio], presión sistólica ambulatoria,</p>	<p>6 meses</p>	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril I más hidroclorotiazida Diastólica -1.37 (IC95% -2.97 a 0.23, p 0.01)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril Diastólica -0.63 (IC95% -2.22 a 0.96, p 0.79)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril I más hidroclorotiazida Diastólica -0.74 (IC95% -2.34 a 0.86, p 0.02)</p>	

	sexo, presencia de diabetes mellitus o dislipidemia, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca y duración de la hipertensión.				
	Diferencia de medias ajustada de presión sistólica de reposo basal a 2 meses	2 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -5.72 (IC95% -9.14 a -2.30)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril I -5.14 (IC95% -8.30 a -1.74)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -0.58 (IC95% -3.84 a 2.65)</p>		
	Diferencia de medias ajustada de presión sistólica de reposo basal a 4 meses	4 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -4.76 (IC95% -7.88 a -1.63)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril -0.04 (IC95% -3.14 a 3.07)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -4.72 (IC95% -7.88 a -1.56)</p>		
	Diferencia de medias ajustada de presión sistólica de reposo basal a 6 meses	6 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -7.15 (IC95% -10.25 a -4.06)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril -1.61 (IC95% -4.69 a 1.47)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -5.55 (IC95% -8.69 a -2.41)</p>		
	Diferencia de medias ajustada de presión diastólica de reposo basal a 2 meses	2 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -3.49 (IC95% -5.49 a -1.49)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril -2.81 (IC95% -4.79 a -0.82)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -0.68 (IC95% -2.71 a -1.34)</p>		
	Diferencia de medias ajustada de presión diastólica de reposo basal a 4 meses	4 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -2.39 (IC95% -4.24 a -0.53)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril -0.14 (IC95% -1.70 a 1.98)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril más hidroclorotiazida -2.53 (IC95% -4.23 a -0.53)</p>		
	Diferencia de medias ajustada de presión diastólica de reposo basal a 6 meses	6 meses	<p>Amlodipino más hidroclorotiazida vs perindopril más hidroclorotiazida -4.86 (IC95% -6.84 a -2.89)</p> <p>Amlodipino mas hidroclorotiazida vs Amlodipino perindopril -1.27 (IC95% -3.23 a 0.70)</p> <p>Amlodipino más perindopril vs perindopril mas hidroclorotiazida -3.60 (IC95% -5.60 a -1.60)</p>		
	Tasa de respuesta	2 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 66 (30.6%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 52 (26.0%)	Diferencia porcentual 4.0 (IC95% -4.1 a 13.1)

Tasa de respuesta	2 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 66 (30.6%)	Amlodipino mas perindopril (n=205) 49 (23.9%)	Diferencia porcentual 6.7 (IC95% -1.8 a 15.1)
Tasa de respuesta	2 meses	Amlodipino mas perindopril (n=205) 49 (23.9%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 52 (26.0%)	Diferencia porcentual -2.1 (IC95% -6.3 a 10.5)
Tasa de respuesta	4 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 176 (81.5%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 147 (73.5%)	Diferencia porcentual 7.9 (IC95% -0.0 a 3.7)
Tasa de respuesta	4 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 176 (81.5%)	Amlodipino más perindopril (n=205) 164 (80.0%)	Diferencia porcentual 1.5 (IC95% -6.0 a 9.1)
Tasa de respuesta	4 meses	Amlodipino más perindopril (n=205) 164 (80.0%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 147 (73.5%)	Diferencia porcentual 6.5 (IC95% -1.7 a 14.7)
Tasa de respuesta	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 177 (81.9%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 140 (70.0%)	Diferencia porcentual 11.9 (IC95% -3.7 a 20.0)
Tasa de respuesta	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 177 (81.9%)	Amlodipino más perindopril (n=205) 164 (80.0%)	Diferencia porcentual 1.9 (IC95% -5.6 a 9.4)
Tasa de respuesta	6 meses	Amlodipino más perindopril (n=205) 164 (80.0%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 140 (70.0%)	Diferencia porcentual 10.0 (IC95% 1.6 a 18.3)
Tasa de control	2 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 116 (53.7%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 102 (51.0%)	Diferencia porcentual 2.7 (IC95% -6.9 a 12.2)
Tasa de control	2 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 116 (53.7%)	Amlodipino mas perindopril (n=205) 86 (42.0%)	Diferencia porcentual 11.7 (IC95% -2.2 a 21.0)
Tasa de control	2 meses	Amlodipino mas perindopril (n=205) 86 (42.0%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 102 (51.0%)	Diferencia porcentual -9.0 (IC95% -0.7 a 18.5)
Tasa de control	4 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 167 (77.3%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 144 (72.0%)	Diferencia porcentual 5.3 (IC95% -3.1 a 13.6)
Tasa de control	4 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 167 (77.3%)	Amlodipino mas perindopril (n=205) 162 (79.0%)	Diferencia porcentual -1.7 (IC95% -6.2 a 9.5)

Tasa de control	de	4 meses	Amlodipino mas perindopril (n=205) 162 (79.0%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 144 (72.0%)	Diferencia porcentual 5.3 (IC95% -3.1 a 13.6)
Tasa de control	de	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 164 (75.9%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 120 (60.0%)	Diferencia porcentual 15.9 (IC95% 6.9 a 24.6)
Tasa de control	de	6 meses	Amlodipino más hidroclorotiazida (n=216) 164 (75.9%)	Amlodipino mas perindopril (n=205) 151 (73.7%)	Diferencia porcentual 2.2 (IC95% -6.1 a 10.5)
Tasa de control	de	6 meses	Amlodipino mas perindopril (n=205) 151 (73.7%)	perindopril mas hidroclorotiazida (n=200) 120 (60.0%)	Diferencia porcentual 13.7 (IC95% 4.5 a 22.6)
Reacciones adversas		Amlodipino mas hidroclorotiazida (n=224)	Amlodipino más perindopril (n=243)	perindopril más hidroclorotiazida (n=241)	Todos (n=728)
Cualquier reacción adversa		39	39	28	106
Tos seca		0	14	12	26
Edema podálico		10	9	1	20
Palpitaciones		5	7	1	13
Cefalea		5	4	2	11
Angioedema		0	2	3	5
Mareo		4	1	4	9
Hipokalemia		13	1	4	18
Muerte		0	0	0	0
Otros (disfunción eréctil, síncope, poliuria)		2	1	1	4

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane´s Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Aleatorización 1:1:1 a través procedimiento electrónico
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Se mantuvo oculta la secuencia de asignación, pero no se menciona la forma en que lo realizaron
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	se especifica que no se usó medicamento similar debido a los costos elevados de hacer blisters transparentes y pastillas similares
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Todos los involucrados tuvieron acceso a los datos y los análisis
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se aclara de forma especifica el destino de cada uno de los abandonos dentro de los grupos de tratamiento
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza el análisis de resultados propuestos por el protocolo y sus objetivos.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza aumento de dosificación al segundo mes, aunque fue en todos los grupos, este incremento no es justificado. Todos los medicamentos fueron otorgados por un solo laboratorio clínico y fue financiado por Glaxo-Smith-Kline.

Descripción de estudio			
Número y base de datos	16, Medline		
Referencia [93]	Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, Chazova IE, Puig JG. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. J Hypertens. 2015 Feb;33(2):401-11. doi: 10.1097/HJH.0000000000000409. PMID: 25380149.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego		
Tiempo de seguimiento	6 meses		
Participantes	Criterios de inclusión	Adultos mayores de 18 años con hipertensión leve y moderada, definida como presión sistólica de 150 a 180 mmHg con presión diastólica de 95 a 110 mmHg. Que no hubiesen recibido más de dos antihipertensivos	
	Criterios de exclusión	Hipertensión secundaria Evento vascular cerebral agudo Infarto Agudo al Miocardio Revascularización coronaria Angina inestable Insuficiencia cardíaca congestiva Fibrilación auricular Desórdenes del ritmo ventricular Falla renal grave (<30 mL/min) Bloqueo AV tercer grado Choque cardiogénico Hipotensión ortostática sintomática Uso de los medicamentos del estudio a dosis máxima o historial de intolerancia a alguno de las intervenciones a estudiar.	
	Países	18 países: México, Bélgica, Brasil, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, Italia, Corea del Sur, Latvia, Lituania, Países bajos, Portugal, Rusia, Singapur, España, Taiwan y Reino Unido	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)
	perindopril /Amlodipino	Inicial: perindopril 3.5 mg/Amlodipino 2.5 mg En caso de descontrol a los meses 1, 2 y 3 la dosis se incrementaba: perindopril 7 mg/amlodipino 5 mg perindopril 14 mg/amlodipino 10 mg perindopril 14 mg/Amlodipino 10 mg más indapamida 1.5 mg	Si
	Valsartán/amlodipino	Inicial: 80 mg En caso de descontrol a los meses 1, 2 y 3 la dosis se incrementaba: Valsartán 160 mg Valsartán 160 mg/amlodipino 5 mg Valsartán 160 mg/amlodipino 10 mg más tableta placebo	Si
Desenlaces	Desenlace	Definición	
	Primario	1.Cambio en presión arterial sistólica desde la medición basal hasta los 3 meses	
	Otros	Diferencia de presión arterial sistólica entre la medición realizada en la visita de seguimiento a los tres meses y la toma basal	

	2.Cambios en presión arterial sistólica y diastólica en cada visita de revisión		Diferencia de presión arterial sistólica y diastólica entre la medición realizada en la visita de seguimiento al mes, dos meses, tres meses, seis meses y la toma basal			
	3.Reacciones adversas					
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	perindopril /Amlodipino	Valsartán amlodipino	Medida de Asociación	
	Presión sistólica	3 meses	Valor medio 137.8±12.4 Diferencia desde la toma basal - 25.9±13.3	Valor medio 139.7±13.3 Diferencia desde la toma basal- 23.6±14.2	Diferencia entre grupos - 2.0 (error estándar 0.6; IC95% -3.2 a - 0.9, p<0.001)	
	Presión diastólica	3 meses	Valor medio 83.3±8.7 Diferencia desde la toma basal -16.9±8.7	Valor medio 84.8±9.0 Diferencia desde la toma basal -15.5±9.2	Diferencia entre grupos - 1.5 (error estándar 0.4; IC95% -2.2 a - 0.7, p<0.001)	
	Proporción de pacientes con control de presión arterial	Después de 1 mes	291/881 (33%)	236/876 (27%)	Diferencia entre grupos 6.1% (error estándar 2.2%; IC95% 1.8% a 10.4%, p 0.005)	
	Proporción de pacientes con control de presión arterial	Después de 2 meses	379/881 (43%)	298/876 (34%)	Diferencia entre grupos 9.0% (error estándar 2.3%; IC95% 4.5% a 13.5%, p <0.001)	
	Proporción de pacientes con control de presión arterial	Después de 3 meses	497/881 (56%)	429/876 (49%)	Diferencia entre grupos 7.44% (error estándar 2.4%; IC95% 2.8% a 12.1%, p 0.002)	
	Proporción de pacientes con control de presión arterial	Después de 6 meses	755/881 (86%)	687/876 (78%)	Diferencia entre grupos 7.3% (error estándar 1.8%; IC95% 3.7% a 10.9%, p <0.001)	
	Reacciones adversas					
	Hipotensión	6 meses	5 (0.6%)	4 (0.5%)		
	Hipotensión ortostática	6 meses	2 (0.2%)	6 (0.7%)		
	Bochornos	6 meses	3 (0.3%)	2 (0.2%)		
	Cefalea	6 meses	13 (1.5%)	30 (3.4%)		
	Edema periférico	6 meses	61 (6.9%)	55 (6.2%)		
	Tos	6 meses	41 (4.6%)	15 (1.7%)		
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane´s Collaboration)						
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)		Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)			
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Sistema de respuesta electrónica interactiva vía web		

Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Sistema de respuesta electrónica interactiva vía web
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifica que todas las intervenciones tenían la misma apariencia en ambas estrategias, y que ni investigadores, ni médicos, ni pacientes conocían la asignación a cada tratamiento
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza análisis por empresa independiente pero no se especifica si los datos llegaron cegados a ellos
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza un adecuado seguimiento de pacientes y la pérdida de datos es mínima, justificándose estas
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza un adecuado análisis de resultados de acuerdo con los propósitos y objetivos planteados
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Financiamiento de la empresa

Descripción de estudio			
Número y base de datos	26, Medline		
Referencia [94]	Elliott WJ, Whitmore J, Feldstein JD, Bakris GL. Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2015 Apr;9(4):266-74. doi: 10.1016/j.jash.2015.01.012. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25804495.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico		
Tiempo de seguimiento	42±3 días		
Participantes	Criterios de inclusión	Adultos de 18 a 75 años hipertensos con consentimiento informado y automonitoreo ambulatorio	
	Criterios de exclusión	Turnos laborales nocturnos Sospecha de hipertensión secundaria o confirmación de la misma Presión arterial sistólica superior a 180 mmHg Enfermedad cardíaca isquémica Falla cardíaca Arritmias cardíacas significativas Enfermedad renal crónica avanzada (estadio 3 o superior) Pruebas de función hepática anormales (AT o AST 3 veces superior a límite alto) Potasio sérico superior a 5.1 o inferior a 3 mEq/L Intolerancia a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o amlodipino Embarazo (planes de pronto embarazo) Cáncer en los últimos 5 años (excluyendo cáncer de piel escamoso) Lactancia Los pacientes incluidos tuvieron un tiempo de lavado de medicamentos de 2 a 3 semanas, o si eran naive, un tiempo de observación de 7 días.	
	Países	Estados Unidos de América	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)
	perindopril erbutamina	16 mg/día	No
	Besilato de amlodipino	10 mg/día	No
	perindopril arginina más amlodipino	14 mg más 10 mg/día	No
Desenlaces	Desenlace		Definición
	Primario		
	1. Cambios en la presión arterial diastólica en reposo	Diferencia entre las mediciones de presión arterial diastólica entre la basal y la realizada a los 42 días	
	Otros		
1. Cambios en la presión arterial sistólica en reposo	Diferencia entre las mediciones de presión arterial sistólica entre la basal y la realizada a los 42 días		

	3. Logro en objetivo		Pacientes que consiguieron la presión arterial objetivo (No diabéticos: sistólica <140, diastólica <90; diabéticos: sistólica <130, diastólica <80)			
	4.Reacciones adversas					
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	perindopril erbutamina 16 mg	Besilato de amlodipin o 10 mg	perindopril Arginina 14 mg más Amlodipin o 10 mg	Medida de Asociación
	Sistólica en reposo	Basal	157.5±11.4	158±11.8	157.5±11.9	p 0.81
	Sistólica en reposo	21 d	146±16.0	139.4±12.4	134.3±13.2	p <0.0001
	Sistólica en reposo	42 d	144.1±15.7	138.4±13.4	134.1±13.5	p <0.0001
	Diastólica en reposo	Basal	100.8±4.9	100.5±4.8	100.6±4.6	p 0.71
	Diastólica en reposo	21 d	92.7±9.6	88.1±7.9	85.0±7.8	p <0.0001
	Diastólica en reposo	42 d	91.4±9.7	87.2±8.4	85.0±8.6	p <0.0001
	Logro (análisis por protocolo)	42 días	68/251 (27.1%)	97/259 (37.5%)	133/258 (51.6%)	p <0.0001
	Logro (análisis por protocolo)	21 días	57/273 (20.9%)	63/258 (24.4%)	136/270 (50.4%)	p <0.0001
	Reacciones adversas		(n=278)	(n=280)	(n=279)	P
	Cualquier reacción adversa		77	108	86	<0.02
	Edema periférico		1	35	20	<0.0001
	Afectación de sistema nervioso central		17	14	18	<0.0001
	Trastornos gastrointestinales		19	10	11	0.75
	Infecciones e infestaciones		10	10	15	0.14
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		11	9	11	0.47
	Trastornos respiratorios o torácicos o mediastinales		10	5	14	0.87
Tos		8	2	9	0.11	
Anormalidades de laboratorio		11	11	4	0.10	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		4	12	10	0.14	
Enfermedades renales o urinarias		4	9	4	0.23	
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)						
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)		Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)			

Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Sistema de respuesta interactivo
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Sistema de respuesta interactivo
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Se reporta uso de paquetes idénticos para cada medicación de los tres brazos de intervención
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica si se realizó
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Buen seguimiento de los pacientes sin pérdidas significativas no reportadas
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Se realiza análisis de resultados no reportados como objetivo de desenlaces al planteamiento del estudio
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Financiado por la empresa

Descripción de estudio			
Número y base de datos	127, MEDLINE		
Referencia [95]	Laurent S, Parati G, Chazova I, Sirenko Y, Erglis A, Laucevicius A, Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. <i>J Hypertens.</i> 2015;33(3):653-662. doi:10.1097/HJH.0000000000000440		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de seis brazos de tratamiento paralelos iguales y un período de tratamiento aleatorizado de 8 semanas.		
Tiempo de seguimiento	8 semanas		
Participantes	Criterios de inclusión	<p>Personas de 18 a 79 años de edad, con hipertensión esencial de leve a moderada sin condiciones médicas asociadas o daño conocido en los órganos diana que no estaban siendo tratados o que no estaban controlados por medicación antihipertensiva, o que requirieran de un cambio en la medicación antihipertensiva.</p> <p>Presión arterial sistólica de al menos 150 mmHg y menos de 180 mmHg</p> <p>Presión arterial diastólica de al menos 95 mmHg y menos de 110mmHg</p>	
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad (índice de Masa Corporal [IMC] >30 Kg/m²); • Antecedentes de enfermedad cerebrovascular • Cardiopatía isquémica • Insuficiencia cardíaca • Trastorno del ritmo cardíaco • Enfermedad renal • Retinopatía avanzada o angioedema • Enfermedad vascular periférica actual • Hipertrofia ventricular izquierda • Microalbuminuria • Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 • Enfermedad hepática • Hipersensibilidad • Contraindicación o hipertensión resistente a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de dihidropiridina de calcio • Por lo general, los pacientes inscritos tenían un riesgo cardiovascular bajo o alto según las guías de práctica clínica actuales 	
	Países	188 centros en 6 países de Europa (Francia, Rusia, Ucrania, Letonia, Lituania, Hungría)	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s); combinado o monoterapia	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)

	Perindopril /amlodipino	3.5mg/2.5mg 1 cápsula 1 vez al día	Sí		
	Perindopril	3.5mg 1 cápsula 1 vez al día	No		
	Amlodipino	2.5mg 1 cápsula 1 vez al día	No		
	Perindopril	5mg 1 cápsula 1 vez al día	No		
	Amlodipino	5mg 1 cápsula 1 vez al día	No		
	Placebo				
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	8. Superioridad de la combinación comparado con placebo	El criterio principal de eficacia fue la presión arterial diastólica (PAD) supina, y el enfoque analítico principal fue el cambio desde el valor inicial hasta el último valor posterior.			
	9. Superioridad de la combinación comparado con cada componente administrado de forma única	Otros criterios de eficacia incluyeron: presión arterial sistólica PAS supina, presión de pulso (definida como PAD/PAS), presión arterial media (definida como 2/3 PAD \pm 1/3 PAS), normalización de la presión arterial (definida como PAS <140 mmHg <90 mmHg) y respuesta al tratamiento (definida como PAS <140 mmHg y PAD <90mmHg)			
	10. No inferioridad de la combinación comparado con la dosis más baja aprobada de cada componente (perindopril 5mg y amlodipino 5mg) administrado de forma separado	Se realizaron comparaciones de superioridad comparando el cambio desde el valor inicial hasta el último valor disponible después del valor inicial utilizando un modelo lineal general, con el valor inicial y el centro de estudio como covariables. Para la superioridad con respecto al placebo, una diferencia clínicamente relevante se definió como 2 mmHg para PAD y 3 mmHg para PAS para la estimación puntual. Las comparaciones de no inferioridad se realizaron utilizando límite de no inferioridad de 2 mmHg para PAD y 3 mmHg para PAS, en concordancia con las guías Europeas			
	Otros				
11. Tasas de normalización de la presión arterial					
12. Efectos reductores de la presión arterial de cada componente administrado individualmente					
13. Eventos adversos (EA)	Todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de tratamiento del estudio				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
	8. Superioridad de la combinación versus placebo	8 semanas	Perindopril 3.5 mg/amlodipino 2.5 mg:	Placebo	No se reportaron medidas de asociación
	PAD supina (mmHg) basal		100.7 \pm 4.0	100.5 \pm 3.9	
	Último valor		87.1 \pm 9.0	91.2 \pm 9.2	
	Cambio desde la basal		-13.6 \pm 9.2	-9.3 \pm 9.2	
	PAS supina (mmHg) basal		161.8 \pm 7.5	161.0 \pm 7.4	

