

Informe final de posicionamiento terapéutico para el tratamiento de HTA en el marco del enfoque de APS

Posicionamiento terapéutico No 1 de 2023

Informe final

Diciembre de 2023



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

Adriana María Robayo García
Directora ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Juan Pablo Alzate Granados
Epidemiólogo Unidad de Síntesis y Gestión de
Tecnologías Sanitarias

Luis Esteban Orozco
Coordinador de la Unidad de Economía de la
Salud (UES)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Alzate Granados, Juan Pablo. Médico y Cirujano, MSc en Epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Orozco Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Segura Sandino, Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Beltrán Ostos Adriana, MD, MSc, Médico internista- Reumatóloga, estudiante de PhD en epidemiología clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de inmunología celular y molecular INMUBO, Universidad El Bosque, Riesgo de Fractura Cayre, Miembro fundador de Alprocrates. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS.

Caicedo-Roa Mónica. Enfermera. MSc en Epidemiología Clínica. PhD Salud Colectiva- Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortes Palacio Katherinne María. Médico. Especialista en epidemiología clínica. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS.

López-Romero Luis Alberto. Enfermero. MSc en Epidemiología. Estudiante de PhD en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Saavedra-Martínez Ginna. Médica. Especialista y MSc (c) en Epidemiología Clínica, Especialista en evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Expertos en evaluación económica

Bejarano Salcedo, Valeria. Estadística. MSc (c). en Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Castro García, Paula Andrea. Economista y MSc en Economía de la Salud y del Medicamento. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Huertas Mora, Juliana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Londoño Montoya, Luisa Fernanda. Ingeniera Matemática y MSc (c) en Matemáticas Aplicadas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Moreno López, Carolina. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Moreno Prieto, Diego Fernando. Médico cirujano, MSc en Economía de la salud y MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos en las tecnologías en salud

Nova Manosalva Mónica Alexandra. Química Farmacéutica. MSc en Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Profesionales clínicos

Figuroa, Christian. Médico y cirujano. Médico internista. Nefrólogo.

Montes Zabala, Lorena. Médico y cirujano. Médico internista. Cardióloga.

Vásquez Cabrera, Yolercy. Médica cirujana. Especialista en medicina familiar y comunitaria. Especialización en gerencia de la calidad y auditoría en salud.

Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social

Acevedo Pérez, Sandra Milena. Química Farmacéutica. Especialista en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Boude Figueredo, Liliana Isabel. Médico general. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica y cirujana, Especialista en Epidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en salud.

Caballero Otálora, Adriana Marcela. Economista. Especialista en finanzas con énfasis en banca de inversión. Especialista en docencia e investigación universitaria. MSc. en economía de la salud y administración de organizaciones de salud. MSc. (c) en estadística aplicada. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Chamorro Velásquez, Cindy Lorena. Economista. Magister En Economía. Dirección De Medicamentos Y Tecnologías En Salud.

Galvis Cuellar, María Fernanda. Química Farmacéutica. Especialista en evaluaciones económicas en salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Morán Cortina, Gustavo Adolfo. Químico Farmacéutico. Especialista en Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Sandoval Gil, Yolanda Inés. Medica. Especialista en Salud Pública y Auditoria en salud. Dirección de Promoción y Prevención – Subdirección de Enfermedades No Transmisibles

Profesional de participación

Lara Sánchez Andrea. Politóloga. Especialista en estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a magister en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

Conflictos de interés

Los autores de este posicionamiento terapéutico declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Informe final de posicionamiento terapéutico para el tratamiento de HTA en el marco del enfoque de APS. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2023.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante el contrato 827 de 2023, el cual fue suscrito entre el ministerio de salud y protección social y el IETS.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Bogotá, D.C., Colombia.

<http://www.iets.org.co>

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2023.

Contenido

1. Introducción	7
2. Generalidades de la condición de salud	9
2.1. Definición	9
2.2. Epidemiología y carga de la enfermedad	9
2.3. Historia natural	10
2.4. Diagnóstico	11
2.5. Tratamiento	12
2.6. Referencias	13
3. Alcance y objetivos	15
3.1. Alcance	15
3.2. Objetivos	15
4. Evaluación de efectividad y seguridad	16
4.1. Pregunta de investigación de efectividad y seguridad	16
4.1.1. Población no incluida:	17
4.1.2. Intervenciones no incluidas:	18
4.1.3. Desenlaces no incluidos:	18
4.2. Metodología	18
4.2.1. Búsqueda de información	18
4.2.2. Tamización de referencias y selección de estudios	21
4.2.3. Extracción de información	21
4.2.4. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios	22
4.2.5. Evaluación de la certeza en la evidencia	22
4.2.6. Síntesis de la evidencia	22
4.3. Resultados	23
4.3.1. Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios:	23
4.3.2. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos:	23
4.3.3. Síntesis de evidencia de efectividad:	24
4.3.4. Síntesis de evidencia de seguridad:	86
4.4. Conclusiones	95
5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características	100
5.1. Generalidades del grupo terapéutico	100
5.2. Principios activos que conforman el grupo terapéutico	104
5.3. Mecanismos de acción	112
5.4. Esquemas de dosificación	120
5.5. Eventos adversos	134
5.6. Interacciones medicamentosas	135
5.7. Información de vigilancia poscomercialización	141

5.8	Listado de registros sanitarios de las tecnologías	142
5.9	Referencias	142
6.	<i>Evaluación económica</i>	146
6.1	Metodología	146
6.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	146
6.1.8	Métodos de modelación.....	150
6.1.8.1	Revisión de la literatura de evaluaciones económicas	150
6.1.8.2	Selección y descripción del modelo.....	154
6.1.9	Identificación, medición y valoración de los costos.....	155
6.1.12	Probabilidades.....	171
6.1.13	Desenlaces y valoración.....	185
6.1.14	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	186
6.2	Resultados	187
6.2.1	Caso base.....	187
6.2.2	Análisis de sensibilidad.....	190
6.3	Conclusiones	196
6.4	Referencias	197
7.	<i>Valoración del posicionamiento terapéutico</i>	202
7.1	Metodología	202
7.1.1	Participantes	202
7.1.2	Desarrollo del panel	202
7.1.3	Votación.....	202
7.2	Resultados	204
7.2.1	Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos	204
7.2.2	Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria	207
7.2.3	Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC >30	208
7.2.4	Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria	210
7.2.5	Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria	212
7.2.6	Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria	215
7.3	Consideraciones adicionales	218
7.4	Referencias	220

Listado de tablas

Tabla 4-1. Pregunta de investigación (PICO)	16
Tabla 4-2. Control de cifras de presión arterial.....	32
Tabla 4-3. Resumen de evidencia para el desenlace Control de PAS	43
Tabla 4-4. Resumen de evidencia para el desenlace Control de PAD	48
Tabla 4-5. Resumen de evidencia para el desenlace Insuficiencia cardiaca	54
Tabla 4-6. Censo de desenlaces evaluados.....	72
Tabla 4-7. Desenlace de control de las cifras de presión arterial	76
Tabla 4-8. Enfermedad cardiovascular	78
Tabla 4-9. Relación albuminuria/creatinina	78
Tabla 4-10. Desenlace incidencia de demencia	79
Tabla 4-11. Desenlace de mortalidad total	80
Tabla 4-12. Alteración de los niveles de potasio	81
Tabla 4-13. Alteración del perfil lipídico	82
Tabla 4-14. Desenlace de eventos adversos y eventos adversos serios	88
Tabla 4-15. Desenlace de discontinuación o retiro por eventos adversos	91
Tabla 4-16. Desenlace de impotencia sexual.....	92
Tabla 4-17. Desenlace de eventos adversos	94
Tabla 5-1. Principios activos evaluados según clasificación ATC	105
Tabla 5-2. Esquemas de dosificación en el tratamiento de hipertensión arterial en adultos	120
Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de HTA	135
Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales	146
Tabla 6-2. Grupos terapéuticos indicados según el tipo de población.....	147
Tabla 6-3. Costos unitarios y comparación con precio regulado	157

Tabla 6-4. Costo de tratamiento mensual según principio activo	162
Tabla 6-5. Costo de tratamiento mensual según grupo farmacéutico	168
Tabla 6-6. Costos mensuales de efectos adversos.....	171
Tabla 6-7. Costos mensuales de eventos en salud.....	171
Tabla 6-8. Matriz de probabilidades para grupo poblacional HTA-NC 18-65	173
Tabla 6-9. Matriz de probabilidades para grupo poblacional HTA-ERC 18+	182
Tabla 6-10. Desenlaces de efectos adversos.....	185
Tabla 6-11. Desenlaces de eventos en salud.....	185
Tabla 6-12. Resultados de costo-efectividad en población HTA-NC 18-65 y HTA-ERC 18+	188
Tabla 7-1. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general.....	204
Tabla 7-2. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).....	204
Tabla 7-3. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II en combinación con BCC dihidropiridínicos	205
Tabla 7-4. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo ARA II en combinación con diuréticos análogos de tiazidas.....	205
Tabla 7-5. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC no dihidropiridínicos	205
Tabla 7-6. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC dihidropiridínicos	205
Tabla 7-7. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo diuréticos análogos de tiazidas.....	206
Tabla 7-8. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	206
Tabla 7-9. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo betabloqueadores	206

Tabla 7-10. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general	207
Tabla 7-11. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).....	207
Tabla 7-12. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC no dihidropiridínicos	207
Tabla 7-13. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC dihidropiridínicos	207
Tabla 7-14. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo diuréticos análogos de tiazidas.....	208
Tabla 7-15. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	208
Tabla 7-16. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general	208
Tabla 7-17. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).....	209
Tabla 7-18. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II en combinación con BCC dihidropiridínicos	209
Tabla 7-19. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos	209
Tabla 7-20. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC dihidropiridínicos	210
Tabla 7-21. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	210
Tabla 7-22. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general	210
Tabla 7-23. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).....	211
Tabla 7-24. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos	211

Tabla 7-25. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores	211
Tabla 7-26. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores no selectivos	211
Tabla 7-27. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores selectivos	212
Tabla 7-28. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	212
Tabla 7-29. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general	212
Tabla 7-30. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)	213
Tabla 7-31. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y BCC dihidropiridínicos	213
Tabla 7-32. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos	214
Tabla 7-33. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos	214
Tabla 7-34. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínicos.....	214
Tabla 7-35. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos.....	214
Tabla 7-36. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	215
Tabla 7-37. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general	215
Tabla 7-38. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y BCC dihidropiridínicos	216
Tabla 7-39. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	216

Tabla 7-40. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos	216
Tabla 7-41. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC dihidropiridínicos	216
Tabla 7-42. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos	217
Tabla 7-43. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de diuréticos de ASA	217
Tabla 7-44. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores	217
Tabla 7-45. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	217

Listado de figuras

Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en hipertensión arterial pertenecientes al nivel anatómico C: Sistema cardiovascular (C02, C03, C07, C08).....	108
Figura 5-2. Medicamentos con indicación INVIMA en hipertensión arterial pertenecientes al nivel anatómico C: Sistema cardiovascular (C09)	109
Figura 6-1. Modelo Markov	154
Figura 7-1. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.....	203

Abreviaciones

ACC	Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology).
ACV	Accidente Cardiovascular
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AHA	Asociación Americana del Corazón y la American Heart Association)
AMC	Auto-monitoreo en casa
AML	Amlodipino
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
ARA II	Antagonistas de receptores de la angiotensina II
ARA	Antagonistas del receptor de angiotensina
AT	Angiotensina
ATC	Código de Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVG	Años de Vida Ganados
AZL/AML	Azilsartán/Amlodipino
AZL	Azilsartán
AZL-M/CLD	Azilsartán más Clortalidona
BCC	Bloqueantes de los Canales de Calcio
CAC	Cuenta de Alto Costo
CAN/AML	Candesartán/Amlodipino
CAN	Candesartán
CDF	Combinación de Dosis Fijas
CE	Costo-Efectivo
CLD	Clortalidona
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes mellitus
DM	Diferencia de Medias
DMP	Diferencia de Medias Promedio
DR	Diferencia de riesgos
EAPB	Empresa administradora de planes de beneficio
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECC	Ensayo Clínico Controlado
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECVM	Eventos cardiovasculares mayores
EE	Error Estándar
EMA	European Medicines Agency
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESH	Sociedad Europea de Hipertensión (European Society Hypertension)
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (European Society Cardiology)
FDA	Food and Drug Administration
FIM	Fimasartán

GAI	Guía de atención integral
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HCTZ	Hidroclorotiazida
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein)
HR	Hazard ratio (tiempo al evento)
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de Confianza
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IMC	Índice de masa corporal
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISH	Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension)
JNC	Joint National Committee
JSH	Sociedad Japonesa de Hipertensión
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (high-density lipoprotein)
LSM	Mínimos cuadrados promedio
LST/CTD	Losartán/clortalidona
LST/HCTZ	Losartán/hidroclorotiazida
LST	Losartán
MAPA	Monitoreo ambulatorio de presión arterial
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NCC	Cotransportador apical de NaCl
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
NNT	Número necesario a tratar
OLM-M/HCTZ	Olmesartán más hidroclorotiazida
OML	Olmesartán
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds ratio
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica

Acrónimo que refiere a una pregunta específica, cuyos componentes son: Población, Exposición, Comparador, Outcome (Desenlace), Tiempo

PECOT	Tiempo
PECOT-R	Pregunta específica con componente económico
PT	Posicionamiento terapéutico
RA	Riesgo absoluto
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RICE	Relación Incremental de Costo-Efectividad
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SDBP	Presión arterial diastólica en posición sentada
SiDBP	Presión Sanguínea Diastólica en Posición Sentadas
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
SNC	Sistema Nervioso Central
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TEL	Telmisartán
TFG	Tasa de filtración glomerular
TGD	Triglicéridos
UMC	Uppsala Monitoring Centre

Glosario

Certeza en la evidencia: en el contexto de una revisión sistemática, las calificaciones de la certeza de la evidencia reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones del efecto son correctas. En el contexto de una guía de práctica clínica, las calificaciones de calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación en particular.

Desenlace: un componente del estado clínico o funcional de un participante después de que se ha aplicado una intervención, que se utiliza para evaluar la efectividad de una intervención.

Diferencia mínima clínicamente importante: el cambio clínico más pequeño que es importante para el paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos.

Efectividad: la efectividad significa que un efecto se detecta no bajo condiciones ideales sino bajo condiciones del mundo real. Es la medida en que una intervención específica, cuando se usa en circunstancias normales, hace lo que se pretende que haga. Los ensayos clínicos que evalúan la efectividad a veces se denominan ensayos pragmáticos o de manejo.

Efecto adverso: efecto no deseado o no intencionado de una intervención. (Véase también evento adverso y efecto secundario).

Estrategia de búsqueda: combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria.

EMTREE: tesoro de vocabulario controlado de la base de datos EMBASE.

Estudio primario: "Investigación original" en la que se recopilan datos. El término estudio primario a veces se usa para distinguirlo de un estudio secundario (nuevo análisis de datos recopilados previamente), metaanálisis y otras formas de combinar estudios (como el análisis económico y el análisis de decisiones).

Evaluación económica de salud: la investigación de evaluación económica de salud analiza comparativamente intervenciones alternativas con respecto a sus usos de recursos, costos y efectos sobre la salud. Se enfoca en identificar, medir, valorar y comparar el uso de recursos, los costos y las consecuencias de beneficio / efecto para dos o más opciones alternativas de intervención.

Evento adverso: cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios

microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad.

Heterogeneidad: en el metaanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística.

Literatura gris: es el tipo de material que no se publica en revistas o bases de datos de fácil acceso. Incluye cosas como actas de congresos que incluyen los resúmenes de la investigación presentada en conferencias, tesis inéditas, etc.

MeSH: el Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE.

Perfil de evidencia GRADE: perfil que permite presentar información clave acerca de todos los desenlaces relevantes para una pregunta de investigación. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. Número de estudios), los juicios acerca de la calidad de la evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace. Es útil para presentar la evidencia que soporta una recomendación en las guías de práctica clínica, pero también como un resumen de la evidencia para otros propósitos, como cuando los usuarios necesitan o quieren entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle.

Sesgo: un error sistemático o desviación en los resultados o inferencias de la verdad. En los estudios de los efectos de la atención en salud, los principales tipos de sesgo se originan de diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan (sesgo de selección), la atención provista, exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (sesgo de desempeño), retiros/pérdidas o exclusiones de personas incluidas en un estudio (sesgo de deserción) o cómo se están evaluando los desenlaces (sesgo de detección). Las revisiones sistemáticas de estudios se pueden ver afectadas también particularmente por el sesgo de reporte, donde un subconjunto sesgado de todos los datos relevantes se encuentra disponible.

Significancia clínica: un resultado clínicamente significativo es aquel (por ejemplo, un efecto del tratamiento) que es lo suficientemente grande como para ser de importancia

práctica para los pacientes y los proveedores de atención médica. Esto no es lo mismo que estadísticamente significativo. La evaluación de la importancia clínica tiene en cuenta factores como: el tamaño del efecto del tratamiento, la gravedad de la afección que se está tratando, los efectos secundarios del tratamiento y el costo. Por ejemplo, si el efecto estimado de un tratamiento para el acné fuera pequeño, pero estadísticamente significativo, pero el tratamiento fuera muy costoso y causara que muchos de los pacientes tratados sintieran náuseas, este no sería un resultado clínicamente significativo. Mostrar que un medicamento redujo la frecuencia cardíaca en un promedio de 1 latido por minuto tampoco sería clínicamente significativo.

Tamaño del efecto: Un término genérico para la estimación del efecto del tratamiento para un estudio. Una medida de efecto adimensional que generalmente se usa para datos continuos cuando se usan diferentes escalas (por ejemplo, para medir el dolor) para medir un resultado y generalmente, se define como la diferencia de medias entre los grupos de intervención y control dividido por la desviación estándar de control o ambos grupos.

Vocabulario controlado: sistema de términos en el que intervienen, por ejemplo, definiciones, estructura jerárquica y referencias cruzadas. Su objetivo es eliminar la ambigüedad del lenguaje natural al indexar los documentos. Ejemplos de vocabularios controlados son el MeSH, utilizado en MEDLINE, y Emtree, utilizado en EMBASE.

1. Introducción

El posicionamiento terapéutico (PT) es el “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica de fármacos (por ejemplo, agentes antihipertensivos) o una clase de fármacos (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios y riesgos. El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud. Los resultados finales del posicionamiento terapéutico del MinSalud y el IETS incluyen un informe completo (revisión de efectividad y seguridad, y componente económico) y un informe resumido para los profesionales de la salud”.

El presente posicionamiento complementará el ejercicio realizado en 2018 por el IETS junto con el Ministerio de Salud y Protección Social, sobre “Informe técnico de posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en combinación con diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio y otras combinaciones”, y disponible en el repositorio digital del Ministerio.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de llevar a cabo el posicionamiento de fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, aprobados por el INVIMA a la fecha de su realización.

El grupo desarrollador fue conformado por expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y estadísticos), experto en las tecnologías en salud (químico farmacéutico) y profesionales clínicos (en cardiología, nefrología y medicina familiar) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el Anexo B. Procesos de participación, se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

La definición del alcance inició con la búsqueda en la base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados, seguida por una búsqueda preliminar de la literatura para describir la condición de salud de interés y definir los grupos poblacionales y los desenlaces para la evaluación y comparación de efectividad y seguridad entre tratamientos, proceso que dio lugar al planteamiento de las preguntas de investigación iniciales, las cuales fueron llevadas a un proceso de deliberación formal en un panel de

expertos en el tratamiento de la condición de salud, lo que dio lugar a las preguntas de investigación finales para la siguiente fase del desarrollo de este posicionamiento.

La evaluación de efectividad y seguridad implicó el desarrollo de una revisión sistemática de literatura (RSL) la cual consistió en la búsqueda de información en diferentes fuentes (bases de datos indexadas, literatura gris), tamización de referencias, selección de documentos y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad; la síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, la cual genera evaluaciones de la certeza en la evidencia.

Las siguientes fases que se definieron a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, consistieron en la descripción de las tecnologías sanitarias, en la cual se incluyó información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas y la realización de los análisis económicos. La evaluación económica implicó el análisis de la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud, los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición y la elaboración de ejercicios de modelamiento; en los casos en los que la búsqueda de la literatura no reportó evidencia de efectividad y seguridad de alguna de las tecnologías en salud, dicha tecnología no se incluyó en la evaluación de costo-efectividad, pero se presentó la información sobre los costos de la misma para guiar desde el punto de vista económico las decisiones de posicionamiento final.

Los informes de posicionamiento terapéutico están dirigidos a los profesionales de la salud involucrados en la prescripción (como médicos y odontólogos) y en el seguimiento (como los profesionales en enfermería y farmacia). En este caso, el presente informe de posicionamiento terapéutico será de utilidad en la práctica clínica de los profesionales involucrados en el tratamiento y seguimiento de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial esencial: médicos especialistas en cardiología, nefrología, medicina familiar, médicos especialistas en medicina interna, médicos generales, profesionales de enfermería y químicos farmacéuticos. Debe tenerse en cuenta que estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen resumen ejecutivo y un informe completo que contiene la evaluación de efectividad y seguridad, la evaluación de costo-efectividad y la valoración del posicionamiento terapéutico.

2. Generalidades de la condición de salud

2.1. Definición

La Hipertensión Arterial es una enfermedad sistémica caracterizada por una presión arterial elevada de forma mantenida y que se asocia a un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (1). De acuerdo con las diferentes guías se han establecido variados puntos de corte para el valor de la tensión arterial considerada hipertensión. Para la Guía norteamericana propuesta por el American College of Cardiology y la American Heart Association y una serie de sociedades e instituciones relacionadas se define el valor ≥ 130 mmHg para la presión sistólica o ≥ 90 mmHg para la presión diastólica como cifras límite para considerar hipertensión arterial (2). Recientemente, la Sociedad Europea de Hipertensión, en su actualización de la Guía para el manejo de la hipertensión arterial, define hipertensión arterial con valores ≥ 140 mmHg para la presión sistólica y/o ≥ 90 mmHg para la presión diastólica, señalando que estos puntos de corte corresponden a valores en donde el beneficio del inicio de terapia no farmacológica o farmacológica superan a la inacción (3).

2.2. Epidemiología y carga de la enfermedad

La hipertensión arterial es considerada como el principal factor de riesgo prevenible de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad prematura por todas las causas en todo el mundo, afectando en el año 2010 al 31,1% de la población adulta y con variada afectación y comportamiento en los países del mundo, teniendo una mayor prevalencia en países de ingresos bajos y medios (31,5%) en comparación con los países de ingresos altos (28,5%). De igual manera, las diferencias en su comportamiento entre los países según el ingreso indican que desde el año 2000 los países de ingresos altos han tenido prevalencias estables o decrecientes y por el contrario, en países de ingresos bajos o medios, se ha evidenciado una tendencia al incremento (4).

A nivel mundial para el año 2010, las mayores prevalencias de hipertensión arterial se identificaron en el África Sub-Sahariana, seguidas de Europa y Asia central y América Latina y el Caribe ubicada en el 3er. lugar de prevalencias (4). Estas prevalencias, han evidenciado un mayor valor en hombres que en mujeres en la mayoría de las regiones del mundo, con una tendencia a su aumento en los grupos de mayor edad.

En Colombia, según diferentes fuentes se registran variadas prevalencias de hipertensión arterial. Según el estudio de Zurique-Sánchez et al a partir de una revisión sistemática de la literatura y publicado en Acta Médica Colombiana en 2019, la prevalencia de hipertensión fue de 24% entre los años 2002 a 2016, ligeramente más prevalente en hombres 29%, aumenta proporcionalmente con la edad y menos prevalente en área urbana 21% (5). Con base en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), García-Peña

et al describieron una prevalencia de hipertensión arterial de 4,65% en 2013 y para 2017 de 5,83, y en mayores de 60 años de 28,14% (6).

De acuerdo con el libro más reciente sobre la enfermedad renal crónica (ERC) de 2022, publicado por la Cuenta de Alto Costo (CAC), entidad que, si bien no es la fuente oficial para la hipertensión arterial (HTA) en Colombia, proporciona datos relevantes y significativos sobre esta condición, se observa una tendencia creciente en la prevalencia de la HTA. Es importante señalar que, aunque la HTA no es categorizada como una enfermedad de alto costo, su seguimiento y documentación por parte de la CAC aportan información valiosa sobre su impacto en la salud pública.

En el informe de 2022, se detalla que la prevalencia de HTA en Colombia ha mostrado un incremento progresivo en los últimos años. Según los datos más recientes, la prevalencia ha ascendido de un 6,5% en 2015 a un porcentaje más elevado en años posteriores. Este aumento es más notable entre las mujeres, quienes presentan una prevalencia mayor en comparación con los hombres. Estos datos se basan en los reportes de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) a la CAC, de acuerdo con lo regulado por la Resolución 2463 de 2014 (7).

La clasificación de la hipertensión arterial, o mejor, de las cifras de tensión arterial, ha variado en el curso de los años, de acuerdo con la nueva evidencia disponible relacionada con los puntos de corte a partir de los cuales se hace necesario el inicio de manejo farmacológico o no farmacológico. Actualmente, se cuenta con las clasificaciones de la American College of Cardiology y la American Heart Association del año 2018 y de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESC) del año 2023.

La principal diferencia entre las dos guías es el punto de corte para la clasificación de hipertensión arterial. La ACC/AHA inicia su clasificación a partir de valores de 130/80 mmHg y dividiéndola en dos estadios y la guía europea a partir de 140/90 mmHg con tres estadios.

La GPC de Colombia del año 2013 no integra una clasificación de la hipertensión arterial. Sin embargo, en Colombia se realizó un consenso intersocietario para el desarrollo de recomendaciones clínicas informadas en evidencia que orienten el diagnóstico y tratamiento del paciente adulto (mayor o igual a 18 años) con hipertensión arterial, publicado en la Revista Colombiana de Cardiología en el año 2023, que adopta la clasificación de la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y adiciona los criterios para la clasificación de hipertensión arterial en consultorio, ambulatorio y domicilio de las Guías de la ESC y la International Society of Hypertension (ISH) (8).

2.3. Historia natural

La hipertensión arterial es un problema común, aproximadamente 1.280 millones de adultos de entre 30 y 79 años en todo el mundo tienen hipertensión y viven en países de ingresos bajos y medianos. La hipertensión puede tener un impacto significativo en la salud y el

bienestar general de una persona, es una de las principales causas de muerte prematura en todo el mundo. El desarrollo de la hipertensión arterial a menudo es gradual. Puede resultar de una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Antecedentes familiares, dieta (alta en sal o baja en potasio), sedentarismo, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol y estrés pueden contribuir a su desarrollo. En la etapa inicial puede que no haya síntomas evidentes (46% de los adultos con hipertensión no saben que padecen la afección), muchas personas con hipertensión desconocen su condición hasta que se detecta durante un chequeo médico de rutina. Si no se trata la hipertensión, puede progresar y volverse más grave, con el tiempo, la presión arterial constantemente elevada puede provocar daño vascular. Este daño puede incluir aterosclerosis, lo que puede aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y otros problemas cardiovasculares. Las complicaciones de la hipertensión crónica incluyen: enfermedad cardíaca, con riesgo importante enfermedad de las arterias coronarias, infartos e insuficiencia cardíaca; accidente cerebrovascular; enfermedad renal; problemas oculares, causando problemas de visión o incluso ceguera; problemas vasculares, puede afectar la circulación y contribuir a la enfermedad arterial periférica (9).

La hipertensión a menudo se puede controlar mediante cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Las modificaciones en el estilo de vida pueden incluir una dieta saludable, ejercicio regular, suspender el hábito de fumar, reducir el consumo de alcohol y el manejo efectivo del estrés. En muchos casos, el tratamiento farmacológico es necesario. La gestión efectiva de la hipertensión arterial generalmente es un esfuerzo de por vida. Los controles regulares y el monitoreo de la presión arterial son esenciales para asegurarse de que permanezca en un rango saludable ajustando la medicación y manteniendo los cambios en el estilo de vida (10).

2.4. Diagnóstico

Debido a la variabilidad de la presión arterial (PA), se debe confirmar una elevación de la PA en el consultorio (PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg) en al menos dos o tres visitas, a menos que los valores de PA registrados durante la primera visita estén marcadamente elevados (hipertensión de grado 3) o exista un alto riesgo cardiovascular, que incluya la presencia de daño en órganos diana hipertensivo (HMOD, por sus siglas en inglés). A pesar de que la evidencia disponible tiene algunas limitaciones diagnósticas y en la práctica clínica, recopilar datos de monitoreo ambulatorio de la presión arterial (ABPM, por sus siglas en inglés) o de la presión arterial en el hogar (HBPM, por sus siglas en inglés) a gran escala puede ser difícil, las mediciones de la presión arterial fuera del consultorio son una fuente de información clínica importante. Por lo tanto, siempre que sea factible, se deben recopilar datos de ABPM, HBPM o cualquier otro dato fuera del consultorio cuando la PA en el consultorio esté elevada, con el fin de confirmar el diagnóstico de hipertensión e identificar fenotipos específicos de la presión arterial. El ABPM y/o el HBPM pueden ser especialmente importantes cuando los datos de PA en el consultorio no son concluyentes (11).

2.5. Tratamiento

En las directrices ESC/ESH de 2018, se recomendaron cinco clases principales de medicamentos como agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión, es decir, IECA, ARA-II, BCC, diuréticos tiazídicos o similares y betabloqueadores. Sin embargo, estas recomendaciones incluyeron dos ponderaciones particulares dentro de este grupo de clases de medicamentos. En primer lugar, se consideró el uso de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II), si no estaba contraindicado, como un componente común de la estrategia general de tratamiento combinado. En segundo lugar, se restringió el uso de betabloqueadores a condiciones o situaciones clínicas especiales. La selección de estas cinco clases de medicamentos se basó en los siguientes criterios (12):

- Capacidad comprobada para reducir la presión arterial como monoterapia.
- Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados de que reducen la morbilidad y la mortalidad.
- Un perfil de tolerabilidad y seguridad favorable.

Basado en varios ensayos clínicos aleatorizados y sus metaanálisis, las directrices de 2018 concluyeron que todas las clases de medicamentos mencionadas cumplían con los criterios requeridos, es decir, (i) reducían efectivamente la presión arterial sistólica y diastólica; (ii) reducían los resultados específicos importantes asociados con la hipertensión en comparación con el placebo y (iii) tenían un efecto globalmente similar o ligeramente diferente en el riesgo combinado de resultados cardiovasculares importantes y mortalidad cuando se administraban como paso inicial de tratamiento, aunque con algunas diferencias en algunos resultados específicos (menor prevención de accidentes cerebrovasculares con betabloqueantes e inhibidores de la ECA, menor prevención de insuficiencia cardíaca con BCC y mayor prevención de insuficiencia cardíaca con diuréticos tiazídicos) (12).

Otras consideraciones incluyeron que (iv) la reducción de eventos se debía principalmente a la reducción de la presión arterial en sí misma en lugar de a propiedades específicas de los medicamentos, lo que significa que cuantas más opciones de medicamentos haya, mayor será la oportunidad de adaptar un tratamiento eficaz para reducir la presión arterial a las características individuales del paciente; (v) el efecto antihipertensivo de estas cinco clases de medicamentos se extiende a la monitorización ambulatoria de la presión arterial y la monitorización de la presión arterial en el hogar; (vi) su capacidad para reducir la presión arterial y el efecto protector se incluye en el uso combinado con otros medicamentos, como se muestra en ensayos clínicos aleatorizados en los que el tratamiento para reducir la presión arterial mediante múltiples medicamentos se asoció con una reducción de los resultados cardiovasculares; (vii) los efectos secundarios de las clases de medicamentos están relacionados en gran medida con las dosis empleadas y sus diferencias entre clases se minimizan mediante el uso de dosis más bajas en el tratamiento combinado, y (viii) las tasas de persistencia y discontinuación del tratamiento entre las principales clases de medicamentos e incluso entre medicamentos o combinaciones de medicamentos dentro de

una misma clase. Estas consideraciones y recomendaciones son compartidas por las directrices actuales, que también comparten la posición subordinada atribuida a otros medicamentos antihipertensivos (alfa-bloqueantes, agentes de acción central e inhibidores del receptor de mineralocorticoides), porque estos medicamentos han sido menos estudiados en ensayos clínicos basados en resultados o se sabe que están asociados con un mayor riesgo de efectos adversos. Estos medicamentos pueden ser adiciones útiles al principal arsenal antihipertensivo, en algunos casos específicos o cuando la presión arterial no puede ser controlada por diversas combinaciones de las principales clases de medicamentos (12).

En las directrices de 2018 sobre el tratamiento de la hipertensión, se recomendaron cinco clases principales de medicamentos para su manejo. Estas recomendaciones se basaron en criterios como la capacidad para reducir la presión arterial, evidencia de reducción de morbilidad y mortalidad en ensayos clínicos, y perfiles de seguridad favorables. Estas clases incluyeron IECA, ARA-II, BCC, diuréticos tiazídicos o similares y betabloqueantes. Además, se destacó la importancia de considerar factores específicos del paciente al seleccionar el tratamiento antihipertensivo adecuado (12).

Se mencionó que estos medicamentos demostraron su eficacia en la reducción de la presión arterial en diferentes tipos de monitorización, y que su capacidad para reducir eventos cardiovasculares estaba principalmente relacionada con la disminución de la presión arterial en sí, más que con propiedades específicas de los medicamentos. También se discutieron nuevos enfoques, como el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los inhibidores de la mineralocorticoides no esteroideos, que han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con hipertensión y otros problemas de salud (12).

2.6. Referencias

1. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. 2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2022;39(4):174–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 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 Pr. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19): e127–248.
3. Mancia (Chairperson) G, Kreutz (Co-Chair) R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertensi. Vol. Publish Ah, *Journal of Hypertension*. 2023.

4. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134(6):441–50.
5. Marina Sofía Zurique-Sánchez CPZ-S, Paul Anthony Camacho-López MS-S, Hernández-Hernández SC. Prevalencia de hipertensión arterial en Prevalence of arterial hypertension in. *Acta medica Colomb* [Internet]. 2019;1–15. Available from: http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/2019/04-2019-08.pdf%0Ahttp://www.scielo.org.co/pdf/amc/v44n4/es_0120-2448-amc-44-04-20.pdf.
6. García-Peña ÁA, Ospina D, Rico J, Fernández-ávila DG, Muñoz-Velandia Ó, Suárez-Obando F. Prevalence of arterial hypertension in Colombia according to data from the Comprehensive Social Protection Information System (SISPRO). *Rev Colomb Cardiol*. 2022;29(1):29–35.
7. Cuenta de Alto Costo - Instituto Nacional de Salud. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2022.
8. Moreno-Cortés J, Acevedo-Peña J, Barrero-Garzón L, Morón-Duarte L, Cruz-Cantor F, Hamann-Echeverri O, et al. Consenso intersocietario para el diagnóstico y tratamiento de personas con hipertensión arterial (PresiónCo). *Rev Colomb Cardiol*. 2023;30(3):158–77.
9. More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
10. Hypertension [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
11. Screening for High Blood Pressure in Adults: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 15 de febrero de 2016;93(4):300-2.
12. ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension (Management of) [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>

3. Alcance y objetivos

3.1. Alcance

El alcance del presente informe será el análisis de la evidencia de la seguridad, efectividad y análisis económico de los tratamientos farmacológicos para pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial esencial dirigido al cuidado en salud con enfoque en atención primaria en salud para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase para optimizar su prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos.

3.2. Objetivos

Desarrollar un (1) informe de posicionamiento terapéutico (IPT) en el manejo de la hipertensión arterial esencial (primaria) en pacientes mayores de 18 años dirigido al cuidado en salud con enfoque en atención primaria en salud.

4. Evaluación de efectividad y seguridad

4.1. Pregunta de investigación de efectividad y seguridad

A partir de la revisión de literatura, registros sanitarios en Colombia y discusión con el experto clínico, se definió la siguiente pregunta Tabla 4-1:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los diferentes tratamientos antihipertensivos en adultos con hipertensión arterial esencial?

Tabla 4-1. Pregunta de investigación (PICO)

Componente	Descripción
Población	Mayores de 18 años con hipertensión arterial esencial
Intervención	<p>Medicamentos antihipertensivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 1.2 Bloqueadores del receptor de angiotensina 2. Bloqueadores de los canales de calcio 3. Diuréticos 4. Bloqueadores beta 5. Bloqueadores alfa
Comparación	<p>Medicamentos antihipertensivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 1.2 Bloqueadores del receptor de angiotensina 2. Bloqueadores de los canales de calcio 3. Diuréticos 4. Bloqueadores beta 5. Bloqueadores alfa
Desenlaces	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Control de las cifras de presión arterial ● Enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica) no fatal ● Síndrome coronario agudo: infarto agudo de miocardio ● Insuficiencia cardíaca ● Albuminuria – Duplicación de creatinina ● Hipertrofia ventricular izquierda ● Enfermedad renal terminal ● Demencia ● Calidad de vida ● Mortalidad cardiovascular ● Mortalidad total <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incremento del 30% de la creatinina basal

- Alteración de los niveles de:
 - Sodio
 - Potasio
 - Perfil lipídico
- Diabetes mellitus (glicemia)
- Bloqueo cardiaco
- Empeoramiento de la falla cardiaca
- Impotencia

Fuente: elaboración propia.

Todos los desenlaces que se plantearon a priori fueron considerados como críticos por el grupo de expertos clínicos por lo tanto no hay desenlaces excluidos.

Se propuso realizar 6 subgrupos de análisis de posicionamiento terapéutico para el presente ejercicio, correspondientes a los siguientes subgrupos, y basados en las diferencias que pueden surgir en el manejo individualizado de los pacientes, según sus características clínicas, indicaciones y contraindicaciones de diferentes grupos farmacológicos:

- Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos.
- Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.
- Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC >30.
- Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.
- Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria
- Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

4.1.1. Población no incluida:

De acuerdo con la priorización que se hizo con el grupo de expertos clínicos y los representantes del financiador y teniendo en cuenta el enfoque en la atención primaria en salud los siguientes subgrupos no se incluyen en el presente posicionamiento terapéutico:

- Inicio de tratamiento en pacientes con falla cardíaca preservada.
- Inicio de tratamiento en personas con alto y muy alto riesgo cardiovascular.
- Personas que iniciaron con biterapia.
- Inicio de tratamiento en personas con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5.

4.1.2. Intervenciones no incluidas:

En el desarrollo de la metodología de este estudio, se prestó especial atención a la inclusión de distintas terapias antihipertensivas que se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos. Se evaluaron tanto monofármacos como combinaciones a dosis fija que cuenten con una indicación INVIMA vigente para los subgrupos poblacionales estudiados. Estas coformulaciones fueron objeto de una revisión sistemática para identificar y sintetizar la evidencia disponible respecto a su efectividad y seguridad. Los resultados obtenidos influirán en la decisión sobre su inclusión en el posicionamiento terapéutico final. En el apartado 5.2. se relacionan aquellos principios activos no incluidos en el posicionamiento terapéutico y la explicación del porqué no fueron incluidos.

4.1.3. Desenlaces no incluidos:

Todos los desenlaces de interés que fueron definidos previamente han sido categorizados como críticos por el grupo de expertos clínicos. Por tanto, no se ha procedido a la exclusión de ningún desenlace en la investigación. Esto implica que todas las variables de resultado consideradas esenciales para evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos antihipertensivos —tales como el control de la presión arterial, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, la progresión de la enfermedad renal, los cambios en la calidad de vida y la mortalidad— serán meticulosamente analizadas y reportadas. La inclusión integral de estos desenlaces críticos asegura un análisis exhaustivo que facilitará una comprensión completa de los beneficios y riesgos asociados con las terapias antihipertensivas en estudio (Anexo C).

En el Anexo A se puede evidenciar la pregunta PICO inicial antes del refinamiento acá presentado

4.2 Metodología

4.2.1 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.2.1.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyeron estudios realizados en pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de hipertensión arterial esencial.

Tipo de intervención

Se incluyeron los medicamentos presentados en la Tabla 4-1 en cualquier dosis y régimen:

Medicamentos antihipertensivos:

1. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona
 - a. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 - b. Bloqueadores del receptor de angiotensina
2. Bloqueadores de los canales de calcio
3. Diuréticos
4. Bloqueadores beta
5. Bloqueadores alfa

Comparador

Se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención. En los casos en que no se dispuso de estudios cabeza a cabeza para comparar la efectividad y seguridad entre esos tratamientos, se incluyeron estudios que usen otros tratamientos, solamente con el objetivo de hacer comparaciones indirectas (por ejemplo, en los metaanálisis en red), caso en el cual actuaron como puentes en las redes de evidencia.

Tipos de desenlaces

Se analizaron los siguientes desenlaces de efectividad y seguridad:

Efectividad:

- Control de las cifras de presión arterial
- Enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica) no fatal
- Síndrome coronario agudo: infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia cardíaca
- Albuminuria – Duplicación de creatinina
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Enfermedad renal terminal
- Demencia
- Calidad de vida
- Mortalidad cardiovascular
- Mortalidad total

Seguridad:

- Incremento del 30% de la creatinina basal

- Alteración de los niveles de:
 - Sodio
 - Potasio
 - Perfil lipídico
- Diabetes mellitus (glicemia)
- Bloqueo cardiaco
- Empeoramiento de la falla cardiaca
- Impotencia
- Hipotensión
- Angioedema

Criterios de exclusión

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.

4.2.1.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (22). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane y LILACS. Se complementaron las búsquedas con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de www.embase.com.
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>

Así mismo, se buscó información sobre vigilancia postcomercialización para documentar la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de las tecnologías de interés, por medio de las páginas de internet del INVIMA, Uppsala Monitoring Centre, EMA (European Medicines Agency), ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil), MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido) y FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos).

4.2.1.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos,

abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (23).

4.2.2 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes; los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (24).

4.2.3 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente, por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras la extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se realizó un consenso entre investigadores en caso de diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación

- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto

4.2.4 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (25). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

4.2.5 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación (ver contenido de cada dominio en el glosario); dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (26,27).

4.2.6 Síntesis de la evidencia

En la fase de síntesis de la evidencia de la revisión sistemática, se aplicó una metodología detallada para consolidar y evaluar la información recopilada. Identificando y registrando inicialmente, el número de estudios seleccionados y las intervenciones examinadas, proporcionando así una visión cuantitativa inicial de la evidencia.

Los métodos de síntesis incluyen la creación de tablas de resumen, lo que facilita una visualización clara de los datos comparativos. Estas herramientas sintetizan la información pertinente sobre la efectividad y la seguridad de los tratamientos antihipertensivos, distribuyendo los datos según las intervenciones y los desenlaces reportados en los estudios incluidos.

Para cada tratamiento y comparación, las tablas muestran los resultados de los desenlaces clínicos relevantes, tales como la reducción de la presión arterial, la prevención de eventos cardiovasculares, la progresión a enfermedad renal terminal, entre otros. Asimismo, se resumen los hallazgos relacionados con la seguridad, incluyendo la incidencia de eventos adversos, las tasas de interrupción del tratamiento, y otros desenlaces adversos significativos.

Adoptamos un enfoque de síntesis narrativa para integrar los hallazgos cualitativos. Esto incluirá el análisis de subgrupos de población para cada desenlace centrándonos en una evaluación cualitativa en lugar de técnicas cuantitativas como el metaanálisis debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios.

La interpretación de los resultados se realizó en el contexto de la calidad y la consistencia de la evidencia, las diferencias en las poblaciones de estudio, las intervenciones y los contextos clínicos. Esta síntesis de la evidencia se traduce en conclusiones fundamentadas que informan las recomendaciones de práctica clínica y las decisiones de política de salud relacionadas con el manejo de la hipertensión arterial esencial.

4.3 Resultados

4.3.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios:

En total se encontraron 1722 referencias en las bases de datos, una vez se removieron los duplicados se evaluaron en título y resumen 1036 referencias seleccionando 83 en texto completo. Finalmente, se incluye un total de 20 revisiones sistemáticas para todos los subgrupos presentados y un ensayo clínico aleatorizado (Ver Anexo D, E y F)

4.3.2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Dentro del dominio de la especificación de criterios de elegibilidad de los estudios en una revisión sistemática, se observa que un amplio 95.7% de los estudios exhibió un bajo riesgo de sesgo, destacando una tendencia general hacia una metodología rigurosa. No obstante, un pequeño pero notable 4.3% mostró un alto riesgo, señalando excepciones que requieren atención. Curiosamente, no se registraron casos ambiguos en este criterio, lo que sugiere claridad en los parámetros de inclusión.

Al abordar los métodos utilizados para la identificación o selección de los estudios, la mayoría, con un 69.6%, mantuvo un bajo riesgo de sesgo, mientras que un 8.7% se vio comprometido por un alto riesgo. Un 21.7% adicional presenta un riesgo no claro, reflejando una posible variabilidad en la robustez de las estrategias de búsqueda y selección.

En lo que respecta a la recolección y evaluación de datos, una proporción similar, el 69.6%, también se consideró de bajo riesgo. Sin embargo, el porcentaje de estudios con alto riesgo aumenta a 17.4%, y un 13% adicional se queda en un terreno incierto, lo que podría sugerir inconsistencias en la transparencia y metodología de evaluación.

En cuanto a la síntesis y los resultados, un reconfortante 78.3% de los estudios se calificó de bajo riesgo. No obstante, existe un 13% que se enfrenta a un alto riesgo de sesgo en este ámbito, y un 8.7% que no ofrece claridad suficiente para una evaluación definitiva, factores que potencialmente podrían sesgar la interpretación de los resultados.

Algunas de las preocupaciones que emergen incluyen la limitación en la inclusión de bases de datos y la omisión de estrategias de búsqueda ampliadas o la búsqueda en literatura gris, lo cual pone en entredicho la exhaustividad del proceso de selección de estudios.

Adicionalmente, la falta de pareamiento en la evaluación del riesgo de sesgo y la carencia de detalles metodológicos podrían socavar la validez de los hallazgos. La presentación ambigua de datos y la indefinición en el análisis de estudios primarios incrementan el riesgo de interpretaciones sesgadas de la evidencia (Anexo H).

4.3.3 Síntesis de evidencia de efectividad:

A continuación, se presenta la síntesis de evidencia de efectividad para cada uno de los 6 subgrupos incluidos en el posicionamiento. Para ver el detalle de las características de los estudios incluidos ver el Anexo I y el Anexo J

4.3.3.1 Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos:

Síntesis de evidencia por desenlaces

Control de las cifras de presión arterial

De los 16 estudios que abordaron el grupo de pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de HTA primaria no complicada sin contraindicaciones a fármacos específicos, 6 estudios abordaron el desenlace de control de presión arterial 45 comparaciones diferentes de antihipertensivos o grupos de antihipertensivos ver Tabla 4-2.

Lee 2013 (1): control de presión arterial de la línea de base

El análisis incluyó a 1.198 pacientes asiáticos con HTA, Los principales resultados de eficacia y seguridad de interés fueron la respuesta al tratamiento a corto plazo (8 a 12 semanas). Se consideró que un paciente había logrado una respuesta al tratamiento si experimentó una reducción en la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzó una PAD de < 90 mmHg o PAS < 140 mmHg a las 8-12 semanas.

De siete estudios que incluyeron seis Terapia combinada (TC) de ARB-AML: azilsartán (AZL), candesartán (CAN), fimasartán (FIM), losartán (LOS), olmesartán (OLM) y telmisartán (TEL). En comparación con la monoterapia con AML, la TC de AZL-AML tuvo cinco veces mayores probabilidades de provocar una respuesta al tratamiento (OR 5,2, IC del 95 %: 2,5, 11,2), mientras que CAN-AML tuvo 3,9 (IC del 95 %: 2,5, 6,4), FIM -AML tuvo 3,4 (IC del 95 %: 1,4, 8,5), TEL-AML tuvo 3,3 (IC del 95 %: 1,6, 7,1), OLM-AML tuvo 2,7 (IC del 95 %: 1,6, 5,0) y LOS-AML tuvo 2,0 (IC del 95%: 0,6, 7,3).

Todos las de TC han mostrado un aumento estadísticamente significativo en las probabilidades de lograr una respuesta al tratamiento en comparación con la monoterapia de AML. Aunque los intervalos de confianza se superpusieron entre las CT de ARB-AML, la CT de AZL-AML tuvo la mayor probabilidad de provocar una respuesta al tratamiento en comparación con la monoterapia de AML (OR 5,2; IC del 95 %: 2,6; 11,0) en términos de

estimación del punto medio. Le siguieron CAN-AML (OR 3,9, IC del 95 %: 2,5, 6,4), FIM-AML (OR 3,4, IC del 95 %: 1,4, 8,4), TEL-AML (OR 3,3, IC del 95 %: 1,6, 7,0), OLM-AML (OR 2,8; IC del 95 %: 1,6; 4,9) y LOS-AML (OR 2,0; IC del 95 %: 0,6; 7,3).

Seleme 2020 (2): control de presión arterial de la línea de base

La población de estudio estuvo compuesta por 12.465 pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS) con edades comprendidas entre 18 y 85 años; El 17% de los sujetos eran de etnia negra, aproximadamente el 55% eran hombres y casi el 10% tenían diabetes. En el tratamiento de la PAS, el nebivolol fue superior a otros betabloqueantes y diuréticos y no mostró diferencias en la eficacia en comparación con los bloqueadores de los receptores de angiotensina o los bloqueadores de los canales de calcio. No hubo estudios suficientes sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para una comparación adecuada del control de la PAS y la PAD. Para el control de la PAD, el nebivolol fue más eficaz que otros betabloqueantes, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio.

Se identificaron nebivolol y nifedipino (liberación prolongada) y nebivolol y verapamilo. Ningún estudio mostró diferencias estadísticas entre estas terapias para el control de la PAS.

- Nebivolol vs BB.
- Nebivolol vs ARA II.
- Nebivolol vs Diuréticos.
-

En cuanto a la comparación de nebivolol con placebo, por Control de PAD, la heterogeneidad para cada dosis de nebivolol fue 2,5 mg, 55,2%; 5 mg, 0%; 10 mg, 38%; 20 mg, 7%; y combinaciones con varias dosis 0%. Para todos los subgrupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del nebivolol. La heterogeneidad general entre los estudios en comparación con otros BB fue alta (99,3%). Aunque no hubo diferencias estadísticas entre nebivolol y carvedilol (sólo un estudio) o metoprolol, el nebivolol fue superior al atenolol para reducir la PAD; por tanto, nebivolol fue superior en el control de la PAD ($p=0,001$). Como se señaló anteriormente, sólo se encontraron dos estudios que compararon nebivolol e inhibidores de la ECA (lisinopril). De manera similar, no se observó ninguna diferencia estadística en el control de la PAD entre las terapias. Para la comparación con los BRA, la heterogeneidad general fue del 37,8%. Nebivolol fue más eficaz en el control de la enfermedad arterial periférica (EAP), mostrando una diferencia estadística para valsartán y losartán, tanto de forma aislada como en combinación ($p=0,0001$). En cuanto a la comparación con nebivolol y para el control de la PAD, la heterogeneidad fue igual a cero para hidroclorotiazida; sin embargo, no fue posible calcular las diferencias en la eficacia del control de la PAD entre nebivolol y amilorida debido a la presencia de un solo estudio.

No obstante, nebivolol fue significativamente más eficaz para el control de la PAD ($p = 0,041$). Además del bajo número de estudios con bloqueadores de los canales de calcio

(sólo dos estudios compararon nebivolol y nifedipino [liberación prolongada] y nebivolol y verapamilo), hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del nebivolol ($p=0,0001$).