Último valor		139.9±13.8	146.7±15.4		
Cambio desde la basal		-22.0±14.0	-14.2±16.1		
Presión del Pulso (mmHg) basal		61.1±7.8	60.4±7.9		
Último valor		52.7±10.0	55.5±11.1		
-cambio desde la basal		-8.4±10.9	-4.9±12.2		
Presión arterial media (mmHg) basal		121.1±4.0	120.7±3.8		
Último valor		104.7±9.8	109.7±10.4		
Cambio desde la basal		-16.4±9.8	-11.0±10.4		
2.Efecto disminución de la PA con la combinación perindopril /amlodipino	basal	Último valor	Cambio desde la basal	Diferencia (IC%95%)	
PAD supina (mmHg)					
Perindopril 3.5mg/amlodipino 2.5 mg	100.7±4.0	87±9.0	-13.6±9.2		
Comparación de superioridad					
Perindopril 3.5 mg	100.7±4.0	91.0±10.1	-9.7±9.9	-3.64[-5.12,-2.16]	
Amlodipino 2.5 mg	100.6±4.0	90.3±9.8	-10.3±9.7	-2.97[-4.45,-1.49]	
Comparación no inferioridad (límite 2 mmHg)					
perindopril 5mg	100.1±4.1	89.6±9.9	-10.5±9.7	-2.59[-4.07,-1.11]	
Amlodipino 5 mg	100.6±4.0	88.0±8.7	-12.6±8.9	-0.76[-2.25,0.73]	
PAS supina (mmHg)					
Perindopril 3.5 mg/amlodipino 2.5mg	161.8±7.5	139±13.8	-22.0±14.0		
Comparación de superioridad					
Perindopril 3.5 mg	161.4±7.7	145.1±16.5	-16.3±17.0	-5.01[-7.35,-2.67]	
Amlodipino 2.5 mg	161.2±7.6	145.1±15.5	-16.0±15.3	-5.20[-7.53,-2.87]	
Comparación de no inferioridad (límite de 3 mmHg)					
Perindopril 5 mg	160.7±7.3	142.5±15.0	-18.2±14.8	-2.78[-5.11,-0.45]	
Amlodipino 5mg	162.3±7.5	140.5±14.3	-21.8±15.4	-0.29[-2.64,2.06]	
Presión del pulso (mmHg) (solo descripción estadística)					
Perindopril 3.5mg/amlodipino 2.5mg	61.1±7.8	52.7±10.0	-8.4±10.9		
Perindopril 3.5 mg	60.8±8.6	54.1±11.3	-6.7±12.0	-1.37[-3.04,0.30]	
Amlodipino 2.5mg	60.5±7.7	54.8±11.1	-5.7±11.1	-2.23[-3.90,-0.56]	
Perindopril 5mg	60.6±8.3	52.8±10.7	-7.8±11.1	-0.22[1.89,1.44]	
Amlodipino 5mg	61.6±8.1	52.5±10.5	-9.2±11.5	0.45[-1.23,2.14]	

Presión arterial media (mmHg) (solo descripción estadística)								
Perindopril 3.5mg/amlodipino 2.5mg	121.1±4.0	104.7±9.8	-16.4±9.8					
Perindopril 3.5 mg	120.9±3.8	109.0±11.4	-11.9±11.4	-4.10[-5.74,-2.47]				
Amlodipino 2.5mg	120.8±4.0	108.6±10.8	-12.2±10.6	-3.72[-5.35,-2.09]				
Perindopril 5mg	120.3±3.7	107.3±10.8	-13.1±10.4	-2.68[-4.31,-1.06]				
Amlodipino 5mg	121.2±3.8	105.5±9.7	-15.7±10.1	-0.59[-2.23,1.06]				
9. EA: reportados como eventos/participantes (%)	Perindopril 3.5/amlodipino 2.5	placebo	Perindopril 3.5l	Amlodipino 2.5 mg	Perindopril 5 mg	Amlodipino mg	5	
Cualquier EAE (evento adverso emergente)	47 (18.9)	40 (15.9)	51(18.7)	51 (18.6)	44(16.2)	57(21.6)		
EAE relacionado al tratamiento	19(7.6)	10(4.0)	18(6.6)	21(7.7)	17(6.3)	26(9.8)		
EAE serios relacionados con el tratamiento	0	0	0	0	0	0		

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del doble cegamiento.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	Especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del cegamiento del analista del desenlace.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del casi 5%, sin representar desbalanceo y describen de forma detallada las causas de no completar el estudio.

Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace y del secundario. También reportaron resultados de seguridad.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por financiamiento de Servier, los autores hacen declaración de no conflicto de intereses

Descripción de estudio					
Número y base de datos	11, BVS				
Referencia [96]	Laurent, S; Mancia G; Poulter N. - Perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg versus renin-angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension: a combined analysis. - J Hypertens, 2018;36(9): 1915-1920.				
Diseño	Análisis combinado de tres ensayos clínicos aleatorizados(ECAs); 1) ECA fase II, de seis brazos, doble ciego, 2) ECA fase III, doble ciego, con doble grupo paralelo, ajuste de dosis y 3) ECA, doble ciego con grupo paralelo, con ajuste de dosis.				
Tiempo de seguimiento	1 mes				
Participantes	Criterios de inclusión	Se incluyó a pacientes con intención a tratar para recibir tratamiento combinado con perindopril 3.5 mg (P 3.5 mg) / amlodipino 2.5 mg (A 2.5 mg) o monoterapia con terapia de inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés). Se debió contar con los resultados de la medición basal y medición al mes de la presión arterial (PA) en posición supina. De acuerdo con la información de los ECAs se incluyó a pacientes con hipertensión: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 (presión arterial sistólica [PAS] 140-159 y/o presión arterial diastólica [PAD] 90-99 mmHg) • Grado 2 (PAS 160-170 y/o PAD 100-109 mmHg) • Grado 3 (PAS ≥180 y/o PAD ≥110 mmHg) 			
	Criterios de exclusión	No reportados			
	Países	Internacional			
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)		
	Perindopril/ amlodipino (P/A)	3.5 mg/ 2.5 mg	No se menciona		
	Perindopril (P)	5mg	No		
	Irbesartán (Irb)	150 mg	No		
	Valsartán (Val)	80 mg	No		
Desenlaces	Desenlace	Definición			
	Primario				
	1. Media de cambio de PAS y PAD	Media de cambio de PAS y PAD supina desde la medición basal hasta el mes de tratamiento.			
	2. Diferencia estimada de PAS y PAD	Diferencia estimada de PAS y PAD de los tratamientos entre estudios desde la medición basal hasta el mes de tratamiento.			
	Otros				
3. Eventos adversos (EA)	EA emergentes, incluyendo a EA emergentes serios desde la medición basal hasta el mes de tratamiento.				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	P 3.5 mg/ A 2.5 mg	Monoterapia RAS	Medida de Asociación
	1. Media de cambio de PAS y PAD	1 mes	P 3.5 mg/ A 2.5 mg: PAS -20.3 ± 12.7 PAD -11.9 ± 8.4	P5: PAS -16.9 ± 13.8 PAD -10.2 ± 8.6	P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus P5: PAS p .009 PAD p .018
			P 3.5 mg/ A 2.5 mg: PAS -14.1 ± 12.8	Irb: PAS -12.7 ± 13.9 PAD -5.2 ± 7.6	P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Irb: PAS p .003

			PAD -5.8 ± 7.1		PAD p .008
			P 3.5 mg/ A 2.5 mg: PAS -18.0 ± 15.0 PAD -13.0 ± 9.6	Val: PAS -14.6 ± 15.7 PAD -11.2 ± 9.8	P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Val: PAS p<.001 PAD p<.001
	2. Diferencia estimada de PAS y PAD (intervalo de confianza [IC] del 95%)	1 mes	PAS P 3.5 mg/ A 2.5 mg	PAS 1. P 5 mg 2. Irb 150 mg 3. Val 80 mg 4. Meta-análisis	PAS 1. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus P5: -2.49 (IC del 95%: -4.68; -0.29) 2. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Irb: -1.34 (IC del 95%-2.22; -0.45) 3. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Val: -3.36 (IC del 95%: -4.75; -1.96) 4. Metaanálisis: -2.36 (IC del 95%; -3.83; -0.89, p .002)
			PAD P 3.5 mg/ A 2.5 mg	PAD 1. P 5 mg 2. Irb 150 mg 3. Val 80 mg 4. Meta-análisis	PAD 1. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus P5: -1.38 (IC del 95%: -2.81; -0.04) 2. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Irb -0.62 (IC del 95%-1.08; -0.15) 3. P 3.5 mg/ A 2.5 mg versus Val: -1.84 (IC del 95%: -2.72; -0.97) 4. Metaanálisis: -1.25 (IC del 95%; -2.12; -0.38, p .005)
3. EA:					
reportados como eventos como(%)/# participantes		P 3.5 mg/ A 2.5 mg (n=2753)	Monoterapia (n=2808)	RAS	Medida de Asociación
EA emergentes		28.4% (n=781)	28.2% (n= 793)		p .929
Edema periférico		2.1% (n=58)	1.6% (n=45)		p .165
Hipotensión		- (n=1)	0.1%, (n=3)		p .625
Cefalea		2.1%, (n=57)	3.0%, (n=83)		p.040
Tos		4.5%, (n=124)	1.0%, (n=29)		p<.001
Diarrea		0.3%, (n=8)	0.8%, (n=23)		p .011
EA emergentes severos		0.8%, (n=21)	1.2%, (n=35)		p .081

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)				
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
	Bajo	Poco claro	Alto	
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del doble cegamiento.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del cegamiento del analista del desenlace.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	No se presentan el reporte de pérdida de pacientes. Se realizó análisis por intención a tratar.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, secundario y de seguridad.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por financiamiento de la Servier. Se encuentran las declaraciones de conflictos de interés del autor principal con la compañía Servier

Descripción de estudio		
Número y base de datos	69, Cochrane Library	
Referencia [97]	Symplmed Pharmaceuticals LLC. Perindopril Amlodipine for the Treatment of Hypertension (PATH): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Perindopril Arginine Plus Amlodipine Besylate Versus Perindopril Erbumine and Amlodipine Besylate in Subjects With Essential Hypertension. NCT01556997. Clinicaltrials.gov [http://clinicaltrials.gov], 2012 added to CENTRAL: 30 November 2013 2013 Issue 11. CT.gov. Consultado en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01556997?view=results . Acceso el 25 de junio del 2020.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, asignación paralela, multicéntrico	
Tiempo de seguimiento	42 días	
Participantes	Criterios de inclusión	Personas de 18 a 75 años de edad, cualquier sexo, con hipertensión esencial, prueba negativa de embarazo en caso de ser mujeres y capacidad de otorgar un consentimiento informado.
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> Trabajadores de turno nocturno cuyas horas de trabajo incluyen de medianoche a 4:00 a.m. Hipertensión secundaria Un tamaño de brazo que impide el uso del manguito de monitor de presión arterial digital (tamaño de brazo > 42 cm) Disfunción renal, insuficiencia renal grave, estenosis bilateral de la arteria renal, estenosis de la arteria renal en un riñón solitario, sujetos con solo 1 riñón o sujetos con trasplante post-renal Mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas. Historia de malignidad dentro de los 5 años. Aldosteronismo primario Insuficiencia cardíaca (clase funcional 3-4 de la NYHA), miocardiopatía obstructiva hipertrófica o estenosis hemodinámicamente relevante de la válvula aórtica o mitral Arritmias cardíacas significativas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria, Angioplastia Coronaria Transluminal percutánea, angina inestable

		<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los fármacos del estudio. 			
	Países	Varios centros de diferentes estados en Estados Unidos de América			
Intervenciones	Nombre (sustancia/s); combinado o monoterapia	Dosis (mg de los componentes frecuencia)	los y	Coformulado (Sí o No)	
	Perindopril arginina/amlodipino besilato	No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas		Sí	
	Amlodipino besilato (monoterapia)	No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas		No	
	Perindopril erbumina (monoterapia)	No especifica la dosis en el documento; se toma una vez al día vía oral por 6 semanas		No	
Desenlaces	Desenlace		Definición		
	Primario				
	14. Cambio de presión arterial diastólica (PAD)	Cambio desde el inicio (día 0) hasta el final del tratamiento (día 42) en la PAD media del manguito sentado.			
	Otros				
	15. Cambio de la presión arterial sistólica (PAS)	Cambio desde el inicio (día 0) hasta el final del tratamiento (día 42) en la PAS media del manguito sentado.			
16. Eventos adversos (EA)	Los informes comenzaron con la Visita 1 y continuaron hasta 14 días después de la última dosis, a menos que todavía se siguiera un EA sin resolver. En cada evaluación, el investigador determinó si se produjeron eventos adversos en función de los criterios y la definición de un EA o evento adverso serio (EAS). Los EA pueden haber sido observados directamente, obtenidos por el investigador o reportados por los sujetos.				
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Medida de Asociación
	10. Cambio de PAD	6 semanas	Perindopril/amlodipino: reducción de media -23.4 mmHg (desviación estándar [DE] 13.86)	Amlodipino: reducción media de -19.6 mmHg (DE 15.62) Perindopril: reducción media de -13.4 mmHg (DE 14.66)	No se reportaron medidas de asociación
	11. Cambio de PAS	No reportan	No reportan	No reportan	No reportan
	12. EA: reportados como eventos/ # participantes (%)	Perindopril/amlodipino	Amlodipino	Perindopril	Medidas de asociación
	EAS	1/279 (0.36%)	3/280 (1.07%)	2/278 (0.72%)	No reportado
	Otros EA (no incluye EAS)	75/279 (26.88%)	68/280 (24.29%)	53/278 (19.06%)	No reportado

	Edema periférico	20/279 (7.17%)	35/280 (12.50%)	1/278 (0.36%)	No reportado	
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)						
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)		
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.		
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.		
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del doble cegamiento.		
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del cegamiento del analista del desenlace.		
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del 9 al 11 % en los 3 grupos, sin representar desbalanceo y describen de forma detallada las causas de no completar el estudio. Se realizó análisis por intención a tratar.		
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, aunque no hayan reportado del secundario. También reportaron resultados de seguridad.		
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo por financiamiento de la Symplmed Pharmaceuticals LLC. No se reportan los nombres de los autores del estudio, aunque refieren que no son empleados de la empresa que patrocina el estudio. No hay declaración de conflictos e interés de los autores. El estudio no está publicado; los resultados se extrajeron de la página de ClinicalTrials.gov.		

Anexo 5.3 Estudios de olmesartán/amlodipino

Descripción de estudio	
Número y base de datos	223, Cochrane Library.
Referencia [98]	Volpe M, Christian L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the Olmesartan / amlodipine / hydrochlorothiazide combination. Clinical drug investigation. 2012; 32 (10): 649-664.
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, fase III, grupos paralelos, multicéntrico, multinacional, doble ciego con periodos de etiqueta abierta.
Tiempo de seguimiento	10 semanas.
Participantes	Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> Pacientes adultos ≥ 18 años de edad. Pacientes hipertensos con tratamiento, con una media de la presión arterial sistólica (SeSBP) ± 160 mm Hg, media de la presión arterial diastólica (SeDBP) ± 100 mm Hg y una diferencia en la media de la presión arterial (SeBP) de $< 20/10$ mm Hg; medidas entre 2 visitas previas a la aleatorización. Pacientes recién diagnosticados, que no habían recibido terapia antihipertensiva o que nunca hayan tomado medicamento antihipertensivo. Pacientes que reciben alguna terapia antihipertensiva se les realizó un período de lavado de 3 semanas.
	Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> Pacientes embarazadas. Pacientes con eventos cerebrovasculares (EVC) grave. Pacientes con insuficiencia cardiaca grave según la New York Heart Association estadio III-IV).

		<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que hayan sufrido infarto al miocardio (IM), angina de pecho inestable, insuficiencia cardiaca, intervención coronaria cutánea, 6 meses antes de la aleatorización. Pacientes con diabetes tipo 1 o 2 no controlada. Pacientes con trastornos renales o hepáticos graves. Pacientes con una media de SeSBP \pm 200 mm Hg, media de SeDBP \pm 115 mm Hg o bradicardia (frecuencia cardíaca < 50 latidos /min en reposo) estos pacientes fueron excluidos si esto se observó durante el estudio. Pacientes que ya toman cuatro o más antihipertensivos. Pacientes que tomaban medicamentos antihipertensivos distintos del estudio, agentes vasoactivos, agentes antitiroideos y anfetaminas. 				
	Países	No reportado.				
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)		Coformulado (Sí o No)		
	Olmesartán medoxomilo (OLM) / hidroclorotiazida (HCTZ) + Amlodipino besilato (AML) (triple terapia)	OLM 40 mg / HCTZ 12.5 mg + AML 10 mg		No reportado		
	(OLM) / (AML) / (HCTZ) (triple terapia)	OLM 40 mg / 10 mg / HCTZ 25 mg		No reportado		
	(OLM) + (AML) (terapia dual combinada)	OLM 20 mg / AML 5 mg		No reportado		
	(OLM) + (AML) / HCTZ (triple terapia)	OLM 20 mg / AML 5 mg / 12.5 mg		No reportado		
	OLM) + (AML) (terapia dual combinada)	OLM 40 mg / AML 5 mg		No reportado		
	(OLM) + (AML) / HCTZ (triple terapia)	OLM 40 mg / AML 5 mg / 25 mg		No reportado		
	OLM) + (AML) (terapia dual combinada)	OLM 40 mg / AML 10 mg		No reportado		
Desenlaces	Desenlace		Definición			
	Primario					
	1. Cambio de mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión arterial diastólica (SeDBP) sentados.		Cambio medio de los mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión diastólica (SeDBP) desde el inicio (semana 1) hasta el final del tratamiento (semana 10).			
	Otros					
	2. Cambio medio de LS de la presión arterial sistólica (SeSBP) sentados.		Cambio medio de los mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión sistólica (SeSBP) desde el inicio (semana 1) hasta el final del tratamiento (semana 10).			
	3. Presión arterial sentados (SeBP) basal		Es la media de los valores de PA presentados por los pacientes en las 2 visitas antes de la aleatorización.			
4. Objetivo		Se definió como la presión arterial sentados (SeBP) < 140 / 90 mm Hg; < 130 / 80 mm Hg para pacientes con padecimientos concomitantes.				
5. Eventos adversos (EAs).		Los EAs fueron evaluados en todas las visitas, estas evaluaciones consistieron en: exámenes físicos, clínicos, evaluaciones de laboratorio clínico (química, hematología y análisis de orina), realización de electrocardiogramas. Los EAs son catalogados como leves, moderados o graves y si estaban relacionados con el tratamiento fueron evaluados por el investigador.				
Resultados	CAMBIOS DESDE EL INICIO HASTA LA SEMANA 10 EN SEDBP Y SESBP					
	Desenlace	Semana s	OLM / AML	OLM / AML	OLM / AML 40 mg/5 mg 334/2690	OLM / AML/ HCTZ

			20 mg/5 mg / 337/2690	/ HCTZ 20 mg/5 mg / 12.5 mg / 334/2690		40 mg/5 mg / 12.5 mg / 336/2690	Asociación
Cambio de la media LS de (SeDBP) mm Hg	10	-20.5	-22.5 ±	-21.2	-22.5		No reportados
Cambio de la media LS de (SeSBP) mm Hg	10	-29.9	-33.2 *	-30.4	-33.7 *		No reportados
Desenlace	Semanas	OLM/AML/HCTZ 40 mg/5 mg / 25 mg / 335/2690	OLM / AML 40 mg / 10 mg / 335/2690	OLM/AML/HCTZ 40 mg / 10 mg / 12.5 mg / 336/2690	O/A/ HCTZ 40 mg / 10 mg / 25 mg / 332/2690		Medida de Asociación
Cambio medio LS de (SeDBP) mm Hg	10	-23.0 ±	-22.1	-23.9 ±	-23.8 ±		No reportados
Cambio medio LS de (SeSBP) mm Hg	10	-35.3 **	-32.8	-35.5 ±	-36.2 *		No reportados
- p < 0.05 ± p < 0.01 * p < 0.001 ** p < 0.0001 vs. cada tratamiento de combinación dual vs. tratamientos de combinación triple.							
CAMBIOS DURANTE EL ESTUDIO CON LAS COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS DUAL VS. TRIPLE EN SEDBP Y SESBP DESDE EL INICIO HASTA LA SEMANA 10							
Desenlace	Semanas	OLM/AML 40 mg / 10 mg	OLM/AML/HCTZ 40 mg / 10 mg / 12.5 mg	OLM/AML/HCTZ 40 mg / 10 mg / 25 mg	Medida de Asociación		
Cambio en la media (SeSBP) mm Hg	10	Inicial 0 Final -32	Inicial 0 Final -37 ++	Inicial 0 Final -37 ±		No reportados	
Cambio en la media (SeDBP) mm Hg	10	Inicial 0 Final -20 *	Inicial 0 Final -23	Inicial 0 Final -22		No reportados	
* p ≤ 0.04 para comparaciones de grupos duales o triples en las semanas 4, 6, 8 y 10. ± p ≤ 0.04 para OLM 40mg / AML 10mg / HCTZ 25mg vs. OLM 40mg / AML 10mg en las semanas 4, 6, 8 y 10. ++ p = 0.004 para OLM 40mg / AML 10mg / HCTZ 12.5mg vs. OLM 40mg / AML 10mg en la semana 10.							
Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de PA, n (%)							
Tratamiento en comparación	Semana	Pacientes que alcanzan el objetivo [no. (%)]		Valor de p de la comparación *	Medida de Asociación		
		Triple tratamiento	Tratamiento dual				

Objetivo: SeBP < 140 / 90 mm Hg						
OLM/AML/HCT Z 20mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 20mg/5mg	10	221 (66.2)	198 (58.8)	0.0489	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	223 (66.4)	193 (57.8)	0.0245	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /25mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	244 (72.8)	193 (57.8)	<0.0001	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/12.5mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	241 (71.7)	216 (64.5)	0.0473	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/25mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	241 (72.6)	216 (64.5)	0.0247	No reportados	
Objetivo: SeSBP < 140 mm Hg						
OLM/AML/HCT Z 20mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 20mg/5mg	10	237 (71.0)	209 (62.0)	0.0145	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	240 (71.4)	210 (62.9)	0.0200	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /25mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	263 (78.5)	210 (62.9)	<0.0001	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/12.5mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	251 (74.7)	233 (69.6)	0.1434	No reportados	
OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/25mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	259 (78.0)	233 (69.6)	0.0132	No reportados	
Objetivo: SeDBP < 90 mm Hg						
OLM/AML/HCT Z 20mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 20mg/5mg	10	279 (83.5)	259 (76.9)	0.0295	No reportados	

	OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /12.5mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	275 (81.8)	257 (76.9)	0.1245	No reportados
	OLM/AML/HCT Z 40mg/5mg /25mg vs OLM/AML 40mg/5mg	10	284 (84.8)	257 (76.9)	0.0098	No reportados
	OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/12.5mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	282 (83.9)	270 (80.6)	0.2596	No reportados
	OLM/AML/HCT Z 40mg/10mg/25mg vs OLM/AML 40mg/10mg	10	282 (84.9)	270 (80.6)	0.1291	No reportados
<p>*Cada valor p se obtuvo de las pruebas individuales de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificadas por grupo de edad y estado diabético que comparaban la terapia de combinación triple con la terapia de combinación dual. N= 2690</p>						
<p>Resumen de los eventos adversos (EAs)</p> <p>La proporción de pacientes con EAs fue baja en todos los grupos de tratamiento y osciló entre 24.9% y 32.2%. Para cada grupo de OLM / AML, la frecuencia de EAs relacionados con el fármaco fue similar tanto para las combinaciones triples y duales. Los EAs relacionados con los medicamentos en estudio variaron de 8.5% a 17.3%. La mayoría de los EAs se consideraron de gravedad leve o moderada. Ningún paciente tuvo un EA grave que se considerara relacionada con la medicación del estudio, y no hubo patrones de incidencia de EAs que indicaran que podría haber un problema de seguridad o tolerabilidad en ningún grupo de tratamiento en particular. En total, 52 pacientes (2.0%) descontinuaron la medicación del estudio debido a cualquier EAs y 46 pacientes (1.7%) descontinuaron el tratamiento debido a un EAs relacionado con el medicamento. Para cada grupo de dosis, la frecuencia de interrupción debido a un EAs o un EAs relacionado con el fármaco fue similar en los grupos de combinación triple y dual.</p>						
<p>Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)</p>						
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)	Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)				
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Los pacientes fueron aleatorizados por periodos; en el período I (0 a semana 2), los pacientes fueron asignados al azar, aquellos pacientes asignados a combinación dual en el período II (3 a 10 semana), se sometió a una segunda aleatorización (1:1:1:1:1:1) recibiendo de 1 a 8 tratamientos. Durante la aleatorización, los pacientes fueron estratificados. No indican con que método aleatorizaron.		
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No indican como realizaron el ocultamiento de la secuencia aleatoria.		
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	El doble ciego fue en el I y II periodos. Para mantener el cegamiento de los pacientes e investigadores a los diferentes tratamientos durante el estudio, todos los pacientes recibieron tres tabletas de la medicación por día durante todo el ensayo		

				clínico. Las tabletas de placebo fueron iguales a las tabletas del tratamiento activo para que los pacientes recibieran el tratamiento con la misma apariencia. Los pacientes recibieron instrucciones de tomar su medicación en la misma hora aproximada todas las mañanas.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No indicado.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportan las pérdidas de los pacientes con un diagrama de flujo; analizaron las pérdidas de pacientes por ITT.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportan los resultados de las diversas combinaciones de los tratamientos duales en comparación con la comparación triple.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Este estudio fue diseñado y patrocinado por Daiichi Sankyo Europe GmbH, Munich, Alemania. Algunos autores declaran haber realizado asesorías, conferencias y recibir honorarios de la industria farmacéutica

Descripción de estudio			
Número y base de datos	211, Cochrane Library.		
Referencia [99]	Oparil S, Melino M, Lee J, Fernández V, Heyrman R. Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients with Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. Clinical Therapeutics. 2010, Volume 32, Number 7: 1252-1269.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado (TRINITY), fase III, doble ciego, grupos paralelos, multicéntrico.		
Tiempo de seguimiento	12 semanas.		
Participantes	Criterios de inclusión	Pacientes adultos ≥ 18 años de edad con una media de la presión arterial (SeBP) $\pm 140 / 100$ mm Hg o $\pm 160 / 90$ mm Hg (sin tratamiento). Sin tratamiento previo 3 semanas antes del ingreso al estudio, o pacientes recién diagnosticados. Con antecedentes de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares recientes, eventos cerebrovasculares (incluyendo enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV según la New York Heart Association), hipertensión secundaria, bradicardia sintomática en reposo, bloqueo cardíaco de I grado, bloqueo auriculoventricular de I grado y fibrilación o aleteo auricular crónico, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml / min). Pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 controlada con insulina, dieta o agentes hipoglucemiantes orales durante al menos 30 días antes de la selección.	
	Criterios de exclusión	Pacientes con diabetes tipo 1 o 2 no controlada (definida como hemoglobina glucosilada [HbA1c $> 9\%$]). Pacientes con una SeDBP media < 90 mm Hg o una PA sistólica media (SeSBP) < 140 mm Hg.	
	Países	EE. U.U. y Puerto Rico.	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s)	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)

	Olmesartán medoxomilo (OM) / hidroclorotiazida (HCTZ) + Amlodipino besilato (AML) (triple terapia)	OM 40 mg / HCTZ 25 mg + AML 10 mg	Sí, (OM / HCTZ una tableta dosis fija). No, (AML) administrado por separado.				
	(OM) + (AML) (terapia dual combinada)	OM 40 mg / AML 10 mg	Sí, (OM / AML una tableta dosis fija).				
	(OM) + (HCTZ) (terapia dual combinada)	OM 40 mg / HCTZ 25 mg	Sí, (OM / HCTZ una tableta dosis fija).				
	(AML) + (HCTZ) (terapia dual combinada)	AML 10 mg / HCTZ 25 mg	No, administración por separado.				
Desenlaces	Desenlace		Definición				
	Primario						
	1. Cambio medio de mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión arterial diastólica (SeDBP) del manguito sentado.	Cambio medio de los mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión diastólica (SeDBP) desde el inicio (semana 0) hasta el final del tratamiento (semana 12), la reducción de SeDBP de ≥ 2 mm Hg se consideró clínicamente significativo.					
	Otros						
	2. Cambio medio de LS de la presión arterial sistólica (SeSBP) del manguito sentado.	Cambio medio de los mínimos cuadrados (LS) del valor basal de la presión sistólica (SeSBP) desde el inicio (semana 0) hasta el final del tratamiento (semana 12) en la PAS.					
	3. Porcentajes de pacientes que alcanzan objetivos de PA.	El objetivo fue $< 140/90$ mm Hg, $< 120/80$ mm Hg, SeSBP < 140 mm Hg, y SeDBP < 90 mm Hg en la semana 12.					
	4. Presión arterial basal.	Es la media de las mediciones de la visita inmediatamente anterior a la aleatorización y las visitas después de la aleatorización.					
	5. Hipertensión en estadio 2.	Se definió como SeSBP ≥ 160 mm Hg o SeDBP ≥ 100 mm Hg.					
	6. Hipertensión moderada	Se definió como SeSBP < 180 mm Hg y SeDBP < 110 mm Hg al inicio del estudio (este subgrupo también incluyó 337 pacientes [13.5%] con SeBP $< 160/100$ mm Hg debido al hecho de que la elegibilidad se determinó en base a diferentes visitas de los resultados utilizados para determinar la PA basal);					
	7. Hipertensión severa	Se definió como SeSBP ≥ 180 mm Hg o SeDBP ≥ 110 mm Hg al inicio del estudio.					
8. Eventos adversos (EAs).	Los eventos adversos (EAs) fueron las situaciones que surgieron durante el tratamiento, habiendo estado ausente antes del tratamiento o empeorado en relación con el estado previo al tratamiento. Deben tener una fecha de inicio, durante o después de la primera dosis de medicamentos en el estudio doble ciego. Incluyeron, exámenes físicos, clínicos, evaluaciones de laboratorio clínico (química, hematología y análisis de orina), realización de electrocardiogramas de 12 derivaciones. Los EAs son catalogados como leves, moderados o graves, obtenidos y evaluados en base al juicio de los investigadores.						
Resultados	Desenlace	Semanas	OM/AML 628/2492	OM/HCTZ 637/2492	AML/HCTZ 600/2492	OM/AML/HCTZ 627/2492	Medida de Asociación
	Cambio medio LS de (SeDBP)	12	-18.0*	-16.9*	-15.1	-21.8**	No reportados
	Cambio medio LS de (SeSBP)	12	-30.0*	-29.7*	-27.5*	-37.1**	No reportados

Media (SeSBP) mm Hg	12	Inicial 170 Final 137	Inicial 170 Final 140	Inicial 170 Final 137	Inicial 170 Final 128	No reportados		
Media (SeDBP) mm Hg	12	Inicial 100 Final 85	Inicial 100 Final 85	Inicial 100 Final 87	Inicial 100 Final 76	No reportados		
Pacientes que alcanzaron metas de PA, n (%)								
< 140/90	12	330 (52.9)	335 (53.4) 95 (15.2)	244 (41.1) 32 (5.4)	429 (69.9) **	No reportados		
< 120/80		72 (11.5)	364 (58.1) 456 (72.7)	304 (51.3) 381 (64.2)	167 (27.2) **			
SeSBP < 140		367 (58.8)			452 (73.6) **			
SeDBP < 90		481 (77.1)			526 (85.7) **			
Cambios en PA (última medición) (DE)								
PA basal	12	n = 624	n = 627	n = 593	n = 614			
		168.2 (13.5) / 101.0 (7.8)	169.0 (14.9) / 100.6 (8.2)	168.9 (14.5) / 101.2 (7.6)	168.0 (13.4) / 100.9 (7.5)	No reportados		
Cambio en (SeSBP)	12	-31.1 (15.4) ++	-31.2 (18.6) ++	-28.9 (15.1) ++	-38.1 (17.4) ++	No reportados		
Cambio en (SeDBP)	12	-17.8 (9.5) ++	-16.5 (10.8) ++	-14.8 (8.8) ++	-21.5 (10.3) ++	No reportados		
PA estadio 2								
PA basal	12	n = 548	n = 532	n = 514	n = 532			
		170.2 (13.0) / 101.8 (7.8)	171.9 (14.1) / 101.6 (8.3)	171.5 (13.7) / 102.3 (7.4)	170.4 (12.5) / 101.8 (7.5)	No reportados		
Cambio en (SeSBP)	12	-32.1 (15.4) ++	-32.7 (18.5) ++	-30.4 (15.1) ++	-39.2 (17.7) ++	No reportados		
Cambio en (SeDBP)	12	-18.2 (9.5) ++	-17.1 (10.8) ++	-15.5 (8.6) ++	-21.8 (10.4) ++	No reportados		
Cambios en la presión arterial (PA) en aquellos con hipertensión moderada y severa (última medición) a la semana 12								
Variable PA mm Hg	OM / AML		OM / HCTZ		AML / HCTZ		OM / AML + HCTZ	
	Moderada	Severa	Moderada	Severa	Moderada	Severa	Moderada	Severa
	n=452	n=160	n=453	n=160	n=408	n=168	n=463	n=136
PA basal Media (SD)	163.4 (9.2) / 99.2 (5.5)	183.0 (12.8) / 106.9 (9.8)	163.1 (9.4) / 98.8 (5.9)	187.3 (12.1) / 106.7 (10.1)	163.2 (9.3) / 99.5 (5.2)	184.6 (12.8) / 106.7 (9.1)	163.6 (8.6) / 99.7 (5.4)	185.1 (11.9) / 106.3 (10.2)
Cambio medio LS (SeSBP) (SE)	-29.1 (0.7) *	-38.9 (1.4) *	-29.8 (0.7) *	35.3 (1.4) *	-26.1 (0.7) *	— 37.0 (1.3) *	35.5 (0.7) **	-47.4 (1.5) **
Cambio medio LS (SeDBP) (SE)	-17.3 (0.4) *	-19.9 (0.8) *	-16.7 (0.4) *	-17.3 (0.8) *	-13.9 (0.5) *	-17.6 (0.8) *	-20.9 (0.4) **	-23.7 (0.9) **
EA Categoría	OM / AML n = 596		OM / HCTZ n = 580		AML + HCTZ n = 552		OM + AML + HCTZ n = 574	Total (N = 2302)
Todos los TEAE	308 (51.7)		319 (55.0)		325 (58.9)		335 (58.4)	1287 (55.9)