En el estudio se indica que no hubo DM estadísticamente significativa entre el nebivolol y el atenolol (DM -2,363 con IC95% -4,846 a 0,120 y valor de p 0,062) y tampoco con el carvedilol (DM -1,0 con IC95% -24,26 a 22,26 y valor de p 0,933), pero si se observaron diferencias a favor del nebivolol en su comparación con metoprolol (Dm -3,049 con IC95% -5,627 a -0,470 y valor de p 0,020); y en general, hubo una DM estadísticamente significativa a favor del nebivolol frente al grupos de BB (-2,683 con IC95% de -4,466 a -0,900 con valor de p 0,003). La evaluación de la PAS fue entre 4 y 12 semanas para el grupo de atenolol, en el grupo de metoprolol de 1 año en promedio y para el carvedilol de 12 semanas. En la comparación de nebivolol con ARA II del estudio de Seleme 2020, se incluyeron 5 de los 34 estudios. 4 contra valsartán y 1 frente a losartán, con heterogeneidad general de 0%. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos ni en general frente al grupo de ARA II. Frente a valsartán la DM fue de -0,765 con IC95% -1,922 a 0,392 (p 0,195) y frente a losartán la DM fue de -3,0 con IC95% de -6,938 a 0,938 (p 0,135) y la DM general fue de -0,943 con IC95% entre -2,052 y 0,167 (p 0,096). Las evaluaciones fueron realizadas con un tiempo de seguimiento de 4 a 6 semanas.

En el estudio de Seleme 2022 también se comparó nebivolol vs diuréticos con 4 estudios: 3 con HCTZ y 1 con amilorida, con heterogeneidad general de 0%. La comparación con la DM evidenció diferencias a favor del nebivolol frente a la HCTZ, pero sin diferencias frente a la amilorida; en la comparación general con el grupo de diuréticos si hubo diferencias a favor del nebivolol. Con HCTZ la DM fue de -2,546 con IC95% entre -4,736 y -0,355 (p 0,023) y para amilorida la DM fue -4,30 con IC9% -11,046 a 2,466 (p 0,212). En general nebivolol vs diuréticos la DM fue -2,713 con IC95% entre -4,797 y -0,630 (p 0,011). En la comparación con HCTZ el seguimiento fue entre 4 y 24 semanas y con amilorida de 4 semanas.

Habboush 2020 (3):

Comparaciones:

Perindopril/indapamida/amlodipino vs otros (combinación libre de un IECA/ARAI + diurético + BCC o la combinación perindopril/indapamida).

La revisión sistemática y metaanálisis de Habboush et de 2022 tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la combinación de perindopril/indapamida/amlodipino en una sola pastilla en pacientes con hipertensión no controlada, e incluyó un total de 6 estudios con 45.165 pacientes, 22.588 en el grupo de intervención y 22.577 en el grupo control. Se evaluó el control de presión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardiaca y control ambulatorio de la TA. Encontraron que la terapia triple reduce significativamente la PAS en 24 mmHg (DM

= - 24,65 [22,41, 26,89], ($P < 0,01$)), la PAD en 12 mmHg (DM = 12,41 [11,53, 13,29], ($P < 0,01$)), MAPA de 24 h para la PAS en 14 mmHg (DM = 14,08 [9,10, 19,05], ($P < 0,01$)), y MAPA PAD de 24 h en 7 mmHg (MD = 7,01 [5,37, 8,65], ($P < 0,01$)).

Cinco estudios informaron el desenlace de control de presión arterial sistólica ambulatoria 24h. El análisis combinado favoreció significativamente al grupo postratamiento (DM = 14,08 [9,10, 19,05], ($P < 0,01$)). El análisis agrupado fue heterogéneo ($P < 0,01$); $I^2 = 94\%$. Cinco estudios, informaron el control de presión diastólica ambulatoria. La diferencia media general favoreció significativamente al grupo postratamiento (DM = 7,01 [5,37; 8,65], ($P < 0,01$)). Los datos fueron heterogéneos ($P = 0,01$); $I^2 = 76\%$.

Todos los estudios, informaron el resultado de la presión arterial sistólica. La diferencia de medias combinada mostró una reducción significativa de la presión arterial sistólica después del tratamiento combinado (DM = 24,65 [22,41, 26,89], ($P < 0,01$)). El análisis agrupado fue heterogéneo ($P < 0,01$); $I^2 = 99\%$. La heterogeneidad puede deberse a la combinación entre estudios observacionales y ensayos controlados.

Todos los estudios, informaron el resultado de la presión arterial diastólica. El análisis general favoreció significativamente al grupo postratamiento (DM = 12,41 [11,53, 13,29], ($P < 0,01$)). El análisis combinado fue heterogéneo ($P < 0,01$); $I^2 = 99\%$.

En este metaanálisis, encontró que el uso de una terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla es una estrategia de tratamiento efectiva y conveniente en pacientes con hipertensión no controlada. Mejoró la presión arterial sistólica en un promedio de 24 mmHg desde el valor inicial. La presión arterial diastólica se reduce significativamente desde el valor inicial en un promedio de 12 mmHg. Las presiones ambulatorias se redujeron significativamente desde el inicio.

Wu 2022 (4):

Comparaciones:

- Sacubitril/Valsartan vs olmesartán.
- Sacubitril/Valsartan vs ARA II.

En total, se incluyeron 7 estudios que cumplieron los criterios, con un tamaño de muestra total de 3.323 pacientes, incluidos 1.899 pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y 1.424 pacientes tratados con bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA). El metaanálisis mostró que, en comparación con otros fármacos antihipertensivos, sacubitrilo/valsartán puede reducir significativamente las reducciones medias de la presión arterial sistólica sentado [diferencia de medias (DM) = -4,70, intervalo de confianza (IC) del 95 %: -5,79 a -3,61, $P < 0,001$], reducciones medias en la presión arterial diastólica sentado (DM = -2,29, IC del 95 %: -2,53 a -2,04, $P < 0,001$), reducciones medias de 24 horas en la presión arterial sistólica ambulatoria (DM = -3,36, 95 % IC: -4,08 a -2,64, $P < 0,001$) y reducciones medias de 24 horas en la presión arterial diastólica ambulatoria (DM = -1,49,

IC del 95 %: -1,99 a -0,99, $P < 0,001$). Por lo tanto, basándose en este resultado, sacubitrilo/valsartán se puede utilizar como un nuevo enfoque en el tratamiento clínico de pacientes con hipertensión de mediana edad y ancianos, lo que puede aportarles mejores beneficios y también es muy digno de aplicación clínica. Sin embargo, aunque adoptaron un enfoque estricto, las limitaciones de los estudios incluidos hicieron que este metaanálisis no fuera perfecto. Se prevé que estudios futuros con muestras extensas y grandes y un seguimiento bien diseñado actualicen este análisis.

Reinhart 2023 (5):

Comparaciones:

- Diuréticos tiazídicos vs BB.
- Diuréticos tiazídicos vs BCC.
- Diuréticos tiazídicos vs IECA.
- Diuréticos tiazídicos vs Bloqueador alfa adrenérgico.
- Diuréticos tiazídicos vs ARA II.

Se incluyeron 20 ensayos con 26 brazos de comparación que asignaron al azar a más de 90 000 participantes. Los hallazgos son relevantes para el uso de primera línea de clases de medicamentos en pacientes hipertensos masculinos y femeninos mayores (de 50 a 75 años) con múltiples comorbilidades, incluida la diabetes tipo 2. Las tiazidas y los diuréticos similares a las tiazidas de primera línea se compararon con betabloqueantes (seis ensayos), bloqueadores de los canales de calcio (ocho ensayos), inhibidores de la ECA (cinco ensayos) y bloqueadores alfa adrenérgicos (tres ensayos); otros comparadores incluyeron bloqueadores de los receptores de angiotensina II, aliskiren (un inhibidor directo de la renina) y clonidina (un fármaco de acción central).

Los datos de presión arterial se analizaron a partir de ensayos que también informaron al menos un resultado adicional de interés (mortalidad y morbilidad); un total de 19 estudios incluidos informaron datos de presión arterial sistólica y diastólica de 12 meses.

Los estudios analizados en esta revisión incluyen cinco estudios que comparan diuréticos con betabloqueantes, siete estudios que comparan diuréticos con bloqueadores de los canales de calcio, cuatro estudios que compararon diuréticos con inhibidores de la ECA, dos estudios que compararon diuréticos con bloqueadores alfa adrenérgicos, dos estudios que compararon diuréticos con bloqueadores de los receptores de angiotensina II y un estudio que comparó un diurético con un inhibidor directo de la renina (Schmieder 2009). El grupo de diuréticos del ensayo ALLHAT se utilizó para tres comparaciones separadas, por lo que sólo se muestran los subtotales. En siete de estos ensayos, los datos se aproximaron a partir de gráficos utilizando software de imágenes, ya que no se informaron valores numéricos. Además, Tresukosol 2005 informó la presión arterial sólo a los 18 meses; esto se incluyó porque asumimos que sería aproximadamente equivalente a datos de 12 meses.

Los diuréticos de primera línea redujeron la presión arterial sistólica más que los betabloqueantes (diferencia media (DM) -2,94; IC del 99 %: -3,58 a -2,29; Chi2 = 88,71 (P < 0,00001); I2 = 95 %; cinco estudios, 18 241 participantes); bloqueadores de los canales de calcio (DM -1,36; IC del 99%: -1,80 a -0,92; Chi2 = 15,48 (P = 0,02); I2 = 61%; siete estudios, 31 585 participantes); Inhibidores de la ECA (DM -2,39; IC del 99%: -2,93 a -1,86; Chi 2 = 25,67 (P < 0,0001); I2 = 88%; cuatro estudios, 27 289 participantes) y bloqueadores alfa adrenérgicos (DM -3,01; IC del 99%: -2,93 a -1,86). IC: -3,65 a -2,37; Chi 2 = 0,68 (P = 0,41); I2 = 0%; 2 estudios, 18 781 participantes). Los diuréticos de primera línea disminuyeron numéricamente la presión arterial sistólica más que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (DM -1,93; IC del 99%: -4,32 a 0,47; Chi2 = 0,01 (P = 0,92); I2 = 0%; dos estudios, 1047 participantes). En un ensayo, los diuréticos no cambiaron la presión arterial sistólica en comparación con un inhibidor directo de la renina (DM 0,90; IC del 99%: -1,30 a 3,10; un estudio, 1124 participantes).

Los diuréticos de primera línea no cambiaron la presión arterial diastólica en comparación con los betabloqueantes (DM -0,29; IC del 99%: -0,65 a 0,07; Chi 2 = 146,71 (P < 0,00001); I2 = 97%; cinco estudios, 18 241 participantes). Los diuréticos aumentaron la presión arterial diastólica en comparación con los bloqueadores de los canales de calcio (DM 0,47; IC del 99%: 0,20 a 0,73; Chi 2 = 28,72 (P < 0,0001); I2 = 79%; siete estudios, 31 585 participantes). Los diuréticos redujeron la presión arterial diastólica cuando en comparación con los inhibidores de la ECA (DM -0,37; IC del 99%: -0,67 a -0,07; Chi 2 = 8,40 (P = 0,04); I2 = 64%; cuatro estudios, 27 391 participantes). Los diuréticos no cambiaron la presión arterial diastólica en comparación con los bloqueadores alfa adrenérgicos (DM 0,00; IC del 99%: -0,38 a 0,38; Chi 2 = 0,00 (P = 1,00); I2 = 0%; dos estudios, 18 781 participantes), los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (DM 0,04; IC del 99 %: -1,21 a 1,29; Chi 2 = 0,01 (P = 0,92); I2 = 0 %; 2 estudios, 1047 participantes) e inhibidores directos de la renina (DM 1,00; IC del 99 %: -0,44 a 2,44; 1 estudio, 1124 participantes)

Análisis de sensibilidad

Cuando se anuló la selección del ensayo más grande, ALLHAT 2000/2002, la presión arterial sistólica permaneció reducida con los diuréticos en comparación con los bloqueadores de los canales de calcio (DM -1,00; IC del 99%: -1,70 a -0,30; seis estudios, 11 114 participantes), los inhibidores de la ECA (DM -1,01; IC del 99%: -1,93 a -0,09; tres estudios, 6906 participantes) y alfas bloqueantes (DM -7,00; IC del 99%: -19,43 a 5,43; un estudio, 80 participantes). Este análisis de sensibilidad no fue posible para los betabloqueantes, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la renina. Cuando se anuló la selección de los ensayos pequeños (< 1000 participantes en cada comparación), la presión arterial sistólica permaneció reducida con los diuréticos en comparación con los betabloqueantes (DM -2,79; IC del 99%: -3,45 a -2,12; tres estudios, 17 452 participantes), los bloqueadores de los canales de calcio. (DM -1,45; IC del 99%: -1,94 a -0,96; dos estudios, 26 792 participantes), inhibidores de la ECA (DM -2,46; IC del 99%: -3,01 a -1,91; dos estudios, 26 466 participantes) y alfas bloqueantes (DM -3,00; IC del 99 %: -3,64 a -2,36; un estudio, 18 702 participantes). Este análisis de sensibilidad no

fue posible para los bloqueadores de los receptores de angiotensina ni para los inhibidores de la renina.

Medicamentos suplementarios

Cuando se anuló la selección de los ensayos sin fármacos complementarios, la presión arterial sistólica permaneció reducida con los diuréticos en comparación con los betabloqueantes (DM -2,79; IC del 99%: -3,95 a -2,12; tres estudios, 17 454 participantes), los bloqueadores de los canales de calcio (DM -1,37, IC del 99%: -1,81 a -0,93; seis estudios, 31 171 participantes) y alfas bloqueantes (DM -3,00; IC del 99%: -3,64 a -2,36; un estudio, 18 701 participantes). Este análisis de sensibilidad no fue posible para los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la renina. Cuando se eliminaron los ensayos en los que se permitieron diferentes clases de fármacos suplementarios en cada brazo, la presión arterial sistólica permaneció reducida con los diuréticos en comparación con los betabloqueantes (DM -5,08; IC del 99%: -7,59 a -2,57; dos estudios, 789 participantes), el canal de calcio bloqueadores (DM -1,00; IC del 99%: -2,00 a -0,00; cinco estudios, 4793 participantes), inhibidores de la ECA (DM -1,05; IC del 99%: -3,51 a 1,41; dos estudios, 823 participantes), alfa bloqueantes (DM -7,00; IC del 99%: -19,43 a 5,43; un estudio, 80 participantes) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (DM -2,00; IC del 99%: 5,02 a 1,02; un estudio, 655 participantes). Este análisis de sensibilidad no fue posible para los inhibidores de la renina.

Cuando se deseleccionó el ensayo más grande, ALLHAT 2000/2002, la presión arterial diastólica permaneció ligeramente aumentada por los diuréticos en comparación con los bloqueadores de los canales de calcio (DM 0,43; IC del 99%: 0,04 a 0,81; seis estudios, 11 114 participantes). Se perdió la reducción en comparación con los inhibidores de la ECA (DM 0,01; IC del 99%: -0,48 a 0,51; tres estudios, 6906 participantes). Se mantuvo la falta de efecto en comparación con las alfas bloqueantes (DM 0,00; IC del 99%: -4,32 a 4,32; un estudio, 80 participantes). Este análisis de sensibilidad no fue posible para los betabloqueantes, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la renina.

Cuando se anuló la selección de los ensayos pequeños (< 1000 participantes en cada comparación), la presión arterial diastólica no se vio afectada por los diuréticos en comparación con los betabloqueantes (DM -0,05; IC del 99%: -0,42 a 0,33; tres estudios, 17 452 participantes). El aumento en comparación con los bloqueadores de los canales de calcio se mantuvo (DM 0,34; IC del 99%: 0,04 a 0,63; dos estudios, 26 792 participantes). La reducción en comparación con los inhibidores de la ECA persistió (DM -0,39; IC del 99%: -0,70 a -0,08; dos estudios, 26 568 participantes). Se mantuvo la falta de efecto en comparación con las alfas bloqueantes (DM 0,00; IC del 99%: -0,38 a 0,38; un estudio, 18 701 participantes). Este análisis de sensibilidad no fue posible para los bloqueadores de los receptores de angiotensina ni para los inhibidores de la renina.

las tiazidas tuvieron una ventaja sobre los alfas bloqueantes al requerir menos terapia complementaria, menos cambios y reducir la presión arterial sistólica al año en 3 mmHg más que los alfas bloqueantes. El efecto sobre la presión arterial diastólica no fue diferente. Por lo tanto, a pesar de tener menos datos comparativos, las tiazidas son una opción de primera línea preferida sobre los alfa bloqueantes.

Los datos de presión arterial estuvieron disponibles al año para 17 de los 20 ensayos. Estos ensayos son útiles para comparar el efecto reductor de la presión arterial entre los diuréticos y las otras clases. Estos datos no deben usarse como una estimación de la magnitud de la reducción de la presión arterial con las tiazidas u otras clases de medicamentos porque estos estudios permitieron ajustar la dosis y agregar otros medicamentos.

El ensayo incluido más grande mostró que el diurético tipo tiazida de primera línea redujo la presión arterial sistólica al año más que los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los canales de calcio y los alfa bloqueantes (ALLHAT 2000/2002). Este efecto se confirmó cuando se eliminó ALLHAT 2000/2002 del análisis general. Estos hallazgos se basan en una gran cantidad de ensayos y no se vieron afectados por los análisis de sensibilidad que probaron el efecto de ensayos pequeños versus grandes o el uso de fármacos complementarios. Además, estos hallazgos son consistentes con la Revisión Cochrane sobre el efecto reductor de la presión arterial de los diuréticos tiazídicos, que como clase reducen la presión arterial sistólica más que la presión arterial diastólica y como clase tienen el mayor efecto para reducir la presión del pulso (Musini 2014). Esta mayor capacidad de las tiazidas para reducir la presión arterial sistólica podría tener ventajas en estudios de población grandes y podría ser una explicación del hecho de que en esta revisión los diuréticos redujeron algunos resultados de morbilidad más que otras clases de fármacos.

Martins 2023 (6):

Se incluyeron 276 ECA doble ciego con 58.807 participantes (edad media: 55 años; 45% mujeres). El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia reductora de la PA y la incidencia de efectos adversos de los diuréticos tiazídicos en dosis altas (T+) y bajas (T-), solos o combinados con dosis altas (PS+) o bajas (PS-). diuréticos ahorradores de potasio, en pacientes con hipertensión primaria.

El metaanálisis en red de evidencia 18 intervenciones elegibles, que se clasificaron además en cinco grupos según la clase farmacológica y la dosis diaria media (T+PS-, T+PS+, T-PS-, T-, T+). Fue posible realizar comparaciones entre todos los grupos de interés y placebo para la PAS en el consultorio, el potasio sérico, el ácido úrico y la glucosa plasmática en ayunas. Para los otros resultados, el número de pares obtenidos para la comparación fue diez para el colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos, seis para el C-HDL y uno para la HbA1c. El grupo de tratamiento activo más común con un solo fármaco fue hidroclorotiazida (180 estudios), seguido de clortalidona (27 estudios) e indapamida (23 estudios); las asociaciones de diuréticos utilizadas con mayor frecuencia fueron hidroclorotiazida + amilorida (22 estudios) e hidroclorotiazida + triamtereno (nueve estudios). Sólo tres estudios

incluyeron antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona) combinados con una tiazida, y ninguno evaluó la eplerenona.

Todos los grupos de tratamiento fueron más eficaces que el placebo para reducir la PA, con diferencias medias (DM) de cambio desde el inicio que oscilaron entre -7,66 mmHg [intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %), -8,53 a -6,79] para (T-) a -12,77 mmHg (ICr 95%, -15,22 a -10,31) para (T+PS-). La (T+) sola o combinada con ahorradores de potasio fue más efectiva para reducir la PA que la (T-). La superficie bajo la clasificación estimada de la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) mostró que la mejor efectividad para reducir la PAS se encontró para (T+PS-) (0,69), (T+PS+) (0,65) y (T+) (0,54). En comparación con el placebo, todos los tratamientos (excepto T-PS-) se asociaron con una mayor reducción de potasio y (T+) en comparación con todos los demás tratamientos y (T-) en comparación con (T-PS-).

Tabla 4-2. Control de cifras de presión arterial

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial	Candesartán + vs amlodipino amlodipino	OR PAS: 3,9 (2,5 - 6,4) OR PAD: 5,3 (3,2 - 7,4) A favor de la combinación	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios reducción en la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzó una PAD de < 90 mmHg o PAS <140 mmHg a las 8-12 semanas.
Control de cifras de presión arterial	Telmisartán + vs amlodipino amlodipino	OR PAS: 3,3 (1,6 - 7,1) OR PAD: 4,7 (2,3 - 7,2) A favor de la combinación	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios reducción en la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzó una PAD de < 90 mmHg o PAS <140 mmHg a las 8-12 semanas.

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial	Olmesartan + vs amlodipino amlodipino	OR PAS: 2,7 (1,6 - 4,9) OR PAD: 4,2 (2,4 - 6,0) A favor de la combinación	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios reducción en la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzó una PAD de < 90 mmHg o PAS <140 mmHg a las 8-12 semanas.
Control de cifras de presión arterial	Losartán + vs amlodipino amlodipino	OR PAD: 3,9 (0,22 - 7,6) Sin diferencias	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios reducción en la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzó una PAD de < 90 mmHg o PAS <140 mmHg a las 8-12 semanas.
Control de cifras de presión arterial	Nevibolol vs BB (atenolol/metoprolol/carvedilol)	PAS: DM - 2,683 (IC95%: -4,466 a -0,9) PAD: DM - 1,134 (IC95%: -1,828 a -0,439)	⊕⊕⊕○ Muy baja	Seleme 2020 13 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
		A favor de Intervención		
Control de cifras de presión arterial	Nevibolol vs ARA II (valsartán/losartán)	PAS: DM - 0,943 (IC95%: -2,052 a 0,167) PAD: DM - 1,981 (IC95%: -3,008 a -0,954) Sin diferencias	⊕⊕○○ Baja	Seleme 2020 5 estudios
Control de cifras de presión arterial	Nevibolol vs diuréticos (HCTZ/amilorida)	PA: DM - 2,713 (IC95%: -4,797 a -0,63) A favor de nevibolol	⊕⊕○○ Baja	Seleme 2022 4 estudios
Control de cifras de presión arterial	Perindopril/Indapamida/amlodipino vs Otros (Combinación libre de un IECA o ARA II, un diurético y un bloqueador de canales de calcio ó Perindopril/indapamida)	PAS: DM 24,65 (IC95%: 22,41 a 26,89) PAD: DM 12,41 (IC95%: 11,53 - 13,29) A favor de Intervención	⊕○○○ Muy baja	Habboush 2022 6 estudios (4 observacionales y 2 ECAS)

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial	Sacubitril/valsartán vs olmesartán	PAS: DM - 3,35 (IC95%: -3,7 a -3,01) PAD: DM - 1.75 (IC95%: -2.55 a -0.96) A favor Combinación	⊕⊕⊕○ Moderado	Wu 2022 4 estudios
Control de cifras de presión arterial	Sacubitril/valsartán vs ARA II	PAS: DM - 3,35 (IC95%: -3,7 a -3,01) PAD: DM - 1.06 (IC95%: -1.36 a -0.76) A favor Combinación	⊕⊕⊕⊕ Alta	Wu 2022 3 estudios
Control de cifras de presión arterial	Diurético tiazídico vs BB (bendroflumetiazida/HCTZ/amilorida) vs (propranolol/metoprolol/atenolol)	PAS: DM - 2,94 (-3,58 a 2,29) PAD: DM - 0,29 (-0,65 a 0,07)	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 5 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
		A favor de diuréticos		
Control de cifras de presión arterial	Diurético tiazídico vs BCC (clortalidona/ HCTZ/ amilorida/ Triclormetiazida) vs (amlodipino/ nifedipino/ isradipino/ nicardipino/ lacidipino /verapamilo)	PAS: DM - 1,36 (-1,8 a - 0,92) PAD: DM 0,47 (0,2 a 0,73) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 7 estudios
Control de cifras de presión arterial	Diurético tiazídico vs IECA (clortalidona/ HCTZ/ indapamida) Vs (lisinopril/ enalapril/ fosinopril)	PAS: DM - 2,39 (-2,93 a - 1,86) PAD: DM - 0,37 (-0,67 a - 0,07) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 4 estudios
Control de cifras de presión arterial	Diurético tiazídico vs Bloqueadores alfa adrenérgicos (clortalidona/HCTZ) vs (doxazosina)	DM -3,01 (-3,65 a - 2,37) PAD: DM 0,0 (-0,38 a 0,38) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios
Control de cifras de	Diurético tiazídico vs ARA II	PAS: DM - 1,93	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
presión arterial	(HCTZ/ Clortalidona/ amilorida) vs (candesartán/ losartán)	(-4,32 a 0,47) PAD: DM 0,04 (-1,21 a 1,29) Sin diferencias		
Control de cifras de presión arterial	Tiazida AD + ahorrador de potasio BD vs Tiazida BD	DM -4,1 (-6,26 a -1,94) A favor de Tiazida AD + ahorrador de potasio BD	⊕⊕⊕⊕ Alta	Martins 2023 1 estudio
Control de cifras de presión arterial	Tiazida AD vs Tiazida BD	DM -3,96 (-6,7 a -1,22) A favor de Tiazida AD	⊕⊕⊕⊕ Alta	Martins 2023 19 estudios
Control de cifras de presión arterial	Tiazida BD vs Calcioantagonista AD	DM -1,81 (-3,47 a 0,15) A favor de Tiazida BD	⊕⊕⊕○ Moderado	Martins 2023 11 estudios
Control de cifras de presión arterial	Tiazida BD vs ARA II AD	DM 2,11 (0,59 a 3,63)	⊕⊕⊕○ Moderado	Martins 2023 13 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
		A favor de ARA II AD		

Control de las cifras de presión arterial sistólica

De los 16 estudios que abordaron el grupo de pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de HTA primaria no complicada sin contraindicaciones a fármacos específicos, 6 estudios abordaron el desenlace de control de presión arterial sistólica en 45 comparaciones diferentes de antihipertensivos o grupos de antihipertensivos. Las combinaciones encontradas fueron:

Del estudio de Lee 2019 (1):

- Combinación de ARA II (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán) + BCC (Amlodipino) vs Amlodipino.
- Combinación de ARA II (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán) + BCC (Amlodipino) vs otra combinación de los mismos medicamentos.

Del estudio de Seleme 2020 (2):

- Nebivolol vs BB.
- Nebivolol vs ARA II.
- Nebivolol vs Diuréticos.

Del estudio de Habboush 2020 (3):

- Perindopril/indapamida/amlodipino vs otros (combinación libre de un IECA/ARA II + diurético + BCC o la combinación perindopril/indapamida).

Del estudio de Wu 2022 (4):

- Sacubitril/Valsartan vs olmesartán.
- Sacubitril/Valsartan vs ARA II.

Del estudio de Reinhart 2023 (5):

- Diuréticos tiazídicos vs BB.
- Diuréticos tiazídicos vs BCC.
- Diuréticos tiazídicos vs IECA.
- Diuréticos tiazídicos vs Bloqueador alfa adrenérgico.
- Diuréticos tiazídicos vs ARA II.

Del estudio de Martins 2023 (6):

- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs diuréticos tiazídicos a altas o bajas dosis + diurético ahorrador de potasio en diferentes combinaciones.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs alfa 2 agonistas.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs alfa bloqueador.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs BB.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs BCC.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs IECA.
- Diuréticos tiazídicos con o sin ahorrador de potasio vs ARA II.

Todos los estudios presentaron como medida resumen la DM entre los dos grupos o medicamentos evaluados y el tiempo de evaluación fue entre 8 a 52 semanas, con excepción de los estudios de Lee que utilizó OR y de Wu que evaluó el desenlace de reducción media de 24 horas en la presión arterial sistólica ambulatoria.

El estudio de Lee 2013 es una revisión sistemática y un metaanálisis en red que incluyó 7 estudios y 1.198 pacientes con HTA restringido a estudios realizados en población asiática (Japón, Corea, China y Taiwán). En ella se compararon los ARA II (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, y valsartán) + BCC (amlodipino) vs amlodipino en monoterapia o placebo. Los autores mencionan que se consideró la respuesta al tratamiento (8-12 semanas) si: 1. hubo reducción de la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o en presión arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg y/o alcanzaron una PAD de <90 mmHg o una PAS de <140 mmHg. En el metaanálisis en red, sólo 3 comparaciones presentaron diferencias estadísticamente significativas mediante el cálculo del OR a favor de la combinación vs amlodipino en monoterapia (1):

- Candesartan+amlodipino vs amlodipino: OR 3,9 (2,5 - 6,4).
- Olmesartan+amlodipino vs amlodipino: OR 2,7 (1,6 – 4,9).
- Telmisartan+amlodipino vs amlodipino: OR 3,3 (1,6 – 7,1).

La comparación losartán+amlodipino tuvo un OR superior a 1, pero con IC no significativo. Ninguna de las comparaciones de combinaciones tuvo diferencias estadísticamente significativas, es decir, ninguna combinación supera a las otras.

En el estudio de Seleme 2020, se comparó nebivolol con el grupo de betabloqueadores que incluyó 13 estudios, 7 compararon contra atenolol, 5 con metoprolol y 1 estudio con carvedilol, con una heterogeneidad general del 51,4%. En el estudio se indica que no hubo DM estadísticamente significativa entre el nebivolol y el atenolol (DM -2,363 con IC95% -4,846 a 0,120 y valor de p 0,062) y tampoco con el carvedilol (DM -1,0 con IC95% -24,26 a 22,26 y valor de p 0,933) , pero si se observaron diferencias a favor del nebivolol en su comparación con metoprolol (Dm -3,049 con IC95% -5,627 a -0,470 y valor de p 0,020); y en general, hubo una DM estadísticamente significativa a favor del nebivolol frente al grupos de BB (-2,683 con IC95% de -4,466 a -0,900 con valor de p 0,003). La evaluación de la PAS fue entre 4 y 12 semanas para el grupo de atenolol, en el grupo de metoprolol de 1 año en promedio y para el carvedilol de 12 semanas (Ver Tabla 4-3).

En la comparación de nebivolol con ARA II del estudio de Seleme 2020 (2), se incluyeron 5 de los 34 estudios. 4 contra valsartán y 1 frente a losartán, con heterogeneidad general de 0%. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos ni en general frente al grupo de ARA II. Frente a valsartán la DM fue de -0,765 con IC95% -1,922 a 0,392 (p 0,195) y frente a losartán la DM fue de -3,0 con IC95% de -6,938 a 0,938 (p 0,135) y la DM general fue de -0,943 con IC95% entre -2,052 y 0,167 (p 0,096) ver Tabla 4-3. Las evaluaciones fueron realizadas con un tiempo de seguimiento de 4 a 6 semanas.

Finalmente, Seleme 2020 también comparó nebivolol vs diuréticos con 4 estudios: 3 con HCTZ y 1 con amilorida, con heterogeneidad general de 0%. La comparación con la DM evidenció diferencias a favor del nebivolol frente a la HCTZ, pero sin diferencias frente a la amilorida; en la comparación general con el grupo de diuréticos si hubo diferencias a favor del nebivolol. Con HCTZ la DM fue de -2,546 con IC95% entre -4,736 y -0,355 (p 0,023) y para amilorida la DM fue -4,30 con IC9% -11,046 a 2,466 (p 0,212). En general nebivolol vs diuréticos la DM fue -2,713 con IC95% entre -4,797 y -0,630 (p 0,011) (Ver Tabla 4-3). En la comparación con HCTZ el seguimiento fue entre 4 y 24 semanas y con amilorida de 4 semanas (2).

La revisión sistemática y metaanálisis de Habboush et de 2022 (3) tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la combinación de perindopril/indapamida/amlodipino en una sola pastilla en pacientes con hipertensión no controlada e incluyó un total de 6 estudios con 45.165 pacientes, 22.588 en el grupo de intervención y 22.577 en el grupo control. Se evaluó el control de presión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardiaca y control ambulatorio de la TA. El estudio no especifica los medicamentos o grupo de antihipertensivos utilizados en el grupo control, sin embargo, al hacer la búsqueda de los estudios primarios incluidos, llama la atención identificar que 4 de los 6 estudios fueron de tipo observacional sin grupo control y sólo en los estudios de Mazza y Mourat se indica la intervención control que fue una combinación libre de un IECA o ARA II, un diurético y un bloqueador de canales de calcio para el estudio de Mazza y en Mourat se describe la comparación con la terapia dual de perindopril/indapamida (Ver Tabla 4-3). La evaluación del riesgo de sesgo fue valorada como con alto riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de cada desenlace evaluada como baja.

Según lo reportado por el estudio en el control de la presión arterial sistólica se realizó comparación mediante la DM obteniendo un valor de 24,65 con IC95 entre 22,41 y 26,89 a favor del grupo de intervención. Y se presenta el control ambulatorio de la presión arterial sistólica con una DM de 14,08 con IC 95% entre 9,01 y 19,05 a favor del grupo control. Se destaca que todos los desenlaces tuvieron una alta heterogeneidad con valor de I^2 de 99%, 96% y 94% respectivamente y valores de p de 0,00001 (Ver Tabla 4-3).

En el estudio de Wu 2022 se compara sacubitril/valsartán vs olmesartán, en 4 estudios tipo ECA, y vs algún ARA II como valsartán u olmesartán a dosis de 20 mg/d o 40 mg/día, en 3 estudios tipo ECA. Se evaluó el desenlace de reducción media de 24 horas en la presión arterial sistólica ambulatoria mediante DM. Para la primera comparación

(sacubitril/valsartán vs olmesartán) la DM fue de -3,54 con IC95% de -5,04 a -2,04 y con heterogeneidad del 73% (p 0,01) a favor del grupo de intervención. En la comparación sacubitril/olmesartán vs ARA II también se encontró diferencia a favor del grupo intervención con una DM de -3,35 (IC95%:-3,7 a -3,01) y con una heterogeneidad baja del 0% (ver Tabla 4-3) (4).

En la revisión sistemática y metaanálisis Cochrane de Reinhart et al de 2023 (5) el objetivo fue comparar los efectos de los diuréticos de primera línea con otras clases individuales de fármacos antihipertensivos de primera línea (BB, BCC, IECA, ARA II y bloqueadores alfa adrenérgicos) sobre la mortalidad, la morbilidad y los retiros debido a efectos adversos en pacientes con hipertensión. Los objetivos secundarios incluyeron evaluaciones de la necesidad de agregar medicamentos, cambiar de medicamento y reducir la presión arterial. Incluyó un total de 20 ECAs con más de 90.000 pacientes asignados aleatoriamente entre los diferentes brazos de los estudios.

El tiempo de seguimiento para la evaluación del control de la PAS fue de 1 año y se realizaron 5 comparaciones: diuréticos vs (se presenta a continuación el grupo de comparación y la diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95%) (Ver Tabla 4-3):

- BB: DM -2,94 (-3,58 a 2,29).
- BCC: DM -1,36 (-1,8 a -0,92).
- IECA: DM -2,39 (-2,93 a -1,86).
- Bloqueadores alfa adrenérgicos: DM -3,01 (-3,65 a -2,37).
- ARA II: DM -1,93 (-4,32 a 0,47).

Se observaron diferencias a favor de los diuréticos tiazídicos en las comparaciones con BCC, IECA y bloqueadores alfa adrenérgicos. Contra BB y ARA II no hubo diferencias a favor de ningún grupo.

Finalmente, el estudio de Martins 2023, una gran revisión sistemática y metaanálisis en red que incluyó 276 estudios y cuyo objetivo fue comparar la eficacia en la reducción de la presión arterial y la incidencia de efectos adversos de los diuréticos tiazídicos de alta dosis (AD) y baja dosis (BD), ya sea solos o combinados con diuréticos ahorradores de potasio de alta dosis (AD) o baja dosis (BD) en pacientes con hipertensión primaria, con un seguimiento con una media de 10 semanas y un rango de 3 a 52 semanas. Los medicamentos utilizados en la revisión sistemática estudio fueron los siguientes:

Diuréticos tiazídicos: hidroclorotiazida (n = 180), clortalidona (n = 27), indapamida (n = 23), bendroflumetiazida (n = 13), ciclopentiazida (n = 2), mefrusida (n = 3), metolazona (n = 2), clorotiazida (n = 2), butizida (n = 1) y meticlotiazida (n = 1)

Tiazida + Diuréticos ahorradores de potasio: hidroclorotiazida + amilorida (n = 22), hidroclorotiazida + triamtereno (n = 9), clortalidona + triamtereno (n = 2), bemetizida +

triamtereno (n = 2), hidroclorotiazida + espironolactona (n = 1), hidroflumetiazida + espironolactona (n = 1), clortalidona + amilorida (n = 1), y butizida + espironolactona (n = 1).

Entre todas las comparaciones realizadas en el metaanálisis en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes:

- **Tiazida AD + ahorrador de potasio BD vs Tiazida BD:** DM -4,1 (-6,26 a -1,94). No se calcula la heterogeneidad por contar con un solo estudio en la comparación.
- **Tiazida AD vs Tiazida BD:** DM -3,96 (-6,7 a -1,22) con heterogeneidad baja del 23% (p 0,17)
- **Tiazida BD vs BCC AD:** DM -1,81 (-3,47 a -0,15) con heterogeneidad moderada del 37% (p 0,11).
- **Tiazida BD vs ARA2 AD:** DM 2,11 (0,59 a 3,63) con heterogeneidad de 54% y p de 0,01.

En resumen, los diuréticos tiazídicos a altas dosis con o sin ahorrador de potasio fueron más efectivos en el control de la PAS que los diuréticos tiazídicos a dosis bajas. Así mismo, las tiazidas a dosis bajas superaron a los BCC (Ver Tabla 4-3).

Entre las otras comparaciones que no tuvieron diferencias estadísticamente significativas se encontraron:

- Tiazida AD vs tiazida BD + ahorrador de potasio BD: DM -9,3 (-29,56 a 10,96).
- Tiazida AD + ahorrador de potasio AD vs Tiazida BD + ahorrador de potasio BD: DM -4,2 (-21,47 a 13,07).
- Tiazida AD + ahorrador de potasio BD vs Tiazida AD: DM -1,3 (-5,88 a 3,28).
- Tiazida BD + ahorrador de potasio BD vs Tiazida BD: DM 1,06 (-6,18 a 8,3).
- Tiazida AD + ahorrador de potasio AD vs Tiazida AD: DM -0,49 (-4,98 a 4).
- Tiazida BD vs Alfa 2 agonista BD/AD: DM 1,98 (-6,86 a 10,82) /DM 1,73 (-0,66 a 4,12).
- Tiazida BD vs Alfa bloqueador AD: DM -6,02 (-15,05 a 3,01).
- Tiazida BD vs Betabloqueador BD/AD: DM -2,28 (-3,85 a -0,7) / DM -0,72 (-1,36 a 1,12).
- Tiazida BD vs Calcioantagonista BD: DM 0,97 (-1,79 a 3,73).
- Tiazida BD vs IECA BD/AD: DM -0,46 (-2 a 1,07) / DM -0,19 (-1,87 a 1,46).
- Tiazida BD vs ARA2 BD: DM 0,48 (-0,47 a 1,43).

Tabla 4-3. Resumen de evidencia para el desenlace Control de PAS

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Candesartán + vs amlodipino amlodipino	OR 3,9 (2,5 - 6,4) A favor de candesartán+	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Telmisartán + vs amlodipino amlodipino	OR 3,3 (1,6 - 7,1) A favor de telmisartán+	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Olmesartán + vs amlodipino amlodipino	OR 2,7 (1,6 - 4,9) A favor de olmesartán+	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Nevibolol vs BB (atenolol/metoprolol/carvedilol)	DM -2,683 (IC95%: -4,466 a -0,9)	⊕⊕⊕○ Muy baja	Seleme 2020 13 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Nevibolol vs ARA II (valsartán/losartán)	DM -0,943 (IC95%: -2,052 a 0,167)	⊕⊕○○ Baja	Seleme 2020 5 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Nevibolol vs diuréticos (HCTZ/amilorida)	DM -2,713 (IC95%: -4,797 a -0,63)	⊕⊕○○ Baja	Seleme 2022 4 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Perindopril/Indapamida/amlodipino vs Otros	DM 24,65 (IC95%: 22,41 a 26,89) A favor de	⊕○○○ Muy baja	Habboush 2022 6 estudios (4 observacionales)
Control de cifras de presión arterial sistólica	Sacubitril/valsartán vs olmesartán	DM -3,35 (IC95%: -3,7 a -3,01)	⊕⊕⊕○ Moderado	Wu 2022 4 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y del frecuencia	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Sacubitril/valsartán vs ARA II (valsartán/ olmesartán20/	DM -3,35 (IC95%: -3,7 a -3,01)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Wu 2022 3 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Diurético tiazídico vs BB (bendroflumetiazida/ HCTZ/	DM -2,94 (-3,58 a 2,29) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 5 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Diurético tiazídico vs BCC (clortalidona/ HCTZ/	DM -1,36 (-1,8 a -0,92) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 7 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Diurético tiazídico vs IECA (clortalidona/ HCTZ/	DM -2,39 (-2,93 a -1,86) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 4 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Diurético tiazídico vs Bloqueadores alfa adrenérgicos (clortalidona/HCTZ)	DM -3,01 (-3,65 a -2,37) A favor de diuréticos	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Diurético tiazídico vs ARA II (HCTZ/ Clortalidona/	DM -1,93 (-4,32 a 0,47) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Tiazida AD + ahorrador de potasio BD vs Tiazida BD	DM -4,1 (-6,26 a -1,94) A favor de Tiazida	⊕⊕⊕⊕ Alta	Martins 2023 1 estudio
Control de cifras de presión arterial sistólica	Tiazida AD vs Tiazida BD	DM -3,96 (-6,7 a -1,22) A favor de	⊕⊕⊕⊕ Alta	Martins 2023 19 estudios

Desenlace	Comparación	Medida efecto frecuencia	del y del	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Tiazida BD vs Calcioantagonista AD	DM -1,81 (-3,47 a -0,15)	A favor de	⊕⊕⊕○ Moderado	Martins 2023 11 estudios
Control de cifras de presión arterial sistólica	Tiazida BD vs ARA II AD	DM 2,11 (0,59 a 3,63)	A favor de	⊕⊕⊕○ Moderado	Martins 2023 13 estudios

Control de las cifras de presión arterial diastólica

De los 16 estudios que abordaron el grupo de pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de HTA primaria no complicada sin contraindicaciones a fármacos específicos, 5 estudios abordaron el desenlace de control de presión arterial diastólica en 15 comparaciones diferentes de antihipertensivos o grupos de antihipertensivos. Las combinaciones encontradas fueron:

Del estudio de Lee 2013 (1):

- Combinación de ARA II (candesartán, losartán, olmesartán y telmisartán) + BCC (Amlodipino) vs Amlodipino.

Del estudio de Seleme 2020:

- Nevibolol vs BB.
- Nevibolol vs ARA II.
- Nevibolol vs Diuréticos.

Del estudio de Habboush 2020 (3):

- Perindopril/indapamida/amlodipino vs otros (combinación libre de un IECA/ARA II + diurético + BCC o la combinación perindopril/indapamida).

Del estudio de Wu 2022 (4):

- Sacubitril/Valsartan vs olmesartán.
- Sacubitril/Valsartan vs ARA II.

Del estudio de Reinhart 2023 (5):

- Diuréticos tiazídicos vs BB.
- Diuréticos tiazídicos vs BCC.
- Diuréticos tiazídicos vs IECA.
- Diuréticos tiazídicos vs Bloqueador alfa adrenérgico.

- Diuréticos tiazídicos vs ARA II.

Al igual que en el control de PAS los estudios presentaron como medida resumen la DM entre los dos grupos o medicamentos evaluados y el tiempo de evaluación fue entre 8 a 52 semanas, con excepción de los estudios de Lee que utilizó OR y de Wu que evaluó el desenlace de reducción media de 24 horas en la presión arterial diastólica ambulatoria.

El estudio de Lee 2013, revisión sistemática y metaanálisis en red en población asiática. Para considerar el control de PAD se describe si hubo una reducción de la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg y/o alcanzaron una PAD de <90 mmHg. En el metaanálisis en red, 3 comparaciones presentaron diferencias estadísticamente significativas mediante el cálculo del OR a favor de la combinación vs amlodipino en monoterapia:

- Candesartan+amlodipino vs amlodipino: OR 5,3 (3,2 - 7,4).
- Olmesartan+amlodipino vs amlodipino: OR 4,2 (2,4 – 6,0).
- Telmisartan+amlodipino vs amlodipino: OR 4,7 (2,3 - 7,2).

La comparación de losartán+amlodipino vs amlodipino no evidencia diferencias estadísticamente significativas con un OR de 3,9 (0,22 – 7,6) (Ver [Tabla 4-4](#)). En ninguna de las comparaciones se describe la heterogeneidad entre los estudios y el tiempo de observación fue de 8 a 18 semanas.

En el estudio de Seleme 2020 (2), se comparó nebivolol con el grupo de betabloqueadores que incluyó 13 estudios, 7 compararon contra atenolol, 5 con metoprolol y 1 estudio con carvedilol, con una heterogeneidad general del 51,4%. En el estudio se indica que hubo DM estadísticamente significativa entre el nebivolol y el atenolol (DM -1,124 con IC95% -1,819 a -0,428 y valor de p 0,002), pero no con el carvedilol (DM 0,00 con IC95% -19,711 a 19,711 y valor de p 1) y tampoco se observaron diferencias a favor del nebivolol en su comparación con metoprolol (DM -16,443 con IC95% -41,649 a 8,763 y valor de p 0,201); y en general, hubo una DM estadísticamente significativa a favor del nebivolol frente al grupo de BB (-1,134 con IC95% -1,828 a -0,439 y valor de p 0,01). La evaluación de la PAD fue entre 4 y 12 semanas para el grupo de atenolol, en el grupo de metoprolol de 1 año en promedio y para el carvedilol de 12 semanas (Ver [Tabla 4-4](#)).

En la comparación de nebivolol con ARA II del estudio de Seleme 2020, se incluyeron 5 de los 34 estudios. 4 contra valsartán y 1 frente a losartán, con heterogeneidad general de 0%. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ambos subgrupos y en general frente al grupo de ARA II. Para la comparación con valsartán la DM fue de -1,973 con IC95% -3,207 a -0,739 (p 0,002) y frente a losartán la DM fue de -2,0 con IC95% de -3,850 a -0,150 (p 0,034) y la DM general fue de -1,981 con IC95% entre -3,008 y -0,954 (p 0,000) (Ver [Tabla 4-4](#)). Las evaluaciones fueron realizadas con un tiempo de seguimiento de 4 a 6 semanas.

Finalmente, Seleme 2022 también comparó nebivolol vs diuréticos con 4 estudios: 3 con HCTZ y 1 con amilorida, con heterogeneidad general de 0%. La comparación con la DM no evidenció diferencias a favor del nebivolol frente a la HCTZ, pero sí diferencias frente a la amilorida; en la comparación general con el grupo de diuréticos sí hubo diferencias a favor del nebivolol. Con HCTZ la DM fue de -0,987 con IC95% entre -2,383 a 0,409 (p 0,166) y para amilorida la DM fue -5,40 con IC95% -9,803 a -0,997 (p 0,016). En general nebivolol vs diuréticos la DM fue -1,390 con IC95% entre -2,721 y -0,060 (p 0,041) (Ver Tabla 4-4). En la comparación con HCTZ el seguimiento fue entre 4 y 24 semanas y con amilorida de 4 semanas (2).

La revisión sistemática y metaanálisis de Habboush et de 2022 fue descrita en el control de presión arterial sistólica. El estudio no especifica los medicamentos o grupo de antihipertensivos utilizados en el grupo control, sin embargo, al hacer la búsqueda de los estudios primarios incluidos, llama la atención identificar que 4 de los 6 estudios fueron de tipo observacional sin grupo control y en sólo en los estudios de Mazza y Mourat se indica la intervención control que fue una combinación libre de un IECA o ARA II, un diurético y un bloqueador de canales de calcio para el estudio de Mazza y en Mourat se describe la comparación con la terapia dual de perindopril/indapamida ver (Ver Tabla 4-4). La evaluación del riesgo de sesgo fue valorada como con alto riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de cada desenlace evaluada como baja (3).

Según lo reportado por el estudio en el control de la PAD se realizó comparación mediante la DM obteniendo un valor de 12,41 con IC95% de 11,53 a 13,29 a favor del grupo de intervención. Se destaca que todos los desenlaces tuvieron una alta heterogeneidad con valor de I^2 de 96% y valor de p de 0,00001 (Ver Tabla 4-4).

En el estudio de Wu 2022 se compara sacubitril/valsartán vs olmesartán, en 4 estudios tipo ECA, y vs algún ARA II como valsartán u olmesartán a dosis de 20 mg/d o 40 mg/día, en 3 estudios tipo ECA. Se evaluó el desenlace de reducción media de 24 horas en la presión arterial sistólica ambulatoria mediante DM. Para la primera comparación (sacubitril/valsartán vs olmesartán) la DM fue de -1.75 con IC95% de -2.55 a -0.96 y con heterogeneidad del 65% (p 0,04) a favor del grupo de intervención. En la comparación sacubitril/valsartán vs ARA II también se encontró diferencia a favor del grupo intervención con una DM de -1.06 (IC95%:-1.36 a -0.76) y con una heterogeneidad baja del 0% (Ver Tabla 4-4) (4).

En la revisión sistemática y metaanálisis Cochrane de Reinhart et al de 2023 también evaluó el control de la PAD con el mismo tiempo de seguimiento de 1 año y las mismas 5 comparaciones que en la evaluación de la PAS: diuréticos vs (se presenta a continuación el grupo de comparación y la diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95%. (Ver Tabla 4-4):

- BB: DM -0,29 (-0,65 a 0,07) con heterogeneidad alta del 97%.
- BCC: DM 0,47 (0,2 a 0,73) con heterogeneidad alta del 76%.

- IECA: DM -0,37 (-0,67 a -0,07) y heterogeneidad moderada del 64%.
- Bloqueadores alfa adrenérgicos: DM 0,0 (-0,38 a 0,38) con heterogeneidad del 0%.
- ARA II: DM 0,04 (-1,21 a 1,29) con heterogeneidad del 0%.

Se observaron diferencias a favor de los diuréticos tiazídicos en las comparaciones con IECA, a favor de BCC y sin diferencias en las demás comparaciones.

Tabla 4-4. Resumen de evidencia para el desenlace Control de PAD

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Candesartan + amlodipino vs amlodipino	OR 5,3 (3,2 - 7,4) A favor de candesartán+ amlodipino	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Telmisartán + amlodipino vs amlodipino	OR 4,7 (2,3 - 7,2) A favor de telmisartán+ amlodipino	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Olmesartan + amlodipino vs amlodipino	OR 4,2 (2,4 - 6,0) A favor de olmesartán+ amlodipino	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Losartán + amlodipino vs amlodipino	OR 3,9 (0,22 - 7,6) Sin diferencias	⊕⊕⊕○ Moderada	Lee 2019 7 estudios
Control de cifras de presión	Nevibolol vs BB	DM -1,134 (IC95%: -1,828 a -0,439)	⊕○○○ Muy baja	Seleme 2020 13 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
arterial diastólica	(atenolol/metoprolol/carvedilol)	A favor de nevigolol		
Control de cifras de presión arterial diastólica	Nevigolol vs ARA II (valsartán/losartán)	DM -1,981 (IC95%: -3,008 a -0,954) A favor de nevigolol	⊕⊕⊕○ Moderada	Seleme 2020 5 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Nevigolol vs diuréticos (HCTZ/amilorida)	DM -2,713 (IC95%: -4,797 a -0,63) Sin diferencias	⊕⊕⊕○ Moderada	Seleme 2022 4 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Perindopril/Indapamida/amlodipino vs Otros (Combinación libre de un IECA o ARA II, un diurético y un bloqueador de canales de calcio ó Perindopril/indapamida)	DM 12,41 (IC95%: 11,53 - 13,29) A favor de Per/Ind/Aml	⊕○○○ Muy baja	Habboush 2022 6 estudios (4 observacionales y "ECAS)
Control de cifras de presión arterial diastólica	Sacubitril/valsartán vs olmesartán	DM -1.75 (IC95%: -2.55 a -0.96)	⊕⊕⊕○ Moderada	Wu 2022 4 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
		A favor sacubitril/valsartán		
Control de cifras de presión arterial diastólica	Sacubitril/valsartán vs ARA II (valsartán/olmesartán20/olmesartán40)	DM -1.06 (IC95%: -1.36 a -0.76) A favor sacubitril/valsartán	⊕⊕⊕⊕ Alta	Wu 2022 3 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Diurético tiazídico vs BB (bendroflumetiazida/HCTZ/amilorida) vs (propranolol/metoprolol/atenolol)	DM -0,29 (-0,65 a 0,07) Sin diferencias	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 5 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Diurético tiazídico vs BCC (clortalidona/HCTZ/amilorida/Triclorometiazida) vs (amlodipino/nifedipino/isradipino/nicardipino/	DM 0,47 (0,2 a 0,73) A favor de BCC	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 7 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
	lacidipino /verapamilo)			
Control de cifras de presión arterial diastólica	Diurético tiazídico vs IECA (clortalidona/HCTZ/indapamida) vs (lisinopril/enalapril/fosinopril)	DM -0,37 (-0,67 a -0,07) A favor del diurético tiazídico	⊕⊕⊕○ Moderado	Reinhart 2023 4 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Diurético tiazídico vs Bloqueadores alfa adrenérgicos (clortalidona/HCTZ) vs (doxazosina)	DM 0,0 (-0,38 a 0,38) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios
Control de cifras de presión arterial diastólica	Diurético tiazídico vs ARA II (HCTZ/Clortalidona/amilorida) vs (candesartán/losartán)	DM 0,04 (-1,21 a 1,29) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Reinhart 2023 2 estudios

Insuficiencia cardíaca o falla cardiaca

De los 16 estudios que abordaron el grupo de pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de HTA primaria no complicada sin contraindicaciones a fármacos específicos, 6 estudios abordaron el desenlace de insuficiencia cardíaca con 20 comparaciones de antihipertensivos o grupos de antihipertensivos, señalando que se observaron comparaciones iguales entre los estudios. Las combinaciones encontradas fueron:

Del estudio de Chen 2018 (7):

- Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea vs BCC.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea vs diuréticos tiazídicos.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea vs BB.