Leve	160 (26.8)	177 (30.5)	160 (29.0)	183 (31.9)	680 (29.5)
Moderado	124 (20.8)	125 (21.6)	147 (26.6)	128 (22.3)	524 (22.8)
Grave	24 (4.0)	17 (2.9)	18 (3.3)	24 (4.2)	83 (3.6)
Relacionados con los medicamentos en estudio	138 (23.2)	121 (20.9)	164 (29.7)	162 (28.2)	585 (25.4)
Interrupciones del estudio	6 (1.0)	12 (2.1)	11 (2.0)	23 (4.0)	52 (2.3)
EA que ocurren en ≥ 3% de cualquier grupo de tratamiento					
Mareos	29 (4.9)	58 (10.0)	17 (3.1)	57 (9.9)	161 (7.0)
Cefalea	42 (7.0)	38 (6.6)	33 (6.0)	37 (6.4)	150 (6.5)
Infección del tracto respiratorio superior	26 (4.4)	18 (3.1)	14 (2.5)	16 (2.8)	74 (3.2)
Nasofaringitis	11 (1.8)	20 (3.4)	16 (2.9)	20 (3.5)	67 (2.9)
Edema periférico	42 (7.0)	6 (1.0)	46 (8.3)	44 (7.7)	138 (6.0)
Fatiga	34 (5.7)	31 (5.3)	36 (6.5)	24 (4.2)	125 (5.4)
Espasmos musculares	12 (2.0)	14 (2.4)	13 (2.4)	18 (3.1)	57 (2.5)
Náuseas	12 (2.0)	22 (3.8)	12 (2.2)	17 (3.0)	63 (2.7)
Hipocalcemia	2 (0.3)	3 (0.5)	25 (4.5)	4 (0.7)	34 (1.5)
Tos	7 (1.2)	15 (2.6)	11 (2.0)	11 (1.9)	44 (1.9)
Hipotensión	0	0 3 (0.5)	0	0 8 (1.4)	11 (0.5)
Hipotensión ortostática	0	0 1 (0.2)	0	0 2 (0.3)	3 (0.1)

N total = 6724 pacientes enrolados, n = 2492 pacientes aleatorizados.

* p < 0.001 vs. valor basal.

+ p < 0.001 vs. cada tratamiento de combinación dual.

** p < 0.001 tratamiento con triple combinación vs. tratamientos de combinación dual.

++ p < 0.001 vs. valor basal.

= p ≤ 0.001 vs. cada tratamiento de combinación dual.

Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)

Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)
	Bajo	Poco claro	Alto	
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Los pacientes se aleatorizado secuencialmente al tratamiento, a través de un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) para proporcionar los cuatro grupos de tratamientos finales, no indica la proporción de aleatorización.
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	No indican como realizaron el ocultamiento.
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	El doble ciego solo fue las primeras 2 semanas del tratamiento. Los participantes fueron cegados en cuanto a qué medicamento se estaba administrado.
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No indican de qué manera cegaron a los investigadores.
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportan las pérdidas de los pacientes, pero no el método para cuantificar estas pérdidas.
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportan los resultados de la comparación de los tratamientos duales y triple.
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Varios autores han sido miembros, consultor y oradores en la industria privada.

Descripción de estudio			
Número y base de datos	107, MEDLINE		
Referencia [100]	Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. <i>Clin Ther.</i> 2008;30(4):587-604. doi:10.1016/j.clinthera.2008.04.002 Acceso el 30 de junio del 2020.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, factorial, multicéntrico		
Tiempo de seguimiento	8 semanas		
Participantes	Criterios de inclusión	Personas ≥ 18 que tuvieran una presión arterial diastólica media sentados de 95 a 120 mm Hg tanto en la visita antes de la aleatorización como en la visita de la aleatorización, y que tuvieran una diferencia de <10 mm Hg entre las dos mediciones medias en la presión arterial diastólica media sentados (SePAD). Los pacientes fueron reclutados de los sitios de investigación (prácticas de atención primaria, prácticas especializadas, hospitales y centros de investigación)	
	Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular • Diabetes no controlada • Fumadores de $>$ de 1 cajetilla por día • Con SePAD >120 mmHg • Que tuvieran valores de laboratorio o enfermedad sistémica considerada clínicamente significativa por el investigador, o que estuviera tomando algún medicamento que pudiera interferir con los objetivos del estudio. 	
	Países	Varios centros de diferentes estados en Estados Unidos de América (172)	
Intervenciones	Nombre (sustancia/s); combinado o monoterapia	Dosis (mg de los componentes y frecuencia)	Coformulado (Sí o No)
	Amlodipino monoterapia (Aml)	en 5 o 10 mg (no especifica dosis)	No
	Olmesartán monoterapia (Olm)	en 10, 20, 40mg (no especifica dosis)	No
	Amlodipino más olmesartán	más Incluye todas las posibles combinaciones de la dosis de la monoterapia de amlodipino y olmesartán (no especifica dosis)	No
	Placebo		
Desenlaces	Desenlace	Definición	
	Primario		
	17. Cambio de la SePAD	Cambio desde el inicio en la media de la SePAD hasta la semana 8, utilizando la última metodología de observación adelantada para pacientes que no han completado el protocolo de estudio (última observación transmitida)	
Otros			
18. Cambio de la presión arterial sistólica media sentados (SePAS)	Cambio desde el inicio de la media de SePAS en las semanas 2, 4, 6 y 8 en pacientes que no han complementado el protocolo de estudio. Proporción de pacientes que alcanzan la presión arterial objetivo recomendada por el Comité de Prevención, Detección, Evaluación, y tratamiento de Presión arterial alta, séptimo reporte (The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC7]) ($<140/90$ mm/Hg,		

		<130/80 mm/hg para pacientes con diabetes)en la semana 2, 4, 6 y 8 para pacientes que no han complementado el protocolo de estudio y hasta las 8 semanas para quienes sí lo hicieron			
	19. Presión arterial (PA) objetivo	Proporción de pacientes que alcanzan la presión arterial objetivo recomendada por el Comité de Prevención, Detección, Evaluación, y tratamiento de Presión arterial alta séptimo reporte (The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Pressure [JNC7]) (<140/90mm/Hg, <130/80 mm/hg para pacientes con diabetes)en la semana 2,4,6 y 8 para pacientes que no han complementado el protocolo de estudio y hasta las 8 semanas para quienes sí lo hicieron			
	20. Umbrales objetivo en la población con intención a tratar (ITT)	Proporción de pacientes en la población por ITT (incluidos aquellos con diabetes) que alcanzaron umbrales de PA <120/80, <130/80 ,<130/85, y <140/90 mmHg a la semana 8 en pacientes con la metodología de ultima observación transmitida para pacientes que no completaron el protocolo de estudio.			
	21. Eventos adversos (EA)	<p>Se monitorizó evaluando la incidencia de eventos adversos en cada visita y realizando estudios de laboratorio (química sanguínea estándar, hematología sérica y análisis de orina con tira reactiva [con microscopía cuando los resultados fueran anormales]) en la visita de aleatorización y en la semana 8.</p> <p>Un evento adverso se definió como cualquier ocurrencia adversa en los sujetos del estudio desde el momento en que firmaron el formulario de consentimiento informado hasta 14 días después de la última ingesta de la medicación del estudio. Todos los eventos adversos, ya sea detectados por el investigador o informados por el paciente se registraron en el formulario de informe de caso, con fecha de ocurrencia, hora de inicio, duración, probable relación con la medicación del estudio, medidas tomadas, el resultado del paciente y si el evento cumplió con los criterios de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de America para un evento adverso.</p> <p>Un evento adverso emergente del tratamiento se definió como cualquier evento que ocurre después de la primera dosis de tratamiento aleatorizado o que ocurrió antes de la fase de tratamiento aleatorizado pero que empeoró después de la aleatorización</p>			
Resultados	Desenlace	Tiempo en el que se evaluó	Intervención 1	Intervención 2	Intervención 3
	13. Cambio en la SePAD	Desde el inicio hasta la semana 8 en la población ITT con la metodología de última observación transmitida para pacientes que no complementaron el protocolo de estudio	Monoterapia olmesartán 10 (n=160), 20 (n=159), 40 (n=160) mg o amlodipino 5 (n=161), 10 (n=163) mg Desviación estándar (SD) 10mg -8.3 (9.28) 20 mg -9.2 (9.73) 40 mg -10.2 (10.69)	Combinada olmesartán/amlo dipino 10/5 mg (n=163), 20/5mg (n=160), 40/5mg (n=157),10/10mg (n=161) 20/10mg (n=158), 40/10 mg (n=161)	Placebo (n=160)
				10/5mg -13.8 (7.48)	-3.1 (10.67)
				20/5mg -14.0(9.07)	
				40/5mg -15.5(8.15)	

			5mg (8.25)	-9.4	10/10mg 16.0(8.62)	-	
			10 mg (8.25)	-12.7	20/10mg 17.7(0.75)	-	
					40/10mg 19.4(0.74)	-	
	14. Cambio en la SePAS	Desde el inicio hasta la semana 8 en la población ITT con la metodología de última observación transmitida para pacientes que no complementaron el protocolo de estudio	Monoterapia olmesartán 10 (n=160), 20 (n=159), 40 (n=160) mg o amlodipino 5 (n=161), 10 (n=163) mg (SD)		Combinada olmesartán/amlodipino 10/5 mg (n=163), 20/5mg (n=160), 40/5mg (n=157),10/10mg (n=161) 20/10mg (n=158), 40/10 mg (n=161)		
			10mg (15.23)	-11.5	10/5mg (13.96)	-24.2	-4.8(18.70)
			20mg (15.90)	-13.8	20/5mg (14.86)	-23.6	
			40mg (16.58)	-16.1	40/5mg (14.70)	-25.4	
			5mg (14.95)	-14.9	10/10mg (14.88)	-25.3	
			10mg (16.52)	-19.7	20/10mg 29.2(16.72)	-	
					40/10mg- 30.1(15.91)		
	15. Proporción de pacientes que alcanzan la PA recomendada	La semana 8	Monoterapia olmesartán 10 (n=160), 20 (n=159), 40 (n=160) mg o amlodipino 5 (n=161), 10 (n=163) mg; reportados como n (%) 32 (20) 42 (26.4) 58(36.3) 34(21.1) 53(32.5)		Combinada olmesartán/amlodipino 10/5 mg (n=163), 20/5mg (n=160), 40/5mg (n=157),10/10mg (n=161) 20/10mg (n=158), 40/10 mg (n=161): reportados como n (%) 57(35.0) 68(42.5) 80(51.0) 79(49.1) 84(53.2) 79(49.1)		14 (8.8)
	16. EA: reportados como eventos/# participantes (%)	Cualquier evento adverso serio emergente relacionado con el tratamiento farmacológico	Cualquier evento Adverso emergente relacionado con el tratamiento		Edema (puede ser edema periférico, generalizado, localizado)		Medidas de asociación
	Olmesartán 10 mg (n=161)	0	43(26.7)		23 (14.3)		
	Olmesartán 20 mg (n=161)	1(0.6)	36(22.4)		16(9.9)		
	Olmesartán 40 mg (n=162)	0	40(24.7)		30(18.5)		
	Amlodipino 5mg (n=161)	0	32(19.9)		21(13.0)		

	Amlodipino 10 mg (n=163)	0	54(33.1)	60(36.8)	
	Olmesartán/amlo dipino 10/5 mg (n=163)	0	32(19.6)	34(20.9)	
	Olmesartán/amlo dipino 20/5 mg (n=161)	0	44(27.3)	29(18.0)	
	Olmesartán/amlo dipino 40/5 mg (n=162)	0	46(28.4)	30(18.5)	
	Olmesartán/amlo dipino 10/10 mg (n=162)	0	51(31.5)	43(26.5)	
	Olmesartán/amlo dipino 20/10 mg (n=160)	0	48(30.0)	41(25.6)	
	Olmesartán/amlo dipino 40/10 mg (n=162)	0	47(29.0)	38(23.5)	
	Placebo (162)	0	48(29.6)	20(12.3)	
Riesgo de Sesgo (herramienta de Cochrane's Collaboration)					
Sesgos	Juicio del evaluador (marcar la opción a color)			Descripción del juicio (explicación del juicio del evaluador)	
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles de la generación de la secuencia aleatoria.	
Ocultamiento de la secuencia aleatoria	Bajo	Poco claro	Alto	Se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del ocultamiento de la secuencia aleatoria.	
Cegamiento de pacientes y personal	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del doble cegamiento.	
Cegamiento del analista	Bajo	Poco claro	Alto	No se especifica en la página que reporta los resultados y descripción del estudio detalles del cegamiento del analista del desenlace.	
Reporte incompleto de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Hubo pérdidas del 12 %, sin representar desbalanceo y describen de forma detallada las causas de no completar el estudio. Se realizó análisis por intención a tratar.	
Reporte selectivo de datos	Bajo	Poco claro	Alto	Reportaron los resultados del desenlace primario, aunque no hayan reportado todos los secundarios. También reportaron resultados de seguridad.	
Otros (financiado por la industria o diseño cruzado)	Bajo	Poco claro	Alto	Posible riesgo de sesgo ya que el financiamiento y la preparación del manuscrito fue provisto por Daiichi Sankyo, Inc la industria farmacéutica y menciona que los investigadores fueron compensados por su participación en el estudio .	

Anexo 6. Descripción de los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo.

Tabla 7. Razones de exclusión de los estudios revisados a texto completo del análisis cualitativo.

Autor, año. [Referencia]	Motivo de exclusión
Wang W, 2011. [102]	Es solo una descripción del protocolo y no reporta resultados.
Littlejohn TW (1), 2009. [103]	Duplicado.
Littlejohn TW (2), 2009. [104]	Duplicado.
Fogari R, 2011. [105]	No evalúa un desenlace de interés.
Poulter NR, 2019. [106]	No evalúa un desenlace de interés.
Motozato K, 2016. [107]	No evalúa un desenlace de interés.
Derosa G, 2013. [108]	No evalúa un desenlace de interés.
Saruta T, 2015. [109]	Los resultados reportados son combinados (es el efecto sumatorio de amlodipino y azeldipino)
Ogihara T, 2014. [110]	Duplicado.
Lewin AJ, 2013. [112]	Duplicado. Subanálisis del pivotal.
Chrysant SG, 2012. [112]	Duplicado. Subanálisis del pivotal.
Volpe M, 2014. [113]	No evalúa ninguna intervención o comparador evaluado en este análisis.
Chrysant SG, 2009. [114]	Duplicado.

Anexo 7. Se describen las definiciones del desenlace de eficacia de control de la presión arterial utilizadas en los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo.

Autor, año [Referencia]	Definición
Telmisartán + amlodipino	
White WB, 2010. [85]	Presión arterial <130/80 promedio en el monitoreo de 24 h.
Punzi HA, 2013. [86]	Porcentaje de pacientes con control de los valores de PAD (<90 mmHg) y de PAS (PAS <140 mmHg).
Neutel JM, 2012. [90]	Tener una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg.
Sharma A, 2007. [92]	Pacientes que lograron una presión arterial de <130/80 mmHg a las 12 semanas de tratamiento.
Perindopril + amlodipino	
Elliot WJ, 2015. [95]	Pacientes que consiguieron la presión arterial objetivo (No diabéticos: sistólica <140, diastólica <90; diabéticos: sistólica <130, diastólica <80).
Olmesartán + amlodipino	
Chrysant SG, 2008. [101]	Proporción de pacientes que alcanzan la presión arterial objetivo recomendada por el Comité de Prevención, Detección, Evaluación, y tratamiento de Presión arterial alta séptimo reporte (The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC7]) (<140/90mm/Hg, <130/80 mm/hg para pacientes con diabetes) en la semana 2, 4, 6 y 8 para pacientes que no han completado el protocolo de estudio y hasta las 8 semanas para quienes sí lo hicieron.
Se muestran en color verde los estudios que fueron seleccionados para análisis cuantitativo tanto de eficacia como de seguridad y en color rojo los que fueron utilizados únicamente en el análisis cuantitativo de eficacia.	

Tabla 14. Definiciones de “control de la presión arterial” de los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo de eficacia.

Anexo 8. Análisis de Impacto Presupuestal

Anexo 8.1 Alcance y objetivo

El objetivo del AIP es estimar el impacto en el presupuesto del sector público de salud en México que tendría generalizar el uso de telmisartán más amlodipino en pacientes con hipertensión arterial que reciben monoterapia (telmisartán o amlodipino) y no se encuentran controlados o bien aún no saben que padecen dicha enfermedad.

Anexo 8.2 Perspectiva

El AIP fue realizado desde la perspectiva del sector público de salud en México, como pagador. Este se conforma por las instituciones que se enlistan a continuación:

- Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI)
- Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA)
- Secretaría de Marina (SEMAR)
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
- Petróleos Mexicanos (PEMEX)

Anexo 8.3 Población de estudio

La población de estudio debe conformarse por todos los pacientes mayores de 20 años cubiertos por el sector público de salud en México, por ello dado que la estrategia HEARTS está dirigida a pacientes adultos y se trata de una propuesta reciente para tratar la hipertensión arterial sistémica en México; se consideraron tres tipos de personas; en el escenario actual, se tomó en cuenta la proporción de afiliación o derechohabencia (87.31%), la prevalencia (25.5%), el 60% de hipertensos que conocían padecer dicha enfermedad [123], así como al 79.3% que se encuentran bajo tratamiento farmacológico [123] y se encuentren recibiendo monoterapia (50%) proporción que es un supuesto. Es decir bajo tratamiento de telmisartán o amlodipino, alternativas a considerar en el AIP dados los hallazgos de la evaluación económica (ver capítulo 7); mientras que en el nuevo escenario, se consideraron a las mismas personas del escenario actual, pero distinguiendo entre aquellas personas controladas y sin control (58.7% y 41.3% respectivamente) [123]; así como aquellas personas afiliadas o derechohabientes, hipertensas que desconocen su padecimiento, reciben tratamiento y se espera que se encuentren bajo la alternativa de interés costo ahorradora telmisartán más amlodipino (ver capítulo 7), en una proporción del 50% (cifra que se trata de un supuesto).

El primer paso fue calcular a la población mayor a 20 años en México de acuerdo con datos del Consejo Nacional de Población (CONAPO) [124] y multiplicarlo por la proporción de población derechohabiente o afiliada a instituciones del sector público de salud, con datos estimados por el Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A.C. (CIEP) [125]; datos que pueden observarse en las siguientes tablas:

Tabla 36. Población mayor a 20 años

Año	Población
2020	83,757,486
2021	85,079,725

2022	86,385,975
2023	87,677,424
2024	88,954,797

Fuente: Elaboración propia con datos a mitad de año del CONAPO.

Tabla 37. Población derechohabiente o afiliada

Institución	Derechohabiente o afiliado
IMSS	35.36%
ISSSTE	5.6%
PEMEX, SEDENA y SEMAR	0.85%
INSABI*	45.50%
Sector público de salud en México	87.31%

*Cifra que en el documento citado correspondía al Seguro Popular

Fuente: Elaboración propia con datos del CIEP.

Después, para obtener a la población del escenario actual, los derechohabientes o afiliados mayores a 20 años se multiplican por la prevalencia (25.5%), por el 60% que tiene conocimiento de la enfermedad y por el 79.3% [123], cifra que corresponde a aquellos que reportaron tener tratamiento farmacológico; finalmente se multiplica por el 50% de las personas que se espera estén en monoterapia recibiendo amlodipino o telmisartán (cifra que se trata de un supuesto). Ver la siguiente tabla.

Tabla 38. Población objetivo escenario actual

Año	Población
2020	4,436,314
2021	4,506,348
2022	4,575,535
2023	4,643,938
2024	4,711,595

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Para la estimación de la población del nuevo escenario, se realizan tres cálculos, el primero es aquellas personas que no fueron controladas con la monoterapia (telmisartán o amlodipino) en el escenario actual que sería el 41.3% [123]; la segunda población sería aquellos que si fueron controlados con la monoterapia, 58.7%. [123] Mientras que la tercer estimación sería tomar a la población derechohabiente o afiliada mayor a 20 años y multiplicarla por la prevalencia (25.5%), por el 40% que corresponde a personas que desconocen padecer hipertensión [123], así como por el 50% de personas que se asume estarían utilizando la alternativa de interés (supuesto) y por el 79.3% de personas que se encuentren bajo tratamiento [123]; finalmente al sumar estas tres poblaciones se obtiene el nuevo escenario, como se muestra a continuación:

Tabla 39. Población objetivo nuevo escenario

Año	Población
2020	7,393,856
2021	7,510,579
2022	7,625,891
2023	7,739,896
2024	7,852,659

Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

Anexo 8.4 Escenarios de comparación

Para el escenario actual se asumió que el sistema de salud da monoterapia al 50% de la población hipertensa diagnosticada, y utilizando el supuesto de que la mitad de la población objetivo recibe amlodipino y la otra mitad recibe telmisartán; además, aquellos que aún no reciben un diagnóstico, se asume que no están bajo ningún tratamiento y, en consecuencia, no generan ningún costo; mientras que, en el escenario futuro, se decidió incorporar como alternativa de tratamiento a la terapia combinada telmisartán más amlodipino (puesto que de acuerdo con el AMC es la opción costo ahorradora) en aquellos que no saben que padecen hipertensión y en aquellos que reciben monoterapia y no lograron estar controlados; además se considera a la proporción de pacientes que se encuentran controlados con monoterapia.

Por último, se costea el uso total de recursos (ver apartado A8.8) y después se multiplica por la población objetivo correspondiente a cada escenario. La diferencia entre los costos del escenario actual y el nuevo escenario será el impacto presupuestal, expresado como el porcentaje que representa sobre el presupuesto en medicamentos obtenido del Presupuesto de Egresos de la Federación (PEF) 2020 de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP).