Del estudio de Wang 2018 (8):

- Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea vs diuréticos.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea vs BCC.

Del estudio de Chaugai 2018 (9):

- BCC de acción intermedia vs Terapia antihipertensiva alternativa (hidroclorotiazida, enalapril, ticlormetiazida, hidroclorotiazida + co-amilozide, clortalidona/betabloqueador, telmisartan, otros ieca, betabloqueador/diurético).
- BCC de acción intermedia vs IECA/ARA II.
- BCC de acción prolongada (amlodipino) vs Terapia antihipertensiva alternativa (clortalidona, ramipril/metoprolol, irbersartan/placebo, valsartan, candesartan).
- BCC de acción prolongada (amlodipino) vs IECA/ARA II.

Del estudio de Thomopoulos 2020 (10):

- BB vs Diuréticos, IECAS, ARA II y BCC
- Se hace la comparación con dos BB específicos como son atenolol y metoprolol.

Del estudio Zhu 2022 (11):

- BCC vs BB.
- BCC vs IECA
- BCC vs ARA II

Del estudio de Reinhart 2023 (5):

- Diuréticos tiazídicos vs BB.
- Diuréticos tiazídicos vs BCC.
- Diuréticos tiazídicos vs IECA.
- Diuréticos tiazídicos vs bloqueadores alfa adrenérgicos.

Se observa que hay varias comparaciones repetidas como las de los estudios de Chen y Wang.

El estudio de Thomopoulos 2020 llevo a cabo una RSL+MAR con 84 ECAS, de los cuales 24 compararon los betabloqueadores (en monoterapia o en combinación) vs placebo, no tratamiento, tratamiento menos intenso u otros agentes antihipertensivos (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio). Se incluyeron 103.764 pacientes hombres y mujeres no embarazadas mayores de 18 años que fueron seguidos por 3,92 años en media. Para el desenlace de Insuficiencia cardiaca se identificaron un total de 9 ECAS, 7 para atenolol y 2 para metoprolol, medido mediante RR con su respectivo IC95%. Para la comparación de todo el grupo de BB vs el grupo de diuréticos, IECAS, ARA II y BCC, se obtuvo un RR de 1,05 (0,94 – 1,17) con probabilidades de cada grupo de 0,02 (619/33.985) y 0,02 (605/35312) respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. En la comparación con atenolol el RR fue 1,03 (0,91 - 1,16) y probabilidades de 0,02 (512/27122) para el atenolol y 0,02 (504/28275) para el grupo control. Y finalmente, la comparación con metoprolol presentó un RR de 1,2 (0,70 – 2,03) con probabilidades de 0,05 (24/525) para el grupo de intervención y 0,04 (29/737) en el grupo control. Con estos resultados, se evidenció que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La heterogeneidad en las comparaciones de atenolol y metoprolol fueron de 58% y en el grupo total de BB de 0% con valor de p de 0,56 (Ver Tabla 4-5).

El estudio de Reinhart 2023, para el desenlace de insuficiencia cardiaca la comparación de diuréticos tiazídicos vs BB tuvo 1 estudio (bendroflumetiazida/HCTZ vs atenolol/metoprolol);v vs BCC fueron 6 estudios que incluyeron los diuréticos clortalidona, HCTZ, amilorida, triclormetiazida y en el grupo control fueron amlodipino, nifedipino, isradipino, nicardipino, lacidipino y verapamilo; vs IECA contemplo 2 estudios con diuréticos clortalidona e HCTZ y en los IECA lisinopril y enalapril; y vs bloqueadores alfa adrenérgicos fue 1 estudio clortalidona vs doxazosina. La medida de efecto utilizada también fue el RR con su respectivo intervalo de confianza.

En la comparación diurético tiazídico vs BB el seguimiento se realizó a 3,8 años, con un RR de 0,69 (0,4 - 1,19) con probabilidades de 0,70% (22/3.272) y 1,0% (32/3.297) respectivamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas. El diurético tiazídico frente a BCC el RR fue 0,74 (0,66 - 0,82) con seguimiento de 1 a 5 años y probabilidades específicas de 3,7% (758/20.717) para diuréticos y 4,40% (631/14.500) en el grupo control, presentando diferencia estadísticamente significativa a favor del diurético. En la comparación de diurético vs IECA el RR fue de 0,94 (0,84 - 1,04) con probabilidad del diurético de 4,40% (802/18.294) y de 4,5% (540/12098) para el IECA y seguimiento de 4 a 5 años; no hubo diferencias estadísticamente significativas en esta comparación. Y finalmente en la comparación entre el diurético y el bloqueadora alfa adrenérgico se observó un RR de 0,51 (0,45 - 0,58) con probabilidades de 2,80% (420/15.255) en diuréticos y 5,40% (491/9.061) con la doxazosina, evidenciando la diferencia estadísticamente significativa a favor del diurético; el seguimiento fue a 3,2 años (Ver Tabla 4-5).

Tabla 4-5. Resumen de evidencia para el desenlace Insuficiencia cardiaca

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Insuficiencia cardiaca	BB vs grupo control (Diuréticos, IECAS, ARA II y BCC)	RR 1,05 (0,94 – 1,17) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Thomopoulos 2020 9 estudios
Insuficiencia cardiaca	Atenolol vs grupo control (Diuréticos, IECAS, ARA II y BCC)	RR 1,03 (0,91 - 1,16) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Thomopoulos 2020 7 estudios
Insuficiencia cardiaca	Metoprolol vs grupo control (Diuréticos, IECAS, ARA II y BCC)	RR 1,2 (0,70 – 2,03) Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ Alta	Thomopoulos 2020 2 estudios
Insuficiencia cardiaca	Diurético tiazídico vs BB (bendroflumetiazida/ HCTZ/ amilorida) vs (propanolol/ metoprolol/ atenolol)	RR 0,69 (0,4 - 1,19) Sin diferencias	⊕⊕○○ Baja	Reinhart 2023 1 estudio
Insuficiencia cardiaca	Diurético tiazídico vs BCC (clortalidona/ HCTZ/ amilorida/ Triclormetiazida) vs (amlodipino/ nifedipino/ isradipino/	RR 0,74 (0,66 - 0,82) A favor del diurético tiazídico	⊕⊕⊕○ Moderada	Reinhart 2023 6 estudios

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
	nicardipino/ lacidipino (verapamilo)			
Insuficiencia cardiaca	Diurético tiazídico vs IECA (clortalidona/ HCTZ/ indapamida) vs (lisinopril/ enalapril/ fosinopril)	RR 0,94 (0,84 - 1,04) Sin diferencias	⊕⊕⊕○ Moderada	Reinhart 2023 2 estudios
Insuficiencia cardiaca	Diurético tiazídico vs Bloqueadores alfa adrenérgicos (clortalidona/HCTZ) vs (doxazosina)	RR 0,51 (0,45 - 0,58) A favor del diurético tiazídico	⊕⊕⊕○ Moderada	Reinhart 2023 1 estudio

Hipertrofia ventricular izquierda

El estudio incluyó 38 ensayos aleatorios que compararon diuréticos con no diuréticos, con un total de 2,299 pacientes. De estos ensayos, uno comparó indapamida con HCTZ y 37 compararon diuréticos de la familia CHIP con no diuréticos.

Los resultados sugieren que en ensayos doble ciego, la clortalidona, la indapamida y todos los diuréticos CHIP combinados fueron significativamente más efectivos que la HCTZ para reducir la masa ventricular izquierda (LVM). PSD/HCTZ tendió a ser superior a HCTZ, pero esto no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, el peso estadístico de los ensayos PSD/HCTZ fue sólo el 14 % del peso total de todos los ensayos de diuréticos CHIP, en comparación con el 31 % de la clortalidona y el 54 % de la indapamida. Entre los ensayos sin medicamentos antihipertensivos de base, los CHIP también fueron superiores a la HCTZ. Entre los ensayos con la duración más larga, de 0,5 a 1,0 año, estas relaciones persistieron. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes, ya que la reducción de la HVI puede conducir a mejores resultados cardiovasculares y una reducción de la

mortalidad. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y determinar los efectos a largo plazo de estos diuréticos en los resultados cardiovasculares.

Los autores confirman su hipótesis de que los diuréticos de la familia CHIP son más efectivos que HCTZ en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), especialmente en ensayos doble ciego. También señalan que hubo heterogeneidad en la diferencia CHIP-HCTZ en los ensayos, lo que indica que la efectividad de estos diuréticos puede depender de las características del paciente u otros factores. Los autores sugieren que estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas, ya que la reducción de la HVI puede llevar a una mejora en los resultados cardiovasculares y una reducción de la mortalidad. Sin embargo, también reconocen que se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y determinar los efectos a largo plazo de estos diuréticos en los resultados cardiovasculares.

Enfermedad cerebrovascular

Beta bloqueadores versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio)

En el estudio de Thomopoulos 2020 (10), se evaluó la efectividad de los betabloqueadores en comparación con otros grupos de antihipertensivos (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio), en adultos entre los 18 y los 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; se incluyeron 84 ECAS con 542,330 pacientes, respecto al riesgo de accidente cerebrovascular al comparar los beta bloqueadores versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio), se documentó un RR de 1.21 IC (1.07-1.38) en favor de los comparadores, en la comparación de atenolol vs (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) respecto al riesgo de accidente cerebrovascular se documentó un RR 1.28 (1.17-1.4) en favor de los comparadores, al comparar metoprolol versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) RR 0.97 (0.65-1.47) no hubo diferencias en esta comparación, finalmente al comparar propanolol versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) el RR fue de 0.93 (0.25-3.41) no hubo diferencias respecto a esta comparación.

Inhibidores RAS

En el estudio de Chen Yj 2018 (7), se evaluaron los beneficios y los daños de los inhibidores de RAS (Inhibidores de RAS, incluidos inhibidores de la ECA, BRA o inhibidores de renina; los inhibidores de la ECA (alacepril, altiopril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, derapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, idapril, imidapril, lisinopril, moexipril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, espiralpril, temocapril, trandolapril y zofenopril), Los BRA (candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasesartán, telmisartán, valsartán y KT3-671), los inhibidores de la renina (aliskiren, remikiren) de primera línea en comparación con bloqueadores de los canales de calcio en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, el RR para accidente cerebrovascular fue de 1.19

(1.08-1.32), en este caso los bloqueadores de los canales de calcio podrían ser más efectivos en la prevención de eventos cerebrovasculares; a su vez, en la comparación de los inhibidores RAS versus los diuréticos tiazídicos el RR para accidente cerebrovascular fue de 1.14 (1.02-1.28) en favor de los diuréticos tiazídicos, en la comparación de los inhibidores RAS versus betabloqueadores el RR para accidente cerebrovascular fue de 0.75 (0.63-0.88) en favor de los inhibidores RAS; en el estudio de Wang 2018, se comparó la eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, en este estudio el RR para accidente cerebrovascular fue de 1.21 (0.97-1.51) no se documentaron diferencias entre los dos grupos de medicamentos para este desenlace, en el estudio de Reinhart 2023, se comparó el efecto de los diuréticos tiazídicos de primera línea versus otras clases de antihipertensivos, respecto a mortalidad, morbilidad, y retiros por eventos adversos, respecto al riesgo de eventos cerebrovasculares en la comparación contra beta bloqueadores el RR fue de 0.85 (0.66-1.09), en la comparación con los bloqueadores de los canales de calcio el RR fue de 1.06 (0.95-1.18), al compararlos con los IECA el RR fue de 0.89 (0.8-0.99), al compararlos con los bloqueadores alfa adrenérgicos el RR fue de 0.86 (0.73-1.01) finalmente, al compararlos con los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 2.9 (0.12-70.96), no documentando e diferencias entre los grupos.

Bloqueadores de los canales de calcio

En el estudio de Zhu 2022 (11), se evaluó si los bloqueadores de canales de calcio (CCB) utilizados como terapia de primera línea para la hipertensión son diferentes de otras clases de fármacos antihipertensivos en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores, en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular; respecto al riesgo de accidente cerebrovascular al compararlos con los diuréticos el RR fue de 0.94 (0.84-1.05) no se documentaron diferencias, en la comparación con los beta-bloqueadores el RR fue de 0.77 (0.67-0.88) en favor de los bloqueadores de los canales de calcio, al compararlos con los IECA el RR fue de 0.9 (0.81-0.99) no se documentaron diferencias, respecto a los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 0.87 (0.76-1) no se documentaron diferencias, en el estudio de Chaugai 2018, el objetivo fue evaluar las posibles diferencias terapéuticas entre el agente amlodipino y los agentes bloqueadores de calcio de acción intermedia IA-dCCB, en pacientes con hipertensión en términos de protección cardiovascular en pacientes entre los 18 y los 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada sin contraindicaciones a fármacos específicos, respecto al desenlace de accidente cerebrovascular en la comparación de los calcioantagonistas de acción intermedia (Isradipino, nisoldipino, nicardipino SR, nifedipino GITS, lacidipino, nifedipino retard, nitrendipino) versus IECA, beta bloqueadores y diuréticos, el RR fue de 1.04 (0.89-1.22) sin documentar diferencias entre los grupos de medicamentos para este desenlace, en la comparación de los calcio antagonistas de acción intermedia versus los inhibidores RAAS el RR fue de 1.12 (0.9-1.38) no documentando diferencias entre los dos grupos de medicamentos, en la comparación entre el amlodipino versus (fosinopril,

clortalidona, ramipril/metoprolol, irbersartan/placebo, valsartan, candesartan) el RR para accidente cerebrovascular fue de 0.83 (0.72-0.97) en favor del amlodipino, en la comparación entre amlodipino versus inhibidores RAAS el RR para accidente cerebrovascular fue de 0.86 (0.68-1.08) no se documentaron diferencias. En conclusión, los beta bloqueadores parecen ser menos protectores contra ACV, los bloqueadores de los canales de calcio podrían ser más efectivos en la prevención de eventos cerebrovasculares, en la comparación de los inhibidores RAS, a su vez, los diuréticos tiazídicos podrían ser más efectivos que los inhibidores RAS en la prevención de eventos cerebrovasculares, y el amlodipino podría tener un efecto protector en el desarrollo de eventos cerebrovasculares.

Síndrome coronario agudo

Beta bloqueadores versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio)

En el estudio de Thomopoulos 2020 (10), se evaluó la efectividad de los betabloqueadores contra otros grupos de antihipertensivos (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio), en adultos entre los 18 y los 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; para el desenlace de enfermedad coronaria en la comparación de los beta bloqueadores versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) el RR fue de 1.02 (0.93-1.12) no documentando diferencias entre los grupos de medicamentos.

Inhibidores RAS

En el estudio de Chen Yj, 2018 (7), se evaluaron los beneficios y los daños de los inhibidores de RAS (Inhibidores de RAS, incluidos inhibidores de la ECA, BRA o inhibidores de renina los inhibidores de la ECA (alacepril, altiopril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, derapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, idapril, imidapril, lisinopril, moexipril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, espiralpril, temocapril, trandolapril y zofenopril), Los BRA (candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasesartán, telmisartán, valsartán y KT3-671), los inhibidores de la renina (aliskiren, remikiren) de primera línea en comparación con otros grupos de antihipertensivos; en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular; en la comparación de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus los bloqueadores de los canales de calcio el RR para infarto agudo de miocardio fue de 1.01 (0.93-1.09) no documentando diferencias entre ambos grupos de medicamentos para este desenlace; en la comparación de inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus diuréticos tiazídicos el RR para infarto agudo de miocardio fue de 0.93 (0.83-1.01), no documentando diferencias entre ambos grupos de medicamentos; en la comparación entre inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus beta bloqueadores el RR para infarto agudo de miocardio fue de 1.05 (0.86-1.27) no documentando diferencias entre ambos grupos de medicamentos para este desenlace. En el estudio de Wang 2018, se comparó la eficacia de los inhibidores del sistema renina-

angiotensina (RAS) de primera línea versus otros grupos de antihipertensivos en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, en este estudio el RR para infarto agudo de miocardio en la comparación versus diuréticos fue de 0.96 (0.84-1.1) no documentando diferencias entre ambos grupos de medicamentos respecto a este desenlace, en la comparación versus bloqueadores de los canales de calcio el RR para infarto agudo de miocardio fue de 1.01 (0.86-1.18) no se documentaron diferencias entre ambos grupos de medicamentos respecto a este desenlace. En el estudio de Mishima 2019, se evaluaron los beneficios y riesgos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS-I) en el manejo de adultos hipertensos con enfermedad renal crónica no diabética, por separado para aquellos con y sin proteinuria. 42 ensayos elegibles (28 en el grupo con proteinuria positiva, 6 en el grupo sin proteinuria, 2 en el grupo con proteinuria mixta y 6 en el grupo con datos de proteinuria no disponibles), respecto al riesgo de infarto agudo de miocardio en la comparación entre Calcio antagonistas de acción intermedia (Isradipino, nisoldipino, nifedipino SR, nifedipino GITS, lacidipino, nifedipino retard, nitrendipino) versus (hidroclorotiazida, enalapril, fosinopril, ticlormetiazida, hidroclorotiazida + coamilofide, atenolol, clortalidona/betabloqueador, IECA, eprosartan, otros ieca, betabloqueador/diurético) el RR fue de 1.26 (1.05-1.51) no documentando diferencias entre los grupos de medicamentos.

Terapia combinada comparada con monoterapia

En el estudio de Garjón 2020 (12), se determinó si había diferencias entre los desenlaces clínicos entre terapia combinada comparada con monoterapia como tratamiento inicial en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, en la comparación entre los siguientes esquemas de terapia combinada: verapamilo 180 mg + trandolapril 2 mg día, perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg día y perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg; versus los siguientes medicamentos en monoterapia: verapamilo 240 mg día, trandolapril 2 mg día, enalapril 10 mg día y atenolol 50 mg, respecto al infarto agudo de miocardio el RR fue de 0.98 (0.22-4.41), no se documentaron diferencias entre los dos esquemas de tratamiento para este desenlace; en la comparación de los siguientes esquemas terapéuticos de terapia combinada: clortalidona 12.5 mg + amilorida 2.5 mg dosis inicial hasta clortalidona 25 mg + amilorida 5 mg; amlodipino hasta 10 mg día y propanolol hasta 160 mg día, en una fase abierta versus losartán dosis inicial 50 mg hasta 100 mg día, el RR para infarto agudo de miocardio fue de 1.45 (0.13-15.71), no documentándose diferencias para los dos esquemas terapéuticos.

Diuréticos tiazídicos comparados con otros grupos de antihipertensivos

En el estudio de Reinhart 2023 (5), se comparó el efecto de diuréticos tiazídicos de primera línea versus otras clases de antihipertensivos, respecto a mortalidad, morbilidad, y retiros por eventos adversos, respecto al riesgo de eventos coronario totales el RR para la comparación entre los diuréticos tiazídicos versus beta bloqueadores fue de 0.91 (0.78-1.07) no documentándose diferencias, para la comparación versus bloqueadores de los canales de calcio el RR fue de 1(0.93-1.08) no documentándose diferencias; para la

comparación versus IECA en RR fue de 1.03 (0.96-1.12) no documentándose diferencias, para la comparación versus bloqueadores alfa adrenérgicos el RR fue de 0.98 (0.86-1.11) no documentándose diferencias, para la comparación versus bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 0.98 (0.14-6.95), no se documentaron diferencias para ninguna de las comparaciones para este desenlace.

Bloqueadores de los canales de calcio

En el estudio de Zhu 2022 (11), se evaluó si los bloqueadores de canales de calcio (CCB) utilizados como terapia de primera línea para la hipertensión son diferentes de otras clases de fármacos antihipertensivos en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, respecto al riesgo de infarto agudo de miocardio en la comparación versus los diuréticos el RR fue de 1 (0.92-1.08), en la comparación versus beta bloqueadores el RR 1.05 (0.93-1.19), en la comparación versus IECA el RR fue de 1.05 (0.97-1.14), no documentándose diferencias para estas comparaciones, para la comparación versus los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 0.82 (0.72-0.94) en favor de los bloqueadores de los canales de calcio, para la comparación del amlodipino versus IECA el RR fue de 1 (0.91-1.1), solo se encontraron diferencias en favor de los bloqueadores de los canales de calcio en comparación con los bloqueadores del receptor de angiotensina II para este desenlace.

En el estudio de Chaugai 2018 (9), el objetivo fue evaluar las posibles diferencias terapéuticas entre el agente amlodipino, que es inherentemente un bloqueador de canales de calcio de acción prolongada (LA-dCCB), y los agentes bloqueadores de calcio de acción intermedia IA-dCCB en pacientes con hipertensión en términos de protección cardiovascular en pacientes entre los 18 y los 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos, respecto a la comparación entre los calcio antagonistas de acción intermedia versus los inhibidores RAAS, el riesgo relativo para infarto agudo de miocardio fue de 1.5 (1.01-2.22) sin documentar diferencias, en la comparación de amlodipino versus fosinopril, clortalidona, lisinopril, ramipril/metoprolol, irbersartan/placebo, valsartan, candesartan, el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio fue de 0.89 (0.77-1.04) sin documentar diferencias para este desenlace, en la comparación de amlodipino versus inhibidores RAAS el riesgo relativo para infarto agudo de miocardio fue de 0.88 (0.68-1.14) sin documentar diferencias entre estas comparaciones.

En conclusión, en la mayoría de las comparaciones no se documentaron diferencias respecto al riesgo de evento coronario agudo con los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos excepto por una reducción en el riesgo de los bloqueadores de los canales de calcio al compararlos con los inhibidores del receptor de angiotensina II.

Insuficiencia cardíaca

Inhibidores de RAS

En el estudio de Chen Yj, 2018 (7), se evaluaron los beneficios y los daños de los inhibidores de RAS (Inhibidores de RAS, incluidos inhibidores de la ECA, BRA o inhibidores de renina los inhibidores de la ECA (alacepril, altiopril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, derapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, idapril, imidapril, lisinopril, moexipril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, espiralpril, temocapril, trandolapril y zofenopril), Los BRA (candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y KT3-671), los inhibidores de la renina (aliskiren, remikiren) de primera línea en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, respecto al empeoramiento de la falla cardiaca en comparación con bloqueadores de los canales de calcio el RR fue de 0.83 (0.77-0.9) en favor de los inhibidores RAS, en la comparación contra tiazidas el RR de empeoramiento de la falla cardiaca fue de 1.19 (1.07-1.31) en favor de los diuréticos tiazídicos, en la comparación de los inhibidores RAS versus el grupo de beta bloqueadores respecto al riesgo de insuficiencia cardiaca el RR fue de 0.96 (0.75-1.18) sin documentar diferencias entre ambos grupos de tratamiento. En el estudio de Wang 2018, se comparó la eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, en este estudio en la comparación de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en comparación con los diuréticos respecto al empeoramiento de la falla cardiaca el RR fue de 1.15 (1-1.32) no se documentaron diferencias para esta comparación, en la comparación de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) versus los bloqueadores de los canales de calcio respecto al empeoramiento de la falla cardiaca el RR fue de 0.72 (0.61-0.83) en favor de los inhibidores RAS.

Bloqueadores de los canales de calcio

En el estudio de Zhu 2022 (11), se evaluó si los bloqueadores de canales de calcio (CCB) utilizados como terapia de primera línea para la hipertensión son diferentes de otras clases de fármacos antihipertensivos en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, respecto a falla cardiaca total en la comparación entre los bloqueadores de canales de calcio (CCB) versus diuréticos el RR fue de 1.37 (1.25-1.51) en favor de los diuréticos, para la comparación versus bloqueadores beta el RR para falla cardiaca fue de 0.83 (0.67-1.04) no se documentaron diferencias para esta comparación, en la comparación versus IECA el RR para falla cardiaca fue de 1.16 (1.06-1.28) en favor de los IECA, para la comparación versus los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 1.1 (1.06-1.36). En el estudio de Chaugai 2018, el objetivo fue evaluar las posibles diferencias terapéuticas entre el agente amlodipino, que es inherentemente un bloqueador de canales de calcio de acción prolongada (LA-dCCB), y los agentes bloqueadores de calcio de acción intermedia IA-dCCB en pacientes con hipertensión en términos de protección cardiovascular en Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a

fármacos específicos, respecto a la comparación entre los calcioantagonistas de acción intermedia (Isradipino, nisoldipino, nicardipino SR, nifedipino GITS, lacidipino) comparado con (hidroclorotiazida, enalapril, ticlormetiazida, hidroclorotiazida + co-amilozone, clortalidona/betabloqueador, telmisartán, otros ieca, betabloqueador/diurético) el RR para insuficiencia cardíaca fue de 1.25 (1.06-1.47) en favor de los comparadores, en la comparación de los calcio antagonistas de acción intermedia versus los inhibidores RAAS el RR para falla cardíaca fue de 1.3 (1.08-1.56), por otra parte, respecto a la comparación entre amlodipino versus (clortalidona, ramipril/metoprolol, irbersartan/placebo, valsartan, candesartan) el RR de falla cardíaca fue de 1.25 (1.05-1.49) en favor de los comparadores, en la comparación entre amlodipino versus inhibidores RAAS el RR para falla cardíaca fue de 1.25 (0.91-1.73) no se documentaron diferencias para esta comparación.

En conclusión, los bloqueadores de los canales de calcio podrían tener un efecto menos favorable en la reducción del riesgo de falla cardíaca al compararlos con los demás grupos de antihipertensivos.

Eventos cardiovasculares mayores

Beta bloqueadores

En el estudio de Thomopoulos 2020 (10), se evaluó la efectividad de los betabloqueadores contra otros grupos de antihipertensivos (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio), en adultos entre los 18 y los 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, respecto al desenlace de mortalidad cardiovascular en la comparación de los beta bloqueadores versus diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio el RR fue de 1.06 (0.93-1.21) no hubo diferencias para esta comparación. Respecto al riesgo de muerte por causa cardiovascular en la comparación del atenolol versus (diuréticos, IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) el RR fue de 1.14 (0.98-1.32), en la comparación de metoprolol versus diuréticos, (IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) el RR fue de 0.97 (0.61-1.54), en la comparación del propranolol versus (IECAS, ARA y bloqueadores de canales de calcio) el RR fue de 0.49 (0.09-2.74), no hubo diferencias para ninguna de las comparaciones.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS)

En el estudio de Wang 2018 (8), se comparó la eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) de primera línea versus bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, en este estudio en la comparación de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) versus bloqueadores de los canales de calcio el RR para eventos cardiovasculares mayores fue de 0.78 (0.66-0.91) en favor de los inhibidores RAS.

Diuréticos tiazídicos

En el estudio de Reinhart 2023 (5), se comparó el efecto de diuréticos tiazídicos de primera línea versus otras clases de antihipertensivos, respecto a mortalidad, morbilidad, y retiros por eventos adversos, en la comparación contra los beta bloqueadores el RR para eventos cardiovasculares mayores fue de 0.88 (0.78-1), no hubo diferencias entre los dos grupos de medicamentos, en la comparación versus los bloqueadores de los canales de calcio el RR fue de 0.93 (0.89-0.98) en favor de los diuréticos tiazídicos, en la comparación versus IECA el RR para eventos cardiovasculares totales fue de 0.97 (0.92-1.02) no hubo diferencias en esta comparación, en la comparación contra los bloqueadores alfa adrenérgicos el RR fue de 0.74 (0.69-0.8) en favor de los diuréticos tiazídicos, en la comparación versus los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR para eventos cardiovasculares totales fue de 1.47 (0.25-8.79) no hubo diferencias para esta comparación.

Bloqueadores de los canales de calcio

En el estudio de Zhu 2022 (11), se evaluó si los bloqueadores de canales de calcio (CCB) utilizados como terapia de primera línea para la hipertensión son diferentes de otras clases de fármacos antihipertensivos en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en personas con hipertensión arterial grado 1 y bajo riesgo, o presión arterial normal o alta con alto riesgo cardiovascular, respecto al riesgo de eventos cardiovasculares mayores en la comparación versus los diuréticos el RR fue de 1.05 (1-1.09), no hubo diferencias en esta comparación, en la comparación versus los beta-bloqueadores el RR fue de 0.84 (0.77-0.92) en favor de los bloqueadores de los canales de calcio, en la comparación versus los IECA el RR fue de 0.98 (0.94-1.02) no hubo diferencias en esta comparación, en la comparación versus los bloqueadores del receptor de angiotensina II el RR fue de 0.97 (0.78-1.22) no hubo diferencias para esta comparación. En el estudio de Chaugai 2018, el objetivo fue evaluar las posibles diferencias terapéuticas entre el agente amlodipino, que es inherentemente un bloqueador de canales de calcio de acción prolongada (LA-dCCB), y los agentes bloqueadores de calcio de acción intermedia IA-dCCB en pacientes con hipertensión en términos de protección cardiovascular en Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos, para la comparación entre calcioantagonistas de acción intermedia (Isradipino, nisoldipino, nicardipino SR, nifedipino GITS, lacidipino) versus (hidroclorotiazida, enalapril, ticlormetiazida, hidroclorotiazida + coamilozide, atenolol, clortalidona/betabloqueador, telmisartán, otros IECA, betabloqueador/diurético) respecto al riesgo de mortalidad cardiovascular el RR fue de 1 (0.87-1.14), no hubo diferencias entre los dos grupos de medicamentos, respecto a la comparación entre calcioantagonistas de acción intermedia versus inhibidores RAAS en relación con mortalidad cardiovascular el RR fue de 0.96 (0.81-1.14) no hubo diferencias para esta comparación, a su vez, respecto a la comparación entre amlodipino versus (clortalidona, ramipril/metoprolol, irbersartan/placebo, valsartan, candesartan) el RR para mortalidad cardiovascular fue de 0.99 (0.92-1.07) no hubo diferencias para esta comparación, respecto a la comparación entre amlodipino versus los inhibidores RAAS el

RR para mortalidad cardiovascular fue de 0.96 (0.87-1.07) no hubo diferencias entre los dos grupos de medicamentos.

En conclusión, los bloqueadores de los canales de calcio podrían tener una menor reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores al compararlos con los inhibidores del receptor de angiotensina, los diuréticos tiazídicos, pero mayor reducción al compararlos con los beta bloqueadores.

Mortalidad total:

La investigación de Thomopoulos et al. en 2020 evaluó la eficacia de los betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión y su impacto en la mortalidad total. Los resultados se pueden resumir de la siguiente manera para cada combinación de intervención y comparador (10):

- **Betabloqueantes vs. placebo o tratamiento no medicamentoso o menos intenso:** La administración de betabloqueantes se asoció con una reducción significativa de todos los resultados principales, incluida la mortalidad total. En comparación con el grupo control, el tratamiento con betabloqueantes redujo el riesgo de enfermedad coronaria en un 25%, de insuficiencia cardíaca en un 18% y de accidente cerebrovascular en un 20%. La mortalidad cardiovascular se redujo en un 23% y la mortalidad total en un 19%. Se destaca que la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular fue significativa solo cuando se utilizó el modelo de efectos fijos en lugar del modelo de efectos aleatorios.
- **Betabloqueantes vs. otros medicamentos:** Cuando los betabloqueantes se compararon con otras clases de medicamentos, mostraron un efecto similar en la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, en todos los metaanálisis, los betabloqueantes mostraron un grado de protección reducido en comparación con otros medicamentos en lo que respecta al accidente cerebrovascular y la mortalidad por todas las causas.

En conclusión, el tratamiento con betabloqueantes se asoció con protección cardiovascular, incluyendo la reducción de la mortalidad total y otros resultados fatales y no fatales, a través de un amplio rango de valores basales de presión arterial sistólica, desde más de 160 mmHg hasta más de 130 mmHg

El estudio de Chen et al. 2018 examinó la eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en comparación con otras clases de medicamentos antihipertensivos, con un enfoque en la mortalidad por todas las causas. Aquí hay un resumen de los resultados para cada comparación de intervención y comparador, basado en la mortalidad total (7):

- **Inhibidores de RAS vs. bloqueadores de canales de calcio (CCB):** No hubo diferencias significativas en la mortalidad total (RR 1.03, IC 95% 0.98 a 1.09). Los inhibidores de RAS disminuyeron la insuficiencia cardíaca (RR 0.83, IC 95% 0.77 a 0.90) pero aumentaron el riesgo de accidente cerebrovascular (RR 1.19, IC 95% 1.08 a 1.32).
- **Inhibidores de RAS vs. tiazidas:** No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad total (RR 1.00, IC 95% 0.94 a 1.07). Los inhibidores de RAS aumentaron la insuficiencia cardíaca (RR 1.19, IC 95% 1.07 a 1.31) y el riesgo de accidente cerebrovascular (RR 1.14, IC 95% 1.02 a 1.28).
- **Inhibidores de RAS vs. betabloqueadores:** No hubo diferencias significativas en la mortalidad total (RR 0.89, IC 95% 0.78 a 1.01). Sin embargo, los inhibidores de RAS se asociaron con una disminución de eventos cardiovasculares totales (RR 0.88, IC 95% 0.80 a 0.98) y un menor riesgo de accidente cerebrovascular (RR 0.75, IC 95% 0.63 a 0.88).

Los autores concluyeron que la mortalidad total fue similar entre los inhibidores de RAS y los CCB, las tiazidas y los betabloqueadores. Sin embargo, hubo diferencias en algunos resultados de morbilidad; por ejemplo, las tiazidas causaron menos insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares que los inhibidores de RAS. Los CCB aumentaron la insuficiencia cardíaca, pero disminuyeron el accidente cerebrovascular en comparación con los inhibidores de RAS, mientras que la evidencia de baja calidad sugiere que los inhibidores de RAS redujeron el accidente cerebrovascular y los eventos cardiovasculares totales en comparación con los betabloqueadores.

El estudio de Chaugai et al., 2018 (9), realizó un metaanálisis que incluyó a 80,483 pacientes con hipertensión seguidos durante un promedio de 51.4 meses. Los resultados relevantes en relación con la mortalidad total por todas las causas y otras medidas de asociación son los siguientes:

- **Mortalidad total por todas las causas:** No se observó un efecto significativo en la mortalidad total tanto para los bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada (LA-dCCB) como para los de acción intermedia (IA-dCCB) en comparación con la terapia antihipertensiva alternativa mayor (MAAT). El riesgo relativo (RR) para LA-dCCB fue de 0.96 (IC 95% 0.91-1.01, P = 0.10) y para IA-dCCB fue de 1.00 (IC 95% 0.92-1.09, P = 0.94).
- **Mortalidad cardiovascular:** No hubo un efecto significativo en la mortalidad cardiovascular para LA-dCCB (RR: 0.99 [IC 95% 0.92-1.07], P = 0.800) ni para IA-dCCB (RR: 0.99 [IC 95% 0.87-1.14], P = 0.92).
- **Insuficiencia cardíaca:** La terapia con LA-dCCB se asoció con un 24% más de riesgo de insuficiencia cardíaca (RR: 1.25 [IC 95% 1.05-1.49], P = 0.019), y la terapia con IA-dCCB se asoció con un riesgo similar de insuficiencia cardíaca (RR: 1.25 [IC 95% 1.06-1.47], P = 0.005).
- **Accidente cerebrovascular (Stroke):** La terapia con LA-dCCB se asoció con una protección estadísticamente significativa (RR: 0.83 [IC 95% 0.72-0.97], P = 0.009),

mientras que no se observó un efecto de la terapia con IA-dCCB (RR: 1.04 [IC 95% 0.89-1.22], P = 0.58).

- **Infarto agudo de miocardio (AMI):** El LA-dCCB mostró una tendencia hacia la protección (RR: 0.89 [IC 95% 0.77-1.04], P = 0.13), pero la terapia con IA-dCCB se asoció con un riesgo significativamente mayor de MI (RR: 1.26 [IC 95% 1.05-1.51], P = 0.019).

En conclusión, el estudio sugiere que la terapia con amlodipino (un LA-dCCB) ofrece una mayor protección contra las complicaciones mayores de la hipertensión en comparación con los bloqueadores de canales de calcio de acción intermedia, sin un efecto significativo en la mortalidad total o cardiovascular. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca asociado tanto con LA-dCCB como con IA-dCCB, mientras que solo el LA-dCCB mostró una protección contra el accidente cerebrovascular y una tendencia hacia la protección en el caso de AMI

El artículo "Garjón, 2020" se centra en el efecto de la terapia combinada frente a la monoterapia en la hipertensión primaria. Para el desenlace de mortalidad total o por todas las causas, se reportaron los siguientes resultados en relación con las combinaciones de intervención y comparador:

- **En personas con diabetes:** Se evaluaron dos estudios con 439 participantes y no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad total entre la terapia combinada y la monoterapia (RR: 1.35 [IC 95% 0.08 a 21.72], P = 0.83).
- **En personas sin diabetes:** Se evaluó un estudio con 129 participantes y tampoco se encontró una diferencia significativa en la mortalidad total (datos no estimables debido a la ausencia de eventos).

Estos datos indican que no hay suficiente evidencia para concluir que la terapia combinada o la monoterapia tienen un efecto diferencial en la mortalidad total en personas con o sin diabetes.

El estudio "Reinhart 2023" comparó el uso de diuréticos de primera línea con otras clases de medicamentos antihipertensivos en términos de mortalidad total. Aquí se resumen los hallazgos de este estudio para cada comparación de intervención y comparador (5):

- **Diuréticos vs. Betabloqueadores:** No se encontró una diferencia significativa en la mortalidad total, con un RR de 0.96 (IC del 95% 0.84 a 1.10; 5 ensayos, 18,241 participantes).
- **Diuréticos vs. Bloqueadores de Canales de Calcio:** No se observó una diferencia significativa en la mortalidad total, con un RR de 1.02 (IC del 95% 0.96 a 1.08; 7 ensayos, 35,417 participantes).
- **Diuréticos vs. Inhibidores de la ECA (IECA):** No hubo una diferencia significativa en la mortalidad total, con un RR de 1.00 (IC del 95% 0.95 a 1.07; 3 ensayos, 30,961 participantes).

- **Diuréticos vs. Bloqueadores Alfa:** No se encontró una diferencia significativa en la mortalidad total, con un RR de 0.98 (IC del 95% 0.88 a 1.09; 1 ensayo, 24,316 participantes).

En resumen, el uso de diuréticos de primera línea no mostró una diferencia significativa en la mortalidad total en comparación con otras clases de medicamentos antihipertensivos. Estos resultados sugieren que los diuréticos pueden ser una opción viable como tratamiento de primera línea sin comprometer la supervivencia de los pacientes con hipertensión.

El artículo "Wang, 2018" examina el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. Aquí está el resumen de sus hallazgos en relación con la mortalidad total o por todas las causas (8):

- Inhibidores de RAS vs. Diuréticos: No hubo diferencia significativa en la mortalidad total entre los inhibidores de RAS y los diuréticos (RR 0.99, IC del 95% 0.89 a 1.10).
- Inhibidores de RAS vs. Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC): No se encontró diferencia significativa en la mortalidad total entre los inhibidores de RAS y los BCC (RR 1.03, IC del 95% 0.91 a 1.16).
- Inhibidores de RAS vs. Betabloqueadores: Los inhibidores de RAS redujeron significativamente la mortalidad total en comparación con los betabloqueadores (RR 0.63, IC del 95% 0.47 a 0.84).

Estos resultados sugieren que los inhibidores de RAS son al menos tan efectivos como los diuréticos y los BCC en términos de mortalidad total en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2, y pueden ser más efectivos que los betabloqueadores en reducir la mortalidad total en esta población.

La revisión sistemática de Zhu 2022 incluyó 23 ensayos controlados aleatorizados con 153,849 participantes, enfocándose en resultados cardiovasculares y cambios en la presión arterial entre individuos hipertensos. Para el resultado de mortalidad total por todas las causas, no hubo diferencia significativa entre los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) como primera línea de tratamiento y otras clases de fármacos antihipertensivos (11).

En cuanto a eventos cardiovasculares mayores, que incluyen resultados como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca congestiva:

- Los BCC redujeron los eventos cardiovasculares mayores en comparación con los betabloqueadores, explicado por una reducción significativa en el accidente cerebrovascular y la mortalidad cardiovascular.
- Los BCC aumentaron los eventos cardiovasculares mayores en comparación con los diuréticos, principalmente debido a un aumento en eventos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Los BCC redujeron la incidencia de accidente cerebrovascular en comparación con los inhibidores de la ECA y redujeron el IM más que los ARA II. Sin embargo,

aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con ambos, inhibidores de la ECA y ARA II.

La evidencia sugiere que los diuréticos podrían ser más beneficiosos que los BCC en la reducción de la mortalidad cardiovascular mayor y eventos de insuficiencia cardíaca congestiva. La revisión señaló que, aunque los BCC ofrecen ventajas sobre los betabloqueadores en la reducción de eventos cardiovasculares mayores y accidente cerebrovascular, estos hallazgos no son robustos y la investigación adicional podría cambiar estas conclusiones.

4.3.3.2 Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

A continuación, se describe una breve síntesis narrativa de cada uno de ellos y posteriormente se entrega la evidencia cuantitativa extraída para cada uno de los desenlaces de efectividad y seguridad previstos y que se encontraron reportados.

Hussain, 2018 (13):

Es una RSL que incluyó 10 estudios con 75,239 pacientes, en ella se examinó la terapia antihipertensiva con bloqueadores de canales de calcio (BCC). El objetivo de esta revisión fue consolidar la evidencia del efecto de los BCC para el desarrollo de demencia en pacientes adultos mayores con hipertensión. Los autores no describen específicamente los comparadores empleados, solamente se refieren a grupos de pacientes tratados o no tratados con BCC. En una revisión preliminar de los 10 estudios incluidos se encontró estudios que compararon contra otros antihipertensivos y otros contra placebo; esta distinción no fue realizada en el metaanálisis.

La población analizada estuvo compuesta por adultos mayores con hipertensión arterial (53.16% mujeres) con edad mediana de 72.24 y 8.21 años de seguimiento que usaron BCC u otros antihipertensivos o placebo. La demencia, desenlace de interés de la RSL, fue evaluada usando los criterios del manual estadístico de desórdenes mentales o mediante el National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Se incluyeron estudios con diseño prospectivo con pacientes de 60 o más años libres de demencia en el estadio basal y que reportaron demencia como endpoint.

Estos autores tomaron como base una RSL previa (Peters et al., 2014) e hicieron una búsqueda complementaria de estudios desde agosto 2013 a agosto 2017. La evaluación de sesgo se realizó mediante Newcastle-Ottawa, la mayoría de los estudios fue clasificado con bajo riesgo de sesgo y no se detectó sesgo de publicación.

El estudio concluye que: el uso de BCC se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar demencia en pacientes hipertensos de edad avanzada (RR 0.70,

IC95% 0.58 a 0.85 $p < 0.05$) en comparación con aquellos que no usaban BCC. En el análisis de subgrupos mostró que los BCC dihidropiridínicos se asociaron con una reducción del 44% (RR 0.56, IC95% 0.40 a 0.78 $p < 0.05$) en el riesgo de demencia. También se observó un efecto neuroprotector en el análisis de subgrupos realizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer RR (0.87, IC95% 0.87 a 0.94 $p < 0.05$).

Redon, 2018 (14)

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de olmesartán/medoxomil para reducir la presión arterial en comparación con otros tratamientos (IECA, ARA II, betabloqueadores, BCC o diuréticos) en personas mayores con hipertensión. Se incluyeron 25 estudios con 4.487 pacientes ancianos con diabetes o insuficiencia renal leve y se evaluaron los desenlaces de control de presión arterial, eventos adversos y mortalidad general.

Para el desenlace de control de la presión arterial el estudio presenta el porcentaje de respuesta, entendida como el logro de cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg cada 2 meses hasta los 12 meses. En el grupo de olmesartán/medoxomil, con la última medida observada, se alcanzó un porcentaje de 44,0% (1.045/2.374) y en el grupo que incluye a los demás antihipertensivos 36,6% (773/2.113), es decir, se observó mejor desempeño con olmesartán/medoxomil. Adicionalmente, se presenta la diferencia absoluta de medias a favor de olmesartán/medoxomil con -1,35 con IC95% -2,25 y -0,19, con una heterogeneidad del 49,1%, $p 0,03$.

En el control de PA sistólica el grupo de olmesartán/medoxomil obtuvo un porcentaje de control (PAS <140 mmHg) de 47,2% (1.121/2.374) y en el grupo de otros antihipertensivos fue de 39,6% (837/2.113).

En el desenlace de mortalidad general, se describe que el grupo de olmesartán/medoxomil tuvo 2 muertes para un porcentaje de 0,08% y el grupo de otros antihipertensivos presentó 1 defunción correspondiente al 0,05%.

Finalmente, como desenlace de seguridad, el estudio presenta el porcentaje de pacientes que presentaron al menos un evento adverso: para el grupo de olmesartán/medoxomil fue de 33,7% y en el grupo de otros antihipertensivos de 31,9%.

Ninguno de los desenlaces presenta en sus comparaciones una medida de evaluación de la significancia estadística y el riesgo de sesgo fue evaluado como alto con la herramienta Robis. Este estudio fue evaluado con alto riesgo de sesgo.

Cunningham, 2021 (15)

Cunningham y colaboradores llevaron a cabo una RSL enfocada en el tratamiento farmacológico de la hipertensión en personas sin antecedentes de enfermedad

cerebrovascular, para evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo en la prevención del deterioro cognitivo y el desarrollo de demencia. Esta revisión integró 12 ECAs con 30.412 sujetos, con tiempos de seguimiento que variaron entre 1-5 años. Los resultados primarios se centraron en la incidencia de demencia y los cambios cognitivos, evaluados formalmente mediante herramientas como el Examen del Estado Mental Mini-Mental (MMSE).

De los 12 estudios incluidos en la revisión Cunningham, 8 compararon terapias antihipertensivas contra placebo, solo 4 utilizaron comparaciones contra tratamientos antihipertensivos. De estos, dos compararon la reducción de la presión arterial intensiva vs reducción estándar. Los dos estudios restantes AVEC y CAMUI, compararon diferentes clases de medicamentos antihipertensivos y son de relevancia para este PT.

El ensayo clínico AVEC es un estudio de un solo centro incluyó 47 pacientes estadounidenses con edad ≥ 60 años, con presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo. La edad promedio fue de 72 años, 52% de participantes fueron mujeres. Este estudio tuvo tres brazos en los que se compararon los grupos de ARA II (candesartán, $n=20$), diuréticos (hidroclorotiazida, $n=15$) e IECA (lisinopril, $n=18$). Este estudio no reporta la incidencia de demencia, pero detalla los cambios cognitivos en pruebas como el Trail Making Test (TMT), el Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) y el Digit Span Test (DST) durante 12 meses de seguimiento. Estos resultados se presentaron como medias de mínimos cuadrados ajustadas por edad y MMSE. Los datos se describieron de la siguiente manera: disminución media de 17.1 segundos en el tiempo necesario para completar TMT-B a los 12 meses en el grupo ARA II ($n=17$), 4.2 segundos en el grupo diurético ($n=13$) y un aumento de 14.4 segundos en el grupo de IECA ($n=17$) ($p: 0.008$); mejora en la parte de reconocimiento de HVLT en el grupo ARA II ($p: 0.03$); no hubo diferencias entre los grupos en las partes de recordación inmediata y tardía de HVLT y DST. Lo anterior se traduce en que después de ajustar por edad y puntuación inicial en el MMSE, aquellos pacientes asignados al candesartán demostraron la mayor mejoría en la parte B del TMT ajustado (partes A y B), que ajusta la prueba para la velocidad motora; y la porción de reconocimiento del HVLT.

En cuanto a los resultados del control de la presión arterial, en AVEC se informaron las medias de mínimos cuadrados ajustadas por la edad de la presión arterial sistólica al inicio, a los 6 y 12 meses para los tres grupos, así como el cambio en la presión arterial durante los 12 meses. El número de sujetos que lograron el control de la presión arterial fue similar (lisinopril, 91%; candesartán, 100%; e hidroclorotiazida, 100%; $p.40$), y las reducciones en la presión arterial sistólica fueron similares en los tres grupos: la reducción media y desviación estándar (DE) fue de 28 (5) mmHg para lisinopril, 27 (5) mmHg para candesartán y 21 (5) mmHg para hidroclorotiazida; ($p.75$). No se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los grupos.

Por otro lado, el ensayo clínico CAMUI, 2013, incluyó población japonesa con edad mayor o igual a 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, que no alcanzaron control antihipertensivo con monoterapia con ARA II después del primer mes de tratamiento. La muestra comprendió 147 pacientes, con edad promedio de 74 años, 57% de mujeres.

En este estudio se compararon las combinaciones de ARA II+BCC (losartán 50 mg+amlodipino 5 mg) y ARA II+diurético (losartán 50 mg+hidroclorotiazida 12.5 mg).

No se informó la incidencia de demencia y en cuanto al resultado de cambios cognitivos, se indicó que no hubo diferencias significativas en los valores del MMSE al inicio y después de un año ni dentro de los grupos ni entre ellos. Las puntuaciones medias del MMSE al inicio y después de un año para el grupo ARA II+BCC (n=68) fueron 27.0 y 26.6 puntos, respectivamente, y para el grupo ARA II+diurético (n=74), 26.5 y 26.5 puntos, respectivamente.

Al comparar las combinaciones de ARA II+BCC vs ARA II+diuréticos, se presentaron de manera gráfica las medias de la presión arterial sistólica al inicio, a los 3, 6 y 12 meses para ambos grupos. Solo se informaron explícitamente los datos de media y DE para el inicio y los datos de presión arterial a los 3 y 6 meses, con una presión arterial sistólica a los 6 meses de 132 (13) en el grupo ARA II+BCC (n=68) y 133 (16) en el grupo ARA II+diurético (n=74) (p 0.575), resultados que no mostraron relevancia clínica.

No se reportaron desenlaces de calidad de vida en ninguno de los ensayos clínicos previos. Con relación a los desenlaces de seguridad, En la RSL de Cunningham 2021 (15), consideran como desenlace secundario la incidencia y severidad de eventos adversos (sin especificar qué tipo). En el ensayo clínico AVEC, que comparó los grupos de IECA, diuréticos y ARA II, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. Se registró la retirada de un participante en cada los grupos de IECA y ARA II debido a eventos adversos (sin especificar el tipo). Por su parte, el ensayo CAMUI reporta que hubo participantes retirados del grupo de ARA II+BCC debido a eventos adversos, y un participante se retiró del grupo de ARA II+diurético debido a la elevación del ácido úrico.

Mansbart, 2022 (16)

La revisión sistemática y meta-análisis que incluye 18 estudios (3 metaanálisis, 6 Ecas y 9 ensayos observacionales) se centra en evaluar la eficacia y seguridad de los antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 (tamsulosina, doxazosina y alfuzosina) en adultos mayores. Este grupo de medicamentos se utiliza comúnmente para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna y la hipertensión arterial resistente al tratamiento, ambas condiciones frecuentes en adultos mayores.

El estudio incluyó una revisión de la literatura y un análisis de diferentes estudios para obtener un panorama sobre los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento con antagonistas alfa-1 en personas mayores de 65 años. Se incluyeron varios tipos de estudios y se evaluaron diferentes antihipertensivos y resultados, como eventos cardiovasculares, eficacia en la reducción de los síntomas relacionados con la hiperplasia prostática, satisfacción con el tratamiento y calidad de vida, así como efectos adversos, incluyendo síncope e hipotensión, caídas, fracturas, trastornos de la eyaculación y demencia. Vale la pena resaltar que en esta revisión se incluyeron medicamentos que no son de interés para

este PT, por lo que solamente se extrajo la información referente a la comparación doxazosina y clortalidona que correspondió a un único ensayo clínico que tuvo un periodo de seguimiento de 3.2 años y que fue financiado por la industria farmacéutica.

El estudio concluye que no se puede recomendar la doxazocina como primera línea de tratamiento en pacientes adultos mayores porque no se tiene certeza sobre su eficacia en la prevención de la aparición de eventos cardiovasculares a largo plazo RR 1.23, IC95% 1.14 a 1.32.

Síntesis de evidencia por desenlaces

En la evaluación se buscó evidencia para desenlaces de efectividad y seguridad que previamente fueron calificados y valorados por los expertos temáticos. No se encontró evidencia para todos los desenlaces ni para todos los esquemas antihipertensivos en monoterapia o en terapia combinada incluidos en este PT. Se logró recuperar información principalmente para eventos tales como: control de cifras de presión arterial, demencia, mortalidad total y eventos adversos.

La Tabla 4-6 muestra el censo de la información recuperada para los desenlaces que estaban previstos, brindando un panorama general de lo que la literatura ha reportado a través de RSL y MA.

Tabla 4-6. Censo de desenlaces evaluados

Desenlaces	BCC vs otros antihipertensivos	Olmesartan medoxomil vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos	doxazosina vs clortalidona	ARA II (candesartán) vs diurético (hidroclorotiazida vs IECA (lisinopril)	ARA II+BCC (losartán+amlodipino) vs ARA II+diurético (losartán+hidroclorotiazida).	Total
Control de las cifras de presión arterial		Redon 2018		Cunningham, 2021 AVEC	Cunningham, 2021 CAMUI	3
Enfermedad cardiovascular			Mansbart, 2022			1
Enfermedad cerebrovascular (isquémica o						

hemorrágica) no fatal.						
Síndrome coronario agudo: infarto agudo de miocardio						
Insuficiencia cardíaca						
Albuminuria – Duplicación de creatinina					Cunningham , 2021 CAMUI	1
Hipertrofia ventricular izquierda						
Enfermedad renal terminal						
Demencia	Hussain, 2018					1
Calidad de vida						
Mortalidad cardiovascul ar						
Mortalidad total		Redon 2018				1
Incremento del 30% de la creatinina basal						
Alteración de los niveles de sodio						
Alteración de los niveles de potasio					Cunningham , 2021 CAMUI	1
Alteración de los niveles del perfil lipídico					Cunningham , 2021 CAMUI	1
Diabetes mellitus (glicemia)						

Bloqueo cardiaco						
Empeoramiento de la falla cardiaca						
Impotencia sexual						
Angioedema						
Eventos adversos (no especificados)		Redon 2018		Cunningham, 2021	Cunningham, 2021	3

Control de las cifras de presión arterial

Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos

Con relación al control de las cifras de presión arterial se encontró el estudio de Redon, 2018 (14) que evaluó el uso de olmesartán medoxomil (5 a 10 mg/día) vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos para el control de las cifras de presión en pacientes de 60 a 79 años (n: 4487). En este estudio se incluyeron estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento activo, de fase 2 a 4.

Los principales criterios de valoración de eficacia incluyeron valores brutos de PAS y PAD a lo largo del tiempo, cambios desde el inicio en PAS y PAD a lo largo del tiempo, la diferencia de tratamiento estimada entre olmesartán y monoterapia de control activo, y la proporción de pacientes que alcanzaron objetivos de PA sentado (PAS) de <140/90 mmHg y PAS < 140 mmHg. Se describe que el cambio en las cifras de presión fue mejor en el grupo de olmesartán medoxomil vs otros antihipertensivos en un periodo que vario desde los 2-12 meses (-19.5/-11.9 vs -16.8/-10.7 mmHg) (Tabla 4-7).

De forma específica para la disminución de la presión arterial sistólica por grupo de comparación se obtuvieron los siguientes resultados:

Olmesartán medoxomil vs ECA

- (diferencia media -3.54 mmHg; IC95% -5.54 a -1.54)

Olmesartán medoxomil vs β -bloqueador en monoterapia

- (diferencia media -3.43 mmHg; IC 95% -6.03 a -0.84)

Olmesartán medoxomil vs ARA II

- (diferencia media -1.38 mmHg; IC95% -3.56 a 0.79)

Olmesartán medoxomil vs BCC

- (diferencia media 1.77 mmHg; IC95% -0.51 a 4.04)

Olmesartán medoxomil vs diurético

- (diferencia media -2.64 mmHg; IC95%, -6.83 to 1.55)

En este estudio se analizó separadamente el grupo de pacientes con tasa de filtración glomerular (<60 mL/min/1.73 m²), en que se demostró que el grupo tratado con olmesartán medoxomil (n: 578) tuvo mayor cambio en las cifras de presión comparado con la línea de base (n: 387) (-21.2 vs -18.7 mmHg respectivamente).

Este estudio fue calificado con alto riesgo de sesgo, pues, no se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, en la presentación de los resultados se realiza un metaanálisis con bases de datos recopiladas por una farmacéutica, no se evalúa el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y no se presenta una medida comparativa del efecto.

ARA II (candesartán) vs diurético (hidroclorotiazida) vs IECA (lisinopril)

En la RSL de Cunningham, 2021 se incluyó el estudio AVEC en el que se compararon terapias antihipertensivas entre sí. Con relación a las cifras de presión arterial el número de sujetos que lograron el control de la presión arterial fue similar (lisinopril, 91%; candesartán, 100%; e hidroclorotiazida, 100%; p 0,40), y las reducciones en la presión arterial sistólica fueron similares en los tres grupos: la reducción media y desviación estándar (DE) fue de 28 (5) mmHg para lisinopril, 27 (5) mmHg para candesartán y 21 (5) mmHg para hidroclorotiazida; (p .75). No se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los grupos. El estudio AVEC fue calificado con alto riesgo de sesgo por el reporte incompleto de resultados (15).

ARA II+BCC (losartán 50mg+amlodipino 5mg) vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+ hidroclorotiazida12.5mg)

En la misma RSL de Cunningham, 2021 también se incluyó el estudio CAMUI que incluye población japonesa ≥ 65 años con hipertensión arterial que no alcanzaron control antihipertensivo con monoterapia con ARA II después del primer mes de tratamiento (15).

A los tres meses de tratamiento la presión arterial había disminuido de 156/83 \pm 15/11 mmHg a 139/76 \pm 14/10 mmHg en el grupo ARA II+ diurético 155/83 \pm 11/10 mmHg a 132/72 \pm 14/10 mmHg en el grupo ARA II+ BCC. A los 6 meses la presión fue igual entre los dos grupos y a los 12 meses, la relación albumina/creatinina disminuyó de 17.1 a 9.6 mg/g en el grupo ARA II+ diurético, mientras que aumentó de 19.8 a 23.7 mg/g en el grupo ARA II+BCC, también hubo disminución de la TFG en el grupo ARA II+BCC (67.3 \pm 12.8 a 68.3 \pm 14.8 después de un año de tratamiento).

Los autores concluyen que con la combinación de ARA II+BCC se alcanzaron resultados más rápidos en el control de la presión arterial ya que a los tres meses hubo diferencias entre los dos grupos, sin embargo, dichas diferencias desaparecieron a los 6 meses. Por su parte, en el grupo ARA II+ hidroclorotiazida hubo mejores resultados en el control de la albumina. Las dos terapias fueron bien toleradas por los pacientes.

Tabla 4-7. Desenlace de control de las cifras de presión arterial

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Control de cifras de presión arterial	Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, β -bloqueadores, BCC o diuréticos	RR 0.7, IC95% 0.58 a 0.85 (a favor de olmesartan) Cambio en cifras de presión arterial (12 semanas) PAS/PAD (-19.5/-11.9 vs -16.8/-10.7 mmHg)	$\oplus\oplus\circ\circ$ Baja	Redon, 2018(10) Evaluó 25 estudios. n: 4487 olmesartan n: 2374 control activo n: 2113
Control de las cifras de presión arterial sistólica		RR 0.56, IC95% 0.40 a 0.78 (a favor de Olmesartan) Frecuencia grupo de intervención: 47.2% 1121/2374 Frecuencia en el grupo comparador: 39.6% 837/2113.	$\oplus\oplus\circ\circ$ Baja	
Control de las cifras de presión arterial diastólica		RR 0.81, IC95% 0.57 a 1.15 (a favor de Olmesartan) Frecuencia grupo de intervención: 47.2% 1121/2374 Frecuencia en el grupo comparador: 39.6% 837/2113	$\oplus\oplus\circ\circ$ Baja	
Control de cifras de presión arterial	ARA II (candesartán) vs diurético (hidroclorotiazida) vs IECA (lisinopril)	Proporción de pacientes que alcanzaron objetivo terapéutico (PA \leq 140/90 mm Hg) * Lisinopril 91% *Candesartán 100% *Hidroclorotiazida, 100%; p 0.40	$\oplus\oplus\circ\circ$ Baja	Cunningham, 2021 (11) estudio AVEC (n=47) candesartán, n=20 hidroclorotiazida, n=15 lisinopril, n=18.
Control de las cifras de		Media y desviación estándar (DE): * lisinopril 28 (5) mmHg,	$\oplus\oplus\circ\circ$ Baja	

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
presión arterial sistólica		* candesartán 27 (5) mmHg, * hidroclorotiazida 21 (5) mmHg; p 0.75.		
Control de las cifras de presión arterial	ARA II+BCC (losartán+amlodipino) vs ARA II+diurético (amlodipino))	Proporción de pacientes que alcanzaron objetivo terapéutico 3 meses (p 0.33) RR 0.70 (0.58 a 0.85) *ARA II+BCC 60.3% *ARA II+diurético 52.2%	⊕○○○ Muy baja	Cunningham, 2021 (11) estudio CAMUI (n=147) ARA II+BCC (losartán 50 mg+ amlodipino 5 mg) n=68 Vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+hidroclorotiazida 12.5 mg). n=74
		6 meses (p:0.96) RR 0.56 (0.40 a 0.78) *ARA II+BCC 63.5% *ARA II+diurético 63.1%		
		12 meses (p:0.56) RR 0.92 (0.70 a 1.20) *ARA II+BCC 61.7% *ARA II+diurético 66.7%		
		Cambio en la presión arterial a los 3 meses *ARA II+ diurético 156/83±15/11mmHg a 139/76±14/10mmHg * ARA II+BCC 155/83±11/10mmHg a 132/72±14/10mmHg	⊕⊕○○ Baja	

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Redon, 2018(10) y Cunningham, 2021 (11).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Enfermedad cardiovascular

Doxazosina vs clortalidona

La presentación de enfermedad cardiovascular se encontró el estudio de Mansbart, 2022 (12) para la comparación doxazosina vs clortalidona. Es de resaltar que a pesar de que en la revisión se incluyen 18 estudios solamente uno evaluó desenlaces de interés para una comparación de las terapias incluidas en el PT. Este estudio correspondió a un ECA con financiación privada por parte de la industria farmacéutica. En él, se comparó el uso de

doxazosina 2, 4 u 8 mg/d vs clortalidona 12.5 o 25 mg/d. Con relación a la presentación de eventos cardiovasculares no fatales se describe que el grupo de doxazosina tiene más riesgo que el comparador RR 1.23, IC95% 1.14 a 1.32 (Tabla 4-8) (16).

Tabla 4-8. Enfermedad cardiovascular

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Enfermedad cardiovascular	Doxazosina vs clortalidona	RR 1.23, IC95% 1.14 a 1.32. (a favor de clortalidona) Frecuencia grupo de intervención: no reportada Frecuencia en el grupo comparador: no reportada	⊕⊕○○ Baja	Mansbart, 2022(12) Evaluó 1 estudio. n doxazosina: 9061 n clortalidona: 15255

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mansbart, 2022(12).

Relación albuminuria/creatinina

ARA II+BCC (losartán 50mg+amlodipino 5mg) vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+ hidroclorotiazida12.5mg)

En la RSL de Cunningham, 2021 se encuentra el estudio CAMUI que incluyo población japonesa ≥65 años con hipertensión arterial que no alcanzaron control antihipertensivo con monoterapia con ARA II después del primer mes de tratamiento. En esta población se realizaron controles de albumina y creatinina para las terapias bajo comparación. Los autores reportan que la relación de albumina/creatinina en orina que disminuyó significativamente de 17.1 (95% CI:11.0–26.6) a 9.0 (6.1–13.2) mg/g en el grupo ARA II+Diurético mientras que no se mostró cambio en el grupo ARA II+ BCC 19.0 (12.1–29.7) a 19.8 (13.5–28.9) mg/g. A los 12 meses de tratamiento la relación albumina/creatinina disminuyó significativamente a 8.3 (IC 95% 6.1 a 11.4) mg/g en el grupo ARA II+diurético (P<0.001) mientras que incremento a 23.6 (IC95% 17.4 a 32.0) mg/g en el grupo ARAII+BCC) (Tabla 4-9) (15).

Tabla 4-9. Relación albuminuria/creatinina

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
-----------	-------------	--	-------------------------	----------

Relación albumina /creatinina	ARA II+BCC (losartán+ amlodipino) Vs ARA II+diurético (losartán+ hidroclorotiazida)	3 meses *ARA II+diurético 17.1 (95% CI:11.0–26.6) a 9.0 (6.1–13.2) mg/g *ARA II+ BCC 19.0 (12.1–29.7) a 19.8 (13.5–28.9) mg/g.	⊕⊕○○ Baja	Cunningham, 2021 (11) Estudio CAMUI (n=147) ARA II+BCC (losartán 50 mg+ amlodipino 5 mg) n=68 Vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+hidroclorotiazida 12.5 mg). n=74
		12 meses * ARA II+diurético 8.3 (IC 95% 6.1 a 11.4) mg/g en el grupo * ARAII+BCC 23.6 (IC95% 17.4 a 32.0)	⊕⊕○○ Baja	

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Cunningham, 2021(11) estudio CAMUI (14).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio.

Demencia

BCC vs otros antihipertensivos

La demencia es un desorden crónico neurodegenerativo que causa el deterioro de las habilidades cognitivas y que afecta principalmente a la población de adultos mayores. Este desenlace fue evaluado en el estudio Hussain, 2018 (13) para los bloqueadores de canales de calcio vs otros antihipertensivos, para esto se incluyeron estudios de pacientes adultos mayores con diagnóstico de hipertensión arterial. En total 75.239 pacientes (53.16% mujeres) con edad mediana de 72.24 y 8.21 años de seguimiento. En esta revisión se incluyeron estudios con diseño prospectivo que incluyeran pacientes de 60 o más años libres de demencia en el estadio basal para evaluar el desarrollo de la demencia como endpoint. En este estudio se concluye que el uso de BCC se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar demencia (RR 0.70, IC 95% 0.58 a 0.85, p: <0.005) en comparación con aquellos que no usaban BCC. En el análisis de subgrupos mostró que los BCC dihidropiridínicos se asociaron con una reducción del 44% (RR 0.56, IC95% 0.40 a 0.78, p: <0,005) en el riesgo de demencia. También se observó un efecto neuroprotector en el análisis de subgrupos realizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer RR 0.87, IC95% 0.87 a 0.94, p: <0,005 (Tabla 4-10).

Tabla 4-10. Desenlace incidencia de demencia

Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
-----------	-------------	--	-------------------------	----------

Desarrollo de Demencia	BCC vs otros antihipertensivos	BCC RR 0.7, IC95% 0.58 a 0.85 I2: 88, p <0.001 (a favor de BCC)	⊕⊕○○ Baja	Hussain, 2018(9) Evaluó 10 estudios
		BCC dihidropiridínicos RR 0.56, IC95% 0.4 a 0.78 I2: 0, p <0.005 (a favor de BCC)	⊕⊕○○ Baja	
		BCC no dihidropiridínicos RR 0.81, IC95% 0.57 a 1.15 I2: I2, p 0.24 (a favor de BCC)	⊕○○○ Muy baja	

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Hussain, 2018(9).

Abreviaturas: BCC: bloqueadores de canales de calcio

A pesar de que, en la RSL de Cunningham, 2021 se incluyeron dos estudios que evaluaron cambios cognitivos en pacientes con edad \geq a 60 años ninguno de los dos estudios que compararon medicamentos antihipertensivos reporto incidencia de demencia.

Mortalidad total

Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos

Para la mortalidad por todas las causas se encontró el estudio de Redon, 2018 (14) que comparó el uso de olmesartán medoxomil (5 a 10 mg/día) vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos en pacientes de 60 a 79 años. Este estudio fue calificado con alto riesgo de sesgo.

Se evaluó la ocurrencia de eventos de mortalidad por todas las causas, dado que el periodo de seguimiento de los estudios incluidos fue de 2 a 12 meses se observaron solamente 3 eventos, dos en el grupo de intervención y uno en el grupo de comparación. Los resultados se describen en la Tabla 4-11 a continuación.

Tabla 4-11. Desenlace de mortalidad total

Desenlace	Comparación	Medida efecto del frecuencia y del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Mortalidad total	Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos	RR 1.78, IC95% 0.16 a 19.60 (a favor de control) Frecuencia grupo de intervención: 0.1% 2/2374	⊕○○○ Muy baja	Redon, 2018(10) Evaluó 25 estudios n: 4487

Frecuencia en el grupo comparador: 0.05% 1/2112

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Redon, 2018(10).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Alteración de los niveles de potasio

ARA II+BCC (losartán 50mg+amlodipino 5mg) vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+ hidroclorotiazida12.5mg)

En la RSL de Cunningham, 2021 se encuentra el estudio CAMUI que incluyo población japonesa ≥ 65 años con hipertensión arterial que no alcanzaron control antihipertensivo con monoterapia con ARA II después del primer mes de tratamiento. En esta población se realizaron controles de potasio con una diferencia significativa entre los grupos al inicio y al año de tratamiento. En grupo ARA II+ BCC (n=55) los niveles pasaron de $4,2 \pm 0,4$ a $4,2 \pm 0,4$ y en el grupo ARA II+Diurético (n=61) pasaron de $4,2 \pm 0,4$ a $4,1 \pm 0,4$ (Tabla 4-12).

Tabla 4-12. Alteración de los niveles de potasio

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certez a de la evidencia	Estudios
Alteración de los niveles de potasio	ARA II+BCC (losartán+amlodipino) vs ARA II+diurético (amlodipino)	12 meses *ARA II+ BCC (n=55) los niveles de potasio pasaron de $4,2 \pm 0,4$ a $4,2 \pm 0,4$ *ARA II+Diurético (n=61) pasaron de $4,2 \pm 0,4$ a $4,1 \pm 0,4$ $p < 0.05$ entre los grupos.	⊕⊕○ ○ Baja	Cunningham, 2021 (11) Estudio CAMUI (n=147) ARA II+BCC (losartán 50 mg+ amlodipino 5 mg) n=68 Vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+ hidroclorotiazida 12.5 mg). n=74

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Cunningham, 2021(11) estudio CAMUI (14).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio.

Alteración del perfil lipídico

ARA II+BCC (losartán 50mg+amlodipino 5mg) vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+ hidroclorotiazida12.5mg)

En el estudio CAMUI que incluyó población japonesa ≥ 65 años con hipertensión arterial que no alcanzaron control antihipertensivo con monoterapia con ARA II después del primer mes de tratamiento se realizaron controles del perfil lipídico sin encontrar diferencias significativas entre los grupos al inicio y al año de tratamiento en los niveles de LDL, HDL o triglicéridos (Tabla 4-13).

Tabla 4-13. Alteración del perfil lipídico

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Alteración del perfil lipídico	ARA II+BCC (losartán+amlodipino) vs ARA II+diurético (amlodipino))	LDL (mg/dl) 12 meses *ARA II+ BCC (n=52) Basal 110,7 \pm 25,9 a 112,6 \pm 35,8 *ARA II+Diurético (n=59) basal 115,4 \pm 30,2 a 106,6 \pm 30,2 Diferencia no significativa entre los grupos.	⊕⊕○ ○ Baja	Cunningham, 2021(11) Estudio CAMUI (n=147) ARA II+BCC (losartán 50 mg+ amlodipino 5 mg) n=68 Vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+hidroclorotiazida 12.5 mg). n=74
		HDL (mg/dl) 12 meses *ARA II+ BCC (n=52) Basal 58,3 \pm 15,3 a 59,4 \pm 15,0 *ARA II+Diurético (n=59) basal 57,6 \pm 12,9 a 54,7 \pm 12,3 Diferencia no significativa entre los grupos.	⊕⊕○ ○ Baja	
		TG (mg/dl) 12 meses *ARA II+ BCC (n=52) Basal 104 (45-1113) a 115 \pm 49,7 *ARA II+Diurético (n=59) basal 117 (43-331) a 130,4 \pm 72,5 Diferencia no significativa entre los grupos.	⊕⊕○ ○ Baja	

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Cunningham, 2021(11) estudio CAMUI (14).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio, TG: triglicéridos.

4.3.3.3 Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC >30.

El análisis detallado de los eventos cardiovasculares mayores en pacientes obesos con hipertensión, utilizando antihipertensivos como amlodipino y clortalidona, revela aspectos cruciales en el manejo de esta condición. Los estudios comparativos muestran que, aunque hay una ligera inclinación hacia el Amlodipino en términos de eficacia, la diferencia no es estadísticamente significativa. Esto resalta la importancia de un enfoque personalizado en la selección del tratamiento antihipertensivo, donde se deben considerar factores como la tolerabilidad del medicamento, el perfil de efectos secundarios, y las condiciones coexistentes del paciente.

Además, la calificación de la evidencia como moderada debido a posibles sesgos y la imprecisión en algunos resultados subraya la necesidad de mayor investigación. Es crucial entender que, mientras se busca la reducción de eventos cardiovasculares mayores, la elección del medicamento adecuado puede variar considerablemente de un paciente a otro. Este enfoque individualizado es esencial para optimizar los resultados en pacientes obesos con hipertensión, enfocándose no solo en la eficacia de los medicamentos sino también en su aceptación y adaptabilidad en el contexto de vida del paciente.

Comparación de Efectividad entre Amlodipino y Clortalidona:

La razón de riesgos instantáneos (HR) para eventos cardiovasculares mayores fue de 0.91 (IC del 95%: 0.79 a 1.05), lo que indica una ligera ventaja para Amlodipino, aunque no estadísticamente significativa.

Calidad de la Evidencia:

La evidencia fue calificada como moderada, afectada por posibles sesgos y la imprecisión de algunos resultados.

Conclusiones Clínicas:

La elección de antihipertensivos en pacientes obesos no parece influir significativamente en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Estos resultados sugieren la necesidad de personalizar la terapia antihipertensiva, considerando otros factores clínicos y preferencias del paciente.

Comparación de Efectividad entre Amlodipino y Clortalidona:

La razón de riesgos instantáneos (HR) para eventos cardiovasculares mayores fue de 0.91 (IC del 95%: 0.79 a 1.05), lo que indica una ligera ventaja para Amlodipino, aunque no estadísticamente significativa.

Calidad de la Evidencia:

La evidencia fue calificada como moderada, afectada por posibles sesgos y la imprecisión de algunos resultados.

Conclusiones Clínicas:

La elección de antihipertensivos en pacientes obesos no parece influir significativamente en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Estos resultados sugieren la necesidad de personalizar la terapia antihipertensiva, considerando otros factores clínicos y preferencias del paciente.

4.3.3.4 Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

El estudio de Pinho-Gomes de 2021 se centra en la eficacia de diferentes antihipertensivos en pacientes con fibrilación auricular (FA) e hipertensión arterial esencial. El perfil de evidencia GRADE complementa este análisis evaluando la certeza y relevancia de los resultados obtenidos en diversos estudios, incluyendo la comparación entre inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) y betabloqueadores/diuréticos (17).

Resultados Clave:

Eficacia en la Prevención de Eventos Cardiovasculares Mayores:

La comparación entre inhibidores del sistema RAS y betabloqueadores/diuréticos mostró una razón de riesgos instantáneos (HR) de 0.97 (intervalo de confianza del 95%: 0.81 a 1.17), indicando una eficacia similar en la prevención de eventos cardiovasculares mayores.

Calidad de la Evidencia:

La evidencia fue calificada como baja, principalmente debido a riesgos de sesgo y la imprecisión en algunos resultados.

4.3.3.5 Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria

El estudio "Brewster 2022" y el perfil de evidencia GRADE exploran la eficacia de distintos antihipertensivos en pacientes de raza negra con hipertensión arterial esencial (18).

Resultados Clave:

Eficacia en el Control de la Presión Arterial:

La comparación entre Bloqueadores de los Canales de Calcio + IECA/ARA II e Hidroclorotiazida + IECA/ARA II mostró una diferencia media (MD) de 2.02 mmHg, con los bloqueadores de los canales de calcio siendo ligeramente más efectivos.

Calidad de la Evidencia:

La certeza de la evidencia se calificó como baja, afectada por inconsistencias y un intervalo de confianza que cruza el valor de la hipótesis nula.

Conclusiones y Recomendaciones:

Los resultados sugieren una ligera ventaja de los Bloqueadores de los Canales de Calcio en el control de la presión arterial en pacientes de raza negra, aunque la diferencia no es sustancial.

La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando la eficacia y el perfil de efectos secundarios de los medicamentos.

4.3.3.6 Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria

El estudio de Mishima de 2019 y el análisis GRADE abordan la eficacia de diferentes antihipertensivos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión arterial esencial (19).

Resultados Clave:

Efectividad en la Prevención de la Enfermedad Renal Terminal:

Comparando inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) con tratamientos convencionales, se observó una reducción significativa en la progresión a enfermedad renal terminal, con una razón de riesgo de 0.53 (IC del 95%: 0.32 a 0.88).

Calidad de la Evidencia:

La evidencia se calificó como moderada, principalmente debido a preocupaciones sobre el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Conclusiones y Recomendaciones:

Los inhibidores del sistema RAS podrían ser más efectivos que los tratamientos convencionales en prevenir la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con ERC e hipertensión.

Se necesita más investigación para confirmar estos resultados y entender mejor el impacto de estos tratamientos en diferentes subgrupos de pacientes.

4.3.4 Síntesis de evidencia de seguridad:

4.3.4.1 Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos:

Para esta población de pacientes, se encontraron 6 RSL que reportan desenlaces de seguridad: eventos adversos, eventos adversos serio, retiro por eventos adversos e impotencia sexual.

A continuación, se realiza la descripción de los desenlaces con las comparaciones respectivas.

Eventos adversos y eventos adversos serios

Terapia combinada versus monoterapia

Garjón 2020 (12), reportan el total de eventos adversos serios para la terapia combinada en comparación con monoterapia para la hipertensión primaria en esta población. Se basó en tres ensayos clínicos que agruparon un total de 568 participantes: el ensayo clínico BENEDICT-A 2004, PREMIER 2003 y REASON 2001, cuyos brazos de tratamiento se describen en la Tabla 4-14. Se presentaron un total de 87 eventos adversos serios, 28 para el brazo de terapia combinada (n = 233) y 59 (n = 335) para el de monoterapia, con un RR combinado de 0.77, IC95% (0.31 - 1.92); $I^2 = 39%$ (p = 0.19). Al desagregar los resultados previos por grupo farmacológico, se obtiene que para el ensayo clínico BENEDICT-A 2004, que compara combinación calcio antagonista más IECA (n = 115) versus calcio antagonista en monoterapia (n = 215), se describen 23 eventos adversos serios en terapia combinada frente a 51 eventos para monoterapia, con un RR 0.84, IC95% (0.54 - 1.31). En PREMIER 2003, que compara IECA más diurético (n = 55) versus IECA (n = 54), los eventos adversos serios fueron 2 para la terapia combinada y 7 para monoterapia, RR 0.28, IC95% (0.06 - 1.29). Finalmente, en REASON 2001, que comparó IECA más diurético (n = 63) versus beta bloqueador (n = 66), se describieron 3 eventos adversos para el brazo de intervención y un evento en el brazo de comparación, RR 3.14, IC95% (0.34 - 29.42).

De acuerdo con los autores, estos ensayos clínicos fueron valorados con bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, se observa que la calidad de la evidencia es baja dado el grado de imprecisión de las estimaciones, demostrándose en amplios intervalos de confianza y el reporte de pocos eventos frente al tamaño de muestra.

Terapia combinada con diuréticos ahorradores de potasio versus monoterapia

Para esta comparación, Garjón 2020 (12) incluye un ensayo clínico con 200 participantes seguidos durante 18 meses. En este ensayo se comparó la terapia combinada con clortalidona 12.5 mg más amilorida 2.5 mg, hasta 25 mg más amilorida 5 mg versus grupo de monoterapia con dosis inicial de losartán de 50 mg, hasta 100 mg diarios. Como

tratamiento adicional se sumó amlodipino hasta 10 mg diarios y propanolol hasta 160 mg diarios si no se lograba control de presión arterial. Para este desenlace, se presentaron muy pocos eventos, con lo cual está sujeto a impresión, demostrado en la amplitud del intervalo de confianza y la diferencia en el tamaño de muestra para cada grupo de tratamiento. La estimación puntual se encuentra en la Tabla 4-14.

Sacubitril/valsartán versus otros ARA II

Para esta comparación, Wu 2022 (4) a partir de 5 ensayos clínicos que sumaron un total de 3620 participantes, reportan un OR combinado de 1.06, IC95% (0.64 – 1.76); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.45$). Para esta estimación, la comparación considerada fue sacubitril/valsartán en dosis de 200mg o 400 mg día versus un ARA II (olmesartán 20mg/día o 40mg/día o valsartán 20 mg/día). Para la comparación sacubitril/valsartán 200mg/día ($n = 895$) versus olmesartán 20mg/día ($n = 896$), que reunió 3 ensayos clínicos, se presentaron un total de 21 eventos en cada brazo de tratamiento, OR 0.99, IC95% (0.54 – 1.83); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.48$). Por otro lado, la comparación sacubitril/valsartán 400mg/día ($n = 910$) versus otro ARA II ($n = 919$), reportan 11 eventos adversos serios en el brazo experimental y 9 eventos en el brazo control, OR 1.23, IC95% (0.51 – 2.99); $I^2 = 39\%$ ($p = 0.2$). Lo anterior indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos serios entre el grupo experimental y el grupo control de las comparaciones descritas y de forma individual.

Con respecto a eventos adversos en general, tampoco se encontraron diferencias significativas para las comparaciones previas según Wu 2022 (4), reportando OR de 1.13, IC95% (0.92 – 1.38); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.48$) y 1.16, IC95% (0.96 – 1.40); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.43$), respectivamente.

Diuréticos tiazídicos en primera línea versus calcio antagonistas

Reinhart 2023 (5), mediante una RSL con metaanálisis, reporta para esta comparación un RR combinado de 1.09, IC95% (0.97 – 1.24); $I^2 = 80\%$ ($p = 0.02$). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos serios entre el grupo experimental que correspondía a diuréticos tiazídicos versus grupo control con calcio antagonistas. Además, se trataron de dos ensayos clínicos con riesgo de sesgo alto y poco claro en varios dominios de la evaluación metodológica y con heterogeneidad relevante.

Nebivolol versus otros beta bloqueadores

Esta comparación se deriva de la RSL y metaanálisis realizado por Seleme 2021 (2), dónde se compara nebivolol con otros beta bloqueadores a partir de 4 ensayos clínicos. En el ensayo clínico de Bhosale y colaboradores, compararon nebivolol 5 mg diarios versus atenolol 50 mg diarios (sin asociación con otros medicamentos antihipertensivos) durante 12 semanas e incluyeron a individuos de entre 18 y 65 años; Grassi y colaboradores compararon nebivolol 5 mg diarios versus atenolol 100 mg diarios (si la presión arterial

estaba fuera del objetivo terapéutico, se añadía hidroclorotiazida 12.5 mg diarios) durante 12 semanas e incluyeron a individuos de entre 19 y 75 años; Espinola-Klein y colaboradores compararon nebivolol 5 mg diarios versus metoprolol 95 mg diarios (sin asociación con otros medicamentos antihipertensivos) durante 48 semanas e incluyeron a individuos con una edad de 66.7 ± 8.3 años (grupo de nebivolol) y 65.9 ± 7.9 años (grupo de metoprolol); Uhler y colaboradores compararon nebivolol 5 mg diarios versus metoprolol 200 mg diarios (sin usar asociación con otros medicamentos antihipertensivos) durante 12 semanas e incluyeron a adultos mayores de 18 años. No se añadieron otros beta bloqueadores porque no se identificaron ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión para esta RSL (y que compararan el uso con nebivolol). Mediante estos ensayos clínicos, se obtuvo un RR combinado de 0.49, IC95% (0.34 – 0.71); ($p = 0.000$). No reportan estadístico de heterogeneidad, sin embargo, los autores refieren que fue inferior a un 50%, indicando que, estadísticamente, nebivolol fue mejor tolerado que otros beta bloqueadores en cuanto a eventos adversos.

Tabla 4-14. Desenlace de eventos adversos y eventos adversos serios

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Eventos adversos serios			
Terapia combinada versus monoterapia	RR 0.77, IC95% (0.31 - 1.92)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020. Cuatro ECAs: BENEDICT-A, PREMIER 2003, REASON 2001
Calcio antagonista + IECA versus Calcio antagonista: Verapamilo 180 mg + trandolapril 2 mg día versus monoterapia 1: verapamilo SR 240 mg día	RR 0.84, IC95% (0.54 - 1.31)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020. ECA: BENEDICT-A,
IECA + diurético versus IECA: Perindopril 2 mg más indapamida 0.625 mg día versus monoterapia: enalapril 10 mg día,	RR 0.28, IC95% (0.06 - 1.29)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020. ECA: PREMIER 2003,
IECA + diurético versus beta bloqueador: Perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg versus monoterapia con atenolol 50 mg.	RR 3.14, IC95% (0.34 - 29.42).	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020. ECA: REASON 2001
Clortalidona + amilorida versus losartan	RR 0.72, IC 95% (0.10 - 5.04)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	Garjón 2020.
Sacubitril/valsartán versus otros ARA II:	OR 1.06, IC95% (0.64 – 1.76)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Sacubitril/valsartán 200 mg o 400 mg día versus ARA II (olmesartán 20mg o 40mg/día o valsartán 20 mg/día).			
Sacubitril/valsartán 200 mg versus olmesartán 20mg/día	Eventos adversos serios OR 0.99, IC95% (0.54 – 1.83)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022
	Eventos adversos serios OR 1.13, IC95% (0.92 – 1.38)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	
Sacubitril/valsartán 400 mg día versus olmesartán 20mg o 40mg/día o valsartán 20 mg/día.	Eventos adversos serios OR 1.23, IC95% (0.51 – 2.99)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022
	Eventos adversos serios OR 1.16, IC95% (0.96 – 1.40);	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	
Diuréticos tiazídicos versus calcio antagonistas	RR 1.09, IC95% (0.97 – 1.24)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Reinhart 2023
Nebivolol versus otros beta bloqueadores	RR 0.49, IC95% (0.34 – 0.71)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Seleme 2021
a. Riesgo de sesgo b. Inconsistencia c. Evidencia indirecta d. Imprecisión			

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, RR: riesgo relativo, OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

Retiro o discontinuación por eventos adversos

Terapia combinada versus monoterapia

Con respecto a este desenlace, Garjón 2020 (12) reporta un RR combinado de 0.85, IC95% (0.53 - 1.35); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.57$), derivado de los ensayos clínicos previamente descritos. Se describen un total de 24 retiros por eventos adversos para la terapia combinada ($n = 233$) y 43 retiros en brazo de monoterapia ($n = 335$).

En BENEDICT-A 2004, para la combinación calcio antagonista más IECA ($n = 115$) se presentaron 15 retiros versus 30 retiros en la monoterapia con calcio antagonista ($n = 215$), RR 0.93, IC95% (0.52 - 1.66). En PREMIER 2003, se reportan 4 retiros en brazo IECA más diurético ($n = 55$) versus 8 retiros en brazo de monoterapia con IECA ($n = 54$), RR 0.49, IC95% (0.16 - 1.53). y en REASON 2001 se presentaron 5 retiros en combinación IECA más diurético ($n = 63$) versus 5 retiros en monoterapia con beta bloqueador ($n = 66$), RR 1.05, IC95% (0.32 - 3.45).

Sacubitril/valsartán versus otros ARA II

A partir de 4 ensayos clínicos, Wu 2022 (4) reporta la discontinuación o retiro por eventos adversos. Para ninguna de las comparaciones contempladas en esta RSL, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento. De una muestra de 2747 participantes, reportan un total de 27 eventos para los grupos experimentales (sacubitril/valsartán 200mg/día o 400mg/día) ($n = 1367$), y 31 eventos para el grupo control (otros ARA II) ($n = 1380$), OR 0.86 IC95% (0.51 - 1.46); $I^2 = 0\%$ ($p = 0.68$).

Diuréticos tiazídicos en primera línea versus calcio antagonistas, versus beta bloqueadores, versus alfa bloqueadores, versus antihipertensivos de acción central (clonidina)

A partir de una muestra de 33908 participantes en 7 ensayos clínicos, Reinhart 2023 (5), reporta un RR combinado de 0.81 IC95% (0.75 - 0.88); $I^2 = 74\%$ ($p = 0.0009$). Por lo anterior, se observa que en el tratamiento con diuréticos tiazídicos se presenta menor frecuencia de retiro o discontinuación de tratamiento por eventos adversos en comparación con los calcio antagonistas.

De igual manera, al comparar contra beta bloqueadores, alfa bloqueadores e IECA, Reinhart 2023 (5), reporta que los pacientes bajo tratamiento con diuréticos tiazídicos experimentaron menos discontinuación por eventos adversos. Adicionalmente, se reportaron resultados similares al comparar contra clonidina. Frente a ARA II no hubo diferencias significativas. En la Tabla 4-15 se detallan las estimaciones combinadas, obtenidas a partir de los ensayos clínicos que integran a cada comparación.

Tabla 4-15. Desenlace de discontinuación o retiro por eventos adversos

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Descontinuación o retiro por eventos adversos			
Terapia combinada versus monoterapia	RR 0.85, IC95% (0.53 - 1.35)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020 (1). Cuatro ECAs: BENEDICT-A (2), PREMIER 2003 (3), REASON 2001 (4)
Calcio antagonista + IECA versus Calcio antagonista: Verapamilo 180 mg + trandolapril 2 mg día versus monoterapia 1: verapamilo SR 240 mg día	RR 0.93, IC95% (0.52 - 1.66)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020 (1). ECA: BENEDICT-A 2004 (2),
IECA + diurético versus IECA: Perindopril 2 mg más indapamida 0.625 mg día versus monoterapia: enalapril 10 mg día,	RR 0.49, IC95% (0.16 a 1.53)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020 (1). ECA: PREMIER 2003 (3),
IECA + diurético versus beta bloqueador: Perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg versus monoterapia con atenolol 50 mg.	RR 1.05, IC95% (0.32 - 3.45).	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Garjón 2020 (1). ECA: REASON 2001 (4)
Sacubitril/valsartán versus otros ARA II: Sacubitril/valsartán 200 mg o 400 mg día versus ARA II (olmesartán 20mg o 40mg/día o valsartán 20 mg/día).	OR 0.86, IC95% (0.51 - 1.46)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022 (5)
Sacubitril/valsartán 200 mg versus olmesartán 20mg/día	OR 0.91, IC95% (0.51 - 1.62)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022 (5)
Sacubitril/valsartán 400 mg día versus olmesartán 20mg o 40mg/día o valsartán 20 mg/día.	OR 0.68, IC95% (0.19 - 2.43)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Wu 2022 (5)
Diuréticos tiazídicos versus calcio antagonistas	RR 0.81, IC95% (0.75 - 0.88);	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Reinhart 2023 (6)

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Diuréticos tiazídicos versus beta bloqueadores	RR 0.78, IC95% (0.71, 0.85)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Reinhart 2023 (6)
Diuréticos tiazídicos versus alfa bloqueadores	RR 0.70, IC95% (0.54, 0.89)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Reinhart 2023 (6)
Diuréticos tiazídicos versus IECA	RR 0.73, IC95% (0.64, 0.84)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a _b	Reinhart 2023 (6)
Diuréticos tiazídicos versus ARA II	RR 2.05, IC95% (0.91, 4.58)	⊕○○○ Muy baja ^a _{b, d}	Reinhart 2023 (6)
Diuréticos tiazídicos versus clonidina	RR 0.16, IC95% (0.05, 0.53)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Reinhart 2023 (6)

a. Riesgo de sesgo
b. Inconsistencia
c. Evidencia indirecta
d. Imprecisión

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, RR: riesgo relativo, OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

Impotencia sexual

Farmakis 2022 (20), mediante una RSL y metaanálisis en red sobre los efectos de las principales clases de antihipertensivos en la disfunción eréctil en hombres adultos con o en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, integra 25 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 7784 pacientes. En este estudio, se evaluaron diferentes comparaciones entre antihipertensivos, como se observa en la Tabla 4-16. No se demostraron diferencias significativas en la frecuencia de disfunción eréctil en las comparaciones entre las principales clases de antihipertensivos. En el análisis de los beta bloqueadores, el nebivolol contribuyó a un efecto beneficioso en la disfunción eréctil solo cuando se comparó con beta bloqueadores no vasodilatadores, OR 2.92, IC95% (1.3 – 6.5) y no cuando se comparó con otros beta bloqueadores vasodilatadores, OR 2.15, IC95% (0.6 - 7.77).

Tabla 4-16. Desenlace de impotencia sexual

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Disfunción eréctil			

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
IECA versus ARA II	OR 0.83, IC95% (0.23 - 3.02)	⊕⊕○○ Baja ^d	Farmakis 2022 (12)
IECA versus beta bloqueadores	OR 1.48, IC95% (0.47 - 4.71)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Farmakis 2022 (12)
IECA versus calcio antagonistas	OR 1.59, IC95% (0.27-9.28)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Farmakis 2022 (12)
IECA versus diuréticos tiazídicos	OR 3.65, IC95 (0.72- 18.38)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Farmakis 2022 (12)
ARA II versus beta bloqueadores	OR 1.78, IC95% (0.53 – 6)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Farmakis 2022 (12)
Beta bloqueadores versus calcio antagonistas	OR 1.07, IC95% (0.2, 5.67)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	Farmakis 2022 (12)
Bloqueadores de canales de calcio diuréticos tiazídicos	OR 2.46, IC95% (0.55 - 11.03)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, d}	Farmakis 2022 (12)
Calcios antagonistas versus diuréticos tiazídicos	OR 2.59, IC95% (0.39- 13.61)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c, d}	Farmakis 2022 (12)
a. Riesgo de sesgo b. Inconsistencia c. Evidencia indirecta d. Imprecisión			

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, RR: riesgo relativo, OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

4.3.4.2 Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

Eventos adversos

Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos

La presentación de eventos adversos se encontró el estudio de Redon, 2018 (14) para la comparación olmesartán medoxomil (5 a 10 mg/día) vs ARA II, IECA, betabloqueadores, BCC o diuréticos en pacientes de 60 a 79 años. Este estudio fue calificado con alto riesgo de sesgo.

Los criterios de valoración de seguridad incluyeron la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento y la incidencia de eventos adversos individuales. La frecuencia de presentación de eventos adversos fue de 33,7 (n: 801) en el grupo de olmesartan y de 31,9 (n: 674) en el grupo de comparación periodo de seguimiento, que varió de 2 a 12 meses. Específicamente los eventos relacionados con medicamentos se describen en la Tabla 4-17 a continuación. De forma general la frecuencia de presentación de eventos adversos fue similar entre los grupos.

ARA II (candesartán) vs diurético (hidroclorotiazida) vs IECA (lisinopril)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para eventos adversos.

ARA II+BCC (losartán, candesartán, valsartán, telmisartán u olmesartán+amlodipino) vs ARA II+diurético (amlodipino))

No hubo participantes retirados del grupo de ARA II+BCC debido a eventos adversos, y un participante se retiró del grupo de ARA II+diurético debido a la elevación del ácido úrico.

Tabla 4-17. Desenlace de eventos adversos

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
Eventos adversos relacionados a los medicamentos	Olmesartán medoxomil vs ARA II, IECA, betabloquedares, BCC o diuréticos	RR 0.91, IC95% 0.76 a 1.08 (a favor de olmesartan) Frecuencia grupo de intervención: 9.4% 222/2374 Frecuencia en el grupo comparador: 10.2% 215/2112	⊕⊕○○ Baja	Redon, 2018(10) Evaluó 25 estudios. n: 4487
Eventos adversos serios relacionados a los medicamentos		RR 0.88, IC95% 0.22 a 3.55 (a favor de olmesartan)	⊕○○○ Baja	

Desenlace	Comparación	Medida del efecto y frecuencia del desenlace	Certeza de la evidencia	Estudios
		Frecuencia grupo de intervención: 0.2% 4/2374 Frecuencia en el grupo comparador: 0.2% 4/2112		
Eventos adversos	ARA II (candesartán) vs diurético (hidroclorotiazida) vs IECA (lisinopriln)	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para eventos adversos	⊕○○○ Muy baja	Cunningham, 2021, estudio AVEC Cunningham, 2021 (n=47) candesartán, n=20 hidroclorotiazida, n=15 lisinopril, n=18.
Eventos adversos	ARA II+BCC (losartán+ amlodipino) vs ARA II+diurético (losartán+ hidroclorotiazida)	*ARA II+BCC 2/68 *ARA II+diurético 1/74	⊕⊕○○ Baja	Cunningham, 2021, estudio CAMUI (n=147) ARA II+BCC (losartán 50 mg+ amlodipino 5 mg) n=68 vs ARA II+diurético (losartán 50 mg+hidroclorotiazida 12.5 mg). n=74

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Hussain, 2018(9).

Abreviaturas: ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II, BCC: bloqueadores de canales de calcio, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

4.4 Conclusiones

Después de analizar la evidencia disponible para pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada y sin contraindicaciones a fármacos específicos, se observa que el uso de terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla ha demostrado ser una estrategia efectiva y conveniente para el control de la presión arterial. Esta terapia ha mostrado una reducción significativa tanto en la presión arterial sistólica como en la presión arterial diastólica, lo que sugiere su eficacia en este grupo de pacientes.

Además, se identificaron eventos adversos, eventos adversos serios, retiro por eventos adversos e impotencia sexual asociados con el uso de antihipertensivos en este subgrupo de pacientes. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la seguridad de los tratamientos al seleccionar la terapia antihipertensiva más adecuada para cada paciente.

En términos de calidad de la evidencia, la mayoría de los estudios exhibieron un bajo riesgo de sesgo en términos de especificación de criterios de elegibilidad, métodos de identificación y selección de estudios, y recolección y evaluación de datos. Sin embargo, se identificaron algunos estudios con un alto riesgo de sesgo, lo que destaca la necesidad de interpretar los resultados con precaución y considerar la robustez de la evidencia al tomar decisiones clínicas.

La evidencia disponible para pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, se observa que la terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla ha demostrado ser una estrategia efectiva y conveniente para el control de la presión arterial en este grupo de pacientes. Esta terapia ha mostrado una reducción significativa tanto en la presión arterial sistólica como en la presión arterial diastólica, lo que sugiere su eficacia en pacientes frágiles o de edad avanzada.

Es importante destacar que, al igual que en el subgrupo anterior, se identificaron eventos adversos, eventos adversos serios, retiro por eventos adversos e impotencia sexual asociados con el uso de antihipertensivos en este grupo de pacientes. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la seguridad de los tratamientos al seleccionar la terapia antihipertensiva más adecuada para cada paciente, especialmente en pacientes frágiles o de edad avanzada.

En términos de calidad de la evidencia, la mayoría de los estudios exhibieron un bajo riesgo de sesgo en términos de especificación de criterios de elegibilidad, métodos de identificación y selección de estudios, y recolección y evaluación de datos. Sin embargo, se identificaron algunos estudios con un alto riesgo de sesgo, lo que destaca la necesidad de interpretar los resultados con precaución y considerar la robustez de la evidencia al tomar decisiones clínicas, especialmente en este grupo de pacientes vulnerables.

En el grupo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, se observa que la terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla ha demostrado ser una estrategia efectiva y conveniente para el control de la presión arterial en este grupo de pacientes. Esta terapia ha mostrado una reducción significativa tanto en la presión arterial sistólica como en la presión arterial diastólica, lo que sugiere su eficacia en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Es importante destacar que, al igual que en los subgrupos anteriores, se identificaron eventos adversos, eventos adversos serios, retiro por eventos adversos e impotencia sexual asociados con el uso de antihipertensivos en este grupo de pacientes. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la seguridad de los tratamientos al seleccionar la terapia antihipertensiva más adecuada para cada paciente, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, quienes pueden tener necesidades clínicas específicas.

En términos de calidad de la evidencia, la mayoría de los estudios exhibieron un bajo riesgo de sesgo en términos de especificación de criterios de elegibilidad, métodos de identificación y selección de estudios, y recolección y evaluación de datos. Sin embargo, se

identificaron algunos estudios con un alto riesgo de sesgo, lo que destaca la necesidad de interpretar los resultados con precaución y considerar la robustez de la evidencia al tomar decisiones clínicas, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Por otro lado, en pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) y diagnóstico de hipertensión arterial primaria, se observa que la eficacia de los antihipertensivos en este subgrupo de pacientes ha sido evaluada en varios estudios. Se ha comparado la efectividad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) con betabloqueadores/diuréticos en pacientes con FA e hipertensión arterial esencial.

Los resultados clave indican que los inhibidores del sistema RAS podrían ser más efectivos que los tratamientos convencionales en la prevención de la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión. Además, se destaca la importancia de realizar más investigaciones para confirmar estos resultados y comprender mejor el impacto de estos tratamientos en diferentes subgrupos de pacientes.

En términos de seguridad, se identificaron eventos adversos asociados con el uso de antihipertensivos en pacientes con FA e hipertensión arterial esencial, lo que resalta la importancia de considerar la seguridad de los tratamientos al seleccionar la terapia antihipertensiva más adecuada para este subgrupo de pacientes.

Adicionalmente, en pacientes mayores de 18 años de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, se observa que la eficacia de diferentes clases de antihipertensivos ha sido evaluada en este subgrupo de pacientes. En particular, se ha comparado la eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio con IECA/ARA II versus la hidroclorotiazida con IECA/ARA II en el control de la presión arterial.

Los resultados clave indican que, en comparación con la hidroclorotiazida con IECA/ARA II, los bloqueadores de los canales de calcio con IECA/ARA II mostraron una diferencia media en el control de la presión arterial, con los bloqueadores de los canales de calcio siendo ligeramente más efectivos. Sin embargo, se destaca que la certeza de la evidencia se calificó como baja, afectada por inconsistencias y un intervalo de confianza que cruza el valor de la hipótesis nula.

En cuanto a la evidencia disponible para pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica (ERC) y diagnóstico de hipertensión arterial primaria, se observa que la eficacia de los antihipertensivos en este subgrupo de pacientes ha sido evaluada en varios estudios. En particular, se ha comparado la efectividad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) con tratamientos convencionales en la prevención de la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con ERC e hipertensión.

Los resultados clave indican que, en comparación con los tratamientos convencionales, los inhibidores del sistema RAS mostraron una reducción significativa en la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con ERC e hipertensión, con una razón de riesgo de 0.53 (IC del 95%: 0.32 a 0.88). Sin embargo, se destaca la importancia de realizar más investigaciones para confirmar estos resultados y entender mejor el impacto de estos tratamientos en diferentes subgrupos de pacientes.

En términos de recomendaciones, se resalta la necesidad de más investigación para confirmar estos resultados y entender mejor el impacto de los tratamientos en pacientes con ERC e hipertensión. Además, se enfatiza la importancia de considerar el perfil de

efectos secundarios de los medicamentos al seleccionar la terapia antihipertensiva más adecuada para este subgrupo de pacientes.

En términos de recomendaciones, los resultados sugieren una ligera ventaja de los bloqueadores de los canales de calcio en el control de la presión arterial en pacientes de raza negra, aunque la diferencia no es sustancial. Se enfatiza que la elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando la eficacia y el perfil de efectos secundarios de los medicamentos.

Después de revisar la evidencia disponible, podemos concluir que el uso de terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla es una estrategia de tratamiento efectiva y conveniente en pacientes con hipertensión no controlada. Esta terapia ha demostrado mejorar la presión arterial sistólica en un promedio de 24 mmHg desde el valor inicial, y reducir significativamente la presión arterial diastólica en un promedio de 12 mmHg. Además, las presiones ambulatorias también se redujeron significativamente desde el inicio.

En cuanto a la eficacia de diferentes antihipertensivos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión arterial esencial, se encontró que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) podrían ser más efectivos que los tratamientos convencionales en prevenir la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con ERC e hipertensión. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar estos resultados y entender mejor el impacto de estos tratamientos en diferentes subgrupos de pacientes.

En cuanto a la seguridad de los antihipertensivos, se encontraron eventos adversos, eventos adversos serios, retiro por eventos adversos e impotencia sexual en pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos. Es importante tener en cuenta estos efectos secundarios al seleccionar un tratamiento antihipertensivo para un paciente en particular.

En general, se encontró que la mayoría de los estudios exhibieron un bajo riesgo de sesgo en términos de especificación de criterios de elegibilidad, métodos de identificación y selección de estudios, y recolección y evaluación de datos. Sin embargo, algunos estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, lo que podría sugerir inconsistencias en la transparencia y metodología de evaluación. Es importante tener en cuenta estos factores al interpretar los resultados de los estudios.

En conclusión, la terapia antihipertensiva triple en una sola pastilla es una estrategia efectiva y conveniente para el tratamiento de la hipertensión no controlada. Los inhibidores del sistema RAS podrían ser más efectivos que los tratamientos convencionales en prevenir la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con ERC e hipertensión. Es importante tener en cuenta los posibles efectos secundarios al seleccionar un tratamiento antihipertensivo para un paciente en particular. Además, es importante considerar el riesgo de sesgo al interpretar los resultados de los estudios.

4.5 Referencias bibliográficas

1. 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* [Internet]. 2019;2019. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004025449&from=export U2 - L2004025449>
2. Seleme VB, Marques GL, Mendes AEM, Rotta I, Pereira M, Júnior EL, et al. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2021;21(2):165-80.
3. Habboush S, Sofy AA, Masoud AT, Cherfaoui O, Farhat AM, Abdelsattar AT, et al. Efficacy of Single-Pill, Triple Antihypertensive Therapy in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2022;29(3):245-52.
4. Wu HX, Liu KK, Li BN, Liu S, Jin JC. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2022;11(5):1811-25.
5. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD008161.
6. Martins VM, Ziegelmann PK, Ferrari F, Bottino LG, Lucca MB, Corrêa HLR, et al. Thiazide diuretics alone or combined with potassium-sparing diuretics to treat hypertension: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2023;41(7):1108-16.
7. Chen Y, Li L, Tang W, Song J, Qiu R, Li Q, et al. First-line drugs inhibiting the renin-angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>
8. Wang G, Chen Y, Li L, Tang W, Wright JM. First-line renin-angiotensin system inhibitors vs. other first-line antihypertensive drug classes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):494-506.
9. Chaugai S, Sherpa LY, Sepehry AA, Kerman SRJ, Arima H. Effects of Long- and Intermediate-Acting Dihydropyridine Calcium Channel Blockers in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Prospective, Randomized, Actively Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(5):433-45.
10. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669-81.
11. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022;(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003654.pub6>
12. Garjón J, Saiz L, Azparren A, Gaminde I, Ariz M, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub3>

13. Hussain S, Singh A, Rahman SO, Habib A, Najmi AK. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett*. 2018; 671:120-7.
14. Redon J, Weber MA, Reimitz PE, Wang JG. Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2018;20(2):356-65.
15. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD004034.
16. Mansbart F, Kienberger G, Sönnichsen A, Mann E. Efficacy and safety of adrenergic alpha-1 receptor antagonists in older adults: a systematic review and meta-analysis supporting the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):771.
17. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6): e1003599.
18. Brewster LM, van Montfrans GA, Oehlers GP, Seedat YK. Systematic review: antihypertensive drug therapy in patients of African and South Asian ethnicity. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):355-74.
19. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2019;42(4):469-82.
20. Farmakis IT, Pyrgidis N, Doundoulakis I, Mykoniatis I, Akrivos E, Giannakoulas G. Effects of Major Antihypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):903-14.

5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

5.1 Generalidades del grupo terapéutico

El objetivo del tratamiento antihipertensivo se centra en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a la elevación de la presión arterial. Para conseguir dicho beneficio es necesario el tratamiento y control de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados, así como la consecución de unos objetivos terapéuticos por lo que respecta a las cifras de presión, que deben adecuarse al riesgo cardiovascular global del individuo. El tratamiento antihipertensivo ha demostrado su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cifras de presión elevada en diferentes grados, de todas las edades, de ambos sexos y con elevación de la presión tanto sistólica como diastólica (1).

En el tratamiento farmacológico se observa variación importante en las respuestas individuales a clases diferentes de antihipertensivos y la magnitud de la respuesta a cualquier fármaco sólo pudiera disminuir por la activación de mecanismos contrarreguladores que se oponen al efecto hipotensor del agente. Por tal razón, la elección del agente antihipertensivo o combinaciones debe darse de forma individualizada, y en ello se tomarán en consideración edad, intensidad de la hipertensión, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cuadros coexistentes y aspectos prácticos vinculados con costo, efectos adversos y frecuencia de dosificación (2).

En las directrices ESC/ESH de 2018 se han recomendado cinco clases principales de medicamentos como agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión, estas son: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI), bloqueadores de canales de calcio, tiazidas/diuréticos similares a tiazidas y betabloqueadores. La selección de estas cinco clases de medicamentos se basó en su capacidad para reducir la presión arterial en monoterapia, evidencia de ECA que reducen la morbilidad y mortalidad, y un perfil favorable de tolerabilidad y seguridad (3).

Bloqueadores del sistema renina – angiotensina:

Los *IECA* se encuentran entre las clases de fármacos antihipertensivos más utilizados, y han supuesto un gran avance en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca congestiva; algunas de sus ventajas frente a otros grupos de fármacos son la disminución de la presión arterial sin generación de taquicardia, mayor efectividad frente a otros fármacos que se comportan como vasodilatadores y el no interferir con el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y ácido úrico (4).

En Colombia se encuentran comercializados al corte de realización del IPT 8 IECAS, clasificados desde el punto de vista de su estructura química en tres grupos (4):

- IECA con radical sulfhidrilo: captopril, zofenopril
- IECA con radical carboxilo: enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril
- IECA con radical fosfínico: fosinopril
-

Los *ARAI* tienen una eficacia antihipertensiva y un efecto protector similares a los *IECA*, aunque con un mecanismo algo diferente para la inhibición del sistema renina angiotensina y una base de datos de ECA más pequeña. Con la disponibilidad de varios compuestos, la clase de *ARA II* representa una clase de fármacos relativamente homogénea. Esos fármacos pertenecen a dos grupos químicos (3,5):

- Bifeniltetrazoles: losartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, candesartán
- No bifeniltetrazoles: eprosartán, telmisartán

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) son un grupo heterogéneo de medicamentos antihipertensivos que comparten un mecanismo de acción similar, con estructuras y características farmacológicas diversas. Los medicamentos incluidos en este grupo, dependiendo de su estructura química, tienen mayor afinidad por los canales de calcio vasculares o por los cardíacos y de esa afinidad se deriva el uso e indicaciones terapéuticas aprobadas para los mismos (6,7):

- Dihidropiridinas (mayor afinidad por canales de calcio vasculares): amlodipino, nifedipino, levoamlodipino, nimodipino (el cual no tiene indicación en manejo de HTA)
- Fenilalquilaminas (afinidad por canales de calcio cardíacos y vasculares): verapamilo
- Benzotiazepinas (afinidad por canales de calcio cardíacos y vasculares (estos últimos en menor medida que verapamilo)): diltiazem.

Diuréticos:

Los diuréticos son considerados como los fármacos cuya función principal es la modificación del balance sistémico del sodio mediante el incremento del volumen urinario y la excreción de cloruro de sodio. En la mayoría de las ocasiones el beneficio terapéutico de los diuréticos viene dado por el incremento en las pérdidas urinarias de sal y agua, pero en otras ocasiones algunas de sus acciones extrarrenales, como la disminución de las resistencias periféricas, pueden ser las responsables de su efecto terapéutico, por ejemplo, la normalización de la presión arterial (6,8). Los medicamentos incluidos en esta categoría, a su vez, se dividen en los siguientes grupos (3,6):

- Diuréticos no ahorradores de potasio:
 - Diuréticos tiazídicos y análogos de tiazidas: como la hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida.
 - Diuréticos de ASA: furosemida, torasemida. Aunque no suelen estar indicados en el tratamiento de la hipertensión no complicada, sí se recomiendan en pacientes con ERC estadio 4 y 5 (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con sobrecarga/retención grave de líquidos, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico.
- Diuréticos ahorradores de potasio:
 - Inhibidores de canales de sodio epiteliales: amilorida (actualmente no comercializada en el país).
 - Antagonistas de receptores mineralcorticoides: espironolactona, eplerenona. Estos son tratamientos establecidos para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección basados en ECA basados en resultados, pero no se ha realizado ningún ensayo de resultados en hipertensión. La falta de datos sobre los resultados y el riesgo de hiperpotasemia inducida por estos fármacos y otros efectos secundarios han restringido su uso en el

tratamiento de la hipertensión, excepto en condiciones específicas como el hiperaldosteronismo o la hipertensión resistente.

Betabloqueadores:

Son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos. En la actualidad este grupo ocupa un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor). Sin embargo, y aunque todos los betabloqueadores tienen la misma capacidad para bloquear los receptores β -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/liposolubilidad). Atendiendo al tipo de receptores que bloquean, se pueden clasificar en (9):

- No selectivos: bloquean los receptores β_1 y β_2 : propanolol
- Selectivos: a bajas concentraciones bloquean principalmente los receptores β_1 . La selectividad es un fenómeno dosis-dependiente, que desaparece al incrementar la dosis del betabloqueador. Sin embargo, a las dosis habituales, estos presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas similares a las de los no-selectivos. Entre estos se encuentra: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol.
- Mixtos: que bloquean los receptores α - y β -adrenérgicos. Algunos presentan propiedades vasodilatadoras directas secundarias al bloqueo de los receptores α -adrenérgicos (carvedilol), a la liberación de óxido nítrico a (nebivolol) o a la estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos (celiprolol (no comercializado en el país)).

Simpaticolíticos de acción central: estos medicamentos estimulan los receptores adrenérgicos alfa 2 en el cerebro. Dentro de este grupo se encuentran la metildopa y la clonidina. En la última década estos fármacos se han empleado con menos frecuencia, principalmente debido a la falta de evidencia de los ECA de resultados y/o a su peor tolerabilidad en relación con las principales clases de fármacos más nuevas, dado lo anterior, ya no se recomiendan para el tratamiento habitual de la hipertensión y se reservan principalmente para el tratamiento complementario en los raros casos de hipertensión resistente en los que otras opciones de tratamiento han fracasado o han fracasado (3,6).

Bloqueadores alfa-1: actúan sobre receptores alfa simpaticomiméticos. Se pueden clasificar de acuerdo a su selectividad por los receptores pre y post sinápticos (6):

- Inhibidores alfa-1 selectivos: se unen principalmente a los receptores alfa adrenérgicos a nivel post sináptico. Se incluyen los siguientes fármacos: prazosina, doxazosina, y terazosina. Además de alfuzosina, silodosina, y tamsulosina (estos

últimos no indicados en HTA, son empleados para mejorar la sintomatología asociada a la hiperplasia prostática benigna).

- Inhibidores no selectivos e irreversibles: se unen a receptores pre y post sináptico. Dentro de estos se encuentra la fentolamina (no comercializada en el país).

Vasodilatadores:

Los vasodilatadores son un grupo heterogéneo de fármacos que ejercen un efecto relajante directo sobre las células del músculo liso vascular. En el pasado se utilizaban ocasionalmente potentes vasodilatadores, como la hidralazina y el minoxidil, pero ahora prácticamente se han abandonado debido a su asociación con efectos secundarios graves. Los efectos secundarios incluyen una marcada activación barorrefleja con taquicardia y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y activación del SRA que produce taquicardia y retención de líquidos; adicionalmente un efecto adverso específico del minoxidil es el hirsutismo. Dentro de este grupo se encuentra actualmente comercializado el minoxidil (3).

El minoxidil no interfiere con los reflejos vasomotores y, por tanto, no produce hipotensión ortostática. Este fármaco está indicado en el control de la hipertensión grave, que se considera potencialmente mortal y refractaria a otros agentes antihipertensivos; se considera especialmente eficaz en el tratamiento de la hipertensión grave en insuficiencia renal, que es refractaria a otros regímenes farmacológicos (10).

5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

La identificación de las tecnologías con indicación en hipertensión arterial esencial se basó en la revisión de la base de datos de registros sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (11), lo que permitió verificar los medicamentos aprobados en Colombia con indicación específica en la condición de salud de interés. También, se verificaron recomendaciones de tratamiento para hipertensión arterial en el Boletín Terapéutico Andaluz (12).

Posteriormente, se realizó la búsqueda de los grupos ATC de los principios activos identificados en las etapas anteriores con el fin de identificar otras moléculas pertenecientes al mismo grupo ATC, verificar su indicación INVIMA y así consolidar la búsqueda de los principios activos objeto del PT. Dicha información se revisó en el ATC/DDD Index 2023 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (13).

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de hipertensión arterial esencial fueron: que el medicamento se encontrara disponible en el país, es decir, que contara con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigentes/en trámite de renovación) (verificación realizada en la base de datos INVIMA con corte a julio de 2023), y que el medicamento contara con indicación aprobada por INVIMA para hipertensión arterial.

En la Tabla 5-1 se presentan los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial con indicación aprobada por INVIMA.

Tabla 5-1. Principios activos evaluados según clasificación ATC

	Grupo terapéutico	Principio activo	Código ATC
	Simpaticolíticos de acción central (C02A)	Metildopa ¹	C02AB01
			C02AB02
	Bloqueadores alfa-1 (C02CA)	Clonidina	C02AC01
		Prazosina	C02CA01
Doxazosina		C02CA04	
	Terazosina ²	G04CA03	
	Vasodilatadores (C02D)	Minoxidil	C02DC01
Diuréticos	Diuréticos tiazídicos (C03AA)	Hidroclorotiazida	C03AA03
	Diuréticos análogos de tiazidas (C03BA)	Clortalidona	C03BA04
		Indapamida	C03BA11
	Diuréticos de asa (C03CA)	Furosemida	C03CA01
		Torasemida	C03CA04
	Diuréticos antagonistas de aldosterona (C03DA)	Espironolactona	C03DA01
	Eplerenona	C03DA04	
Betabloqueadores	Betabloqueadores no selectivos (C07AA)	Propranolol	C07AA05
		Metoprolol ³	C07AB02
	Betabloqueadores selectivos (C07AB)	Atenolol	C07AB03
		Bisoprolol	C07AB07
		Nebivolol	C07AB12
Betabloqueadores no selectivos con actividad antagonista alfa-1 (C07AG)	Carvedilol	C07AG02	
Bloqueadores de canales de calcio	BCC dihidropiridínicos (C08C)	Amlodipino	C08CA01
		Nifedipino	C08CA05
		Levoamlodipino	C08CA17
	BCC no dihidropiridínicos (C08D)	Verapamilo	C08DA01
		Diltiazem	C08DB01

¹ La metildopa tiene dos códigos ATC que diferencian el enantiómero levorrotatorio (C02AB01) de la mezcla racémica (C02AB02). Debido a que no hay diferencias en la práctica clínica de acuerdo con el concepto del experto clínico, se agruparon los dos ATC bajo una misma categoría.

² Si bien el código ATC de terazosina (G04CA03) hace referencia a fármacos usados en hiperplasia prostática benigna, este principio activo es un bloqueador alfa-1 con indicación INVIMA tanto para el tratamiento de la hipertensión leve y moderada como para el tratamiento sintomático de la hipertrofia prostática benigna (11).

³ Metoprolol agrupa los principios activos metoprolol tartrato y metoprolol succinato.

Grupo terapéutico	Principio activo	Código ATC
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (C09AA)	Captopril	C09AA01
	Enalapril	C09AA02
	Lisinopril	C09AA03
	Perindopril	C09AA04
	Ramipril	C09AA05
	Quinapril	C09AA06
	Fosinopril	C09AA09
	Zofenopril	C09AA15
Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) (C09CA)	Losartán	C09CA01
	Eprosartán	C09CA02
	Valsartán	C09CA03
	Irbesartán	C09CA04
	Candesartán	C09CA06
	Telmisartán	C09CA07
	Olmesartán medoxomilo	C09CA08
Betabloqueadores y diuréticos tiazídicos (C07BB)	Bisoprolol/hidroclorotiazida	C07BB07
	Nebivolol/hidroclorotiazida	C07BB12
BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos (C08GA)	Amlodipino/hidroclorotiazida	C08GA02
IECA y diuréticos tiazídicos (C09BA)	Enalapril/hidroclorotiazida	C09BA02
ARA II y diuréticos ⁴ (C09DA)	Losartán/hidroclorotiazida	C09DA01
	Eprosartán/hidroclorotiazida	C09DA02
	Valsartán/clortalidona	C09DA03
	Irbesartán/hidroclorotiazida	C09DA04
	Candesartán/hidroclorotiazida	C09DA06
	Telmisartán/hidroclorotiazida	C09DA07
	Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida	C09DA08
ARA II y BCC dihidropiridínicos (C09DB)	Valsartán/amlodipino	C09DB01
	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	C09DB02
	Telmisartán/amlodipino	C09DB04
	Irbesartán/amlodipino	C09DB05
	Losartán/amlodipino	C09DB06
	Candesartán/amlodipino	C09DB07
	Valsartán/levoamlodipino	C09DB

⁴ En concordancia con los grupos de diuréticos planteados anteriormente, el grupo de ARA II y diuréticos se dividió en: 1) ARA II y diuréticos tiazídicos, 2) ARA II y diuréticos análogos de tiazidas, siendo valsartán/clortalidona el único principio activo que pertenece a este último grupo.

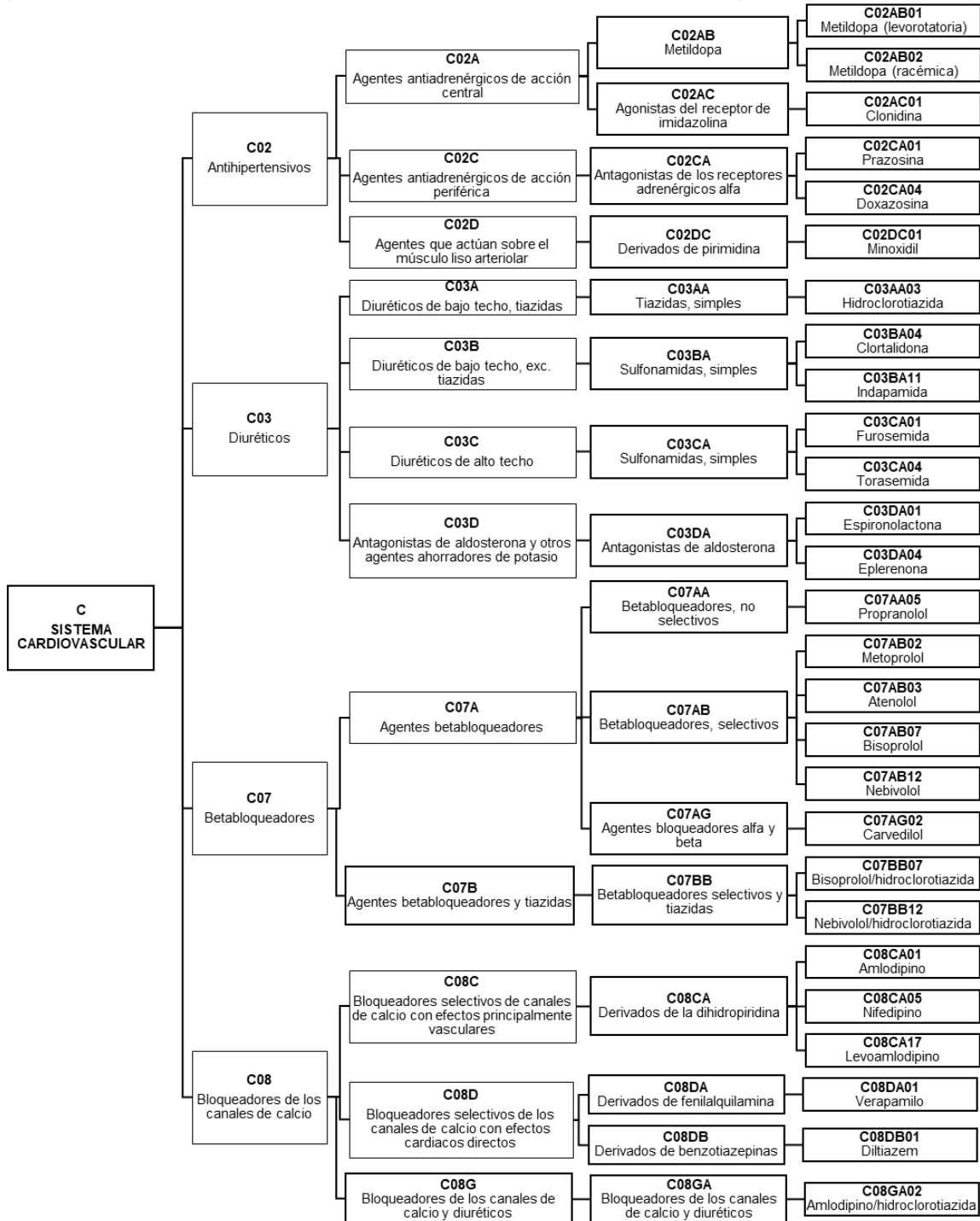
Fuente: elaboración propia a partir base de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (11) y WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (13).

Todos los registros sanitarios de eprosartán, torasemida y eprosartán/hidroclorotiazida se encuentran en estado temporalmente no comercializado en la base de datos INVIMA con corte a julio de 2023 (11).

Al revisar la indicación INVIMA, se encontró que en algunas ocasiones la aprobación de la agencia reguladora incluye la gravedad de la enfermedad. Este es el caso de los medicamentos diltiazem, nebivolol, terazosina, zofenopril y enalapril/hidroclorotiazida, que están indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada (11).

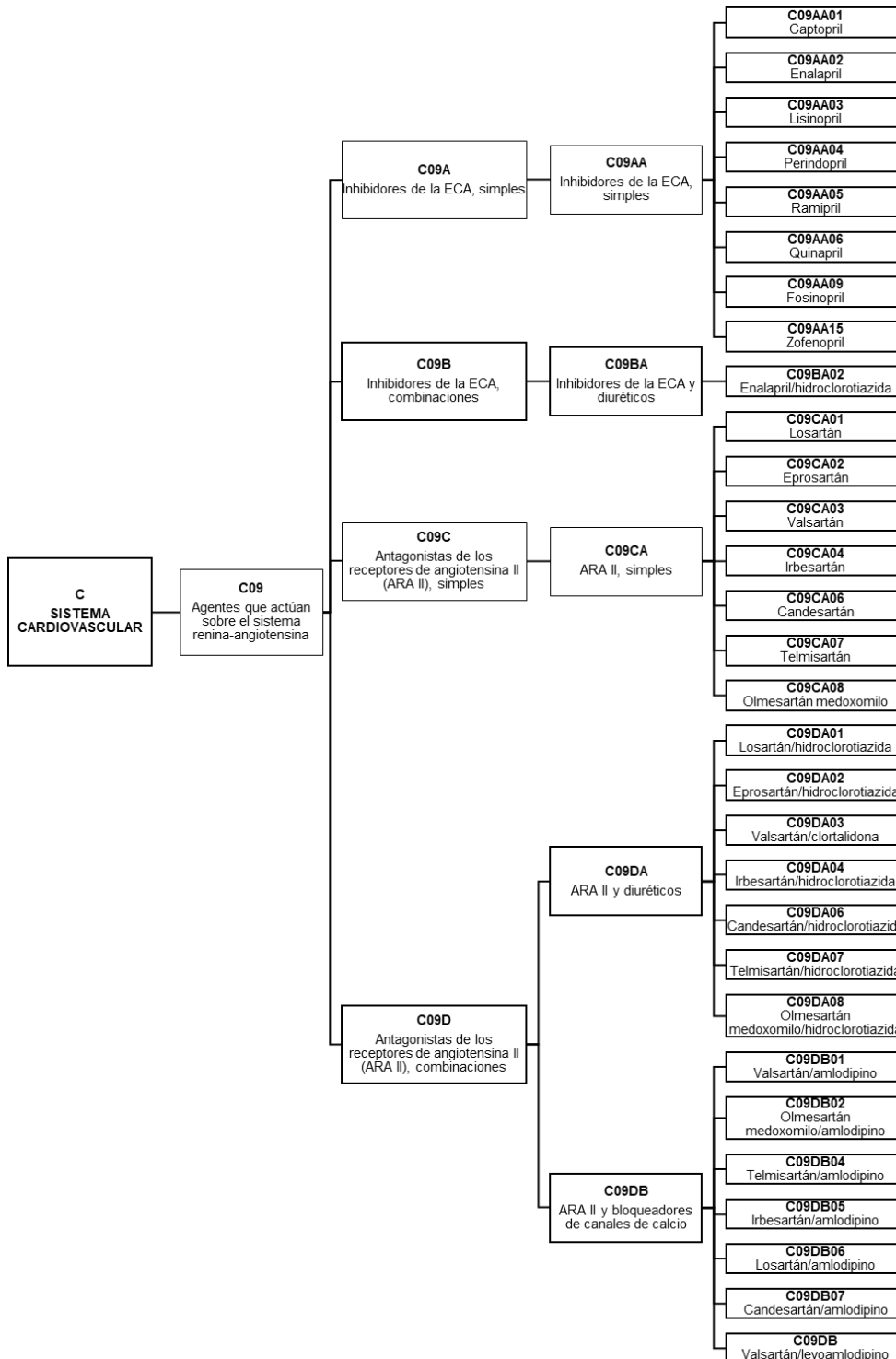
En la Figura 5-1 y Figura 5-2 se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial esencial con indicación aprobada por INVIMA y que forman parte de las preguntas de investigación. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** no se incluyó terazosina ya que su ATC es G04CA03; sin embargo, hace parte de los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, junto a prazosina y doxazosina.

Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en hipertensión arterial pertenecientes al nivel anatómico C: Sistema cardiovascular (C02, C03, C07, C08)



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (13).

Figura 5-2. Medicamentos con indicación INVIMA en hipertensión arterial pertenecientes al nivel anatómico C: Sistema cardiovascular (C09)



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (13).

Algunos de los medicamentos identificados en la revisión de la base de datos de registros sanitarios del INVIMA (11) no se incluyeron en el posicionamiento terapéutico a pesar de contar con indicación en hipertensión arterial por las siguientes razones:

- Medicamentos cuya indicación INVIMA armonizada está restringida a segunda línea de tratamiento, terapia de sustitución de fármacos individuales, o pacientes no controlados con monoterapia: no se incluyeron en el PT ya que la pregunta de investigación está dirigida al inicio de tratamiento de la hipertensión arterial esencial en los subgrupos de análisis propuestos (Ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Pregunta de investigación de efectividad y seguridad). Estas tecnologías corresponden a las siguientes combinaciones de dosis fijas (CDF):
 - Terapia de segunda línea:
 - Valsartán/hidroclorotiazida
 - Terapia de sustitución en pacientes ya controlados con la administración de los monofármacos por separado:
 - Amlodipino/indapamida
 - Bisoprolol/amlodipino
 - Enalapril/nitrendipino
 - Lisinopril/amlodipino
 - Perindopril/amlodipino
 - Perindopril/indapamida
 - Perindopril/amlodipino/indapamida
 - Valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida
 - Candesartán/amlodipino/hidroclorotiazida⁵
 - Pacientes que no han respondido a monoterapia o cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia:
 - Irbesartán/levoamlodipino
 - Quinapril/hidroclorotiazida
 - Trandolapril/verapamilo
 - Valsartán/indapamida
- Medicamentos inyectables: los medicamentos para el manejo de crisis hipertensivas o usados a nivel hospitalario no se incluyeron en el PT ya que no hacen parte del manejo ambulatorio, que es el objeto de estudio. Estas tecnologías son:
 - Furosemida (solución inyectable)
 - Hidralazina⁶
 - Labetalol
 - Metoprolol (solución inyectable)
 - Nitroprusiato

⁵ Una razón adicional para no incluir esta CDF en el PT es que el único registro sanitario comercializado (expediente: 20107792) que se encontró en la base de datos INVIMA con corte a julio de 2023, venció el 09/08/2023 (11).

⁶ La solución inyectable de 20 mg/mL de hidralazina es un medicamento vital no disponible (14), razón adicional para no hacer parte de las tecnologías del PT.

- Urapidil
- Nifedipino de liberación convencional: la cápsula dura de liberación convencional normal no se incluyó en el PT porque, de acuerdo con la revisión de la literatura y el concepto de expertos clínicos, esta forma farmacéutica no se usa para el manejo crónico de la hipertensión arterial esencial, sino que puede llegar a ser una opción terapéutica en escenarios clínicos diferentes como el tratamiento de crisis hipertensivas durante el embarazo o el posparto o como tocolítico para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas, estos dos usos no están aprobados por la agencia regulatoria (uso off-label), y adicionalmente, el INVIMA incluye en las contraindicaciones del medicamento el embarazo y la lactancia. También, cabe resaltar que no se recomienda su uso para la disminución aguda de la presión arterial debido al riesgo de hipotensión y complicaciones isquémicas (11,15).
- Medicamentos con registros sanitarios vencidos, cancelados, o con pérdida de fuerza ejecutoria: si bien estos medicamentos se comercializaron en Colombia con indicación aprobada por INVIMA en hipertensión arterial, actualmente no están disponibles en el país:
 - Antagonistas de serotonina: ketanserina
 - ARA II: azilsartán, fimasartán
 - ARA II y diuréticos: azilsartán/clortalidona, fimasartán/hidroclorotiazida
 - ARA II, otras combinaciones: valsartán/aliskireno
 - Betabloqueadores no selectivos: nadolol, pindolol, sotalol
 - Betabloqueadores selectivos: acebutolol, betaxolol, celiprolol, s-atenolol
 - Betabloqueadores y diuréticos: acebutolol/hidroclorotiazida, atenolol/clortalidona, metoprolol/hidroclorotiazida, nadolol/bendroflumetiazida, propranolol/hidroclorotiazida
 - Betabloqueadores, tiazidas y otros diuréticos: timolol/hidroclorotiazida/amilorida
 - BCC: barnidipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, mibefradil, nicardipino, nilvadipino, nisoldipino, nitrendipino
 - Diuréticos de asa: ácido etacrínico, bumetanida
 - Diuréticos tiazídicos: bendroflumetiazida
 - Diuréticos y ahorradores de potasio: butizida/espironolactona, hidroclorotiazida/amilorida, hidroclorotiazida/triamtereno, furosemida/espironolactona, furosemida/amilorida
 - IECA: benazepril, cilazapril, enalaprilato, moexipril, trandolapril
 - IECA y BCC: benazepril/amlodipino, enalapril/amlodipino
 - IECA y diuréticos: captopril/hidroclorotiazida, cilazapril/hidroclorotiazida, fosinopril/hidroclorotiazida, lisinopril/hidroclorotiazida
 - Inhibidores de renina: aliskireno, aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidroclorotiazida, aliskireno/amlodipino/hidroclorotiazida
 - Simpaticolíticos de acción central: guanfacina, moxonidina, rilmenidina

- Simpaticolíticos de acción central y diuréticos: metildopa/clorotiazida, metildopa/hidroclorotiazida
- Vasodilatadores: hidralazina oral

5.3 Mecanismos de acción

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Entre los mecanismos fisiológicos que dispone el organismo para la regulación de la presión arterial, el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un importante papel. Este sistema es una cascada enzimática que finaliza en la formación de la angiotensina II (4).

Estos fármacos alteran el funcionamiento del sistema renina-angiotensina (SRA), al disminuir la producción de angiotensina II (AII) por inhibición de la enzima de conversión (ECA). El mecanismo de acción de los IECA es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I.

La ECA cataliza la producción de la AII a partir de la angiotensina I (AI) y la degradación del péptido vasodilatador bradiquinina (BK); de esta forma, la inhibición de la ECA produce disminución de los niveles plasmáticos y tisulares de AII y aumento de los de BK. De todos modos, los IECA no interfieren con la producción de AII por vías independientes de ECA, como ser la vía de las quimasas y otras proteasas, por lo que, con el uso continuo, aumentan los niveles de AII a pesar de la inhibición de la ECA, lo que se denomina fenómeno de “escape de angiotensina”. Por otro lado, la caída de los niveles de AII altera el mecanismo de retroalimentación negativa de la AII sobre la producción de renina (R) y subsecuentemente de AI, lo que lleva al aumento de los niveles plasmáticos y tisulares de estas últimas. A pesar del fenómeno de “escape de angiotensina” y del aumento compensatorio de R y AI, los efectos antihipertensivos de los IECA perduran en el tiempo, lo que permite suponer que debe haber otros mecanismos involucrados. Estos fármacos son eficaces independientemente de los niveles basales de R. La BK podría participar en este efecto, ya que una de las enzimas que la degrada (cininasa II) es idéntica a la ECA (16).

Desde el punto de vista terapéutico, no es posible señalar grandes diferencias entre los IECA. Las que existen lo son en el campo de reacciones adversas y la farmacocinética (4).

Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son fármacos de uso oral, cuya acción se ejerce a través de su acción selectiva (competitiva o no), bloqueando al receptor tipo I de la angiotensina II (17). Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT1 de la angiotensina II (18).

Los ARA II interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Asimismo, existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la "interiorización" de los receptores. La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos (19).

Los ARA-II no inhiben el metabolismo de la bradiquinina u otras quininas. Existen diferencias farmacológicas entre los ARA-II que sugieren que no se puede hablar de un efecto de clase (20).

Bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínicos

Los bloqueadores de canales de calcio constituyen un grupo diverso de fármacos cuyo mecanismo de acción común es el bloqueo de los canales de calcio (Ca) dependientes de voltaje. Estos canales son la principal vía de entrada de Ca en las células del músculo liso vascular, desempeñando un papel clave en la regulación del tono arterial y la presión arterial (PA) (21).

El mecanismo de acción del *amlodipino* en el tratamiento de HTA es como un vasodilatador arterial periférico que ejerce su acción directa en el músculo liso vascular, lo que lleva a una reducción en la resistencia vascular periférica, disminuyendo así la presión arterial. El amlodipino es un antagonista dihidropiridínico de calcio, es decir un antagonista de los iones de calcio o bloqueador de los canales lentos de calcio, ubicados en los sitios dihidropiridínicos de las membranas celulares. En el caso del amlodipino se ejerce un efecto más fuerte de inhibición de la entrada de iones de calcio sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco, que dan como resultado la reducción de la presión arterial (22).

El *nifedipino* inhibe la entrada de iones de calcio en los canales lentos tipo L, en áreas sensibles al voltaje en el músculo liso vascular y las células del miocardio. Este bloqueo previene la entrada de iones de calcio durante la despolarización, lo que lleva a la reducción de la resistencia vascular arterial periférica. También lleva a la dilatación de las arterias coronarias, lo que produce una reducción de la presión arterial (15).

El *levoamlodipino* también conocido como s-amlodipino, es un enantiómero farmacológicamente activo del amlodipino. El amlodipino es una mezcla racémica 1:1 de levoamlodipino y dextro amlodipino, siendo el levoamlodipino el isómero antihipertensivo farmacológicamente activo. El levoamlodipino bloquea los canales de calcio tipo L e inhibe la entrada de calcio hacia los músculos lisos vasculares y cardíacos, lo que conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica y una posterior disminución de la presión arterial (23,24).

Bloqueadores de canales de calcio (BCC) no dihidropiridínicos

El *verapamilo* inhibe los canales de calcio tipo L, al unirse a un área específica de la subunidad alfa-1 de las canales de calcio tipo L del músculo vascular liso, donde estos canales son responsables del control de la resistencia vascular periférica y de la contractilidad del corazón. La inhibición del flujo de calcio previene la contracción del músculo liso vascular, provocando relajación/dilatación de los vasos sanguíneos en toda la circulación periférica; esto reduce la resistencia vascular sistémica (es decir, la poscarga) y, por tanto, la presión arterial (25).

El *diltiazem* es un bloqueador de los canales de calcio tipo L, que se une a la subunidad alfa-1C de las membranas de las células del músculo liso vascular y del miocardio. Inhibe la entrada de iones de calcio en los “canales lentos” o en las áreas sensibles al voltaje del músculo liso vascular y el miocardio durante la despolarización. Las concentraciones reducidas de calcio intracelular equivalen a una mayor relajación del músculo liso, lo que resulta en vasodilatación arterial y, por lo tanto, disminución de la presión arterial. Asimismo, la disminución del calcio intracelular inhibe los procesos contráctiles de las células del músculo liso del miocardio, provocando dilatación de las arterias coronarias y sistémicas, aumento del suministro de oxígeno al tejido miocárdico, disminución de la resistencia periférica total, disminución de la presión arterial sistémica y disminución de la poscarga (26,27).

Diuréticos tiazídicos

La *hidroclorotiazida* actúa bloqueando el cotransportador de sodio/cloro en el segmento proximal del túbulo contorneado distal del riñón, en donde se reabsorbe aproximadamente del 5% al 10% del cloruro de sodio (NaCl) filtrado. Este bloqueo genera una inhibición de la reabsorción de Na^+ y Cl^- . Debido al incremento de Na^+ en el conducto colector, el intercambio de Na^+ con K^+ también aumenta, lo que resulta en una pérdida de K^+ en la orina. Dado que el túbulo distal en condiciones normales es relativamente impermeable al agua y al NaCl, la reabsorción contribuye a la dilución del líquido tubular, por lo tanto, la hidroclorotiazida altera la capacidad de dilución del riñón, pero no tiene ningún efecto sobre la capacidad de concentración renal. Adicionalmente, este fármaco altera la reabsorción de Mg^{2+} , pero a diferencia de los diuréticos del asa, estimula la reabsorción de Ca^{2+} , este último puede ser consecuencia de un aumento de la reabsorción de Ca^{2+} en el intersticio a cambio del retorno de Na^+ al túbulo distal (28,29).

Diuréticos análogos de tiazidas

La *indapamida* actúa predominantemente en el segmento proximal del túbulo distal de la nefrona, se cree que al menos parte de la acción de la indapamida implica el cotransportador de sodio/cloro del túbulo distal, además de inhibir una forma de anhidrasa carbónica unida a la membrana. Al igual que otros diuréticos, incrementa la excreción de sodio, cloruro y agua al alterar el transporte de iones de sodio a través del epitelio tubular renal (30).

Algunos estudios indican que la indapamida genera una disminución de la resistencia vascular periférica total, posiblemente esto se relaciona con una acción bloqueante sobre los canales del calcio. En consecuencia, este fármaco reúne dos efectos farmacológicos importantes en el tratamiento de la hipertensión: la diuresis y vasodilatación (31).

Al igual que la indapamida, la clortalidona reduce la reabsorción de sodio y cloruro principalmente mediante la inhibición del cotransportador de sodio/cloro en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal del riñón (32). Adicionalmente, inhibe múltiples isoformas de la anhidrasa carbónica (33). Al aumentar el suministro de sodio al túbulo renal distal, la clortalidona aumenta indirectamente la excreción de potasio a través del mecanismo de intercambio sodio-potasio (es decir, canales ROMK/Na apicales acoplados con ATPasas Na⁺/K⁺ basolaterales). Esto puede provocar una concentración sanguínea baja de potasio y cloruro, así como una alcalosis metabólica leve. Sin embargo, el efecto diurético de la clortalidona no se ve afectado por el equilibrio ácido-base de la persona tratada (34).

Adicionalmente, se ha reportado que la clortalidona genera vasodilatación directa, siendo este un mecanismo clave en su efecto antihipertensivo (35).

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa como la furosemida y torasemida actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle del riñón, en donde se reabsorbe aproximadamente del 20% al 30% del cloruro de sodio (NaCl) filtrado. Estos fármacos se unen al cotransportador de sodio-potasio-cloruro (NKCC2) ubicado en la membrana luminal e inhiben su acción afectando de esta manera la reabsorción activa de Na⁺, K⁺ y Cl⁻, y generando un incremento de sodio en el túbulo distal. Lo anterior favorece el intercambio de sodio por iones de potasio y promueve la secreción de potasio en el túbulo distal. Adicionalmente, los diuréticos del asa también causan pérdida de Ca²⁺ y Mg²⁺ en la orina. Estos cambios disminuyen la fuerza impulsora osmótica, así como la capacidad de concentración renal y producen una diuresis y saluresis rápida y pronunciada (28,29).

La torasemida se diferencia de la furosemida en que tiene una duración de acción más prolongada y por lo tanto puede ser administrada con menos frecuencia. Además, promueve la excreción de potasio y calcio en menor medida que la furosemida (36).

Diuréticos antagonistas de aldosterona

Los diuréticos ahorradores de potasio son antagonistas competitivos de la aldosterona. Al unirse con el receptor citoplasmático intracelular, previenen la producción de proteínas que normalmente son sintetizadas por acción de la aldosterona. Los antagonistas de la aldosterona en dosis bajas o no diuréticas han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida (37). Al bloquear los efectos de la aldosterona, los antagonistas de los receptores de aldosterona promueven la

pérdida de sodio y agua. Agregar un antagonista de la aldosterona podría proteger mejor la función renal a largo plazo (38).

La *espironolactona* es un antagonista de los receptores de la aldosterona, por lo que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo distal. La espironolactona tiene, además, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de la acción de la aldosterona, especialmente cardíaco y vascular (18).

La *eplerenona* se une al receptor mineralocorticoide y bloquea la unión de la aldosterona, uno de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La síntesis de aldosterona, se reduce como resultado. La eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes comparada con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona (39).

Betabloqueadores no selectivos

Todos los betabloqueadores comparten un mismo mecanismo, que es su capacidad para unirse a los receptores betaadrenérgicos (RA- β). Los bloqueadores beta compiten con agonistas por el sitio de unión al RA- β y la consecuencia es la inhibición de la actividad agonista. Por este motivo, clásicamente se han considerado antagonistas competitivos y sus efectos pueden contrarrestarse aumentando la concentración del agonista. A pesar de este mecanismo común, en estudios clínicos, los bloqueadores beta no se comportan como una clase única de fármacos (40).

El *propranolol* es un antagonista no selectivo de los receptores betaadrenérgicos, ejerce su respuesta bloqueando competitivamente la estimulación adrenérgica beta-1 y beta-2 en el corazón, que normalmente es inducida por la epinefrina y la norepinefrina. El bloqueo de estos receptores produce vasoconstricción, inhibición de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento básico de fibroblastos, inducción de la apoptosis de las células endoteliales, así como una regulación negativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (41,42). También, disminuye la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, la presión arterial y la demanda de oxígeno del miocardio (15).

Betabloqueadores selectivos

El *metoprolol* (*tartrato/succinato*) es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos selectivo beta-1. Sin embargo, este efecto preferencial no es absoluto y, a concentraciones plasmáticas más elevadas, el metoprolol también inhibe los receptores adrenérgicos beta 2, situados principalmente en la musculatura bronquial y vascular. El metoprolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y la actividad estabilizadora de la membrana sólo es detectable en concentraciones plasmáticas mucho mayores que las necesarias para el bloqueo beta. No se ha dilucidado el mecanismo de los efectos antihipertensivos. Sin

embargo, se han propuesto varios mecanismos posibles: 1) antagonismo competitivo de las catecolaminas en sitios de neuronas adrenérgicas periféricas, especialmente cardíacas, lo que lleva a una disminución del gasto cardíaco; 2) un efecto central que conduce a una reducción del flujo simpático hacia la periferia; y 3) supresión de la actividad de la renina (43,44).

El *atenolol* actúa uniéndose selectivamente a los receptores adrenérgicos beta-1 que se encuentran en el músculo liso vascular y el corazón, bloqueando las acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas de las catecolaminas endógenas como el isoproterenol, la norepinefrina y la epinefrina, con lo que inhibir la estimulación simpática. Esta actividad da como resultado una reducción de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y disminuye la contractilidad del miocardio. También ejerce sus efectos en dosis más altas bloqueando competitivamente los receptores adrenérgicos beta-2, ubicados principalmente en la musculatura bronquial y vascular. No tiene actividad estabilizadora de membrana ni simpaticomimética intrínseca. El atenolol tiene una baja solubilidad en lípidos, lo que reduce la penetrancia cerebral y produce menos efectos secundarios en el sistema nervioso central (45,46).

Aunque el mecanismo de acción del *bisoprolol* no se ha dilucidado completamente en la hipertensión, se cree que los efectos terapéuticos se logran mediante el antagonismo de los receptores adrenérgicos beta-1 para reducir el gasto cardíaco. El bisoprolol es un antagonista adrenérgico beta-1 cardiosselectivo competitivo. Cuando los receptores β_1 (ubicados principalmente en el corazón) son activados por neurotransmisores adrenérgicos como la epinefrina, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca aumentan, lo que lleva a un mayor trabajo cardiovascular, aumentando la demanda de oxígeno. El bisoprolol reduce la carga de trabajo cardíaca al disminuir la contractilidad y la necesidad de oxígeno mediante la inhibición competitiva de los receptores adrenérgicos beta-1. También se cree que el bisoprolol reduce la producción de renina en los riñones, que normalmente aumenta la presión arterial. Además, algunos efectos del bisoprolol en el sistema nervioso central pueden incluir la disminución de la producción del sistema nervioso simpático del cerebro, la disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (47).

El *nebivolol* es un antagonista de los receptores adrenérgicos beta-1 altamente selectivo con una actividad antagonista débil de los receptores adrenérgicos beta-2. El bloqueo de los receptores beta-1 por d-nebivolol conduce a una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, la disminución de la contractilidad miocárdica, la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica. El nebivolol también inhibe la aldosterona y el antagonismo beta-1 en el aparato yuxtglomerular suprime la liberación de la renina que conduce a una reducción de la vasoconstricción, la disminución de la aldosterona conduce a una disminución del flujo sanguíneo. El l-nebivolol es el responsable de la actividad agonista del receptor beta-3 adrenérgico que estimula la óxido nítrico sintasa endotelial provocando vasodilatación, disminución de la resistencia vascular periférica, aumento del volumen sistólico, fracción de eyección y gasto cardíaco (48,49).

Betabloqueadores no selectivos con actividad antagonista alfa-1

El carvedilol es un betabloqueador vasodilatador no cardioselectivo de tercera generación que carece de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Además de sus efectos betabloqueadores, tiene efectos bloqueantes en los receptores vasculares alfa-1, propiedades antioxidantes y antagonistas del calcio. Los modelos experimentales demuestran que el carvedilol bloquea los receptores adrenérgicos alfa-1, beta-1 y beta-2, sin exhibir altos niveles de actividad agonista inversa. La acción del carvedilol sobre los receptores adrenérgicos alfa-1 relaja el músculo liso, lo que lleva a una reducción de la resistencia vascular periférica y una reducción general de la presión arterial (50,51).

Simpaticolíticos de acción central

La clonidina es un agonista de los receptores alfa 2-adrenérgicos en el tronco encefálico. Estos receptores están acoplados a proteína G inhibitoria y su activación conduce a la hiperpolarización de la membrana celular. Esta acción da como resultado una reducción del flujo simpático desde el sistema nervioso central, lo que conlleva la disminución de la resistencia periférica, la resistencia vascular renal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La reducción de la resistencia vascular renal no se asocia con una reducción del flujo sanguíneo renal o de las tasas de filtración glomerular.

La metildopa es un profármaco de la alfa-metil-norepinefrina. Ejerce su efecto antihipertensivo aparentemente al actuar como un falso transmisor sobre los receptores alfa-adrenérgicos centrales. La metildopa, al igual que el propranolol, reduce significativamente la actividad de la renina plasmática.

La administración de metildopa disminuye la frecuencia cardíaca, la presión sistólica, la presión diastólica, la presión arterial media y la resistencia periférica total. El fármaco no tiene ningún efecto significativo sobre el índice cardíaco o el índice de accidentes cerebrovasculares (52,53).

Bloqueadores alfa-1

Los bloqueadores alfa-1 son fármacos que antagonizan la acción que ejercen las catecolaminas sobre dicho receptor. El receptor alfa-1 es un receptor acoplado a proteína GQ que, al ser activado por las catecolaminas, produce vasoconstricción debido a que los segundos mensajeros acoplados a esta vía, aumentan la concentración de calcio intracelular; facilitando así, la contracción de las fibras musculares de diversos tipos.

El clorhidrato de prazosina es un derivado de la quinazolina que provoca una reducción de la resistencia periférica total y relaja directamente el músculo liso vascular, lo que está relacionado con el bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos postsinápticos.

La doxazosina además de disminuir la presión sanguínea, ha demostrado que aumenta significativamente la velocidad del flujo urinario, disminuye la obstrucción del flujo de salida y los síntomas de irritación asociados con la hipertrofia prostática benigna al prevenir la estimulación de los receptores alfa-1 y la consecuente contracción del músculo liso en el cuello de la vejiga y la uretra prostática.

Se ha demostrado que los bloqueadores alfa-1 disminuyen la presión máxima del detrusor miccional y, por lo tanto, posiblemente previenen el daño a la vejiga y al tracto urinario superior. Sin embargo, los bloqueadores alfa-1 no revierten la fisiopatología subyacente del trastorno.

La terazosina es una molécula análoga a la prazosina que conserva sus características y que comparte también las descritas para la doxazosina (54–56).

Vasodilatadores

El minoxidil es un potente agente vasodilatador que reduce la presión arterial sistólica y diastólica al disminuir la resistencia vascular periférica de una manera similar a la hidralazina y el diazóxido. El fármaco actúa directamente sobre el músculo liso vascular causando vasodilatación selectiva así: mayor en las arteriolas y poco o ningún efecto sobre los vasos de capacitancia venosa; no afecta el funcionamiento de los barorreceptores carotídeos o aórticos.

Se cree que el efecto vasodilatador del minoxidil implica la inhibición del ingreso de calcio a la célula. Su metabolito activo, activa el canal de potasio modulado por ATP lo que resulta en la hiperpolarización de la membrana celular y la consiguiente disminución del ingreso de calcio. La disminución de la presión arterial se asocia con una caída de la resistencia periférica y un aumento reflejo del gasto cardíaco. El minoxidil también promueve la retención de sodio y líquidos secundaria a la estimulación de la liberación de renina y posiblemente por efecto directo sobre el túbulo contorneado proximal y distal renal.

La dilatación arteriolar producida por el minoxidil provoca una disminución de la poscarga cardíaca, mientras que la ausencia de venodilatación provoca un aumento del retorno venoso al corazón produciendo una precarga elevada. La reducción combinada de la poscarga y el aumento de la precarga producen un aumento del gasto cardíaco. La reducción de la resistencia arteriolar periférica y la caída resultante de la presión arterial estimulan la actividad simpática refleja y los mecanismos homeostáticos renales, incluido un aumento en la secreción de renina, lo que conduce a un aumento de la frecuencia y el gasto cardíaco y a la retención de sodio y agua. El aumento del gasto cardíaco y la retención de sodio y agua pueden disminuir la eficacia antihipertensiva del minoxidil. La taquicardia refleja y la secreción de renina pueden revertirse parcial o completamente con el uso concomitante de betabloqueadores, mientras que la retención de sodio y el edema pueden aliviarse con diuréticos. Los agentes betabloqueantes no deben suspenderse incluso después de períodos prolongados de terapia combinada con minoxidil (más de 2 años), ya

que hacerlo puede inducir un aumento brusco de la presión arterial que puede estar acompañado de posibles cambios isquémicos (10,15).

5.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 5-2 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los esquemas de dosificación en hipertensión arterial de los principios activos evaluados (6,11,15,57). El cálculo de dosis anuales se presenta en el Anexo K1, del archivo de Excel: Anexo K_Suplemento de tecnologías_PT HTA.

Tabla 5-2. Esquemas de dosificación en el tratamiento de hipertensión arterial en adultos

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
Amlodipino	C08CA01	<p>Dosis inicial: 2,5 a 5 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg una vez al día. Dosis máxima: 10 mg una vez al día.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>Dosis inicial: 2,5 mg una vez al día. Se recomienda iniciar en el extremo inferior del rango de dosis y ajustar según la respuesta.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Amlodipino/ hidroclorotiazida	C08GA02	<p>Dosis inicial: 5 mg de amlodipino y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg de amlodipino y 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u></p> <p>Se requiere ajustar la dosis titulando los medicamentos por separado.</p> <p>Dosis inicial: 2.5 mg de amlodipino una vez al día, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento en una sola forma farmacéutica por la dificultad en el ajuste de dosis.</p> <p>Dosis de mantenimiento: titulación más lenta en comparación con los pacientes más jóvenes.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>No se reporta ajuste de dosis en los estadios que hacen parte del ejercicio de posicionamiento.</p>

⁷ Se presenta la dosis general en hipertensión arterial esencial, así como la dosis en adultos mayores y en enfermedad renal crónica (CrCl >30 mL/min). Siguiendo la recomendación del experto clínico, la dosis general se usó para el cálculo de las dosis anuales en las poblaciones de hipertensión no complicada, pacientes con obesidad, pacientes con fibrilación auricular y pacientes de raza negra; la dosis de adultos mayores se usó para el cálculo de las dosis anuales de la población de pacientes frágiles o mayores de 80 años; y la dosis en enfermedad renal crónica se usó para el cálculo de las dosis anuales de la población de pacientes con ERC estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3a A1.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
Atenolol	C07AB03	<p>Dosis inicial: 25 mg una o dos veces al día. Dosis máxima: titular según la respuesta y la tolerabilidad hasta 100 mg/día en 1 o 2 dosis divididas.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Bisoprolol	C07AB07	<p>Dosis inicial: 2,5 a 5 mg una vez al día; titular según la respuesta del paciente. Dosis usual (sugerida por experto clínico): 5 a 10 mg una vez al día. Dosis máxima: 20 mg/día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> TFGe ≥ 20 mL/min/1.73 m²: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Bisoprolol/ hidroclorotiazida	C07BB07	<p>Dosis inicial: bisoprolol 2,5 mg/hidroclorotiazida 6,25 mg una vez al día. La dosis se puede ajustar a intervalos ≥ 2 semanas hasta 10 a 20 mg de bisoprolol/12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día según la disponibilidad del producto.</p> <p>Dosis usual (sugerida por experto clínico): 5 a 10 mg de bisoprolol/12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> No se reportan ajustes de dosis en la etiqueta del fabricante. Usar con precaución.</p>
Candesartán	C09CA06	<p>Dosis inicial y dosis usual: 8 mg una vez al día. Dosis máxima: 32 mg una vez al día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> TFGe >30 mL/min/1,73 m²: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Candesartán/ amlodipino	C09DB07	<p>Dosis inicial (sugerida por experto clínico): candesartán 16 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Dosis máxima: candesartán 32 mg/amlodipino 10 mg a día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> Considere el uso de dosis más bajas. La dosis inicial recomendada de amlodipino es 2,5 mg/día; usar con precaución. Se prefiere la titulación de los agentes</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		individuales ya que la dosis recomendada no está disponible en la combinación de dosis fijas. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a moderada: la dosis inicial recomendada de candesartán es de 4 mg una vez al día. Se prefiere la titulación de los agentes individuales.
Candesartán/ hidroclorotiazida	C09DA06	Dosis inicial: candesartán 16 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Dosis máxima: candesartán 32 mg/hidroclorotiazida 25 mg al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Captopril	C09AA01	Dosis inicial: 6,25 a 25 mg 2 a 3 veces al día. La dosis se puede aumentar gradualmente, con intervalos de al menos 2 semanas, hasta 100 a 150 mg/día, dividida en dos dosis. Dosis máxima: 50 mg 3 veces al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. En el tratamiento de la hipertensión, considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl $>$ 50 mL/min: 100% de la dosis cada 8 a 12 horas. CrCl 10 a 50 mL/min: 75% de la dosis cada 12 a 18 horas.
Carvedilol	C07AG02	Liberación convencional: Dosis inicial: 6,25 mg dos veces al día; titular según la respuesta del paciente. Dosis usual: 6,25 a 25 mg dos veces al día. Dosis máxima: 50 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.
Clonidina	C02AC01	Dosis inicial: 0,15 mg una vez al día durante los primeros 10 a 15 días. Dosis usual: <i>en hipertensión leve a moderada</i> : 0,15 mg dos veces al día (0,3 mg/día). La dosis puede aumentarse después de un período de 2-4 semanas hasta conseguir la respuesta deseada, con preferencia en la toma nocturna. <i>En</i>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<p><i>hipertensión grave</i>: puede ser necesario aumentar la dosis a 0,3 mg dos veces al día (0,6 mg/día). Dosis máxima: 1,2 mg/día.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u> Dosis inicial: 0,1 mg una vez al día antes de acostarse, aumentar gradualmente según sea necesario. Estos pacientes son más susceptibles a sufrir hipotensión ortostática.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u> TFGe >30 mL/min/1,73 m²: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Clortalidona	C03BA04	<p>Dosis usual: 12,5 a 25 mg una vez al día. En hipertensión leve es suficiente una dosis de 25 mg/día o 50 mg 3 veces a la semana. Dosis máxima: 50 mg/día.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u> Dosis inicial: 6,25 a 12,5 mg una vez al día o cada tercer día. Dosis máxima: 25 mg/día.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u> CrCl ≥10 mL/minuto: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Diltiazem	C08DB01	<p>Tabletas de 60 mg (liberación convencional): Dosis inicial: <i>en hipertensión leve a moderada</i>: 30 mg cada 8 horas (90 mg/día). <i>En hipertensión severa</i>: 60 mg cada 8 horas (180 mg/día). Dosis de mantenimiento: 180 a 360 mg/día. Dosis máxima: 120 mg cada 8 horas (360 mg/día).</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u> No requiere ajuste de dosis. En el tratamiento de la hipertensión, considere dosis iniciales más bajas y ajuste según la respuesta.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Doxazosina	C02CA04	<p>Liberación convencional: Dosis inicial: 1 mg una vez al día; titular gradualmente según la respuesta y la tolerabilidad. Dosis de mantenimiento: 2 a 4 mg una vez al día. Dosis máxima: 16 mg/día.</p> <p>Liberación modificada: Dosis inicial: 4 mg una vez al día. Dosis máxima: 8 mg en una única dosis diaria.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis.</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal. Sin embargo, la dosis debe mantenerse tan baja como sea posible y los incrementos deben hacerse bajo una estrecha supervisión.
Enalapril	C09AA02	Dosis inicial: 5 a 10 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: 10 a 40 mg vía oral en 1 o 2 dosis divididas, ajustar la dosis según la respuesta. Dosis máxima: 40 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. La dosis debe ajustarse a la función renal del paciente anciano. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Enalapril/ hidroclorotiazida	C09BA02	Dosis inicial: 10 a 20 mg de enalapril y 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Dosis máxima: 20 a 40 mg de enalapril y 25 a 50 mg de hidroclorotiazida. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min/1,73 m ² : no es necesario ajustar la dosis.
Eplerenona	C03DA04	Dosis inicial: 50 mg una vez al día. Dosis máxima: 50 mg dos veces al día. Generalmente se requiere una dosis dos veces al día para reducir adecuadamente la presión arterial. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl ≥50 mL/min: no se reportan ajustes de dosis. CrCl <50 mL/min: el uso está contraindicado.
Eprosartán	C09CA02	Dosis inicial: 600 mg al día. Dosis usual: 400 a 800 mg/día, administrados en 1 o 2 dosis. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve: no es necesario ajustar la dosis inicial. Moderada a grave: no es necesario ajustar la dosis inicial; dosis máxima: 600 mg al día. Dosis inicial y usual (sugerida por experto clínico): 600 mg al día.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
Eprosartán/ hidroclorotiazida	C09DA02	Dosis usual: eprosartán 600 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Espironolactona	C03DA01	Dosis inicial: 12,5 a 25 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: titular según la respuesta y la tolerabilidad hasta 50 mg o 100 mg una vez al día. Se recomienda la dosis más baja del intervalo de dosis en ausencia de aldosteronismo primario. Dosis máxima: 100 mg cada 12 horas (200 mg/día). <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No se reportan ajustes de dosis; usar con precaución, realizar monitoreo del potasio antes de iniciar el tratamiento y revisarlo frecuentemente durante el tratamiento.
Fosinopril	C09AA09	Dosis inicial: 10 mg una vez al día. Dosis usual: 10 a 40 mg una vez al día Dosis máxima: 80 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Moderada a grave: no se requiere ajuste de dosis; la eliminación hepato-biliar compensa parcialmente la disminución de la eliminación renal.
Furosemida	C03CA01	Dosis usual en pacientes con sobrecarga hídrica (sugerida por experto clínico): 40 a 80 mg/día, divididos en 2 dosis. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Dosis inicial: 20 mg/día; aumente la dosis lentamente hasta obtener la respuesta deseada. <u>Enfermedad renal crónica:</u> TFGe \geq 30 mL/min/1,73 m ² : no es necesario realizar ajuste de dosis.
Hidroclorotiazida	C03AA03	Dosis inicial: 12,5 a 25 mg una vez al día. Dosis máxima: 50 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> Dosis inicial: 12,5 mg una vez al día; titular según sea necesario en incrementos de 12,5 mg hasta máximo 50 mg/día.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 10 mL/minuto: no es necesario ajustar la dosis.
Indapamida	C03BA11	<i>Tabletas de liberación convencional:</i> Dosis inicial y usual: 1,25 a 2,5 mg una vez al día. Dosis máxima: 2,5 mg/día. A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva, pero sí de su efecto diurético. <i>Tabletas de liberación sostenida:</i> Dosis usual: 1.5 mg una vez al día. Nota: las dosis $>$ 1,5 mg/día (usando una formulación de liberación sostenida) no mejoran el efecto antihipertensivo, pero pueden aumentar el efecto diurético. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Liberación convencional: CrCl 10 a 50 mL/minuto: 1,25 a 2,5 mg una vez al día. Liberación sostenida: no se reportan ajustes de dosis en los estadios que hacen parte del ejercicio de posicionamiento.
Irbesartán	C09CA04	Dosis inicial y de mantenimiento: 150 mg una vez al día. Dosis máxima: 300 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal.
Irbesartán/ amlodipino	C09DB05	Dosis usual: amlodipino 5 o 10 mg/irbesartán 150 o 300 mg: 1 tableta una vez al día. Dosis máxima: amlodipino 10 mg/irbesartán 300 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> Se tolera bien la dosis de pacientes más jóvenes. Se recomienda un régimen de dosis normal en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, debido a la presencia de amlodipino, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución. La dosis inicial recomendada de amlodipino es 2,5 mg/día. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis.
Irbesartán/ hidroclorotiazida	C09DA04	Dosis inicial: irbesartán 150 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Dosis máxima: irbesartán 300 mg/hidroclorotiazida 25 mg al día.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis; utilizar con precaución.</p>
Levoamlodipino	C08CA17	<p>Dosis inicial: 1,25 a 2,5 mg una vez al día. Dosis máxima: 5 mg al día. <u>Adulto mayor:</u> Dosis inicial: 1,25 mg una vez al día. Se recomienda comenzar en el extremo inferior del rango de dosis y ajustar según la respuesta. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis.</p>
Lisinopril	C09AA03	<p>Dosis inicial: 5 a 10 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: 20 a 40 mg una vez al día, ajustar la dosis según la respuesta. Dosis máxima: 80 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. En el tratamiento de la hipertensión, considerar dosis iniciales más bajas (por ej., 2,5 a 5 mg una vez al día) y ajustar la dosis según la respuesta. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl ≥30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Losartán	C09CA01	<p>Dosis inicial: 25 a 50 mg una vez al día. Dosis de mantenimiento: 25 a 100 mg/día, administrados en 1 o 2 dosis. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg al día. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Losartán/ amlodipino	C09DB06	<p>Dosis inicial: losartán 50 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Después de 1 a 2 semanas de tratamiento se puede aumentar la dosis a losartán 100 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Dosis máxima: losartán 100 mg/amlodipino 10 mg al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. No se recomienda la terapia inicial en pacientes ≥75 años. Las formas de dosificación</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		disponibles no se adaptan a la reducción de dosis recomendada de losartán. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 20 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Losartán/ hidroclorotiazida	C09DA01	Dosis usual: losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg o losartán 100 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg o losartán 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg una vez al día; ajustar la dosis en función de la respuesta de la presión arterial. Dosis máxima: losartán 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Metildopa	C02AB	Dosis inicial: 250 mg administrados 2 a 3 veces al día. Dosis usual: 250 a 1000 mg/día en 2 a 4 dosis divididas. Dosis máxima: 3000 mg/día en tomas divididas. <u>Adulto mayor:</u> Dosis inicial: 125 mg dos veces al día, sin exceder 250 mg/día; Dosis máxima: 2000 mg/día. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No se reportan ajustes de dosis. Se recomienda: CrCl $>$ 50 mL/min: administrar cada 8 horas. CrCl 10 a 50 mL/min: administrar cada 8 a 12 horas.
Metoprolol succinato	C07AB02	Tableta de liberación prolongada: Dosis inicial: 25 a 100 mg una vez al día. Dosis usual: 50 a 200 mg una vez al día. Dosis máxima: 400 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.
Metoprolol tartrato	C07AB02	Liberación convencional: Dosis inicial: 50 mg dos veces al día. Dosis usual: 100 a 200 mg/día en 2 dosis divididas. Dosis máxima: 400 mg/día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.
Minoxidil	C02DC01	Dosis inicial: 5 mg una vez al día. Dosis usual: 10 a 40 mg/día en 1 a 3 dosis divididas. Dosis máxima: 100 mg/día en 1 a 3 tomas divididas. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No hay recomendaciones de dosificación específicas; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal o sometidos a diálisis crónica pueden requerir dosis más bajas.
Nebivolol	C07AB12	Dosis inicial: 5 mg una vez al día; titular según la respuesta del paciente. Dosis usual (sugerida por experto clínico): 5 mg/día. Dosis máxima (sugerida por experto clínico): 10 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no parece ser necesario el ajuste de dosis; se debe usar con precaución.
Nebivolol/ hidroclorotiazida	C07BB12	Dosis usual: neбиволл 5 mg una vez al día en combinación con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg o 25 mg una vez al día. Dosis máxima de neбиволл (sugerida por experto clínico): 10 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, se debe administrar con precaución y monitorizar de forma continuada. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no parece ser necesario el ajuste de dosis; se debe usar con precaución.
Nifedipino	C08CA05	Formulación de liberación prolongada: Dosis inicial: 30 o 60 mg cada 24 horas. Dosis usual: 30 a 90 mg cada 24 horas. Dosis máxima: 120 mg cada 24 horas. <u>Adulto mayor:</u> No requiere ajuste de dosis. En el tratamiento de la hipertensión, considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<u>Enfermedad renal crónica:</u> Leve a grave: no es necesario ajustar la dosis.
Olmesartán medoxomilo	C09CA08	Dosis inicial: 10 o 20 mg una vez al día. Dosis máxima: 40 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 40 mL/min: no es necesario ajustar la dosis. CrCl <40 mL/min: no es necesario ajustar la dosis inicial. En pacientes con CrCl <20 mL/min se recomienda una dosis máxima de 20 mg/día.
Olmesartán medoxomilo/ amlodipino	C09DB02	Dosis inicial: olmesartán 20 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Dosis máxima: olmesartán 40 mg/amlodipino 10 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. No se recomienda la terapia inicial en pacientes \geq 75 años. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No hay información sobre ajuste de dosis. Dosis máxima (sugerida por experto clínico): 40 mg de olmesartán al día.
Olmesartán medoxomilo/ hidroclorotiazida	C09DA08	Dosis inicial (sugerida por experto clínico): olmesartán 40 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Dosis máxima: olmesartán 40 mg/hidroclorotiazida 25 mg por día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl >30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Perindopril	C09AA04	Perindopril arginina: Dosis inicial: 5 mg una vez al día. Después de 4 semanas puede aumentarse a 10 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> Dosis inicial: 2,5 mg una vez al día durante 4 semanas. La dosis se puede aumentar gradualmente según sea necesario a 5 mg una vez al día y luego a 10 mg una vez al día. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq 60 mL/min: no es necesario ajustar la dosis. CrCl 30 a 60 mL/min: dosis inicial: 2,5 mg/día.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
Prazosina	C02CA01	<p>Dosis inicial: 1 mg dos o tres veces al día. Titular la dosis lentamente.</p> <p>Dosis de mantenimiento: 6 a 15 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas.</p> <p>Dosis máxima: 20 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u></p> <p>TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²: no es necesario ajustar la dosis.</p> <p>TFGe < 60 mL/min/1,73 m²: iniciar con dosis bajas; titular la dosis con precaución. En pacientes con insuficiencia renal el efecto reductor de la presión arterial puede ser exagerado.</p>
Propranolol	C07AA05	<p>Dosis inicial: 80 mg/día dividido en 2 a 4 dosis.</p> <p>Dosis usual: 80 a 160 mg/día dividido en 2 a 4 dosis.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis. Considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u></p> <p>No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal. Usar con precaución.</p>
Quinapril	C09AA06	<p>Dosis inicial: 10 a 20 mg una vez al día.</p> <p>Dosis de mantenimiento: 20 a 80 mg en 1 o 2 dosis dividida.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>Dosis inicial: 10 mg una vez al día, ajustando posteriormente la dosis hasta alcanzar la respuesta óptima.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u></p> <p>CrCl > 60 mL/min: dosis inicial: 10 mg una vez al día.</p> <p>CrCl 30 a 60 mL/min: dosis inicial: 5 mg una vez al día.</p>
Ramipril	C09AA05	<p>Dosis inicial: 2,5 mg una vez al día.</p> <p>Dosis de mantenimiento (sugerida por experto clínico): 5 a 20 mg al día en 1 o 2 dosis divididas.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis. Usar con precaución. En el tratamiento de la hipertensión, considerar dosis iniciales más bajas y ajustar según la respuesta.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u></p> <p>TFGe ≥ 30 mL/minuto/1,73 m²: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Telmisartán	C09CA07	<p>Dosis inicial: 20 a 40 mg una vez al día.</p> <p>Rango de dosis: 20 a 80 mg una vez al día.</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal.</p>
Telmisartán/ amlodipino	C09DB04	<p>Dosis inicial: telmisartán 40 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Los pacientes que requieran reducciones mayores de presión arterial pueden comenzar con telmisartán 80 mg/amlodipino 5 mg una vez al día.</p> <p>Dosis máxima: telmisartán 80 mg/amlodipino 10 mg al día.</p> <p><u>Adulto mayor:</u></p> <p>No se recomienda para la terapia inicial en pacientes ≥ 75 años.</p> <p>En terapia de reemplazo se debe iniciar con 2,5 mg de amlodipino una vez al día y ajustar lentamente. Es necesario el uso de agentes individuales ya que la dosis recomendada no está disponible en la combinación de dosis fijas.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>Leve a moderado: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Telmisartán/ hidroclorotiazida	C09DA07	<p>Dosis inicial: telmisartán 80 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día.</p> <p>Dosis máxima: telmisartán 160 mg/hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. En la hipertensión leve a moderada, las dosis de telmisartán >80 mg no se han asociado con una mayor reducción de la presión arterial.</p> <p><u>Adulto mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis. Vigilar la función renal.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>CrCl >30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Terazosina	G04CA03	<p>Dosis inicial: 1 mg una vez al día.</p> <p>Dosis máxima: titular gradualmente, según la respuesta y la tolerabilidad, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis divididas.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><u>Enfermedad</u> <u>renal</u> <u>crónica:</u></p> <p>No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal.</p>
Torasemida	C03CA04	<p>Dosis usual en pacientes con sobrecarga hídrica (sugerida por experto clínico): 5 a 10 mg una vez al día.</p> <p><u>Adulto</u> <u>mayor:</u></p> <p>No se requiere ajuste de dosis.</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<u>Enfermedad renal crónica:</u> TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m ² : no es necesario realizar ajuste de dosis.
Valsartán	C09CA03	Dosis inicial: 80 a 160 mg una vez al día. Dosis usual: 80 a 320 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. <u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal.
Valsartán/ amlodipino	C09DB01	Dosis inicial: valsartán 80 a 160 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. La dosis se puede ajustar después de 1 a 2 semanas. Dosis máxima: valsartán 320 mg/amlodipino 10 mg una vez al día. <u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. No se recomienda para la terapia inicial ya que la dosis inicial de amlodipino en adultos mayores (2,5 mg/día), no está disponible en este producto combinado. Se debe considerar el uso de dosis más bajas. <u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl ≥ 30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis.
Valsartán/ clortalidona	C09DA03	Dosis inicial: valsartán 160 mg/clortalidona 12,5 mg o valsartán 160 mg/clortalidona 25 mg: 1 tableta cada 24 horas. Dosis máxima: valsartán 320 mg/clortalidona 50 mg cada 24 horas. <u>Adulto mayor:</u> Sin información para la CDF. Ver los principios activos individuales. La dosis inicial de clortalidona en adultos mayores (6,25 mg/día), no está disponible en el producto combinado. <u>Enfermedad renal crónica:</u> Sin información para la CDF. Sin embargo, los datos de los principios activos individuales indican que se no es necesario realizar ajuste de dosis.
Valsartán/ levoamlodipino	C09DB	Dosis usual: valsartán 80 a 160 mg/levoamlodipino 2,5 a 5 mg una vez al día. Dosis máxima (sugerida por experto clínico): 320 mg de valsartán y 5 mg de levoamlodipino una vez al día. <u>Adulto mayor:</u>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ⁷
		<p>No se requiere ajuste de dosis. Usar con precaución. La dosis inicial de levoamlodipino en adultos mayores (1,25 mg/día), no está disponible en el producto combinado.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl \geq10 mL/min: no es necesario ajustar la dosis; usar con precaución.</p>
Verapamilo	C08DA01	<p><i>Tableta de liberación convencional:</i> Dosis inicial: 40 a 80 mg cada 8 horas. Dosis usual: 120 a 360 mg/día, divididos en 3 dosis. Dosis máxima: 480 mg al día divididos en 3 dosis.</p> <p><i>Formulación de liberación prolongada:</i> Dosis inicial: 120 mg una vez al día. Dosis usual: 120 a 360/día, divididos en 1 o 2 dosis. Dosis máxima: 480 mg/día, divididos en 1 o 2 dosis.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> Liberación convencional: Dosis inicial: 40 mg 3 veces al día; titular de manera similar a la dosis para adultos. Liberación prolongada: Dosis inicial: 120 mg una vez al día por la mañana; titular de manera similar a la dosis para adultos.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> No es necesario ajustar la dosis para ningún grado de disfunción renal.</p>
Zofenopril	C09AA15	<p>Dosis inicial: 15 mg una vez al día. Dosis usual: 30 mg una vez al día. Dosis máxima: 60 mg/día en dosis única o dividida en 2 tomas.</p> <p><u>Adulto mayor:</u> No se requiere ajuste de dosis. Usar con precaución.</p> <p><u>Enfermedad renal crónica:</u> CrCl $>$45 mL/min: no es necesario ajustar la dosis. CrCl \leq45 mL/min: reducir la dosis al 50% de la dosis habitual.</p>

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp, Medicamentos a un clic, AEMPS, INVIMA (6,11,15,57), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

5.5 Eventos adversos

Los eventos adversos de los principios activos evaluados se presentan en el Anexo K2 del archivo de Excel: Anexo K_Suplemento de tecnologías_PT HTA. Los resultados están

clasificados según frecuencia: muy frecuentes (>10%), frecuentes (1 a 10%), poco frecuentes (<1%), frecuencia no definida y poscomercialización (6,15,57).

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. En esta sección se presentan los eventos adversos de forma compilada, con el objetivo de facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

5.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5-3 se muestra la información concerniente a interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la HTA. La información fue consultada en las bases de datos de Lexicomp® y Medscape (15,58).

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. El tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de HTA

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
General para todos los agentes reductores de la presión arterial			
Obinutuzumab	D: considerar modificación de la terapia (potencial aumento del efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial)	Mayor	Aceptable
IECA: interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (captopril, enalapril, lisinopril, peridopril, ramipril, quinapril, fosinopril, zofenopril)			
Sacubitrilo/valsartán	X: evitar combinación (aumento del riesgo de eventos adversos/toxicidad del sacubitrilo, específicamente del riesgo de angioedema)	Mayor	Aceptable
ARAII ⁸	D: considerar modificación de la terapia (aumento de toxicidad por sinergismo farmacodinámico, aumento del riesgo de	Moderada	Excelente

⁸ Entre los ARAII comercializados en Colombia se encuentran: losartán, eprosartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y olmesartán

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal)		
Litio	D: considerar modificación de la terapia (puede darse aumento de la concentración sérica de litio)	Importante	Buena
IECA: interacciones específicas para fosinopril			
Antiácidos ⁹	D: considerar modificación de la terapia (los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de fosinopril)	Moderada	Aceptable
ARA II: interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (losartán, eprosartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, olmesartán)			
IECA ¹⁰	D: considerar modificación de la terapia (posible potenciación de efectos adversos por sinergismo farmacodinámico)	Moderada	Excelente
Litio	D: considerar modificación de la terapia (potencial aumento de la concentración sérica del litio)	Importante	Buena
BCC dihidropiridínicos: interacciones específicas para amlodipino, levoamlodipino			
Simvastatina	D: considerar modificación de la terapia (potencial mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis)	Moderada	Buena
BCC dihidropiridínicos: interacciones específicas para nifedipino			
Inhibidores fuertes del CYP3A4 ¹¹	D: considerar modificación de la terapia (posible incremento de las concentraciones séricas de nifedipino y sus efectos adversos)	Moderada	Buena
Inductores fuertes del CYP3A4 ¹²	D: considerar modificación de la terapia (posible disminución de las concentraciones séricas de nifedipino)	Moderada	Buena
BCC no dihidropiridínicos: interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (diltiazem, verapamilo)			

⁹ Entre estos se encuentran: hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, magaldrato, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio.

¹⁰ Entre los cuales se tiene: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, zofenopril

¹¹ Entre estos se encuentra: atazanavir, claritromicina, darunavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, posaconazol, ritonavir, voriconazol

¹² Incluyendo: carbamazepina, enzalutamida, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Fármacos metabolizados por el CYP3A4 ¹³	X: evitar combinación (posible aumento de las concentraciones séricas de estos medicamentos por diltiazem y verapamilo (inhibidores del CYP3A4))	Moderada	Buena
Fármacos metabolizados por el CYP3A4 ¹⁴	D: considerar modificación de la terapia (posible incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos)	Moderada	Buena
Inductores fuertes del CYP3A4 ¹⁵	D: considerar modificación de la terapia (los inductores fuertes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de diltiazem)	Moderada	Buena
Interacciones comunes a los grupos diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) y análogos de tiazidas (clortalidona, indapamida)			
Levosulpirida	X: evitar combinación (las tiazidas y los diuréticos similares a las tiazidas pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la levosulpirida)	Mayor	Aceptable
Litio	D: considerar la modificación de la terapia (las tiazidas y los diuréticos similares a las tiazidas pueden disminuir la excreción de litio)	Moderado	Buena
Diuréticos de ASA (interacciones comunes a todo el grupo (furosemida, torasemida))			
Desmopresina	X: evitar combinación (la desmopresina puede potenciar el efecto hiponatémico de los diuréticos de asa, efectos hiponatémicos aditivos)	Moderada	Aceptable
Levosulpirida	X: evitar combinación (los diuréticos de ASA pueden	Mayor	Aceptable

¹³ Incluyen: aprepitant, bosunitib, budesónida (tópica), domperidona, doxorubicina, fosaprepitant, ivabradina, lomitapida.

¹⁴ Se mencionan estos medicamentos diferenciados del apartado anterior porque no son contraindicados sino se sugiere modificación de la terapia. Se incluyen: acalabrutinib, alprazolam, avanafil, brigatinib, bromocriptina, budesónida (sistémica), carbamazepina, cilostazol, colchicina, deflazacort, eplerenona, fentanilo, ibrutinib, lovastatina, midazolam, olaparib, simvastatina, sirolimus, venetoclax.

¹⁵ Entre estos se encuentran: enzalutamida, fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína, simvastatina,

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	potenciar el efecto adverso/tóxico de la levosulpirida)		
AINE ¹⁶	D: considerar modificación de la terapia (disminución del efecto de los diuréticos de asa; y estos a su vez pueden potenciar el efecto nefrotóxico de los AINE)	Moderada	Excelente
Diuréticos de ASA (interacciones específicas para furosemida)			
Hidrato de cloral	X: evitar combinación (la furosemida puede potenciar el efecto adverso/tóxico del hidrato de cloral)	Mayor	Aceptable
Diuréticos antagonistas de aldosterona (interacciones comunes a todo el grupo (espironolactona, eplerenona)			
Ciclosporina, sales de potasio ¹⁷ , otros diuréticos ahorradores de potasio	X: evitar combinación (potencial riesgo de hiperpotasemia aditiva)	Moderada	Aceptable
AINEs ¹⁸ <small>Error! Marcador no definido.</small>	C: monitorizar el tratamiento (disminución del antihipertensivo de los diuréticos ahorradores de potasio; y estos a su vez pueden potenciar el efecto hiperpotasémico de los AINE)	Mayor	Aceptable
Diuréticos antagonistas de aldosterona (interacciones específicas para eplerenona)			
Inhibidores fuertes del CYP3A4 ¹⁸	X: evitar combinación (posible aumento de las concentraciones séricas de eplerenona)	Moderada	Buena
Ciclosporina sistémica, espironolactona	X: evitar combinación (potencial riesgo de hiperpotasemia aditiva)	Moderada	Aceptable

¹⁶ Entre los que se encuentran: aceclofenaco, acemetacina, ácido mefenámico, celecoxib, dexibuprofeno, dexketoprofeno, diclofenaco, etoricoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, naproxeno, nimesulida, parecoxib, piroxicam.

¹⁷ Sales de potasio: cloruro de potasio, citrato de potasio, gluconato de potasio. Para espironolactona la clasificación es X: evitar combinación, pero para eplerenona está clasificado como D: considerar modificación de la terapia.

¹⁸ Entre los cuales se encuentra: atazanavir, claritromicina, cobicistat, darunavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, saquinavir, voriconazol.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores moderados del CYP3A4 ¹⁹	D: considerar modificación de la terapia (posible aumento de las concentraciones séricas de eplerenona)	Moderada	Buena
Interacciones comunes a los betabloqueantes (selectivos y no selectivos)			
Rivastigmina	X: evitar combinación (la rivastigmina puede potenciar el efecto bradicárdico de los betabloqueadores)	Moderada	Aceptable
Agonistas alfa-2 ²⁰	D: considerar modificación de la terapia (aumento del efecto de bloqueo AV de los betabloqueadores; potenciación del efecto hipertensivo de rebote de agonistas alfa-2)	Moderado	Regular
Betabloqueadores selectivos (interacciones generales para todos los PA del grupo: metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol)			
Fingolimod, sipolimod	D: considerar modificación de la terapia (potenciación del efecto bradicárdico de fingolimod/sipolimod)	Moderada	Aceptable
Interacciones generales para betabloqueadores no selectivos (incluyendo con actividad antagonista alfa -1) (propranolol, carvedilol)			
Agonistas beta-2 ²¹	X: evitar combinación (los betabloqueadores no selectivos pueden disminuir el efecto broncodilatador de los agonistas beta-2)	Mayor	Aceptable
Betabloqueadores no selectivos con actividad antagonista alfa-1 (carvedilol)			
Fármacos eliminados por la glicoproteína P/ABCB1 ²²	X: evitar combinación (se puede dar aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos por la inhibición de la gp-P por parte de carvedilol)	Moderada	Buena
Simpaticolíticos de acción central (metildopa, clonidina)			

¹⁹ Entre los que se encuentran: aprepitant, crizotinib, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, nilotinib, ribociclib, verapamilo.

²⁰ Incluyendo: brimonidina (oftálmico), clonidina, dexmedetomidina, metildopa.

²¹ Entre los que se encuentran: albuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, terbutalina, vilanterol.

²² Entre estos se encuentran: bilastina, doxorubicina, pazopanib, vincristina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Antidepresivos tricíclicos ²³	D: considerar modificación de la terapia (potencial disminución del efecto antihipertensivo de metildopa/clonidina)	Moderado	Aceptable
Betabloqueantes	D: considerar modificación de la terapia (aumento del efecto de bloqueo AV de los betabloqueantes; potenciación del efecto hipertensivo de rebote de agonistas alfa 2)	Moderado	Regular
Simpaticolíticos de acción central (interacciones específicas para metildopa)			
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) ²⁴	X: evitar combinación (posible potenciación de efectos adversos/tóxicos de metildopa)	Mayor	Aceptable
Preparaciones de hierro ²⁵	D: considerar modificación de la terapia (las preparaciones orales de hierro pueden disminuir la concentración sérica de metildopa)	Moderada	Excelente
Simpaticolíticos de acción central (interacciones específicas para clonidina)			
Fármacos depresores del SNC ²⁶	X: evitar combinación (potenciación del efecto depresor del SNC)	Moderada	Aceptable
Bloqueadores alfa-1 (interacciones generales para este grupo (prazosina, doxazosina, terazosina))			
Bloqueadores alfa-1 ²⁷	X: evitar combinación (potencial de efectos farmacológicos y efectos adversos aditivos)	Moderada	Aceptable
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ²⁸	D: considerar modificación de la terapia (potencial incremento de efectos hipotensores de los bloqueantes alfa-1 (no selectivos))	Moderada	Buena

²³ Incluyendo: amitriptilina, clomipramina, imipramina.

²⁴ Entre los que se encuentran: linezolide, azul de metileno, rasagilina.

²⁵ Entre los cuales se encuentra: citrato férrico, fumarato ferroso, sulfato de hierro, complejo polisacárido-hierro, hierro glicinato, gluconato férrico, hierro sacarato, carboximaltosa de hierro.

²⁶ Bajo la clasificación X: evitar combinación se encuentra azelastina (nasal), flunarizina, olopatadina (nasal) y talidomida; mientras que bajo la categoría D: considerar modificación de la terapia se encuentran entre otros: analgésicos opioides, hidroxicina, zolpidem.

²⁷ Incluyendo: alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina, urapidil

²⁸ Entre estos se encuentran: avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vasodilatadores (minoxidil)			
Alfuzosina	C: monitorizar el tratamiento (posible potenciación del efecto hipotensor de minoxidil, aumento del riesgo de hipotensión postural)	Moderada	Aceptable
Agentes asociados a hipotensión ²⁹	C: monitorizar el tratamiento (potenciación de efecto hipotensor)	Moderada	Aceptable

Fuente: elaboración propia

5.7 Información de vigilancia poscomercialización

La información de vigilancia poscomercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la hipertensión arterial, se presentan en el Anexo K3 del archivo de Excel: Anexo K_Suplemento de tecnologías_PT HTA. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de la información que se va generando sobre la seguridad de los medicamentos una vez se autoriza su comercialización. Estos datos permiten entender con mayor profundidad el perfil de seguridad de los medicamentos y facilitan la instauración de medidas que favorezcan el uso seguro de los mismos por medio de las recomendaciones de las agencias sanitarias. En esta sección se presenta la información de vigilancia poscomercialización de forma compilada, con el fin de facilitar su consulta.

²⁹ Entre los cuales se encuentran: amiodarona, anfotericina B (liposomal), apomorfina, bortezomib, bupivacaína, bromocriptina, carbetocina, clofarabina, clomipramina, clozapina, desflurano, dexmedetomidina, epoprostenol, iloprost, Imipramina, hierro sacarosa, isoflurano, dinitrato de isosorbida, levodopa, levosimendán, morfina, óxido nítrico, nitroglicerina, paclitaxel, rasagilina, remifentanilo, riociguat, sacubitril, selegilina, sevoflurano, estreptoquinasa, tamsulosina, tizanidina.

5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, se presenta en el Anexo K4 del archivo de Excel: Anexo K_Suplemento de tecnologías_PT HTA. Se relacionaron los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado-vigente y temporalmente no comercializado-en trámite de renovación con corte a julio de 2023 (11).

5.9 Referencias

1. De la Sierra A. Tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2006;23(9):298-312.
2. Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. *Harrison: Principios de medicina interna*. 19a ed. China: McGraw-Hill; 2016. 2545 p.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *Journal of hypertension*. 2023;41(12):1874-2071.
4. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas*. *Offarm*. 2000;19(3):80-9.
5. Garay I, Vega L, Ganado E. Curso básico sobre hipertensión. Tema 2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Farmacia Profesional*. 2017;31(2):22-30.
6. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2023. Disponible en: <https://medicamentosau clic.gov.co/>
7. Urina M, Vergara J. Bloqueadores de los canales de calcio. *Guías Colombianas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial*. 2017;(May):1-8.
8. Esparza N, Díez J. *Farmacología de los diuréticos*. *Nefrología (Madrid)*. 1990; X (1):11.
9. Tamargo Menéndez J, Delpón Mosquera E. *Farmacología de los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos* [Internet]. 2011. Disponible en: <https://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>
10. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica Minoxidil comprimidos 10 mg [Internet]. España; 2020 p. 9. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55636/FT_55636.html#5
11. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2023. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
12. Boletín Terapéutico Andaluz - Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Tratamiento de la hipertensión arterial: nuevas guías. 2020;35(4):39-49.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

14. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/medicamentos-vitales-no-disponibles>
15. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2023. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
16. Pupi LM. Inhibidores de la enzima de conversión. En: Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica [Internet]. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial; 2012. Disponible en: <https://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.117.pdf>
17. Altamirano JH. Antagonistas de receptores de angiotensina II. En: Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica [Internet]. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial; 2012. Disponible en: <https://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.118.pdf>
18. Bragulat E, Antonio M. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina Integral*. 2001;37(5):215-21.
19. Orlando M, Cadena J, Bernardet DR, Portillo B. Los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, a la luz de los estudios de mayor impacto. *Rev Med La Paz*. 2009;15(2):58-66.
20. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Antagonistas de los receptores de la angiotensina II e insuficiencia cardiaca. 2006;6(3):10C-24C.
21. Bendersky M, Rodríguez P. Antagonistas Cálccicos en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial y Enfermedades Asociadas. *Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial*. 2017;15(2):10-1.
22. DrugBank Online. Amlodipine: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Internet]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00381>
23. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information- Levoamlodipine [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212895s000lbl.pdf
24. Striessnig J, Ortner N, Pinggera A. Pharmacology of L-type Calcium Channels: ¿Novel Drugs for Old Targets? *CMP*. 17 de septiembre de 2015;8(2):110-22.
25. Versari D, Viridis A, Ghiadoni L, Daghini E, Duranti E, Masi S, et al. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):214-20.
26. Nayler W, Dillon J. Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1986 [citado 27 de noviembre de 2023];21(S2). Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02859.x>
27. Johnsutton M, Morad M. Mechanisms of action of diltiazem in isolated human atrial and ventricular myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1987;19(5):497-508.
28. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A review and update. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(1):5-13.

29. Sarafidis PA, georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: Mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. Informa Healthcare; 2010.
30. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005;19(6):637-45.
31. Juncos LI, Turrado S, Yangosian N, Cornejo JC, Ferrer C. Efecto hipotensor de la indapamida. La importancia «in vivo» de su acción diurética. *Revista Argentina de Cardiología*. 1986;54(5):244-8.
32. Gamba G. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter: molecular biology, functional properties, and regulation by WNKs. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297:838-48.
33. Kurtz TW. Chlorthalidone: Don't call it «thiazide-Like» anymore. *Hypertension AHA Journals*. 2010;56(3):335-7.
34. Singer JM, O'hare MJ, Rehrn CR, Zarembo JE. Chlortalidone. *Analytical Profiles of Drug Substances*. 1985; 14:1-36.
35. Dinicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: Focus on chlorthalidone and indapamide. Vol. 11, *Future Cardiology*. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 203-17.
36. Wile D. Diuretics: A review. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2012;49(5):419-31.
37. Carles Trullàs J, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Medicina Clínica*. 2014; 142:36-41.
38. Chung E, Ruospo M. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2020* [Internet]. (Issue 10). Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD007004/RENAL_antagonistas-de-la-aldosterona-ademas-de-antagonistas-del-sistema-renina-angiotensina-para-prevenir
39. Núñez L, Caballero R, Gómez R, Vaquero M, Delpón E, Tamargo J. Mecanismo de acción de la eplerenona. *Revista Española de Cardiología*. 2006; 6:31B-47B.
40. Oliver E, Mayor Jr F, D'Ocon P. Bloqueadores beta: perspectiva histórica y mecanismos de acción. *Revista Española de Cardiología*. 2019;72(10):853-62.
41. Shahrokhi M, Gupta V. Propranolol. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>
42. DrugBank Online. Propranolol: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. Canadian Institutes of Health Research. 2023. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00571>
43. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information- Metoprolol tartrate tablets [Internet]. 2023. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=20cc66c0-a00b-4643-9819-6e0daed51e5f&type=display#section-11.1>
44. US Food and Drug Administration (FDA), Administration D. Highlights of Prescribing Information- Metoprolol succinate [Internet]. 2010. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019962s041lbl.pdf
45. Rehman B, Sanchez DP, Shah S. Atenolol. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539844/#article-655.s3>

46. Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacological Research*. 2019; 146:104274.
47. DrugBank Online. Bisoprolol: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. Canadian Institutes of Health Research. 2023. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00612>
48. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information- Bystolic (Nebivolol) [Internet]. United States; 2011. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf
49. DrugBank Online. Nebivolol: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. 2022. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04861>
50. DrugBank Online. Carvedilol: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. Canadian Institutes of Health Research. 2023. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01136>
51. Stafylas PC, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(1):23-30.
52. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica clonidina comprimidos 0.150 mg [Internet]. España; 2013 p. 8. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50669/FT_50669.html
53. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica metildopa comprimidos 250 mg y 500 mg [Internet]. España; 2018 p. 11. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/37932/FT_37932.pdf
54. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica prazosina comprimidos 1 mg [Internet]. España; 2023 p. 10. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55064/FT_55064.html
55. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica doxazosina comprimidos de liberación modificada 4 mg [Internet]. España; 2018 p. 10. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62655/FT_62655.html
56. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica terazosina comprimidos 2 mg [Internet]. España; 2019 p. 8. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69086/FT_69086.html
57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. 2023. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
58. Medscape. Medscape Pharmacists [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.medscape.com/pharmacists>

6. Evaluación económica

6.1 Metodología

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la evaluación económica. A continuación, se exponen los elementos que fueron compartidos, discutidos y analizados en reuniones del grupo desarrollador con el experto clínico y los representantes del Ministerio de Salud y Protección Social llevadas a cabo los días 14 y 21 de septiembre de 2023³⁰.

6.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica, la cual fue presentada, discutida y refinada con actores clave invitados a participar de este proceso, siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS.

6.1.2 Población objetivo

La población objetivo corresponde a pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria definida como: valor de la presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg, que inician tratamiento farmacológico en el marco de la atención primaria en salud. En la Tabla 6-1 se presenta la población indicada según seis subgrupos poblacionales identificados mediante consenso de los expertos de este posicionamiento.

Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales

Población	Subgrupo
Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial primaria (PAS \geq 140 mmHg y PAD \geq 90 mmHg obtenida en valoraciones repetidas) que inician tratamiento en el marco de la atención primaria en salud (APS).	Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos.
	Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.
	Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC $>$ 30.
	Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.
	Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria
	Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3

³⁰ Para acceder a información más detallada acerca de las reuniones, se sugiere consultar el Acta 1 para la reunión del 14 de septiembre y el Acta 2 para la reunión del 21 de septiembre.

Población	Subgrupo
	A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

Fuente: elaboración propia con base en la opinión de expertos clínicos.

6.1.3 Alternativas de evaluación

Las intervenciones de este análisis están asociadas a los medicamentos de cada grupo terapéutico indicados para el inicio de tratamiento según el subgrupo poblacional evaluado. En términos generales, el inicio del tratamiento farmacológico de la enfermedad se caracteriza por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o en caso de intolerancia o contraindicación a los IECA, se usa como reemplazo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), en ambos casos se pueden usar en monoterapia o en terapia combinada con beta bloqueadores (BB), bloqueadores de los canales de calcio (BCC), diuréticos o tiazidas, dependiendo del perfil de riesgo del paciente (1). No obstante, dependiendo de las particularidades de la población tratada, esta terapia de inicio podría presentar algunas modificaciones en el uso de fármacos, sus combinaciones y dosificación. En la Tabla 6-2 se presenta la indicación de cada grupo terapéutico según los subgrupos poblacionales establecidos, siguiendo las recomendaciones de guías internacionales para el manejo de la hipertensión arterial (1–3). Los medicamentos incluidos en cada grupo pueden cambiar conforme a los resultados de la síntesis de efectividad y seguridad y futuras discusiones con los expertos clínicos. Los medicamentos que conforman cada grupo terapéutico se detallan en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** de este posicionamiento.

Tabla 6-2. Grupos terapéuticos indicados según el tipo de población

Población	Grupo terapéutico
Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos.	IECA o ARA II + BCC o Diurético
Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.	IECA o ARA II + BCC o Diurético o Monoterapia de IECA o ARA II o Diurético tiazídico o BCC*
Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC \geq 30.	Monoterapia con IECA o ARA II o BCC
Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.	IECA o ARA II + BB o BCC no dihidropiridínicos o BB + BCC
Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria	IECA o ARA II + BCC o Diurético
Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.	IECA o ARA II + BCC o IECA o ARA II + Diurético

*Indicación para mayores de 80 años. Las GPC recomiendan evitar los diuréticos de ASA, los alfa bloqueadores, dado al daño potencial que pueden causar (a menos que sean requeridos para el manejo de enfermedades concomitantes) y los BB debido a que los pacientes mayores son susceptibles a los efectos adversos (1).
Fuente: elaboración propia con base en la opinión de expertos clínicos.

Pregunta de evaluación económica

Dado que se tienen seis poblaciones establecidas, a continuación, se determinan las preguntas económicas dirigidas a cada grupo poblacional que inician tratamiento en el marco de APS.

1. ¿Cuál es la costo-efectividad de las distintas combinaciones de IECA o ARA II con BCC o diuréticos en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos ni comorbilidades?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad de las distintas combinaciones de IECA, ARA II, diuréticos tiazídicos o BCC en monoterapia o en terapia combinada de IECA o ARA II con diurético o BCC en pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria?
3. ¿Cuál es la costo-efectividad de las terapias farmacológicas con IECA o ARA II o BCC en monoterapia en pacientes mayores de 18 con IMC \geq 30 y con diagnóstico de hipertensión arterial primaria?
4. ¿Cuál es la costo-efectividad de las distintas combinaciones de IECA o ARA II con BB o BCC no dihidropiridínicos, o de la combinación de BB con BCC en pacientes mayores de 18 con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria?
5. ¿Cuál es la costo-efectividad de las distintas combinaciones de IECA o ARA II con BCC o diuréticos en pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria?
6. ¿Cuál es la costo-efectividad de las distintas combinaciones de IECA o ARA II con BCC o diurético en pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria?

Las guías de práctica médica han establecido recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico inicial en pacientes con hipertensión esencial, siguiendo lo presentado en la Tabla 6-2. En virtud de que las primeras opciones de tratamiento para las poblaciones bajo consideración excluyen categorías terapéuticas tales como simpaticolíticos de acción central, bloqueadores alfa 1 y vasodilatadores, se realizará un análisis de la evidencia resultante de la revisión de seguridad y efectividad para definir la pertinencia de incluir estos medicamentos en algunos de los grupos antes mencionados. Igualmente, estos grupos terapéuticos se pondrán en consideración de los expertos clínicos en el proceso de socialización del posicionamiento.

6.1.4 Desenlaces

Como medida de desenlace principal, se consideran los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), atendiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4). Esta aproximación recoge el efecto de la hipertensión arterial primaria sobre la calidad de vida (5–7), y adicionalmente es el desenlace más comúnmente usado en estudios de costos-efectividad de medicamentos antihipertensivos en la literatura (8–17). Igualmente, como medida de efectividad intermedia se propone utilizar las cifras de la presión arterial, ya sea porque se alcanzan metas establecidas a priori o porque se logra una disminución en la medida basal en términos de mmHg. De esta forma, un paciente se considera respondedor al tratamiento cuando alcanza metas o presenta disminución de las cifras de presión arterial establecidas, en tanto, es no respondedor cuando no se cumplen estas metas.

Adicionalmente, se considera que un paciente tratado puede presentar eventos adversos en el corto plazo, que puede denotar un cambio o deterioro de su condición en salud. Se realizó una consulta en diferentes fuentes y se validó con los expertos temáticos con el fin de conocer cuales eventos adversos son de relevancia clínica y económica, siendo seleccionados: hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, hiponatremia y angioedema. Por su parte, en el largo plazo, siguiendo la historia natural de la enfermedad pueden ocurrir eventos tales como: enfermedad renal terminal, falla cardiaca, accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo al miocardio (IAM), que pueden desencadenar con la muerte del paciente y que pueden ser consecuencia de la no respuesta al tratamiento.

6.1.5 Horizonte temporal

La HTA hace parte del grupo de enfermedades crónicas no transmisibles, estas son afecciones de largo plazo con progresión generalmente lenta, en consecuencia, el tratamiento farmacológico antihipertensivo debe suministrarse de por vida y de manera permanente (18). Sin embargo, dado que este posicionamiento aborda pacientes en el inicio de tratamiento de la hipertensión en un contexto de APS y siguiendo recomendaciones de los expertos clínicos, se plantea evaluar la primera aparición de eventos en salud asociados a la hipertensión, como falla cardiaca, IAM, ACV y ERT en un horizonte temporal de 5 años con ciclos de 1 mes.

6.1.6 Tasa de descuento

Siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4), se aplicará una tasa de descuento del 5% dado que estamos considerando un horizonte temporal superior a 1 año.

6.1.7 Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (4), la perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

6.1.8 Métodos de modelación

A continuación, se describe el proceso de construcción de los modelos de decisión propuestos, iniciando con un recuento de la búsqueda de evidencia de evaluaciones económicas en diversas bases de datos, y la síntesis narrativa que detalla los principales componentes metodológicos de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. Posteriormente, se muestran las representaciones gráficas de los modelos de decisión construidos con base en la revisión de la literatura, y se hace una descripción detallada de los estadios de salud que los componen y de las posibles transiciones que se dan al interior de los modelos, con el fin de representar la historia natural de la enfermedad.

6.1.8.1 Revisión de la literatura de evaluaciones económicas

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseñó un modelo analítico y para ello se realizó una revisión de la literatura de evaluaciones económicas publicadas. La búsqueda se realizó en las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed) y EMBASE, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés. En los Anexos L y M se presentan los protocolos de búsqueda para cada base de datos y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso (19), respectivamente.

Se identificaron 7996 artículos en las bases de datos consultadas, de los cuales 440 eran referencias duplicadas, quedando 7556 potencialmente relevantes; de estos se excluyeron 7443 por no cumplir con los criterios iniciales de selección, es decir, no tratarse de evaluaciones económicas (n=6995), no abordar la población (n=293) o las alternativas objetivo (n=136), o no encontrarse disponible en texto completo (n=19). Luego de esta depuración inicial, se identificaron 113 artículos, los cuales fueron revisados en título y resumen. Posteriormente se descartaron estudios que incluían alternativas de evaluación diferentes (n=10), no eran evaluaciones económicas completas (n=6), no contaban con publicación en texto completo (n=38) o no incluían modelación replicable (n=36). Finalmente, se seleccionaron 23 artículos para la lectura en texto completo y posterior incorporación en la síntesis de la evidencia. Estos estudios, incluían modelos y supuestos similares. Por lo general empleaban modelos de Markov (n=21) con variaciones en edad de la población, medicamentos evaluados y desenlaces.

El 100% de los estudios evaluados fueron realizados con una población hipotética. Sin embargo entre los mismos se pudo ver que desde el punto de vista étnico, el 65,2% de los estudios se realizaron en países donde habitan mayoritariamente personas con ascendencia caucásica (9–11,13,14,16,20–28), 26,1% en países con ascendencia asiática

(12,15,18,29–31) y 8,7% en países con ascendencia negra (17,32). Teniendo en cuenta el rango de edad, el 56,5% de los estudios evaluaron pacientes con 60 años o más, mientras que en el 26,1% pacientes con 18 años o más. Únicamente en el 13,6% de los artículos se realizó una diferenciación clara por la proporción entre hombres y mujeres.

El horizonte temporal de toda la vida fue el que más se implementó en el 52,8% de los estudios, seguido por el de 5 años en el 17,4% y 20 años en el 8,7%; horizontes temporales a 1, 10, 30 y 35 años se utilizaron cada uno en el 4,5% de los casos. La efectividad de los medicamentos se evaluó en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) en el 74% de los estudios (8–17,20,23,24,27–29,31), en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en el 8,7% de los casos (30,32) y en años de vida ganados conjuntamente con AVAC en el 26% (12–16,25).

El modelo de decisión más frecuentemente utilizado fue el de Markov en el 91,3% de los estudios, seguido por el árbol de decisión (26) y la simulación de eventos discretos (30) con un 4,3% cada uno. Para el árbol de decisión se tuvo en cuenta un horizonte temporal de corto plazo (9 meses) y cuyos desenlaces estaban asociados con el cumplimiento o no de una meta de PA para evaluar la costo-efectividad de las intervenciones.

En caso de los modelos de Markov, tuvieron horizontes temporales a largo plazo (entre 5 años y toda la vida del paciente) con ciclos anuales, lo que permitió evaluar condiciones de salud más específicas. Con relación a los estadios iniciales, los estudios centraron su atención en el estadio saludable con HTA, HTA en su estado primario o HTA sin antecedentes de eventos previos tales como enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto. Además, un estudio consideró los estados iniciales de HTA en presencia y ausencia de diabetes como comorbilidad y, por otro lado, un estudio consideró HTA asintomático. Posterior a los estadios iniciales, se identificaron con mayor frecuencia el estadio de accidente cardiovascular (n=16), el estadio de infarto de miocardio (n=11) y el estadio de falla o insuficiencia cardíaca (n=11), donde se contempla la enfermedad coronaria. Con menor frecuencia estaban el estadio que incluía enfermedades cardiovasculares (n=7), estadios que evaluaban el post-evento (n=6) y revascularización del evento (n=2) y el estadio de angina (n=5); dos estudios tuvieron estados particulares en el modelo, ataque isquémico e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Finalmente, la muerte fue el estadio final recurrente (n=20).

En los estudios tamizados se identificaron cuatro grupos distintos de tipos de tecnologías evaluadas. En primer lugar, se encontraron análisis que se centraron en la comparación de diferentes medicamentos usados en monoterapia. En segundo lugar, se identificaron aquellos que evaluaron combinaciones de medicamentos en comparación con monoterapia o con otras combinaciones de medicamentos. En tercer lugar, estudios que se dedicaron a comparar medicamentos en combinación libre con respecto a su equivalente en pastilla compuesta. Por último, hubo estudios que realizaron comparaciones entre grupos terapéuticos y no medicamentos explícitos.

Del primer grupo de tecnologías evaluadas, se encontraron estudios como el estudio de Grosso y cols (20) que compara losartán y candesartán, concluyen que la inclusión de losartán no resulta costo-efectiva cuando se considera un umbral de £30.000 por AVAC ganado. En contraste, el trabajo de Chan y cols (29) determinan que el amlodipino es una opción dominante en comparación con el valsartán. Asimismo, en el estudio de Wu y cols (8) concluyen que el amlodipino es dominante cuando se compara con el valsartán. Sin embargo, en el estudio de Baker y cols (9) que examina losartán y valsartán, encuentran que el valsartán resulta ser costo-efectivo con un umbral de costo-efectividad de \$50.000 por AVAC ganado.

Por su parte, Ekman y cols (11) tuvieron como resultado de que el irbesartán se muestra como una estrategia dominante en comparación con losartán y valsartán. Además, al comparar el irbesartán con un placebo, se encontró que resulta ser costo-efectivo con un umbral de €50.000 por AVAC ganado. En el estudio realizado por Miller y cols (26), donde se evaluaron olmesartán, losartán, valsartán e irbesartán en dosis bajas y altas, se encontró que en la mayoría de los casos se determinó que el olmesartán es dominante. Sin embargo, se observó que cuando se compara con losartán en dosis altas, el olmesartán es menos costoso, pero menos efectivo. Por otro lado, el estudio de Kourlaba y cols (16), que compara telmisartán con losartán y valsartán, concluye que el telmisartán es una opción costo-efectiva utilizando un umbral de €30.000 por AVAC ganado.

En el estudio de Ekwunife y cols (17), al comparar hidroclorotiazida, propranolol, lisinopril, y nifedipina concluyeron que solo podría resultar costo efectivo la hidroclorotiazida si se considera un umbral de costo efectividad de 3 PIB per cápita. Finalmente, al analizar la comparación del candesartán con el tratamiento usual, el estudio realizado por Lundkvist y cols (27) concluye que el candesartán es una opción costo-efectiva con un umbral de €66.000 por AVAC ganado.

En el grupo de estudios que evaluaron combinaciones de tratamientos en comparación con la monoterapia o con otras combinaciones de tratamiento, se destacan varios hallazgos. Nordmann y cols (23) concluyeron que el uso de hidroclorotiazida + atenolol en comparación con enalapril no resulta ser costo-efectivo, empleando un umbral de \$100.000 por AVAC ganado. En el estudio de Ren y cols (12), que comparó olmesartán + amlodipino y valsartán + amlodipino, se encontró que olmesartán + amlodipino es una opción dominante sobre su comparador.

Lindgren y cols (13) llevaron a cabo una evaluación de amlodipino + atorvastatina, atenolol + atorvastatina, amlodipino y atenolol, y concluyeron que todas las terapias resultan costo-efectivas cuando se utiliza un umbral de €30.000 por AVAC ganado. Además, resaltaron que la terapia basada en amlodipino + atorvastatina, aunque más costosa, es la más eficaz. Lou y cols (15) evaluaron sacubitril + valsartán en comparación con valsartán y llegaron a la conclusión de que la combinación de sacubitril + valsartán es costo-efectiva, utilizando un umbral de ¥242.928. Finalmente, Maniadakis y cols (28) evaluaron irbesartán +

hidroclorotiazida, irbesartán, losartán y valsartán, y concluyeron que el irbesartán es la opción dominante.

Dentro del grupo de estudios que se enfocaron en comparar terapias en combinación libre en comparación con su equivalente en pastilla compuesta, se encontraron varios estudios. En primer lugar, Kawalec y cols (24) al comparar indapamida + amlodipino en combinación libre y la misma combinación en una sola pastilla, concluyeron que la versión en una sola pastilla es dominante. Por otro lado, Lung y cols (30) al comparar amlodipino + telmisartán + clortalidona en combinación libre contra la misma combinación en una sola pastilla, llegaron a la conclusión de que el uso de amlodipino + telmisartán + clortalidona en una sola pastilla es costo-efectivo, con un umbral de 1 PIB per cápita en Sri Lanka. Stafylas y cols (14) compararon la triple píldora de valsartán + hidroclorotiazida + amlodipino con diversas combinaciones de píldoras duales que incluían valsartán + hidroclorotiazida, valsartán + amlodipino y amlodipino + hidroclorotiazida, y su conclusión fue que la triple píldora valsartán + hidroclorotiazida + amlodipino resulta ser costo-efectiva, con un umbral de €16,303 por AVAC ganado.

Finalmente, en el grupo que se centró en la evaluación de grupos terapéuticos sin especificar ningún medicamento, se encontraba el estudio de Constanti y cols (21), que compararon el tratamiento farmacológico hipertensivo con la no intervención y concluyeron que dar tratamiento farmacológico, es costo-efectivo con un umbral de costo-efectividad de £20,000 por AVAC ganado.

El estudio de Kučan y cols (22) comparó diuréticos (D), beta bloqueadores (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en comparación con la no intervención (NI). Los D, IECA, ARA II y BCC dominaron a la NI. Los BB en comparación con la NI resultaron costo-efectivos, con un umbral de costo-efectividad de €30.000. Los autores Wisløff y cols (25) compararon IECA versus BCC y IECA versus diuréticos y concluyeron que la inclusión de los grupos BCC y diuréticos resulta costo-efectiva con un umbral de €62.000 por AVAC ganado, siendo el grupo de los BCC más costo-efectivo que los demás grupos.

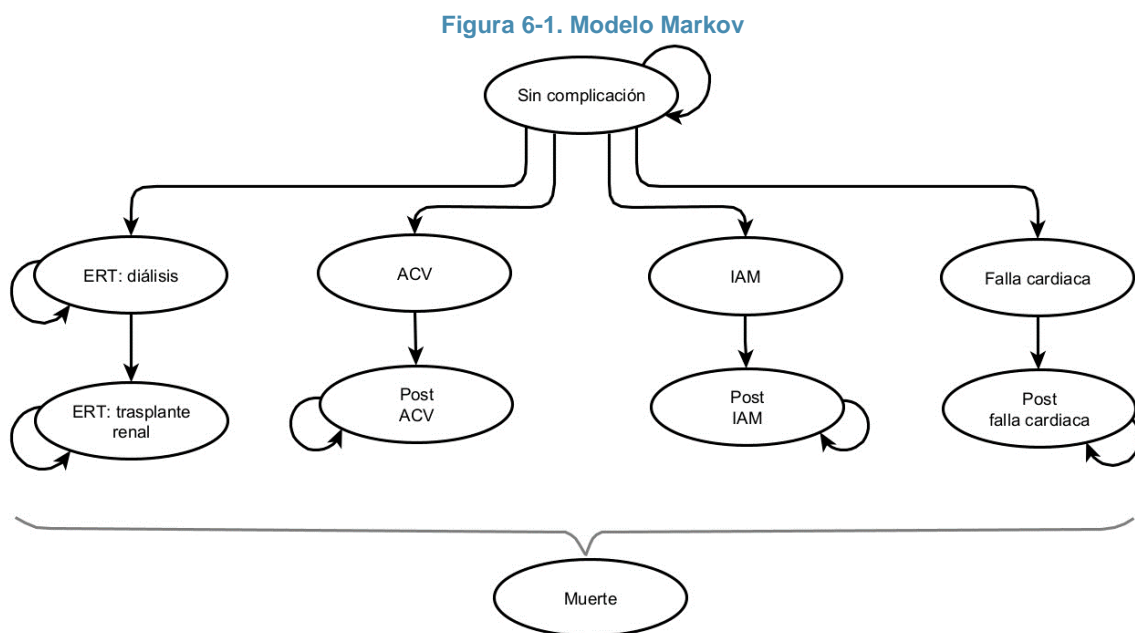
En el estudio de Gad y cols (32) se evaluaron IECA, ARA II, BB, BCC y D en comparación con placebo. Concluyeron que los D en comparación con placebo son costo-efectivos, mientras que el uso de los BCC en comparación con los D no es costo-efectivo, con un umbral de 1 PIB per cápita por AVAC ganado. Además, los D dominan a los IECA, ARA II y BB. Por otro lado, Saitio y cols (31) llevaron a cabo una evaluación en pacientes de 55 años, algunos con diabetes comórbida y otros sin ella, donde compararon ARA II, CCB y la combinación de ARA II+CCB. Su conclusión fue que la terapia combinada de ARA II+CCB es dominante. Finalmente, el estudio realizado por Hazra y sus cols (10) concluyó que el uso de diuréticos + IECA es costo-efectivo en comparación con placebo, con un umbral de £30,000 por AVAC ganado.

6.1.8.2 Selección y descripción del modelo

Tras analizar los modelos descritos en la literatura, explorar la historia natural de la enfermedad en consultas con expertos clínicos y revisar la información de efectividad y seguridad presentada en las secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** de este posicionamiento, se han identificado los desenlaces vinculados a la hipertensión arterial (HTA). A partir de esto, se ha desarrollado un modelo de decisión basado en un enfoque tipo Markov. Asimismo, se ha tomado como referencia para esta propuesta los esquemas publicados en un posicionamiento terapéutico previo sobre el grupo de antihipertensivos ARA II (33).

En la Figura 6-1 ilustra el modelo de Markov, el cual representa una población base de pacientes con hipertensión arterial que comienzan su tratamiento en APS y pertenecen a cualquiera de los subgrupos poblacionales detallados en este posicionamiento. En este modelo, se parte del supuesto de que todos los pacientes inician en el estado "Sin complicaciones". A lo largo de su trayectoria, los pacientes pueden permanecer en este estado o experimentar un deterioro en su salud, el cual está influenciado por la evolución natural de la HTA y la efectividad del tratamiento.

El deterioro en la salud se manifiesta en la transición hacia al menos uno de los siguientes eventos: Enfermedad Renal Terminal (ERT) en diálisis, ERT con trasplante renal, falla cardíaca, Accidente Cerebro Vascular (ACV), Infarto Agudo al Miocardio (IAM) o muerte (desde cualquiera de estas condiciones, incluyendo el estado "Sin complicaciones"). Frente a estos sucesos, los pacientes reciben intervenciones médicas, teniendo la posibilidad de pasar a un estadio de tratamiento post-evento o morir. El modelo se plantea en 60 ciclos mensuales.



Fuente: elaboración propia con base en los estudios publicados (11,14,21,25,32).

6.1.9 Identificación, medición y valoración de los costos

Para el cálculo del costo de las alternativas de comparación y cada curso de acción del modelo, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. La identificación y medición de los recursos implicó la revisión de Guías de Práctica Clínica, protocolos de atención, artículos de referencia y consultas a expertos clínicos (34–36). Para el análisis se consideraron los costos de aquellos eventos en el ámbito de la salud que tienen un impacto sustancial en los resultados y que varían entre cada una de las alternativas de comparación.

Los costos unitarios se calcularon las bases de datos disponibles. Para los medicamentos se usó la base de datos del SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) y para los procedimientos se utilizaron los estudios de suficiencia de la UPC (Unidad de Pago por Capitación). El detalle de la metodología del cálculo de los precios unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo N, Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

6.1.10 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 6-3 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) según el documento técnico de presupuestos máximos 2022 (37). Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados para el régimen contributivo son concordantes con los VMR en el documento técnico de presupuestos máximos 2022, y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR.

No se encontró registro de precios para los medicamentos torasemida y nebivolol/hidroclorotiazida en las bases de datos disponibles para el país. Por lo tanto, se procedió a solicitar información sobre los precios a proveedores nacionales de dichos medicamentos. No se obtuvo respuesta por parte del proveedor de la torasemida. Como alternativa, se llevó a cabo una revisión de las bases de datos de medicamentos de diversos países siguiendo el manual de precios internacionales de referencia del MSPS (38), con el objetivo de encontrar información sobre el precio de torasemida. Sin embargo, no se encontró precio disponible para este medicamento en países de ingresos medio y bajos. Se optó por tomar como referencia el precio reportado para torasemida en el Reino Unido (39). Este valor se ajustó a 2022 (40) y se convirtió a la moneda local, utilizando la Tasa

Representativa del Mercado (TRM) promedio del año de análisis (41), siguiendo la recomendación del Manual Metodológico del IETS (4).

Tabla 6-3. Costos unitarios y comparación con precio regulado

Grupo farmacológico	PA consolidado	Clasificación F.F./V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$0,6	\$0,7	\$0,8	NA	NA
Diuréticos análogos de tiazidas	Clortalidona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$44,6	\$53,2	\$76,9	NA	NA
Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$195,4	\$243,2	\$392,2	\$249	NA
Diuréticos de asa	Furosemida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$0,6	\$0,7	\$0,8	NA	NA
Diuréticos de asa	Torasemida	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$20.779,0	\$27.705,3	\$34.631,6	NA	NA
IECA	Captopril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,0	\$1,1	\$1,7	NA	NA
IECA	Enalapril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$2,0	\$2,4	\$2,7	NA	NA
IECA	Lisinopril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$142,8	\$205,7	\$298,4	NA	NA
IECA	Perindopril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$224,6	\$263,9	\$401,9	\$117	NA
IECA	Ramipril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$2.256,8	\$2.332,9	\$2.411,8	NA	NA
IECA	Quinapril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$31,0	\$33,1	\$37,9	NA	NA
IECA	Fosinopril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$82,2	\$85,6	\$114,0	NA	NA
IECA	Zofenopril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$59,2	\$68,7	\$82,2	NA	NA
ARA II	Losartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$0,8	\$0,9	\$1,6	NA	NA
ARA II	Eprosartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$5,6	\$6,2	\$7,2	NA	NA
ARA II	Valsartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$3,1	\$3,4	\$4,2	\$9	NA
ARA II	Irbesartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,3	\$1,3	\$1,8	\$5	NA

Grupo farmacológico	PA consolidado	Clasificación F.F./V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
ARA II	Candesartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$32,5	\$36,1	\$44,7	\$65	NA
ARA II	Telmisartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$5,4	\$5,9	\$7,8	\$12	NA
ARA II	Olmesartán medoxomilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$19,2	\$21,7	\$30,9	\$41	NA
BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$2,5	\$3,1	\$4,0	NA	NA
BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$18,7	\$21,0	\$21,3	NA	NA
BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$457,9	\$486,1	\$558,9	NA	NA
BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$0,9	\$1,1	\$1,2	\$2	NA
BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$10,7	\$11,9	\$17,9	\$3	NA
BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,1	\$1,2	\$1,5	NA	NA
BB no selectivos	Propranolol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,1	\$1,2	\$1,5	NA	NA
BB selectivos	Metoprolol succinato	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$7,5	\$7,9	\$9,4	\$11	NA
BB selectivos	Metoprolol tartrato	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$7,5	\$7,9	\$9,4	\$9	NA
BB selectivos	Atenolol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$3,9	\$4,3	\$4,6	NA	NA
BB selectivos	Bisoprolol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$84,8	\$93,1	\$112,0	\$130	NA
BB selectivos	Nebivolol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$133,8	\$149,8	\$264,1	\$342	NA
BB no selectivos con actividad antagonista alfa-1	Carvedilol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$3,5	\$4,1	\$5,8	\$44	NA
BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	Amlodipino/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$301,4	\$400,1	\$563,8	NA	NA
IECA y diuréticos tiazídicos	Enalapril/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$370,2	\$370,2	\$370,2	NA	NA

Grupo farmacológico	PA consolidado	Clasificación F.F./V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
ARA II y diuréticos tiazídicos	Losartán/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$2,0	\$2,8	\$3,8	NA	NA
ARA II y diuréticos tiazídicos	Eprosartán/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$4,9	\$5,3	\$6,3	\$3	NA
ARA II y diuréticos tiazídicos	Irbesartán/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,6	\$1,8	\$2,3	\$6	NA
ARA II y diuréticos tiazídicos	Candesartán/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$83,5	\$86,7	\$94,1	NA	NA
ARA II y diuréticos tiazídicos	Telmisartán/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$18,5	\$21,7	\$25,3	\$20	NA
ARA II y diuréticos tiazídicos	Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$90,6	\$107,4	\$130,2	NA	NA
ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	Valsartán/clortalidona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$6,9	\$9,0	\$9,8	NA	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$4,8	\$5,2	\$6,1	\$11	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$101,0	\$116,0	\$132,6	NA	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Telmisartán/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$39,2	\$44,8	\$48,5	\$35	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Irbesartán/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$10,7	\$14,2	\$23,0	\$30	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Losartán/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$19,3	\$22,7	\$30,8	\$65	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Candesartán/amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$63,1	\$79,5	\$103,5	NA	NA
ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/levoamlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$8,8	\$9,3	\$10,0	NA	NA
BB y diuréticos tiazídicos	Bisoprolol/hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$564,6	\$584,2	\$602,7	NA	NA
BB y diuréticos tiazídicos	Nebivolol/hidroclorotiazida ^o	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$278,6	\$371,4	\$464,3	NA	NA
Simpaticolíticos de acción central	Metildopa ^o	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$2,8	\$3,2	\$3,6	NA	NA
Simpaticolíticos de acción central	Clonidina ^o	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$212,0	\$236,3	\$405,5	NA	NA

Grupo farmacológico	PA consolidado	Clasificación F.F./V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PURMR-CNPMDM	VRGR-PM
Bloqueadores alfa-1	Prazosina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$22,0	\$25,7	\$48,6	NA	NA
Bloqueadores alfa-1	Doxazosina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$72,1	\$100,1	\$140,0	NA	NA
Bloqueadores alfa-1	Doxazosina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$1.184,0	\$1.217,1	\$1.334,8	NA	NA
Bloqueadores alfa-1	Terazosina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$68,1	\$75,6	\$89,2	NA	NA

NA: no aplica; PA: principio activo; FF/VA: forma farmacéutica y vía de administración; PURMR-CNPMDM: precios por unidad de regulación de mercados relevantes (PURMR) de acuerdo con la base de datos de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) - Circular 13/2022, VRGR-PM: valor de referencia de acuerdo con la unidad de medida por grupo relevante (VRGR) de medicamentos del estudio Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC (VRGR-PM) - vigencia 2022; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BB: betabloqueadores.

°No se halló evidencia que permitiera su asignación a algún subgrupo poblacional considerado en el análisis

Fuente: elaboración propia

En la Tabla 6-4, se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada subgrupo de la población y se exponen los costos totales mensuales inferior, medio y superior, ordenados por costo de menor a mayor en cada grupo farmacológico. Las opciones establecidas de medicamentos se presentan en la sección 5.4. de este posicionamiento, allí se detallan los cálculos de las dosis mensuales especificadas.

Se procedió a realizar una agrupación de los costos de los medicamentos, basándose en los resultados presentados en las secciones 4.3.3 y 4.3.4 de este posicionamiento. Esta agrupación se realizó según grupo grupos farmacéuticos y grupos poblacionales donde se encontró evidencia. Esta agrupación se llevó a cabo mediante el cálculo de un promedio ponderado, considerando la frecuencia de utilización de cada medicamento según los registros de la base de datos del SISMED. Los costos según esta agrupación de los fármacos por grupos farmacéuticos se detallan en la Tabla 6-5. Los costos mensuales de los principios activos metildopa y clonidina, de los cuales no se encontró evidencia para asignar en ningún grupo poblacional, se presentan en el Anexo O.

Tabla 6-4. Costo de tratamiento mensual según principio activo

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-NC 18-65	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-NC 18-65	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726
HTA-NC 18-65	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-NC 18-65	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-NC 18-65	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-NC 18-65	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-NC 18-65	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/amlodipino	\$28.935	\$31.045	\$36.370
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/levoamlodipino	\$31.680	\$33.640	\$35.904
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Losartán/amlodipino	\$43.533	\$51.000	\$69.401
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Candesartán/amlodipino	\$45.407	\$57.244	\$74.524
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Telmisartán/amlodipino	\$70.494	\$80.575	\$87.334
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Irbesartán/amlodipino	\$72.092	\$95.732	\$155.187
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	\$90.877	\$104.357	\$119.361
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	Valsartán/clortalidona	\$49.773	\$64.736	\$70.638
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Losartán/hidroclorotiazida	\$4.434	\$6.255	\$8.608
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Irbesartán/hidroclorotiazida	\$11.018	\$12.330	\$15.377
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Candesartán/hidroclorotiazida	\$60.090	\$62.420	\$67.734
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Telmisartán/hidroclorotiazida	\$66.444	\$78.123	\$91.246
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Eprosartán/hidroclorotiazida	\$87.732	\$94.644	\$114.142
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida	\$108.747	\$128.849	\$156.273
HTA-NC 18-65	BB no selectivos	Propranolol	\$3.842	\$4.224	\$5.577
HTA-NC 18-65	BB selectivos	Atenolol	\$7.293	\$8.071	\$8.683
HTA-NC 18-65	BB selectivos	Bisoprolol	\$19.080	\$20.953	\$25.194
HTA-NC 18-65	BB selectivos	Nebivolol	\$20.076	\$22.470	\$39.614
HTA-NC 18-65	BB selectivos	Metoprolol succinato	\$28.270	\$29.443	\$35.178
HTA-NC 18-65	BB selectivos	Metoprolol tartrato	\$33.923	\$35.332	\$42.214
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	Amlodipino/hidroclorotiazida	\$67.815	\$90.023	\$126.866
HTA-NC 18-65	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-NC 18-65	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177
HTA-NC 18-65	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-NC 18-65	Bloqueadores alfa-1	Doxazosina	\$5.219	\$6.067	\$7.582
HTA-NC 18-65	Bloqueadores alfa-1	Prazosina	\$6.933	\$8.110	\$15.317
HTA-NC 18-65	Bloqueadores alfa-1	Doxazosina	\$6.492	\$9.007	\$12.602
HTA-NC 18-65	Bloqueadores alfa-1	Terazosina	\$21.443	\$23.804	\$28.098
HTA-NC 18-65	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$8.793	\$10.946	\$17.650
HTA-NC 18-65	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$10.992	\$13.682	\$22.062
HTA-NC 18-65	Diuréticos análogos de tiazidas	Clortalidona	\$25.075	\$29.900	\$43.253
HTA-NC 18-65	Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	\$594	\$642	\$786
HTA-NC 18-65	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-NC 18-65	IECA	Captopril	\$2.493	\$2.771	\$4.306
HTA-NC 18-65	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-NC 18-65	IECA	Perindopril	\$50.537	\$59.373	\$90.435
HTA-NC 18-65	IECA	Zofenopril	\$53.237	\$61.834	\$73.943
HTA-NC 18-65	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-NC 18-65	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-NC 18-65	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-NC 18-65	IECA y diuréticos tiazídicos	Enalapril/hidroclorotiazida	\$277.633	\$277.633	\$277.633
HTA-FA 18+	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-FA 18+	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726
HTA-FA 18+	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-FA 18+	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-FA 18+	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-FA 18+	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-FA 18+	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-FA 18+	BB no selectivos	Propranolol	\$3.842	\$4.224	\$5.577
HTA-FA 18+	BB no selectivos con actividad antagonista alfa-1	Carvedilol	\$3.305	\$3.831	\$5.442
HTA-FA 18+	BB selectivos	Atenolol	\$7.293	\$8.071	\$8.683
HTA-FA 18+	BB selectivos	Bisoprolol	\$19.080	\$20.953	\$25.194
HTA-FA 18+	BB selectivos	Nebivolol	\$20.076	\$22.470	\$39.614
HTA-FA 18+	BB selectivos	Metoprolol succinato	\$28.270	\$29.443	\$35.178
HTA-FA 18+	BB selectivos	Metoprolol tartrato	\$33.923	\$35.332	\$42.214
HTA-FA 18+	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-FA 18+	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-FA 18+	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-FA 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284
HTA-FA 18+	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177
HTA-FA 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-FA 18+	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-FA 18+	IECA	Captopril	\$2.493	\$2.771	\$4.306
HTA-FA 18+	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-FA 18+	IECA	Perindopril	\$50.537	\$59.373	\$90.435
HTA-FA 18+	IECA	Zofenopril	\$53.237	\$61.834	\$73.943
HTA-FA 18+	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-FA 18+	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-FA 18+	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-RN 18+	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-RN 18+	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726
HTA-RN 18+	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-RN 18+	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-RN 18+	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-RN 18+	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-RN 18+	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/amlodipino	\$28.935	\$31.045	\$36.370
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/levoamlodipino	\$31.680	\$33.640	\$35.904
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Losartán/amlodipino	\$43.533	\$51.000	\$69.401
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Candesartán/amlodipino	\$45.407	\$57.244	\$74.524
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Telmisartán/amlodipino	\$70.494	\$80.575	\$87.334
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Irbesartán/amlodipino	\$72.092	\$95.732	\$155.187
HTA-RN 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	\$90.877	\$104.357	\$119.361
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	Valsartán/clortalidona	\$49.773	\$64.736	\$70.638
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Losartán/hidroclorotiazida	\$4.434	\$6.255	\$8.608
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Irbesartán/hidroclorotiazida	\$11.018	\$12.330	\$15.377
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Candesartán/hidroclorotiazida	\$60.090	\$62.420	\$67.734
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Telmisartán/hidroclorotiazida	\$66.444	\$78.123	\$91.246
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Eprosartán/hidroclorotiazida	\$87.732	\$94.644	\$114.142
HTA-RN 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida	\$108.747	\$128.849	\$156.273
HTA-RN 18+	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-RN 18+	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-RN 18+	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-RN 18+	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	Amlodipino/hidroclorotiazida	\$67.815	\$90.023	\$126.866
HTA-RN 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284
HTA-RN 18+	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177
HTA-RN 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-RN 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$8.793	\$10.946	\$17.650
HTA-RN 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$10.992	\$13.682	\$22.062
HTA-RN 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Clortalidona	\$25.075	\$29.900	\$43.253
HTA-RN 18+	Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	\$594	\$642	\$786
HTA-RN 18+	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-RN 18+	IECA	Captopril	\$2.493	\$2.771	\$4.306
HTA-RN 18+	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-RN 18+	IECA	Perindopril	\$50.537	\$59.373	\$90.435
HTA-RN 18+	IECA	Zofenopril	\$53.237	\$61.834	\$73.943
HTA-RN 18+	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-RN 18+	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-RN 18+	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-RN 18+	IECA y diuréticos tiazídicos	Enalapril/hidroclorotiazida	\$277.633	\$277.633	\$277.633
HTA-OB 18+	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-OB 18+	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726
HTA-OB 18+	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-OB 18+	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-OB 18+	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-OB 18+	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-OB 18+	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/amlodipino	\$28.935	\$31.045	\$36.370
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/levoamlodipino	\$31.680	\$33.640	\$35.904
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Losartán/amlodipino	\$43.533	\$51.000	\$69.401
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Candesartán/amlodipino	\$45.407	\$57.244	\$74.524
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Telmisartán/amlodipino	\$70.494	\$80.575	\$87.334
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Irbesartán/amlodipino	\$72.092	\$95.732	\$155.187
HTA-OB 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	\$90.877	\$104.357	\$119.361
HTA-OB 18+	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-OB 18+	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-OB 18+	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395
HTA-OB 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284
HTA-OB 18+	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-OB 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-OB 18+	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-OB 18+	IECA	Captopril	\$2.493	\$2.771	\$4.306
HTA-OB 18+	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-OB 18+	IECA	Perindopril	\$50.537	\$59.373	\$90.435
HTA-OB 18+	IECA	Zofenopril	\$53.237	\$61.834	\$73.943
HTA-OB 18+	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-OB 18+	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-OB 18+	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-F80+	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-F80+	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726
HTA-F80+	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-F80+	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-F80+	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-F80+	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-F80+	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-F80+	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-F80+	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-F80+	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395
HTA-F80+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284
HTA-F80+	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177
HTA-F80+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-F80+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$8.793	\$10.946	\$17.650
HTA-F80+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$10.992	\$13.682	\$22.062
HTA-F80+	Diuréticos análogos de tiazidas	Clortalidona	\$20.896	\$24.917	\$36.044
HTA-F80+	Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	\$594	\$642	\$786
HTA-F80+	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-F80+	IECA	Captopril	\$2.493	\$2.771	\$4.306
HTA-F80+	IECA	Perindopril	\$42.115	\$49.478	\$75.363
HTA-F80+	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-F80+	IECA	Zofenopril	\$53.237	\$61.834	\$73.943
HTA-F80+	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-F80+	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-F80+	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-ERC 18+	ARA II	Losartán	\$1.519	\$1.664	\$2.913
HTA-ERC 18+	ARA II	Telmisartán	\$8.162	\$8.885	\$11.726

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-ERC 18+	ARA II	Irbesartán	\$8.513	\$9.055	\$12.204
HTA-ERC 18+	ARA II	Olmesartán medoxomilo	\$14.398	\$16.303	\$23.173
HTA-ERC 18+	ARA II	Valsartán	\$18.856	\$20.125	\$25.040
HTA-ERC 18+	ARA II	Candesartán	\$19.508	\$21.667	\$26.819
HTA-ERC 18+	ARA II	Eprosartán	\$100.088	\$111.135	\$129.585
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Candesartán/amlodipino	\$22.704	\$28.622	\$37.262
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/amlodipino	\$28.935	\$31.045	\$36.370
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Valsartán/levoamlodipino	\$31.680	\$33.640	\$35.904
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Losartán/amlodipino	\$43.533	\$51.000	\$69.401
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Telmisartán/amlodipino	\$70.494	\$80.575	\$87.334
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Irbesartán/amlodipino	\$72.092	\$95.732	\$155.187
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	Olmesartán medoxomilo/amlodipino	\$90.877	\$104.357	\$119.361
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	Valsartán/clortalidona	\$49.773	\$64.736	\$70.638
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Losartán/hidroclorotiazida	\$4.434	\$6.255	\$8.608
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Irbesartán/hidroclorotiazida	\$11.018	\$12.330	\$15.377
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Candesartán/hidroclorotiazida	\$60.090	\$62.420	\$67.734
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Telmisartán/hidroclorotiazida	\$66.444	\$78.123	\$91.246
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Eprosartán/hidroclorotiazida	\$87.732	\$94.644	\$114.142
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida	\$108.747	\$128.849	\$156.273
HTA-ERC 18+	BB	Propranolol	\$3.842	\$4.224	\$5.577
HTA-ERC 18+	BB	Atenolol	\$7.293	\$8.071	\$8.683
HTA-ERC 18+	BB	Bisoprolol	\$19.080	\$20.953	\$25.194
HTA-ERC 18+	BB	Nebivolol	\$20.076	\$22.470	\$39.614
HTA-ERC 18+	BB	Metoprolol succinato	\$28.270	\$29.443	\$35.178
HTA-ERC 18+	BB	Metoprolol tartrato	\$33.923	\$35.332	\$42.214
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos	Nifedipino	\$33.670	\$37.726	\$38.310
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos	Levoamlodipino	\$42.931	\$45.576	\$52.395
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	Amlodipino/hidroclorotiazida	\$67.815	\$90.023	\$126.866
HTA-ERC 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$6.195	\$7.609	\$8.284
HTA-ERC 18+	BCC no dihidropiridínicos	Diltiazem	\$8.594	\$9.490	\$12.177
HTA-ERC 18+	BCC no dihidropiridínicos	Verapamilo	\$21.384	\$21.384	\$21.384
HTA-ERC 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$6.424	\$9.255	\$13.429
HTA-ERC 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Indapamida	\$10.992	\$13.682	\$22.062

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	PA consolidado	Costo total mensual inferior	Costo total mensual medio	Costo total mensual superior
HTA-ERC 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	Clortalidona	\$41.791	\$49.834	\$72.089
HTA-ERC 18+	Diuréticos de asa	Furosemida	\$1.031	\$1.191	\$1.478
HTA-ERC 18+	Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	\$594	\$642	\$786
HTA-ERC 18+	IECA	Enalapril	\$1.506	\$1.816	\$2.022
HTA-ERC 18+	IECA	Captopril	\$2.425	\$2.695	\$4.187
HTA-ERC 18+	IECA	Zofenopril	\$39.928	\$46.376	\$55.457
HTA-ERC 18+	IECA	Quinapril	\$46.432	\$49.575	\$56.881
HTA-ERC 18+	IECA	Perindopril	\$46.326	\$54.426	\$82.899
HTA-ERC 18+	IECA	Fosinopril	\$61.682	\$64.213	\$85.474
HTA-ERC 18+	IECA	Lisinopril	\$128.478	\$185.095	\$268.590
HTA-ERC 18+	IECA	Ramipril	\$846.311	\$874.853	\$904.442
HTA-ERC 18+	IECA y diuréticos tiazídicos	Enalapril/hidroclorotiazida	\$277.633	\$277.633	\$277.633

PA: principio activo; HTA-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos; HTA-FA 18+: pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-RN 18+: pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-OB 18+: pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC>30; HTA-F80+: pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-ERC 18+: pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BB: betabloqueadores.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6-5. Costo de tratamiento mensual según grupo farmacéutico

Subgrupo poblacional	Grupo farmacológico	Costo total anual inferior	Costo total anual medio	Costo total anual superior
HTA-NC 18-65	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-NC 18-65	ARA II	\$4.202	\$4.522	\$6.382
HTA-NC 18-65	ARA II y BCC dihidropiridínicos	\$47.965	\$58.314	\$82.859
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	\$49.773	\$64.736	\$70.638
HTA-NC 18-65	ARA II y diuréticos tiazídicos	\$11.893	\$14.288	\$17.829
HTA-NC 18-65	Atenolol	\$7.293	\$8.071	\$8.683
HTA-NC 18-65	BB	\$24.010	\$25.083	\$30.157
HTA-NC 18-65	BCC	\$11.428	\$12.040	\$12.417
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos	\$737	\$862	\$1.096
HTA-NC 18-65	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	\$67.815	\$90.023	\$126.866
HTA-NC 18-65	BCC no dihidropiridínicos	\$13.636	\$14.349	\$14.756

HTA-NC 18-65	Bloqueadores alfa-1	\$6.023	\$7.111	\$10.725
HTA-NC 18-65	BSRAA	\$4.081	\$4.404	\$6.193
HTA-NC 18-65	Diuréticos	\$1.052	\$1.189	\$1.582
HTA-NC 18-65	Diuréticos análogos de tiazidas	\$24.223	\$28.914	\$41.942
HTA-NC 18-65	Diuréticos tiazídicos	\$594	\$642	\$786
HTA-NC 18-65	Diuréticos, BSRAA y BCC	\$5.134	\$5.499	\$7.085
HTA-NC 18-65	IECA	\$2.015	\$2.407	\$2.987
HTA-NC 18-65	IECA y diuréticos tiazídicos	\$277.633	\$277.633	\$277.633
HTA-NC 18-65	Metoprolol	\$31.097	\$32.388	\$38.696
HTA-NC 18-65	Propranolol	\$3.842	\$4.224	\$5.577
HTA-ERC 18+	Amlodipino	\$573	\$687	\$900
HTA-ERC 18+	ARA II	\$4.202	\$4.522	\$6.382
HTA-ERC 18+	ARA II y BCC dihidropiridínicos	\$47.895	\$58.225	\$82.744
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas	\$49.773	\$64.736	\$70.638
HTA-ERC 18+	ARA II y diuréticos tiazídicos	\$11.893	\$14.288	\$17.829
HTA-ERC 18+	Atenolol	\$7.293	\$8.071	\$8.683
HTA-ERC 18+	BB	\$24.010	\$25.083	\$30.157
HTA-ERC 18+	BCC	\$11.428	\$12.040	\$12.417
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos	\$737	\$862	\$1.096
HTA-ERC 18+	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos	\$67.815	\$90.023	\$126.866
HTA-ERC 18+	BCC no dihidropiridínicos	\$13.636	\$14.349	\$14.756
HTA-ERC 18+	BSRAA	\$4.079	\$4.403	\$6.191
HTA-ERC 18+	Diuréticos	\$759	\$849	\$1.046
HTA-ERC 18+	Diuréticos análogos de tiazidas	\$39.936	\$47.683	\$69.042
HTA-ERC 18+	Diuréticos de asa	\$1.031	\$1.191	\$1.478
HTA-ERC 18+	Diuréticos tiazídicos	\$594	\$642	\$786
HTA-ERC 18+	IECA	\$1.989	\$2.377	\$2.947
HTA-ERC 18+	IECA y diuréticos tiazídicos	\$277.633	\$277.633	\$277.633
HTA-ERC 18+	Metoprolol	\$31.097	\$32.388	\$38.696
HTA-ERC 18+	Propranolol	\$3.842	\$4.224	\$5.577

PA: principio activo; HTA-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos; HTA-FA 18+: pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-RN 18+: pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-OB 18+: pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC>30; HTA-F80+: pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; HTA-ERC 18+: pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria; ARA II:



antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BSRAA: bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona; BB: betabloqueadores.

Fuente: elaboración propia.

6.1.11 Costos de los eventos en salud

En la

Tabla 6-6. Costos mensuales de efectos adversos

Tabla 6-6 y Tabla 6-7 se presentan los costos mensuales asociados a los efectos adversos y eventos de salud contemplados en el modelo de decisión. Estos valores se obtuvieron a partir de la elaboración de un escenario tipo, que describe el manejo clínico habitual de cada uno de estos eventos por parte de los profesionales de la salud. Los detalles acerca de la metodología utilizada y los costos de cada evento se encuentran en los Anexos N y O, respectivamente.

Tabla 6-6. Costos mensuales de efectos adversos

Efecto adverso	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Hipotensión	\$23.212	\$51.900	\$80.000
Hiperpotasemia	\$739.305	\$1.478.455	\$3.140.644
Insuficiencia renal aguda	\$548.942	\$1.235.196	\$2.819.400
Angioedema	\$3.884.547	\$10.774.383	\$29.730.358
Hiponatremia	\$83.850	\$220.583	\$547.561

Fuente: elaboración propia

Tabla 6-7. Costos mensuales de eventos en salud

Evento en salud	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Diálisis	\$2.358.229	\$2.549.773	\$2.683.015
Trasplante de riñón	\$4.639.019	\$5.354.219	\$6.017.495
Accidente cerebrovascular	\$985.715	\$2.413.998	\$6.259.246
Primer año post accidente cerebrovascular	\$162.194	\$199.104	\$331.026
Segundo año post accidente cerebrovascular	\$40.891	\$50.430	\$75.504
Infarto agudo de miocardio	\$909.163	\$1.618.124	\$3.505.484
Primer año post infarto agudo de miocardio	\$307.795	\$351.831	\$404.464
Segundo año post infarto agudo de miocardio	\$227.600	\$250.423	\$287.482
Evento agudo de falla cardiaca	\$18.884.710	\$24.690.798	\$28.604.966
Post evento agudo de falla cardiaca	\$18.853.095	\$24.653.532	\$28.559.176
Sin complicación	\$215.431	\$316.494	\$391.436

Fuente: elaboración propia

6.1.12 Probabilidades

La información de probabilidades necesaria para construir el modelo de Markov a partir del análisis de la evidencia clínica resumida en la Sección 4.3 de este posicionamiento. Sin embargo, es importante tener en cuenta que solo se encontró evidencia disponible para dos grupos poblacionales específicos: pacientes de entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada y sin contraindicaciones a fármacos específicos (HTA-NC 18-65), así como pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica en estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2, y 3 A1, y con diagnóstico de hipertensión arterial primaria (HTA-ERC 18+).

En la Tabla 6-8 se presentan las probabilidades utilizadas para el modelo de Markov correspondientes al grupo poblacional HTA-NC 18-65, mientras que en la Tabla 6-9 se detallan las probabilidades utilizadas para el grupo poblacional HTA-ERC 18+.

Tabla 6-8. Matriz de probabilidades para grupo poblacional HTA-NC 18-65

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
Diuréticos tiazídicos vs BB	Diuréticos tiazídicos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00021	2,61	12.433,13	(43)
		IAM	0,00056	5,03	8.987,97	(43)
		FC	0,00015	1,05	7.127,45	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
	Mortalidad general	0,00072	6,52	9.039,48	(43)	
	BB	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00025	2,90	11.678,85	(43)
		IAM	0,00061	5,60	9.136,40	(43)
		FC	0,00021	1,38	6.461,68	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
Mortalidad cardiovascular		0,00371	-	-	(44)	
Mortalidad general	0,00075	6,90	9.188,10	(43)		
Diuréticos tiazídicos vs BCC	Diuréticos tiazídicos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00082	16,90	20.700,10	(43)
		IAM	0,00155	32,21	20.684,79	(43)
		FC	0,00078	16,08	20.700,92	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
	Mortalidad general	0,00268	55,70	20.761,30	(43)	
	BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00072	10,45	14.489,55	(43)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		IAM	0,00139	20,19	14.479,81	(43)
		FC	0,00093	13,43	14.486,57	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00240	35,08	14.564,92	(43)
Diuréticos tiazídicos vs IECA	Diuréticos tiazídicos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00149	27,72	18.519,28	(43)
		IAM	0,00305	56,49	18.490,51	(43)
		FC	0,00373	68,22	18.225,78	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
	Mortalidad general	0,00290	53,82	18.523,18	(43)	
	IECA	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00164	20,25	12.332,75	(43)
		IAM	0,00284	35,03	12.317,97	(43)
		FC	0,00380	45,95	12.052,05	(43)
Mortalidad por diálisis		0,00960	381,87	39.377,13	(42)	
Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)		
Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)		
Mortalidad general	0,00271	33,50	12.350,50	(43)		
Diuréticos tiazídicos vs bloqueadores alfa-1	Diuréticos tiazídicos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00061	9,30	15.284,70	(43)
		IAM	0,00113	17,25	15.276,75	(43)
		FC	0,00073	11,09	15.243,91	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00149	22,79	15.232,21	(43)
	Bloqueadores alfa-1	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00071	6,44	9.095,56	(43)
		IAM	0,00123	11,24	9.090,76	(43)
		FC	0,00145	13,14	9.047,86	(43)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
	Mortalidad general	0,00152	13,77	9.047,23	(43)	
	Diuréticos tiazídicos vs ARAII	Diuréticos tiazídicos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41
Trasplante renal			0,01359	52,95	3.843,05	(42)
ACV			0,00008	0,09	1.131,17	(43)
IAM			0,00009	0,18	1.886,36	(43)
FC				Sin información		
Mortalidad por diálisis			0,00960	381,87	39.377,13	(42)
Mortalidad por trasplante renal			0,00320	24,34	7.571,66	(42)
Mortalidad cardiovascular			0,00371	-	-	(44)
Mortalidad general			0,00000	-	-	(43)
ARAI		Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00000	-	-	(43)
		IAM	0,00011	0,18	1.650,50	(43)
		FC		Sin información		
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00008	0,09	1.099,27	(43)
BCC vs diuréticos	BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00150	20,90	13.915,10	(45)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente		
		IAM	0,00287	40,05	13.895,95	(45)		
		FC	0,00232	32,39	13.903,61	(45)		
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)		
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)		
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)		
		Mortalidad general	0,00478	68,95	14.359,05	(45)		
	Diuréticos	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)		
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)		
		ACV	0,00168	33,90	20.102,10	(45)		
		IAM	0,00318	64,04	20.071,96	(45)		
		FC	0,00191	38,50	20.097,50	(45)		
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)		
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)		
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)		
		Mortalidad general	0,00535	110,27	20.518,73	(45)		
		BCC vs BB	BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
				Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
				ACV	0,00132	14,59	11.018,41	(45)
IAM	0,00132			20,94	15.826,06	(45)		
FC	0,00060			5,96	9.850,04	(45)		
Mortalidad por diálisis	0,00960			381,87	39.377,13	(42)		
Mortalidad por trasplante renal	0,00320			24,34	7.571,66	(42)		
Mortalidad cardiovascular	0,00371			-	-	(44)		
BB	Mortalidad general		0,00319	71,13	22.228,87	(45)		
	Diálisis		0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)		
	Trasplante renal		0,01359	52,95	3.843,05	(42)		
	ACV		0,00174	19,51	11.196,49	(45)		
	IAM		0,00126	20,16	16.024,84	(45)		
	FC		0,00076	7,61	10.051,39	(45)		
	Mortalidad por diálisis		0,00960	381,87	39.377,13	(42)		
	Mortalidad por trasplante renal		0,00320	24,34	7.571,66	(42)		
	Mortalidad cardiovascular		0,00371	-	-	(44)		

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		Mortalidad general	0,00342	77,08	22.447,92	(45)
BCC vs IECA	BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00198	27,54	13.858,46	(45)
		IAM	0,00327	45,42	13.840,58	(45)
		FC	0,00317	39,75	12.484,25	(45)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00543	75,35	13.810,65	(45)
	IECA	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00222	31,33	14.081,67	(45)
		IAM	0,00308	43,46	14.069,54	(45)
		FC	0,00270	34,38	12.717,62	(45)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00559	78,96	14.034,04	(45)
BCC vs ARAII	BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00126	16,06	12.752,94	(45)
		IAM	0,00124	15,81	12.753,19	(45)
		FC	0,00193	22,36	11.575,64	(45)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
	ARAI	Mortalidad general	0,00350	44,71	12.724,29	(45)
		Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00145	18,60	12.823,40	(45)
		IAM	0,00151	19,42	12.822,58	(45)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		FC	0,00160	18,67	11.648,33	(45)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00352	45,15	12.796,85	(45)
Atenolol vs diuréticos + BSRAA + BCC	Atenolol	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00077	22,68	29.298,32	(46)
		IAM	0,00091	26,83	29.580,17	(46)
		FC	0,00041	10,99	27.111,01	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00087	24,81	28.433,19	(46)
	Mortalidad general	0,00181	53,58	29.553,42	(46)	
	Diuréticos + BSRAA + BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00059	18,12	30.454,88	(46)
		IAM	0,00084	25,90	30.739,10	(46)
		FC	0,00038	10,81	28.264,19	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00077	22,01	28.478,99	(46)
Mortalidad general		0,00163	50,20	30.714,80	(46)	
Metoprolol vs diuréticos + BSRAA + BCC	Metoprolol	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00090	1,46	1.621,48	(46)
		IAM	0,00120	1,88	1.570,60	(46)
		FC	0,00099	1,11	1.119,72	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00079	1,33	1.683,32	(46)
		Mortalidad general	0,00178	2,42	1.352,12	(46)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
	Diuréticos + BSRAA + BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00097	1,78	1.836,31	(46)
		IAM	0,00088	1,75	1.998,56	(46)
		FC	0,00085	1,27	1.492,73	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00078	1,54	1.972,32	(46)
		Mortalidad general	0,00159	2,54	1.600,66	(46)
BB vs diuréticos + BSRAA + BCC	BB	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00063	25,80	40.896,20	(46)
		IAM	0,00082	33,44	40.888,56	(46)
		FC	0,00039	13,28	33.971,72	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00072	28,55	39.679,45	(46)
		Mortalidad general	0,00150	61,46	40.788,54	(46)
	Diuréticos + BSRAA + BCC	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00051	21,33	42.176,67	(46)
		IAM	0,00078	32,87	42.165,13	(46)
		FC	0,00037	12,97	35.299,03	(46)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00066	26,38	39.790,62	(46)
		Mortalidad general	0,00140	58,78	42.015,22	(46)
BSRAA vs BCC	BSRAA	Diálisis	0,00042	4,08	9.779,92	(47)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00088	15,35	17.355,65	(47)
		IAM	0,00131	23,06	17.533,94	(47)
		FC	0,00114	20,06	17.585,94	(47)

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00253	44,69	17.603,31	(47)
	BCC	Diálisis	0,00047	4,59	9.762,41	(47)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	0,00074	12,76	17.289,24	(47)
		IAM	0,00131	22,85	17.463,15	(47)
		FC	0,00138	24,12	17.512,88	(47)
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00244	42,94	17.535,06	(47)
		BSRAA vs diuréticos tiazídicos	BSRAA	Diálisis	0,00024	2,82
Trasplante renal	0,01359			52,95	3.843,05	(42)
ACV	0,00088			7,97	9.046,03	(47)
IAM	0,00152			13,88	9.086,12	(47)
FC	0,00119			10,77	9.043,23	(47)
Mortalidad por diálisis	0,00960			381,87	39.377,13	(42)
Mortalidad por trasplante renal	0,00320			24,34	7.571,66	(42)
Mortalidad cardiovascular	0,00371			-	-	(44)
Mortalidad general	0,00266		24,11	9.029,89	(47)	
Diuréticos tiazídicos	Diálisis		0,00022	3,56	16.423,36	(47)
	Trasplante renal		0,01359	52,95	3.843,05	(42)
	ACV		0,00077	11,74	15.243,26	(47)
	IAM		0,00165	25,21	15.253,79	(47)
	FC		0,00100	15,23	15.239,77	(47)
	Mortalidad por diálisis		0,00960	381,87	39.377,13	(42)
	Mortalidad por trasplante renal		0,00320	24,34	7.571,66	(42)
	Mortalidad cardiovascular		0,00371	-	-	(44)
	Mortalidad general		0,00265	40,41	15.214,59	(47)
	BSRAA vs BB	BSRAA	Diálisis	0,00000	-	-

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente	
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)	
		ACV	0,00090	4,13	4.600,87	(47)	
		IAM	0,00076	3,68	4.820,31	(47)	
		FC	0,00059	3,20	5.445,26	(47)	
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)	
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)	
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)	
		Mortalidad general	0,00151	6,94	4.598,06	(47)	
	BB	Diálisis	0,00077	0,06	80,60	(47)	
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)	
		ACV	0,00121	5,55	4.582,45	(47)	
		IAM	0,00073	3,58	4.927,24	(47)	
		FC	0,00062	3,29	5.297,07	(47)	
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)	
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)	
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)	
	Propranolol vs diuréticos + BSRAA + BCC	Propranolol	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
			Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
ACV			0,00022	1,78	8.132,08	(46)	
IAM			0,00052	3,00	5.823,09	(46)	
FC			Sin información				
Mortalidad por diálisis			0,00960	381,87	39.377,13	(42)	
Mortalidad por trasplante renal			0,00320	24,34	7.571,66	(42)	
Mortalidad cardiovascular			0,00031	2,19	7.053,58	(46)	
Diuréticos + BSRAA + BCC		Mortalidad general	0,00059	3,20	5.433,12	(46)	
		Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)	
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)	
		ACV	0,00015	1,35	9.159,29	(46)	
		IAM	0,00059	3,22	5.439,25	(46)	
		FC	Sin información				
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)	

Comparación	Grupo de medicamentos	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00037	2,39	6.526,39	(46)
		Mortalidad general	0,00067	3,38	5.071,97	(46)
Amlodipino vs IECA	Amlodipino	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	Sin información			
		IAM	0,00375	35,49	9.420,51	(45)
		FC	Sin información			
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,11000	-	-	(48)
	IECA	Diálisis	0,00006	275,59	4.718.509,41	(42)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV	Sin información			
		IAM	0,00370	35,82	9.643,18	(45)
		FC	Sin información			
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00320	24,34	7.571,66	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,11000	-	-	(48)

ACV: accidente cerebro vascular; IAM: infarto agudo de miocardio, FC: falla cardiaca; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BSRAA: bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona; BB: betabloqueadores.

Fuente: elaboración propia

Tabla 6-9. Matriz de probabilidades para grupo poblacional HTA-ERC 18+

Comparación	Medicamento	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
BSRAA vs BCC	BSRAA	Diálisis	0,00506	3,12	612,78	(49)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)

Comparación	Medicamento	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		ACV		Sin información		
		IAM	0,00552	0,40	72,57	(49)
		FC		Sin información		
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
		Mortalidad por trasplante renal	0,00422	24,48	5.771,52	(42)
		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00194	-	-	(48)
		BCC	Diálisis	0,00781	3,52	447,42
	Trasplante renal		0,01359	52,95	3.843,05	(42)
	ACV			Sin información		
	IAM		0,00073	0,49	664,36	(49)
	FC			Sin información		
	Mortalidad por diálisis		0,00960	381,87	39.377,13	(42)
	Mortalidad por trasplante renal		0,00422	24,48	5.771,52	(42)
	Mortalidad cardiovascular		0,00371	-	-	(44)
	BSRAA vs BB	BSRAA	Mortalidad general	0,00194	-	-
Diálisis			0,00305	0,78	255,69	(49)
Trasplante renal			0,01359	52,95	3.843,05	(42)
ACV				Sin información		
IAM			0,00038	0,12	316,02	(49)
FC				Sin información		
Mortalidad por diálisis			0,00960	381,87	39.377,13	(42)
Mortalidad por trasplante renal			0,00422	24,48	5.771,52	(42)
BB		Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)
		Mortalidad general	0,00194	-	-	(48)
		Diálisis	0,00373	0,93	248,77	(49)
		Trasplante renal	0,01359	52,95	3.843,05	(42)
		ACV		Sin información		
		IAM	0,00038	0,12	312,69	(49)
		FC		Sin información		
		Mortalidad por diálisis	0,00960	381,87	39.377,13	(42)
Mortalidad por trasplante renal	0,00422	24,48	5.771,52	(42)		
Mortalidad cardiovascular	0,00371	-	-	(44)		

Comparación	Medicamento	Evento en salud	Probabilidad	Alfa	Beta	Fuente
		Mortalidad general	0,00194	-	-	(48)

ACV: accidente cerebro vascular; IAM: infarto agudo de miocardio, FC: falla cardiaca; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BSRAA: bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona; BB: betabloqueadores.

Fuente: elaboración propia

6.1.13 Desenlaces y valoración

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y los beneficios en salud, y siguiendo las recomendaciones del manual metodológico (4), se propuso emplear los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

La obtención de las ponderaciones de utilidad para el modelo se realizó mediante la revisión de los estudios incluidos y descritos en la subsección de métodos de modelación, sobre los cuales se efectuó un rastreo de las fuentes de información utilizadas para efectos de ponderadores de utilidad. Al respecto, se realizó búsqueda a través de la estrategia de bola de nieve hasta llegar al estudio primario que lo sustentaba. Igualmente, esta estrategia fue complementada con una búsqueda en Pubmed y en el Registro de Análisis de Costo-Efectividad (CEA por sus siglas en inglés) (50), empleando los siguientes términos de búsqueda relacionados con los eventos en salud de largo y corto plazo: (Quality of life) AND (Stroke OR Heart failure OR Cardiac arrhythmia OR Chronic ischemic heart disease OR Myocardial infarction OR Chronic kidney disease OR Kidney transplant) OR (Hyperkalemia OR Hypotension OR Angioedema OR Hyponatremia OR Acute kidney failure) AND (hypertension) AND (EQ-5D).

Como resultado de la estrategia de búsqueda se identificaron y seleccionaron un total de seis estudios para los eventos en salud. A excepción de la ponderación de utilidad de falla cardíaca, la cual uso como instrumento el Time Trade Off, todos los demás estudios utilizaron EQ-5D, instrumento recomendado en el Manual Metodológico del IETS (4). Igualmente, en la selección de estas utilidades se aplicaron criterios de validez interna y externa, proximidad de la población al presente análisis y la racionalidad clínica, además a la hora de incluirlos al modelo de decisión, se realizaron ajustes necesarios de acuerdo a la temporalidad de los ciclos. Las ponderaciones de utilidad para los distintos eventos adversos y estados de salud incluidos en el modelo se presentan en la Tabla 6-10 y la Tabla 6-11, respectivamente.

Tabla 6-10. Desenlaces de efectos adversos

Estado de salud	Valor	DS/RQ	Instrumento	N	Fuente
Hipotensión	0,71	0,076	EQ-5D	100	(51)
Hiperpotasemia	0,589	0,148	EQ-5D	100	(51)
Insuficiencia Renal Aguda	0,68	0,53 - 0,85	EQ-5D	703	(52)
Angiodema	0,512	0,299	EQ-5D	103	(53)
Hiponatremia	0,598	NR	EQ-5D	NR	(54)

NR: No reportado, DS: Desviación Estándar, RQ: Rango Intercuartílico, N: representa el número total de pacientes que fueron encuestados o incluidos en el estudio.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias mencionadas.

Tabla 6-11. Desenlaces de eventos en salud

Estado de salud	Valor	DS/RQ	Instrumento	N	Fuente	Observaciones
Sin complicaciones	0,82	0,18	EQ-5D	4.952	(55)	NA
Diálisis	0,62	0,574 - 0,668	EQ-5D	226	(56)	NA
Trasplante Renal	0,71	0,27	EQ-5D	66	(56)	NA
Accidente Cerebrovascular (ACV)	0,44	0,24	EQ-5D	92	(57)	NA
Post ACV primer año	0,7	0,27	EQ-5D	748	(58)	NA
Post ACV segundo año	0,66	0,29	EQ-5D	748	(58)	NA
Infarto Agudo de Miocardio (IAM)	0,58	NR	EQ-5D	1.521	(59)	NA
Post IAM	0,67	NR	EQ-5D	110	(59)	NA
Falla Cardíaca (FC)	0,509	0,351	Tiem Trade Off	64	(60)	Mediante entrevistas directas
Post FC	0,57	0,32	Tiem Trade Off	65	(61)	Mediante entrevistas directas a pacientes

NR: No reportado, DS: Desviación Estándar, RQ: Rango Intercuartílico, NA: No aplica.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias mencionadas

6.1.14 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo Efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (λ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (4).

Para Colombia, el IETS realizó la estimación del umbral de costo-efectividad (UCE) (62), en donde se estableció que el umbral corresponde al 86% del Producto Interno Bruto (PIB) per cápita (pc) para los AVAC y 74,5% del PIB pc para los AVG. Como análisis adicionales, se compraron los resultados del caso base con umbrales 1 PIB pc y 3 PIB pc. En el año 2022 Colombia tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$28.338.255, lo que implica que el 86% del PIB per cápita corresponda a \$24.370.899 y tres PIB per cápita \$85.014.764 (63).

Una vez se obtuvieron los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos, utilizando gráficos de tornado, y probabilísticos, a través de simulaciones de Monte Carlo, representadas mediante gráficos de dispersión y curvas de aceptabilidad. En el análisis probabilístico, a los costos se les asignó una distribución triangular y a las probabilidades y ponderaciones de utilidad distribuciones beta.

6.2 Resultados

6.2.1 Caso base

HTA-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos:

En la Tabla 6-12 se presentan los resultados de costo efectividad de las 17 comparaciones que se incluyeron en el estudio. En ella se puede ver que: el grupo de diuréticos tiazídicos domina a: i) (7) BB, ii) (8) Bloqueadores Alfa, iii) (9) ARA II, y iv) (15) BSRAA; mientras que con el grupo de i) (3) IECA y ii) (5) BCC, se tienen una RICE de \$ 40.447.924 y \$ 41.676.339 respectivamente; ninguna de estas estrategias es costo-efectiva. Sumado a lo anterior, al comparar el grupo (6) ARA II Vs. BCC se genera una RICE equivalente a \$100.145.130; y al comparar el grupo (4) de diuréticos (en el cual se incluyen: diuréticos de asa, tiazídicos y like tiazídicos) vs. BCC se genera una RICE equivalente a \$40.321.165, ninguna de las dos estrategias son costo efectivas. Al comparar (1) atenolol vs i) diuréticos + BCC + IBSRAA, se genera una RICE equivalente a \$8.414.863; al comparar (2) amlodipino vs. IECA se obtiene un RICE de \$12.861.381 COP; las dos alternativas costo-efectivas

HTA-ERC 18+: pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria:

En la Tabla 6-12 se presentan los resultados de costo efectividad de las 2 comparaciones que se incluyeron en el estudio. En esta se puede ver que al comparar el grupo de BSRAA frente a el grupo de los BCC se obtiene una RICE equivalente a \$2.712.953, alternativa costo efectiva; por otro lado, el grupo de BSRAA domina a los BB.

Tabla 6-12. Resultados de costo-efectividad en población HTA-NC 18-65 y HTA-ERC 18+

Grupo poblacional	Comparación	Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	Referencia	Alternativa costo efectiva
HTA-NC 18-65	1	Atenolol	\$16.792.936	3,263					No
		Diuréticos BSRAA BCC	\$17.123.259	3,302	\$330.323	0,0393	\$8.414.863	Diuréticos BSRAA BCC	Sí
	2	Amlodipino	\$15.395.677	3,116					No
		IECA	\$15.449.414	3,120	\$53.737	0,0042	\$12.861.381	IECA	Sí
	3	Diuréticos tiazídicos	\$20.279.130	2,706					Sí
		IECA	\$20.813.527	2,720	\$534.397	0,0132	\$40.447.924	Diuréticos tiazídicos	No
	4	Diuréticos BCC	\$16.398.087	2,636					Sí
		Diuréticos tiazídicos	\$18.135.925	2,679	\$1.737.838	0,0431	\$40.321.165	Diuréticos	No
	5	Diuréticos tiazídicos	\$16.541.288	3,098					Sí
		BCC	\$17.860.957	3,130	\$1.319.669	0,0317	\$41.676.339	Diuréticos tiazídicos	No
	6	ARAI	\$17.816.243	2,920					Sí
		BCC	\$18.834.644	2,930	\$1.018.402	0,0102	\$100.145.130	ARAI	No
	7	Diuréticos tiazídicos	\$16.809.073	3,471					Sí
BB		\$18.273.593	3,454	\$1.464.520	-0,0177	Dominada	Diuréticos tiazídicos	No	
8	Diuréticos tiazídicos	\$17.233.081	3,073					Sí	
	BSRAA	\$18.077.876	3,056	\$844.796	-0,0163	Dominada	Diuréticos tiazídicos	No	
9	Diuréticos tiazídicos	\$17.216.423	3,259					Sí	
	Bloqueadores Alfa1	\$18.635.842	3,177	\$1.419.419	-0,0816	Dominada	Diuréticos tiazídicos	No	
10	Diuréticos tiazídicos	\$17.059.838	3,616					Sí	
	ARAI	\$17.650.342	3,614	\$590.504	-0,0017	Dominada	Diuréticos tiazídicos	No	
11	Diuréticos BSRAA BCC	\$16.822.746	3,339					Sí	
	BB	\$17.545.387	3,312	\$722.641	-0,0264	Dominada	Diuréticos BSRAA BCC	No	
12	Diuréticos BSRAA BCC	\$17.868.312	3,230					Sí	
	Metoprolol	\$18.848.668	3,180	\$980.357	-0,0505	Dominada	Diuréticos BSRAA BCC	No	
13	IECA	\$17.559.062	2,543					Sí	

	14	BCC	\$18.697.887	2,527	\$1.138.826	-0,0157	Dominada	IECA	No
		BSRAA	\$18.474.476	3,081					Sí
	15	BCC	\$19.425.811	3,080	\$951.335	-0,0015	Dominada	BSRAA	No
		BSRAA	\$17.364.032	3,279					Sí
	16	BB	\$19.551.866	3,203	\$2.187.835	-0,0762	Dominada	BSRAA	No
		Propranolol	\$16.700.173	3,502					Sí
		Diuréticos BSRAA BCC	\$17.093.682	3,494	\$393.509	-0,0081	Dominada	Propranolol	No
17	BCC	\$16.741.402	3,047					Sí	
	BB	\$17.164.012	2,989	\$422.610	-0,0580	Dominada	BCC	No	
HTA-ERC 18+	1	BSRAA	\$23.900.546	2,823					Sí
		BCC	\$29.874.376	3,066	\$5.973.830	0,2427	\$24.615.724	BSRAA	No
	2	BSRAA	\$22.614.594	3,272					Sí
		BB	\$24.141.225	3,244	\$1.526.631	-0,0279	Dominada	BSRAA	No

ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BSRAA: bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona; BB: betabloqueadores.

Fuente: elaboración propia

6.2.2 Análisis de sensibilidad

6.2.3 Determinístico

HTA-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos:

La Figura P-1 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas atenolol vs. diuréticos + BCC + BSRAA. En ella se puede ver que las cuatro principales razones que ocasionan que la RICE disminuya, son: i) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con la combinación de medicamentos y sin complicaciones, se muera; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con atenolol y sin complicaciones, se muera; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con atenolol y sin complicaciones, presente falla cardíaca; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con la combinación de medicamentos y sin complicaciones, presente falla cardíaca. Por otro lado, las 3 principales razones que ocasionan que la RICE incremente y supere el UCE son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con atenolol y sin complicaciones, presente falla cardíaca; ii) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con la combinación de medicamentos y sin complicaciones, presente falla cardíaca; y iii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con atenolol y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio.

La Figura P-2 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas amlodipino vs. IECA; en ella se puede ver que: las cuatro principales razones que ocasionan que la RICE disminuya, son: i) aumento del costo del tratamiento del evento adverso angioedema; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con IECA y sin complicaciones, presente hiperkalemia; iii) disminución del costo del tratamiento del evento adverso hiperkalemia; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente manejado con IECA y sin complicaciones, presente el evento adverso angioedema. Por otro lado, las tres principales razones que ocasionan que la RICE incremente y supere el UCE son: i) disminución del costo del tratamiento del evento adverso angioedema; ii) aumento de probabilidad de que un paciente en manejo con IECA y sin complicaciones, presente hiperkalemia; y iii) aumento del costo del tratamiento del evento adverso hiperkalemia.

La Figura P-3 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs IECA; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE disminuya son: i) aumento de los AVAC de los pacientes que están en manejo con diurético tiazídico y sin complicaciones; ii) disminución de los AVAC de los pacientes en manejo con IECA y sin complicaciones; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diurético tiazídico y sin complicaciones, presente falla cardíaca; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con IECA y sin complicaciones, presente falla cardíaca.

La Figura P-4 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diuréticos vs BCC; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE disminuya son: i) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente falla cardiaca; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diuréticos y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diuréticos y sin complicaciones, se muera.

La Figura P-5 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs BCC; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE disminuya son: i) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; ii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente falla cardiaca; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diurético tiazídico y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio.

La Figura P-6 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas ARA II vs BCC; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE disminuya son: i) aumento de los AVAC de los pacientes que están en manejo con ARA II y sin complicaciones; ii) disminución de los AVAC de los pacientes que están en manejo con BCC y sin complicaciones; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con ARA II y sin complicaciones, presente falla cardiaca; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, presente falla cardiaca.

La Figura P-7 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs BB; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) aumento de los AVAC de los pacientes que están en manejo con BB y sin complicaciones; ii) disminución de los AVAC de los pacientes que están en manejo con diuréticos tiazídicos y sin complicaciones; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BB y sin complicaciones, presente falla cardiaca; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BB y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

La Figura P-8 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs BSRAA; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) aumento de los AVAC de los pacientes que están en manejo con BSRAA y sin complicaciones; ii)

disminución de los AVAC de los pacientes que están en manejo con diuréticos tiazídicos y sin complicaciones; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diuréticos tiazídicos y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BSRRA y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

La Figura P-9 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs bloqueadores alfa 1; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con bloqueadores alfa y sin complicaciones, se muera; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con bloqueadores alfa y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diuréticos tiazídicos y sin complicaciones, se muera; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con bloqueadores alfa y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

La Figura P-10 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético tiazídico vs ARA II; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con ARA II y sin complicaciones, se muera; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con ARA II y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diuréticos tiazídicos y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con bloqueadores alfa y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

La Figura P-11 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético + BSRRA + BCC vs BB; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; ii) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con diurético + BSRRA + BCC y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BB y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diurético + BSRRA + BCC y sin complicaciones, se muera.

La Figura P-12 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas diurético + BSRRA + BCC vs metoprolol; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con metoprolol y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; ii) disminución de la probabilidad

de que un paciente en manejo metoprolol y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con metoprolol y sin complicaciones, se muera; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con diurético + BSRRA + BCC y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio.

La Figura P-13 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas IECA vs BCC; en ella se puede ver que las dos razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de los AVAC en pacientes manejados con IECA y sin complicaciones; ii) aumento de los AVAC en pacientes manejados con BCC y sin complicaciones.

La Figura P-14 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas BSRAA vs BCC; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de los AVAC en pacientes manejados con BCC, y estén en diálisis; ii) aumento de los AVAC en pacientes manejados con BSRAA, y estén en diálisis; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y en diálisis, se le realice un trasplante renal; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BSRAA y en diálisis, se le realice un trasplante renal.

La Figura P-15 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas BSRAA vs BB; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con BSRAA y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; iii) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con BSRAA y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; y iv) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio.

La Figura P-16 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas propanolol vs diurético + BSRRA + BCC; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con la combinación de medicamentos y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; ii) aumento de los AVAC en los paciente en manejo con la combinación de medicamentos y sin complicaciones; iii) disminución de los AVAC en los pacientes manejados con propanolol y sin complicaciones; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con propanolol y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

La Figura P-17 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas BCC vs BB; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) disminución de la probabilidad de

que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular; ii) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con BCC y sin complicaciones, se muera; iii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, se muera; y iv) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con BCC y sin complicaciones, presente un accidente cerebro vascular.

HTA-ERC 18+: pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria:

La Figura P-18 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas BSRAA vs BCC; en ella se puede ver que la principal razón que genera que la RICE disminuya es el aumento de la probabilidad de que un paciente que está en manejo con BCC y sin complicaciones, ingrese a diálisis. Por otro lado, las 2 principales razones que ocasionan que la RICE incremente y supere el UCE son: i) aumento de la probabilidad de que un paciente en manejo con BCC y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; y ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BSRAA y sin complicaciones, ingrese a diálisis.

La Figura P-19 del Anexo P es un gráfico de tornado, en donde se muestra el cambio que sufre la RICE en las alternativas BCC vs BB; en ella se puede ver que las cuatro razones principales que generan que la RICE se modifique son: i) aumento del costo de manejo del infarto agudo de miocardio; ii) disminución de la probabilidad de que un paciente en manejo con BB y sin complicaciones, presente un infarto agudo de miocardio; iii) disminución de los AVAC en paciente manejados con BSRAA y sin complicaciones; y iv) aumento de los AVAC en los pacientes manejados con BB y sin complicaciones.

6.2.4 Probabilístico

HTA-NC 18-65: pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos:

La Figura P-20 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: atenolol vs. diuréticos + BCC + BSRAA. En esta última se puede ver que con un valor de disponibilidad a pagar inferior al UCE, el atenolol tiene mayor aceptabilidad que los BCC; sin embargo, esta relación se invierte incluso antes de alcanzar el UCE. La Figura P-21 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: amlodipino vs. IECA. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los IECA tienen mayor aceptabilidad que el amlodipino.

La Figura P-22 presentada en el Anexo P corresponden a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs IECA. En esta última se puede ver que con un valor de disponibilidad a pagar inferior al 86% de un PIB pc, los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los IECA; sin embargo, esta relación se invierte a medida que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar. La Figura P-23 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético vs BCC. En esta última

se puede ver que con un valor de disponibilidad a pagar inferior al UCE, el grupo de diuréticos tiene mayor aceptabilidad que los BCC; sin embargo, esta relación se invierte a medida que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar.

La Figura P-24 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs BBC. En esta última se puede ver que con un valor de disponibilidad a pagar inferior al UCE, los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los BCC; sin embargo, esta relación se invierte a medida que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar. La Figura P-25 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: ARA II vs BCC. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los ARA II tienen mayor aceptabilidad que los BCC.

La Figura P-26 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs BB. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los BB. La Figura P-27 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs BSRAA. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los BSRAA.

La Figura P-28 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs bloqueadores alfa 1. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los bloqueadores alfa 1. La Figura P-29 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético tiazídico vs ARA II. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los diuréticos tiazídicos tienen mayor aceptabilidad que los ARA II.

La Figura P-30 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético + BSRRRA + BCC vs BB. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar por diurético + BSRRRA + BCC tiene mayor aceptabilidad que los BB. La Figura P-31 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: diurético + BSRRRA + BCC vs metoprolol. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar por diurético + BSRRRA + BCC vs BB tienen mayor aceptabilidad que el metoprolol.

La Figura P-32 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: IECA vs BCC. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los IECA tienen mayor aceptabilidad que los BCC. La Figura P-33 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: BSRAA vs BCC. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los BSRAA tienen mayor aceptabilidad que los BCC.

La Figura P-34 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: BSRAA vs BB. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los BSRAA tienen mayor aceptabilidad que los BB. La Figura P-35 presentada en el Anexo P corresponde la curva de aceptabilidad de las alternativas: propanolol vs Diurético + BSRRRA + BCC. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar el propanolol tienen mayor aceptabilidad que la combinación de medicamentos.

La Figura P-36 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: BCC vs BB. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los BCC tienen mayor aceptabilidad que los BB.

HTA-ERC 18+: pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria:

La Figura P-37 presentada en el Anexo P corresponden a la curva de aceptabilidad de las alternativas: BSRAA vs BCC. En esta última se puede ver que con un valor de disponibilidad a pagar inferior al UCE, los BSRAA tiene mayor aceptabilidad que los BCC, tendencia que perdura hasta aproximadamente 2 PIB pc. La Figura P-38 presentada en el Anexo P corresponde a la curva de aceptabilidad de las alternativas: BSRAA vs BB. En esta última se puede ver que independientemente del valor de disponibilidad a pagar los BSRAA tienen mayor aceptabilidad que los BB.

6.3 Conclusiones

Tanto en los resultados del caso base como en los análisis de sensibilidad en el grupo poblacional HTA-NC 18-65, se pudo observar que no hay un medicamento en particular que tenga mayores beneficios frente a otros dentro de su mismo grupo farmacológico, sumado a que los costos de cualquier grupo farmacológico no fueron significativamente diferentes entre ellos, por lo que, desde la perspectiva de la atención primaria en salud, todas las opciones pueden ser igualmente plausibles.

Sumado a lo anterior, se puede ver que el conjunto de medicamentos pertenecientes a BSRAA dominan a grupos farmacológicos como BCC y BB, lo anteriormente expuesto se hace midiendo únicamente desenlaces de aparición o no de eventos en salud como que se presentan en la historia natural de pacientes con hipertensión arterial; sin embargo, se conoce que este grupo de medicamentos juegan un papel importante en evitar la remodelación cardíaca y mejorar la función ventricular, además de su conocido efecto antiproteínurico, reduciendo y en la reducción de la probabilidad de recurrencia de eventos cerebro vasculares.

Las más recientes guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con hipertensión arterial primaria (2) y (44), recomiendan que el inicio del tratamiento para el grupo poblacional HTA-NC 18-65 y HTA-ERC 18+, se realice con por lo menos dos medicamentos de diferentes grupos farmacológicos, lo anterior se debe a que se ha podido demostrar que el uso de terapia combinada mejora el control de la tensión arterial y de manera secundaria evita la aparición de complicaciones como el IAM, la ERC, la falla cardíaca o el ACV. En los resultados tanto del caso base como de los análisis de sensibilidad se pudo ver como la combinación de medicamentos de 3 grupos farmacológicos frente a 1 solo medicamento, generan la RICE más baja y costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud

colombiano; argumento que soporta la implementación de este tipo recomendaciones realizadas desde guías internacionales al contexto colombiano.

6.4 Referencias

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 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. *Hypertension.* junio de 2018;71(6):e13-115.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. IETS; 2014. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf
5. Adamu K, Feleke A, Muche A, Yasin T, Mekonen AM, Chane MG, et al. Health related quality of life among adult hypertensive patients on treatment in Dessie City, Northeast Ethiopia. *PLoS ONE.* 29 de septiembre de 2022;17(9):e0268150.
6. Lee CJ, Park WJ, Suh JW, Choi EK, Jeon DW, Lim SW, et al. Relationship between health-related quality of life and blood pressure control in patients with uncontrolled hypertension. *J Clin Hypertens.* 2020;22(8):1415-24.
7. Xu X, Rao Y, Shi Z, Liu L, Chen C, Zhao Y. Hypertension Impact on Health-Related Quality of Life: A Cross-Sectional Survey among Middle-Aged Adults in Chongqing, China. *Int J Hypertens.* 17 de agosto de 2016;2016:e7404957.
8. Wu Y, Zhou Q, Xuan J, Li M, Zelt S, Huang Y, et al. A Cost-Effectiveness Analysis between Amlodipine and Angiotensin II Receptor Blockers in Stroke and Myocardial Infarction Prevention among Hypertension Patients in China. *Value Health Reg Issues.* mayo de 2013;2(1):75-80.
9. Baker TM, Goh J, Johnston A, Falvey H, Brede Y, Brown RE. Cost-effectiveness analysis of valsartan versus losartan and the effect of switching. *J Med Econ.* 1 de enero de 2012;15(2):253-60.
10. Hazra NC, Rudisill C, Jackson SH, Gulliford MC. Cost-Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Patients Older Than 80 Years: Cohort Study and Markov Model. *Value Health.* diciembre de 2019;22(12):1362-9.

11. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens*. diciembre de 2008;22(12):845-55.
12. Ren M, Xuan D, Lu Y, Fu Y, Xuan J. Economic evaluation of olmesartan/amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment in China. *J Med Econ*. 2 de abril de 2020;23(4):394-400.
13. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, et al. The Lifetime Cost Effectiveness of Amlodipine-Based Therapy Plus Atorvastatin Compared with Atenolol Plus Atorvastatin, Amlodipine-Based Therapy Alone and Atenolol-Based Therapy Alone. *Pharmacoeconomics*. 1 de marzo de 2009;27(3):221-30.
14. Stafylas P, Kourlaba G, Hatzikou M, Georgiopoulos D, Sarafidis P, Maniadakis N. Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components. *Cost Eff Resour Alloc*. 9 de junio de 2015;13(1):10.
15. Lou Y, Yu Y, Liu J, Huang J. Sacubitril-valsartan for the treatment of hypertension in China: A cost-utility analysis based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* [Internet]. 2022 [citado 14 de septiembre de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.959139>
16. Kourlaba G, Fragoulakis V, Theodoratou D, Maniadakis N. Economic evaluation of telmisartan, valsartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide for treatment of mild-to-moderate hypertension in Greece: a cost-utility analysis. *J Pharm Health Serv Res*. 1 de junio de 2013;4(2):81-8.
17. Ekwunife OI, Okafor CE, Ezenduka CC, Udeogaranya PO. Cost-utility analysis of antihypertensive medications in Nigeria: a decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 23 de enero de 2013;11(1):2.
18. Almalki Z, Alatawi Y, Alharbi A, Almaklefi B, Alfaiz S, Almohana O, et al. Cost-Effectiveness of More Intensive Blood Pressure Treatment in Patients with High Risk of Cardiovascular Disease in Saudi Arabia: A Modelling Study of Meta-Analysis. *Int J Hypertens*. 30 de septiembre de 2019;2019:6019401.
19. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clínica*. 9 de octubre de 2010;135(11):507-11.
20. Grosso AM, Bodalia PN, MacAllister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA. Comparative clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):253-63.
21. Constanti M, Floyd CN, Glover M, Boffa R, Wierzbicki AS, McManus RJ. Cost-Effectiveness of Initiating Pharmacological Treatment in Stage One Hypertension Based on 10-Year Cardiovascular Disease Risk. *Hypertension*. febrero de 2021;77(2):682-91.
22. Kučan M, Lulić I, Pečić JM, Mozetič V, Vitezić D. Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 de noviembre de 2021;77(11):1665-72.

23. Nordmann AJ, Krahn M, Logan AG, Naglie G, Detsky AS. The Cost Effectiveness of ACE Inhibitors as First-Line Antihypertensive Therapy. *PharmacoEconomics*. 1 de junio de 2003;21(8):573-85.
24. Kawalec P, Holko P, Stawowczyk E, Borowiec Ł, Filipiak KJ. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. *Kardiologia Pol Pol Heart J*. 2015;73(9):768-80.
25. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease - A cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 de abril de 2012;12(1):26.
26. Miller LA, Wade R, Dai D, Cziraky MJ, Ramaswamy K, Panjabi S. Economic evaluation of four angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension. *Curr Med Res Opin*. 1 de junio de 2010;26(6):1307-20.
27. Lundkvist J, Ekman M, Kartman B, Carlsson J, Jönsson L, Lithell H. The cost-effectiveness of candesartan-based antihypertensive treatment for the prevention of nonfatal stroke: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly. *J Hum Hypertens*. julio de 2005;19(7):569-76.
28. Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J. Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Health Econ*. 1 de junio de 2011;12(3):253-61.
29. Chan L, Chen CH, Hwang JJ, Yeh SJ, Shyu KG, Lin RT, et al. Cost-effectiveness of amlodipine compared with valsartan in preventing stroke and myocardial infarction among hypertensive patients in Taiwan. *Int J Gen Med*. 31 de mayo de 2016;9:175-82.
30. Lung T, Jan S, Silva HA de, Guggilla R, Maulik PK, Naik N, et al. Fixed-combination, low-dose, triple-pill antihypertensive medication versus usual care in patients with mild-to-moderate hypertension in Sri Lanka: a within-trial and modelled economic evaluation of the TRIUMPH trial. *Lancet Glob Health*. 1 de octubre de 2019;7(10):e1359-66.
31. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T. Cost-Utility Analysis of Antihypertensive Combination Therapy in Japan by a Monte Carlo Simulation Model. *Hypertens Res*. julio de 2008;31(7):1373-83.
32. Gad M, Lord J, Chalkidou K, Asare B, Lutterodt MG, Ruiz F. Supporting the Development of Evidence-Informed Policy Options: An Economic Evaluation of Hypertension Management in Ghana. *Value Health*. 1 de febrero de 2020;23(2):171-9.
33. Arango J, Ávila D, JG, Benavides J, Betancurt E, Camacho J, Carballo V, Gómez L, Huérfano C, Nova M, Orozco LE, Osorio-Arango K, Pérez-Carreño JG, Posada A, Rojas K,, Senior JM, Sierra-Matamoros F, Yama E. Informe técnico de posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. Bogotá D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social;
34. Maxwell A, Linden K, O'Donnell S, Hamilton P, McVeigh G. Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Od Edinb*. 30 de septiembre de 2013;43(3):246-51.
35. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. enero de 2019;59:8-13.
36. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. mayo de 2017;28(5):1340-9.

37. Ministerio de Salud y Protección Social. Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los regímenes Contributivo y Subsidiado y a las entidades adaptadas de la vigencia 2022. 2022.
38. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de búsqueda en fuentes de consulta online o descargables. 2022.
39. National Health Service - NHS. Product search - dm+d browser [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://dmd-browser.nhsbsa.nhs.uk/search>
40. Bank of England. Inflation calculator [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.bankofengland.co.uk/monetary-policy/inflation/inflation-calculator>
41. Banco de la República de Colombia. Tasa Representativa del Mercado [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.banrep.gov.co/es/estadisticas/trm>
42. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia. 2022.
43. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 [citado 29 de noviembre de 2023];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008161.pub3/full/es>
44. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Internet]. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9630/>
45. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 de enero de 2022;2022(1):CD003654.
46. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancina G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. septiembre de 2020;38(9):1669-81.
47. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, Song JY, Qiu R, Li Q, et al. First-line drugs inhibiting the renin-angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de noviembre de 2018;11(11):CD008170.
48. Sokolow M, Perloff D. The Prognosis of Essential Hypertension Treated Conservatively. *Circulation*. mayo de 1961;23(5):697-713.
49. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. abril de 2019;42(4):469-82.
50. Tufts CEA - Tufts CEA [Internet]. [citado 28 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>
51. Hong SH, Lee JY, Park SK, Nam JH, Song HJ, Park SY, et al. The Utility of 5 Hypothetical Health States in Heart Failure Using Time Trade-Off (TTO) and EQ-5D-5L in Korea. *Clin Drug Investig*. agosto de 2018;38(8):727-36.

52. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* septiembre de 2005;31(9):1222-8.
53. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):185-90.
54. Lee MY, Kang HJ, Park SY, Kim HL, Han E, Lee EK. Cost-effectiveness of tolvaptan for euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Clin Ther.* 1 de septiembre de 2014;36(9):1183-94.
55. Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans. *Diabetes Care.* noviembre de 2012;35(11):2250-6.
56. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001307.
57. Wang YL, Pan YS, Zhao XQ, Wang D, Johnston SC, Liu LP, et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci Ther.* diciembre de 2014;20(12):1029-35.
58. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, et al. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology.* 29 de octubre de 2013;81(18):1588-95.
59. Lacey EA, Musgrave RJ, Freeman JV, Tod AM, Scott P. Psychological morbidity after myocardial infarction in an area of deprivation in the UK: evaluation of a self-help package. *Eur J Cardiovasc Nurs.* septiembre de 2004;3(3):219-24.
60. Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. *Health Econ.* marzo de 2000;9(2):149-58.
61. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res.* 22 de abril de 2015;15:173.
62. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan.* 1 de marzo de 2022;37(3):359-68.
63. DANE - Cuentas nacionales anuales [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/cuentas-nacionales/cuentas-nacionales-anuales>

7. Valoración del posicionamiento terapéutico

7.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 5 de diciembre del 2023 a través de la plataforma zoom. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

7.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (1 especialista en medicina familiar, 1 en cardiología y 1 en nefrología), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el documento adjunto se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

7.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
2. Presentación de alertas sanitarias.
3. Costos de tratamientos farmacológicos
4. Resultados de la evidencia económica
5. Explicación de la metodología de la votación
6. Votación posicionamiento terapéutico
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

7.1.3 Votación


Para realizar este ejercicio, los expertos recibieron un enlace a un formulario en google docs en el que se asignó la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la figura 8 se presenta el formulario enviado a los expertos.


Figura 7-1. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.

PT HTA - Subgrupo poblacional 1

Gracias por su participación. Por favor marque la posición que, de acuerdo con los resultados de efectividad, seguridad y evaluación económica, debe tener como opción de tratamiento, cada una de las siguientes moléculas.

Reglas:
Debe marcar solo una posición para cada molécula. No se permiten empates entre moléculas

juan.pablo.alzate@iets.org.co [Cambiar de cuenta](#) 

 No compartido

* Indica que la pregunta es obligatoria

Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no * complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos

	1	2	3	4	5	6	7	8
Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en

salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (1). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (2), Saari (3), Dummett (4), García y Martínez (5,6), entre otros.

7.2 Resultados

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

7.2.1 Pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos

Tabla 7-1. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de medicamento
1	Pacientes con ARA II y BCC dihidropiridínicos
2	Pacientes con Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)
3	Pacientes con ARA II y diuréticos análogos de tiazidas
4	Pacientes con IECA y diuréticos tiazídicos
5	Pacientes con Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
6	Pacientes con BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos
7	Pacientes con BCC no dihidropiridínicos
8	Pacientes con Betabloqueadores no selectivos
9	Pacientes con Bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínico
10	Pacientes con Diuréticos análogos de tiazidas
11	Pacientes con Betabloqueadores selectivos
12	Pacientes con Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-2. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Posición	Medicamento
1	Valsartán
2	Losartán
3	Irbesartán
4	Candesartán
5	Telmisartán
6	Eprosartán

7 Olmesartán medoxomilo

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-3. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II en combinación con BCC dihidropiridínicos

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Valsartán con amlodipino
2	Irbesartán con amlodipino
3	Losartán con amlodipino
4	Valsartán con levoamlodipino
5	Telmisartán con amlodipino
6	Olmesartán medoxomilo con amlodipino
7	Candesartán con amlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-4. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo ARA II en combinación con diuréticos análogos de tiazidas

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Losartán con hidroclorotiazida
2	Valsartán con clortalidona
3	Irbesartán con hidroclorotiazida
4	Telmisartán con hidroclorotiazida
5	Eprosartán con hidroclorotiazida
6	Candesartán con hidroclorotiazida
7	Olmesartán medoxomilo con hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-5. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Verapamilo
2	Diltiazem

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-6. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Amlodipino

2	Levoamlodipino
3	Nifedipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-7. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo diuréticos análogos de tiazidas

Posición	Medicamento
1	Clortalidona
2	Hidroclorotiazida
3	Indapamida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-8. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Captopril
2	Lisinopril
3	Enalapril
4	Ramipril
5	Fosinopril
6	Perindopril
7	Zofenopril
8	Quinapril

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-9. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo betabloqueadores

Posición	Medicamento
1	Propranolol
2	Carvedilol
3	Atenolol
4	Metoprolol succinato
5	Bisoprolol
6	Metoprolol tartrato
7	Atenolol

Fuente: Elaboración propia

7.2.2 Pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

Tabla 7-10. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de Tratamiento
1	ARA II
2	Bloqueadores de los canales de calcio
3	IECA
4	Bloqueadores beta
5	Diuréticos
6	Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-11. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Posición	Medicamento
1	Candesartán
2	Telmisartán
3	Valsartán
4	Irbesartán
5	Olmesartán medoxomilo
6	Losartán
7	Eprosartán

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-12. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Diltiazem
2	Verapamilo

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-13. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo BCC dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
----------	-------------

1	Amlodipino
2	Nifedipino
3	Levoamlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-14. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo diuréticos análogos de tiazidas

Posición	Medicamento
1	Clortalidona
2	Indapamida
3	Hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-15. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Enalapril
2	Perindopril
3	Lisinopril
4	Ramipril
5	Quinapril
6	Fosinopril
7	Captopril
8	Zofenopril

Fuente: Elaboración propia

7.2.3 Pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC >30.

Tabla 7-16. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de Tratamiento
1	ARA II
2	IECA
3	Bloqueadores de los canales de calcio
4	Bloqueadores beta

5	Diuréticos
6	Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-17. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Posición	Medicamento
1	Candesartán
2	Valsartán
3	Irbesartán
4	Telmisartán
5	Losartán
6	Olmesartán medoxomilo
7	Eprosartán

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-18. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II en combinación con BCC dihidropiridínicos

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Candesartán con amlodipino
2	Valsartán con amlodipino
3	Valsartán con levoamlodipino
4	Telmisartán con amlodipino
5	Irbesartán con amlodipino
6	Olmesartán medoxomilo con amlodipino
7	Losartán con amlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-19. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Verapamilo
2	Diltiazem

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-20. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Amlodipino
2	Nifedipino
3	Levoamlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-21. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Lisinopril
2	Perindopril
3	Ramipril
4	Enalapril
5	Quinapril
6	Fosinopril
7	Captopril
8	Zofenopril

Fuente: Elaboración propia

7.2.4 Pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria

Tabla 7-22. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de Tratamiento
1	Bloqueadores del receptor de angiotensina
2	Bloqueadores beta
3	ARA II
4	Diuréticos
5	IECA
8	Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-23. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Posición	Medicamento
1	Candesartán
2	Valsartán
3	Irbesartán
4	Telmisartán
5	Losartán
6	Olmesartán medoxomilo
7	Eprosartán

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-24. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Verapamilo
2	Diltiazem

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-25. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores

Posición	Medicamento
1	Carvedilol
2	Propranolol
3	Bisoprolol
4	Nebivolol
5	Metoprolol succinato
6	Atenolol
7	Metoprolol tartrato

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-26. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores no selectivos

Posición	Medicamento
----------	-------------

1	Carvedilol
2	Propranolol

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-27. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores selectivos

Posición	Medicamento
1	Bisoprolol
2	Nebivolol
3	Metoprolol succinato
4	Atenolol
5	Metoprolol tartrato

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-28. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Lisinopril
2	Perindopril
3	Ramipril
4	Quinapril
5	Enalapril
6	Fosinopril
7	Zofenopril
8	Captopril

Fuente: Elaboración propia

7.2.5 Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria

Tabla 7-29. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de Tratamiento
1	Bloqueadores del receptor de angiotensina
2	Bloqueadores de los canales de calcio

3	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
4	Diuréticos
5	Bloqueadores beta
6	Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-30. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)

Posición	Medicamento
1	Candesartán
2	Valsartán
3	Irbesartán
4	Telmisartán
5	Losartán
6	Eprosartán
7	Olmesartán medoxomilo

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-31. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y BCC dihidropiridínicos

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Candesartán con amlodipino
2	Valsartán con amlodipino
3	Telmisartán con amlodipino
4	Irbesartán con amlodipino
5	Valsartán con levoamlodipino
6	Losartán con amlodipino
7	Olmesartán medoxomilo con amlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-32. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Valsartán con clortalidona
2	Candesartán con hidroclorotiazida
3	Irbesartán con hidroclorotiazida
4	Telmisartán con hidroclorotiazida
5	Losartán con hidroclorotiazida
6	Olmesartán medoxomilo con hidroclorotiazida
7	Eprosartán con hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-33. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Verapamilo
2	Diltiazem

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-34. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Amlodipino
2	Nifedipino
3	Levoamlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-35. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos

Posición	Medicamento
1	Clortalidona
2	Indapamida

3	Indapamida
4	Hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-36. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Lisinopril
2	Perindopril
3	Ramipril
4	Quinapril
5	Enalapril
6	Fosinopril
7	Captopril
8	Zofenopril

Fuente: Elaboración propia

7.2.6 Pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria.

Tabla 7-37. Posicionamiento terapéutico de los grupos farmacológicos en general

Posición	Grupo de Tratamiento
1	ARA II
2	ARA II y BCC dihidropiridínicos
3	ARA II y diuréticos análogos de tiazidas
4	IECA
5	BCC dihidropiridínicos y diuréticos tiazídicos
6	Diuréticos de asa
7	IECA y diuréticos tiazídicos
8	Betabloqueadores no selectivos
9	Betabloqueadores selectivos
10	BCC dihidropiridínicos
11	Diuréticos análogos de tiazidas
12	BCC no dihidropiridínicos
13	Bloqueadores alfa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-38. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y BCC dihidropiridínicos

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Valsartán con amlodipino
2	Telmisartán con amlodipino
3	Irbesartán con amlodipino
4	Candesartán con amlodipino
5	Losartán con amlodipino
6	Valsartán con levoamlodipino
7	Olmesartán medoxomilo con amlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-39. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de ARA II y diuréticos análogos de tiazidas

Posición	Combinación de Medicamentos
1	Valsartán con clortalidona
2	Irbesartán con hidroclorotiazida
3	Candesartán con hidroclorotiazida
4	Losartán con hidroclorotiazida
5	Telmisartán con hidroclorotiazida
6	Olmesartán medoxomilo con hidroclorotiazida
7	Eprosartán con hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-40. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC no dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Verapamilo
2	Diltiazem

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-41. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de BCC dihidropiridínicos

Posición	Medicamento
1	Amlodipino

2	Nifedipino
3	Levoamlodipino

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-42. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de diuréticos análogos de tiazidas/tiazídicos

Posición	Medicamento
1	Clortalidona
2	Indapamida
3	Hidroclorotiazida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-43. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de diuréticos de ASA

Posición	Medicamento
1	Furosemida
2	Torasemida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-44. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de betabloqueadores

Posición	Medicamento
1	Propranolol
2	Carvedilol
3	Metoprolol tartrato
4	Metoprolol succinato
5	Atenolol
6	Bisoprolol
7	Nebivolol

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7-45. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Posición	Medicamento
1	Captopril
2	Enalapril

3	Lisinopril
4	Perindopril
5	Ramipril
6	Quinapril
7	Fosinopril
8	Zofenopril

Fuente: Elaboración propia

7.3 Consideraciones adicionales

En el marco de nuestro abordaje terapéutico para la hipertensión arterial esencial, es imperativo enfatizar la relevancia de varios aspectos que trascienden el esquema clásico de tratamiento. En Colombia, un país de rica diversidad cultural y con desafíos únicos en su sistema de salud, la implementación de un enfoque integral y humanizado en la atención de la hipertensión es vital.

Educación del Paciente y Autocuidado

Una piedra angular en el manejo efectivo de la hipertensión es la educación del paciente. Es crucial fomentar un entendimiento profundo de su condición, así como la importancia de adherirse a los tratamientos prescritos y realizar ajustes en el estilo de vida. Esto no solo incluye la dieta y la actividad física, sino también la gestión del estrés y el monitoreo regular de la presión arterial. En el contexto colombiano, adaptar esta educación a las diversas realidades culturales y lingüísticas es un desafío que debemos abordar con sensibilidad y creatividad.

Enfoque Multidisciplinar

El tratamiento de la hipertensión arterial esencial requiere un enfoque multidisciplinar. La colaboración entre médicos, enfermeras, nutricionistas y otros profesionales de la salud es fundamental para ofrecer una atención integral. En Colombia, donde las diferencias regionales en el acceso a la salud pueden ser significativas, es esencial fortalecer la red de APS para asegurar que todos los pacientes reciban el mismo nivel de cuidado comprensivo.

Innovaciones Tecnológicas

El avance tecnológico ofrece nuevas oportunidades para mejorar el tratamiento de la hipertensión. La adopción de dispositivos de monitoreo de presión arterial de alta precisión y el uso de aplicaciones móviles para el seguimiento del tratamiento pueden ser especialmente útiles en áreas rurales o remotas de Colombia, mejorando el acceso a la atención médica y permitiendo un seguimiento más eficiente.

Aspectos Psicosociales y Económicos

Los factores psicosociales y económicos juegan un rol crucial en el manejo de la hipertensión. El estrés, la falta de apoyo social y las barreras económicas para acceder a medicamentos y servicios de salud son realidades que enfrentan muchos colombianos.

Nuestra estrategia debe incluir programas de apoyo y estrategias para hacer el tratamiento más accesible y asequible para todos.

Prevención y Detección Precoz

La prevención y la detección precoz son esenciales, particularmente en poblaciones de alto riesgo. En Colombia, esto significa llevar a cabo campañas de concienciación y tamizajes en comunidades vulnerables, asegurando que la hipertensión se detecte y trate a tiempo.

Adaptación a Diferentes Contextos

Dado el diverso tapiz cultural y socioeconómico de Colombia, las estrategias de tratamiento y educación deben ser adaptativas. Esto significa entender y respetar las diferentes creencias y prácticas, y asegurar que los mensajes de salud sean claros, relevantes y culturalmente resonantes.

Seguimiento a Largo Plazo y Comorbilidades

El seguimiento a largo plazo es crucial para evaluar la efectividad del tratamiento y manejar comorbilidades, como la diabetes y enfermedades cardiovasculares. Esto implica no solo visitas regulares al médico, sino también un sistema eficiente de registro y seguimiento que permita un manejo continuo y efectivo.

Consideraciones Éticas y Legales

En el tratamiento de la hipertensión, las consideraciones éticas y legales son de suma importancia. Esto incluye respetar la confidencialidad del paciente y asegurar un consentimiento informado en todas las etapas del tratamiento.

Evaluación y Retroalimentación del Tratamiento

La evaluación continua y la retroalimentación son esenciales para mejorar las estrategias terapéuticas. En un país tan diverso como Colombia, es fundamental aprender de las experiencias de los pacientes para adaptar y mejorar continuamente nuestros métodos.

Solicitud de no inclusión en el posicionamiento:

Para el subgrupo pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no complicada, sin contraindicaciones a fármacos específicos durante la sesión del panel se consideró que estas moléculas no se utilizan en la práctica habitual: metoprolol, bloqueadores alfa, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, atenolol, y propranolol.

Para el subgrupo pacientes mayores de 18 años frágiles o mayores de 80 años con diagnóstico de hipertensión arterial primaria no se consideraron los alfa bloqueadores, verapamilo, diltiazem, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y zofenopril

Para el subgrupo pacientes mayores de 18 con diagnóstico de hipertensión arterial primaria y que tienen IMC >30: zofenopril, calcioantagonista no dihidropiridínicos, bloqueadores alfa, betabloqueadores por su efecto metabólico excepto nebivolol.

Para el subgrupo pacientes mayores de 18 años con fibrilación auricular (FA) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria: diuréticos por el riesgo de hipocalcemia que empeora la fibrilación, diltiazem, verapamilo y bloqueadores alfa.

Pacientes mayores de 18 de raza negra con diagnóstico de hipertensión arterial primaria: alfa bloqueadores, diltiazem, verapamilo, calcioantagonista no dihidropiridínico, captopril, zofenopril.

Finalmente, para el grupo pacientes mayores de 18 con enfermedad renal crónica (ERC) (estadios 1 A1 y A2, 2 A1 y A2 y 3 A1) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria: los diuréticos de ASA, propranolol, atenolol, verapamilo, diltiazem.

Recomendaciones para Futuras Investigaciones

Finalmente, es vital identificar áreas que requieren investigación adicional y utilizar nuestros hallazgos para guiar futuros estudios. Esto no solo enriquecerá nuestro entendimiento de la hipertensión, sino que también mejorará el cuidado de los pacientes en Colombia y más allá.

7.4 Referencias

1. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Historie de l'Academie Royale des Sciences; 1784.
2. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. Public Choice. 1981;36(1):153–8.
3. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
4. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. Soc Choice Welfare. 1998; 15:289–296.
5. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. Public Choice. 2002 jul;112(1/2):167–84.
6. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.