Este presupuesto fue calculado como la suma de los presupuestos correspondientes al concepto "Productos químicos, farmacéuticos y de laboratorio" [126] de cada una de las instituciones públicas de salud en México, excepto el asignado al INSABI, mismo que tomó el total del presupuesto asignado a la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (ver la siguiente tabla). [126]

Tabla 40. Presupuesto del PEF 2020

Institución	Presupuesto
IMSS	\$60,965,884,326.00
ISSSTE	\$18,498,061,875.00
PEMEX, SEDENA y SEMAR	\$2,673,194,495.00
INSABI*	\$74,556,294,861.00
Presupuesto en medicamentos 2020*	\$156,693,435,557.00

*El presupuesto del INSABI es el total del presupuesto asignado a la Comisión Nacional de Protección Social en Salud

Fuente: Elaboración propia con datos de la SHCP.

Anexo 8.5 Escenario actual

Se asume que, en la actualidad, se utiliza solamente a amlodipino o telmisartán para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica en el 50% de aquellos que saben estar enfermos de hipertensión y tienen un tratamiento farmacológico, son mayores de 20 años y están afiliados o son derechohabientes a alguna institución de salud pública en México.

Anexo 8.6 Nuevo escenario

En el nuevo escenario, se propone la introducción de telmisartán más amlodipino como alternativa de tratamiento, tanto en la población sin control que recibe monoterapia, como en la población no diagnosticada; también se considera a la población que fue controlada con monoterapia.

Anexo 8.7 Horizonte temporal

Siguiendo a la Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México [118] se consideró un horizonte temporal de 1 y 5 años con ciclos anuales contados desde el primer mes de introducción del nuevo insumo para la salud, sin aplicar tasas de descuento.

Anexo 8.8 Utilización de recursos y costos

Se tomaron los costos por dosis diaria obtenidos en el apartado 7.10 y se obtuvo el estimado anual para cada una de las alternativas (a diferencia del AMC, en el AIP se costearon solo dos alternativas, mismas que se obtuvieron de fuentes públicas y son las menos costosas), como puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 41. Costo anual de las alternativas de tratamiento

Combinaciones de medicamentos antihipertensivos	Costo	Costo por dosis diaria	Costo anual
Telmisartán 40 mg	\$14.28	\$0.47	\$173.74
Amlodipino 5 mg	\$5.00	\$0.16	\$60.83
Telmisartán 40 mg + amlodipino 5 mg	\$14.28 \$5.00	\$0.64	\$234.57*
Irbesartán/amlodipino	\$193.80	\$6.92	\$2,526.32

*Es la suma de ambos medicamentos

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Anexo 8.9 Modelización

Se tomaron los resultados del AMC (ver capítulo 7), por ello solo se incorporan los costos de la alternativa menos costosa y algunos parámetros clave como la prevalencia, el porcentaje de quienes desconocen la enfermedad, la proporción de quienes reciben tratamiento farmacológico, así como la proporción de quienes se encuentran controlados, como se detalla en el apartado A8.3. Es necesario comentar que la realización del AIP requirió utilizar tres supuestos, el primero asume que el 50% de la

población hipertensa recibe las alternativas de interés y al mismo tiempo, se asume que estos reciben amlodipino o telmisartán (en una misma proporción 50%); además, el presupuesto del INSABI corresponde al presupuesto total para la Comisión Nacional de Protección Social en Salud.

Anexo 8.10 Variabilidad e incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado, mismo que modifica ciertos parámetros que pueden ser de interés, mientras que las demás variables permanecen constantes. Los parámetros modificados fueron:

- La proporción de personas controladas en $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$
- El costo de telmisartán más amlodipino en $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$
- Utilizar solamente amlodipino o en su caso telmisartán en pacientes que reciben monoterapia
- El porcentaje de población que recibe las alternativas de interés en $\pm 17\%$
- El presupuesto del INSABI en $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$

Se debe mencionar que el presupuesto del INSABI se obtuvo del monto asignado a la Comisión Nacional de Protección Social en Salud [126] por ello se realizó un análisis de sensibilidad en dicho parámetro. También se obtuvieron los resultados del AIP por institución y se planteó un escenario donde se utiliza a la alternativa combinada de irbesartán/amlodipino en lugar de telmisartán más amlodipino.

Anexo 8.11 Resultados

Los resultados mostraron que el costo del escenario actual es menor en comparación con el nuevo escenario propuesto y esto traería consigo la necesidad de un gasto adicional que va de los \$908,652,930.31 pesos lo que equivale al 0.58% del presupuesto en medicamentos en el año 2020 hasta los \$965,036,569.49 pesos (0.62% del presupuesto en medicamentos) para el año 2024. En promedio, se necesitarían \$937,006,827.16 pesos, es decir el 0.60% del presupuesto anual en medicamentos para las instituciones del sector público de salud en México, como puede observarse a continuación:

Tabla 42. Resultados del AIP

Año	2020	2021	2022	2023	2024
Gasto	\$908,652,930.31	\$922,997,395.49	\$937,168,402.13	\$951,178,838.38	\$965,036,569.49
% del presupuesto	0.58%	0.59%	0.60%	0.61%	0.62%
Promedio del gasto	\$937,006,827.16				
Promedio del presupuesto	0.60%				

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Anexo 8.12 Transferibilidad de los resultados

El AIP realizado, al utilizar las alternativas telmisartán y/o amlodipino con costos obtenidos del sector público, puede ser transferido a otros contextos, muestra de ello, a continuación, se presentan los resultados por institución:

Tabla 43. Resultados del AIP por institución

Institución	Promedio del gasto	% del presupuesto
INSABI	\$488,303,867.09	0.65%
IMSS	\$379,481,862.43	0.62%
ISSSTE	\$60,098,937.49	0.32%
SEDENA, SEMAR y PEMEX	\$9,122,160.15	0.34%

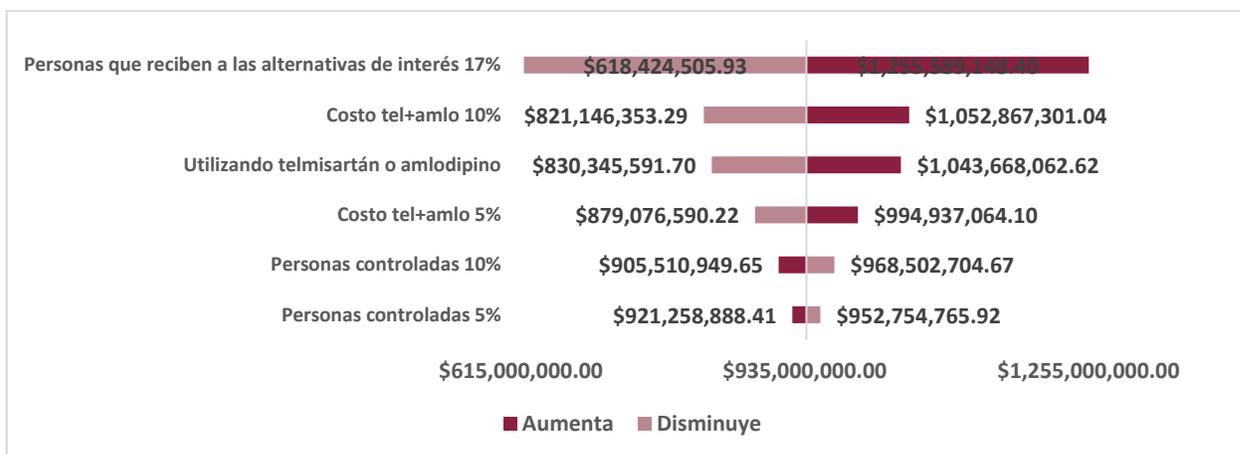
Fuente: Elaboración propia CENETEC.

De lo anterior, se puede observar que tanto el INSABI como el IMSS requerirían un porcentaje del presupuesto similar al del sector público de salud en México en su totalidad (0.65% y 0.62%) lo que equivale a \$488,303,867.09 pesos y \$379,481,862.43 pesos en promedio anual; por otro lado, el ISSSTE requiere el 0.32% y SEDENA, SEMAR y PEMEX en conjunto necesitarían el 0.34%, lo que equivale a \$60,098,937.49 pesos y \$9,122,160.15 pesos en promedio anual.

Anexo 8.13 Análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado en diversos parámetros del AIP. El cual mostró que la variable más sensible fue el supuesto de la proporción de personas que reciben las alternativas de interés, seguido por el costo de telmisartán más amlodipino. La variable menos sensible fue el porcentaje de personas controladas.

Figura 17. Gráfica de tornado AIP



Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Otra variable que se modificó fue el presupuesto del INSABI, de lo cual se pudo observar que repercutiría en cambios en el porcentaje del presupuesto total del sector público de salud en México que van en el orden de los 0.57% hasta el 0.63% en promedio anual (cuando el caso base es del 0.60%) al modificar en $\pm 10\%$ el tamaño del presupuesto de dicha institución (ver la siguiente tabla).

Tabla 44. Resultados del AIP modificando el presupuesto del INSABI

Variación	% del presupuesto
Caso base	0.60%
-10%	0.63%
10%	0.57%
-5%	0.61%
5%	0.58%

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Por último, se realizó un AIP tomando en cuenta a la alternativa de irbesartán/amlodipino; esto trajo consigo un aumento considerable del gasto adicional, al tener un promedio anual del gasto de \$12,256,410,296 pesos, lo que equivale al 7.82% del presupuesto en medicamentos del presupuesto total del sector público de salud en México.

Tabla 45. Resultados del AIP utilizando en el nuevo escenario a irbesartán/amlodipino

Año	2020	2021	2022	2023	2024
Gasto	\$11,885,530,401	\$12,073,161,533	\$12,528,523,759	\$12,441,785,663	\$12,623,050,125
% del presupuesto	7.59%	7.70%	7.82%	7.94%	8.06%
Promedio del gasto	\$12,256,410,296				
Promedio del presupuesto	7.82%				

Fuente: Elaboración propia CENETEC.

Este resultado puede explicarse porque como ya se mencionó, la alternativa telmisartán más amlodipino tiene un costo anual de solo \$234.57 pesos, mientras que el costo anual de irbesartán/amlodipino asciende hasta los \$2,526.32 pesos.

Anexo 8.14 Limitaciones

La falta de datos para ciertos parámetros, como la proporción de pacientes que reciben a las alternativas de interés o el presupuesto del INSABI fue la principal limitante, no obstante, se realizaron análisis de sensibilidad en estas variables.

Anexo 8.15 Conclusiones

El AIP mostró que de generalizarse la terapia combinada telmisartán más amlodipino con respecto a la monoterapia (telmisartán o amlodipino), sería necesario un gasto anual en promedio de \$937,006,827 pesos, lo que corresponde al 0.60% del presupuesto total de medicamentos del sector público de salud en México. De incorporarse otra alternativa (por ejemplo, irbesartán/amlodipino) el gasto se puede incrementar de manera considerable, llegando hasta el 7.82% del presupuesto mencionado.

Año de Publicación: 2020



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD