



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evaluación de efectividad y seguridad de las combinaciones de los antagonistas de los receptores de angiotensina con calcio antagonistas y/o diuréticos en pacientes con hipertensión arterial.

Julio de 2014

Tabla de contenido

Grupo desarrollador e involucrados	5
Fuentes de financiación	5
Conflicto de intereses	5
Resumen Ejecutivo	6
Introducción	7
1. Condición de Salud y tecnologías de interés	8
1.1. Condición de salud de interés	8
1.2. Descripción de la tecnología	9
1.2.1. Código ATC	10
1.2.2. Registro INVIMA	10
1.2.3. Información General de los Principios Activos	10
2. Pregunta de evaluación	18
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación	18
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	20
3. Métodos	21
3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia	21
3.1.1. Criterios de inclusión	21
3.1.2. Criterios de exclusión	23
3.2. Búsqueda de evidencia	23
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	23
3.2.2. Otros métodos de búsqueda	24
3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática ..	25
3.2.4. Gestión documental	25
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios	25
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	25
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	25
3.6. Análisis estadístico	26
4. Resultados	27
4.1. Búsqueda de la evidencia	27
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios	27
4.3. Calidad de la evidencia	27
4.4. Síntesis de la evidencia	27

4.5.	Descripción de los estudios.....	28
4.6.	Efectividad y seguridad	28
4.6.1.	Efectividad.....	28
4.6.2.	Seguridad.....	30
5.	Discusión	30
6.	Conclusión	31
Anexo 1.	Lista de chequeo	33
Anexo 2.	Informe de participación y acta de reunión con los expertos	36
Anexo 2.1.	Informe de participación	36
Anexo 2.2	Acta de reunión con expertos temáticos.....	41
Anexo 3.	Registros sanitarios de INVIMA	46
Anexo 5.	Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	76
Anexo 6.	Listado de referencias después de remover los duplicados.....	77
Anexo 7.	Lista de referencias encontradas por otros métodos de búsqueda	82
Anexo 8.	Listado de estudios incluidos.....	83
Anexo 9.	Listado de estudio excluidos y razones para su exclusión.....	84
Anexo 10.	Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).....	85
Anexo 11.	Calidad de los metanálisis en red incluidos en la evaluación (ISPOR-Mills y cols.(43)).	87
Anexo 12.	Características de las RSL incluidas en el documento.....	89
Referencias	91

Lista de abreviaturas y siglas

AMSTAR	A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews
ARA 2	Antagonistas de los receptores de angiotensina 2
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CA	Calcio antagonistas
ECAs	Ensayos clínicos Aleatorizados
FC	Falla cardiaca
FrC	Frecuencia cardiaca
HTA	Hipertensión Arterial
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research
MeSH	Medical subheading
mmHg	Milímetros de mercurio
POS	Plan Obligatorio de Salud
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RSL	Revisiones sistemáticas de la literatura
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Jorge Cárdenas (JC)

Ángela Pérez (AP)

Egdda Vanegas (EV)

Virgil Carballo (VC)

Carlos Pineda (CP)

Alex Rivera (AR)

Juan Fernando Velásquez (JV)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Revisión por pares

El reporte fue sometido a revisión por pares interna, tanto expertos temáticos como metodológicos, quienes estuvieron de acuerdo con todos los contenidos del documento, tanto desde la perspectiva metodológica, como de los resultados reportados en este.

Conflicto de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

No se identificaron conflictos de interés que limitaran o impidieran la participación de los expertos. No hubo limitaciones que afectaran el desarrollo de la evaluación. (Ver Anexo 2)

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Resumen Ejecutivo

Introducción: La HTA es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento sostenido en los niveles de la TA normal. La cronicidad de la HTA afecta otras estructuras anatómicas siendo un factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades. Sin embargo, a pesar de contar con varias opciones terapéuticas, determinar su efectividad comparativa y escoger la terapia antihipertensiva es difícil, ya que la selección de ésta puede estar influenciado por muchas variables y por la amplia gama de terapia que está disponible.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de los ARA II con CA o diuréticos, comparados entre sí para el tratamiento de pacientes con HTA.

Metodología: se realizó una evaluación crítica a través de una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, diseñadas con vocabulario controlado y no controlado, además, de indagar con expertos sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados, en inglés y español, la tamización de los resultados fue llevada a cabo por 2 revisores expertos. Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Resultados: La combinación telmisartán/diurético, mostró una mayor reducción de la TA que la combinación de otros ARA II con diurético (-2.91 mmHg, IC 95% -3.66, -2.15). La triple terapia es más efectiva que la terapia dual (OR 1.86, IC 95% 1.69, 2.04) para alcanzar TA controladas.

Conclusiones: En términos de reducción de la TA tanto sistólica como diastólica la evidencia hallada no encuentra diferencias significativas entre la combinación de losartán/calcio antagonistas, y valsartán/calcio antagonistas a diferentes dosis pero si una diferencia entre la combinación telmisartán/diurético comparado contra olmesartán, ó valsartán ó losartán combinado con diurético. Así mismo, la terapia de triple combinación es más efectiva que la terapia dual.

Seguridad: No se hallaron comparaciones de seguridad entre terapia dual. Sin embargo, la combinación de los tres tipos de fármacos no se asoció con un exceso de riesgo frente a la terapia dual.

Introducción

La evaluación de efectividad y seguridad de las combinaciones de los antagonistas de los receptores de angiotensina con calcio antagonistas y/o diuréticos en pacientes con hipertensión arterial se desarrolla en el marco de la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Luego de que el IETS recibiera el listado de tecnologías priorizadas para evaluación, se dio inicio a la evaluación de tecnologías en salud, la cual consiste en un documento técnico, elaborado con base en la mejor evidencia disponible, sobre los beneficios y posibles daños de una tecnología en salud, la cual se compara con todas las tecnologías relevantes en el contexto de una indicación específica. El proceso incluye la participación de un amplio grupo de expertos clínicos y otros actores relevantes en diferentes etapas del proceso. Se espera que este reporte de efectividad y seguridad se constituya en uno de los insumos para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud.

La HTA es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento sostenido en los niveles de la TA normal. La cronicidad de la HTA afecta otras estructuras anatómicas siendo un factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades. Sin embargo, a pesar de contar con varias opciones terapéuticas, determinar su efectividad comparativa y escoger la terapia antihipertensiva es difícil, ya que la selección de ésta puede estar influenciado por muchas variables y por la amplia gama de terapia que está disponible.

En la guías Europeas de HTA (1) se comenta que sin importar el medicamento de elección inicial, la monoterapia sólo puede reducir efectivamente la TA en un número limitado de pacientes por lo que la mayoría de requiere de terapia combinada. Sin embargo, a pesar de que en las guías sugieren varias combinaciones de familias de antihipertensivos, no especifican cual medicamento específicamente es más efectivo que otro.

En esta evaluación de tecnologías se realizará una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de las combinaciones de los antagonistas de los receptores de angiotensina con calcio antagonistas y/o diuréticos en pacientes con hipertensión arterial. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud.

Con base en las conclusiones de esta evaluación, podrán llevarse a cabo estudios de costo-utilidad o análisis de impacto presupuestal. Éste último permite estimar las consecuencias financieras de la adopción de una tecnología en salud en el contexto específico del sistema de salud colombiano.

1. Condición de Salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Definición y diagnóstico: La HTA es una enfermedad de carácter crónico en la cual existen alteraciones en el sistema vascular que condicionan un aumento sostenido en los niveles de la TA normal que debe existir en dichas estructuras anatómicas, es decir, las arterias. Internacionalmente se define una TAS mayor o igual a 140 mmHg, ó una TAD mayor o igual de 90 mmHg como HTA (2, 3). Esta patología puede ser diagnosticada de varias formas, ya sea con el registro de TA elevada ambulatoriamente (4) o en el consultorio (5). Sin embargo, la TA registrada en el consultorio es el Gold Standard (3) para la tamización, el tratamiento y el seguimiento de esta entidad.

Clasificación: Generalmente se subdivide la HTA en dos clases según su fisiopatología: la HTA primaria, también llamada esencial, ocurre en ausencia de factores fácilmente identificables. Se ha propuesto que la raza (6), una historia familiar de HTA (7), la ingesta excesiva de sodio (8, 9), el aumento de peso (10) y el consumo de alcohol (11) son factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de HTA. Por otro lado la HTA secundaria sucede en el contexto de una o varias causas que se pueden determinar ya sean otras patologías, el consumo de ciertas sustancias entre otros factores predisponentes.

Curso clínico y pronóstico: La cronicidad de este aumento sostenido de la TA conlleva a la afectación de otras estructuras anatómicas, como el corazón, el cerebro o el riñón entre otras, lo que genera diversas manifestaciones clínicas entre los paciente que tienen esta enfermedad. La manifestación clínica más evidente es el aumento anormal de los valores de TA que puede derivar, de no ser tratada a tiempo, en la presentación de diversos eventos vasculares sistémicos. La HTA es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (12), desarrollo de FC (13), accidentes cerebrovasculares (14, 15) y desarrollo de enfermedad renal crónica (16, 17).

Factores de riesgo: Se han descrito diferentes características, enfermedades y hábitos (que se conocen como factores de riesgo), que aumentan las probabilidades de sufrir presión arterial alta. Dentro de estos factores considerados de riesgo se conocen: edad avanzada, adultos afroamericanos, sobrepeso, obesidad, hábitos poco saludables como consumo alto de sal, consumo de alcohol en exceso, tabaquismo, vida sedentaria y antecedentes familiares.

La HTA es considerada como una pandemia global (18). La Organización Mundial de la Salud menciona que la HTA es el factor de riesgo atribuible más importante para mortalidad en el mundo responsable de 7 millones de muertes anualmente (19). En EEUU se estima que la prevalencia de HTA es de 29 a 31% en los adultos, lo que se traduce en números totales a aproximadamente 58 a 65 millones de personas aproximadamente, de los cuáles sólo 46 al 51% tienen dicha enfermedad controlada (20, 21). En Colombia el 23% de la población adulta tiene HTA y no más de un 40% de estas personas alcanza un adecuado control de las cifras de TA (22). Un largo periodo de HTA

asintomática, pobre acceso a los servicios de salud y una pobre adherencia al consumo crónico de medicamentos son los responsables de este control inadecuado. Además de una elevada prevalencia, la incidencia de esta enfermedad se encuentra en ascenso, debido al aumento en la expectativa de vida de la población, como también al incremento de factores de riesgo como la obesidad. Se estima que para el 2025 el 24% de toda la población de los países desarrollados y 80% de aquellos que están en vía de desarrollo tendrán HTA (23).

Por lo mencionado en los párrafos anteriores es que la HTA ha cobrado importancia en el ámbito médico y a nivel gubernamental ya que un sinnúmero de estudios se han realizado evaluando varias estrategias de prevención (24) y estrategias terapéuticas tanto farmacológicas y no farmacológicas (25). En los ensayos clínicos se ha demostrado que comparado contra placebo, la terapia antihipertensiva genera una reducción del 15-21% en la incidencia del desarrollo eventos cardiovasculares mayores (falla cardíaca e infarto agudo de miocardio y de 30% en la incidencia de accidentes cerebro-vasculares (26, 27).

Tratamiento: La terapia no farmacológica o farmacológica debe iniciarse en todos los pacientes con HTA, es decir, aquellos pacientes con TA mayor de 140/90 (2, 3). En cuanto a la terapia farmacológica hay un sinnúmero de estudios que aportan información de una mayor efectividad entre grupos de medicamentos sin embargo los meta-análisis no muestra información clínica importante (3). Se sugiere entonces que los diuréticos, los BB, los calcio antagonistas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II son apropiados para el inicio y mantenimiento de la terapia farmacológica (3). Sin embargo, a pesar de contar con varias opciones terapéuticas, determinar su efectividad comparativa y escoger la terapia antihipertensiva es difícil, ya que la selección de ésta puede estar influenciado por características individuales de los pacientes, como la raza y comorbilidades presentes, los eventos adversos de dichas terapias y también por el hecho de que frecuentemente se necesita de varias estrategias farmacológicas para poder obtener un adecuado control de la TA.

1.2. Descripción de la tecnología

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II bloquean los receptores AT_1 de forma selectiva, inhiben el efecto vasoconstrictor y la liberación de aldosterona, por su estructura química, losartán, candesartán e irbesartán son bifeniltetrasólicos y valsartán es el único no heterocíclico; en cuanto al grado de antagonismo que ejercen sobre los receptores AT_1 , losartán, irbesartán, eprosartán y telmisartán presentan un antagonismo reversible, valsartán antagonismo intermedio y candesartán antagonismo irreversible. La actividad hipotensora máxima se alcanza después de tres o cuatro semanas de tratamiento y su efecto aumenta al asociarlo con diuréticos, antagonistas de canales de calcio, beta y alfa bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (28). Dentro de esta evaluación se incluyeron seis tecnologías sanitarias de las combinaciones de estos

antagonistas de los receptores de angiotensina II con diuréticos y con antagonistas de canales de calcio; una de las combinaciones evaluadas incluye la adición de diurético y antagonista de canales de calcio en el mismo medicamento.

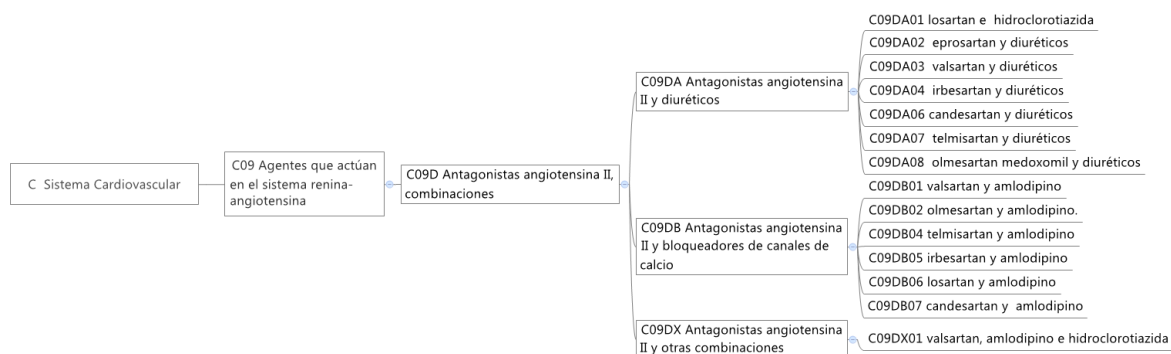
1.2.1. Código ATC

En la figura 1 se muestran los niveles de la codificación ATC del grupo de antagonistas que actúan sobre el sistema renina angiotensina en combinaciones con diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio

1.2.2. Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 122 registros disponibles vigentes para los agentes antagonistas de angiotensina II en combinaciones, de las cuales 41 registros son en combinación con amlodipino (irbesartán, irbesartán, telmisartán, valsartán), 69 registros son en combinación con diuréticos (candesartán, irbesartán, losartán, irbesartán, telmisartán, valsartán) y 70 registros para el grupo de Antagonistas angiotensina II y diuréticos, distribuidos así: 8 de losartán e hidroclorotiazida, 27 de valsartán y diuréticos, 16 de irbesartán y diuréticos, 1 de candesartán y diuréticos, 6 de telmisartán y diuréticos, 12 irbesartán y diuréticos.

Figura 1 Descripción de niveles ATC



Fuente: Construcción propia tomando como referencia (29)

La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo No. 3. (30)

1.2.3. Información General de los Principios Activos

1.2.3.1 Combinaciones de antagonistas angiotensina II con bloqueadores de canales de calcio

- **Indicación**

Las siguientes son las descripciones de estas combinaciones de acuerdo a los registros sanitarios aprobados por INVIMA (30).

- **Irbesartán + Amlodipino**

Está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartan ó amlodipino.

- **Olmesartán + Amlodipino**

Está indicado en el tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.

- **Telmisartán + Amlodipino**

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesiten varios fármacos antihipertensivos para lograr sus metas de presión arterial.

- **Valsartan +amlodipino**

Esta indicado en pacientes con hipertensión esencial (no provocada por ninguna otra enfermedad), que no se controla adecuadamente ni con amlodipino ni con valsartán en monoterapia.

- **Mecanismo de Acción:**

Estos medicamentos combinan dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio con irbesartán, olmesartan, telmisartan o valsartán pertenecientes al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo (31-34).

Los ARA-II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT1, inhibiendo las acciones de la A-II mediadas por éstos : Aumenta la liberación de óxido nítrico (NO), bradicinina y prostaglandinas (PGE2, PGI2), que presentan propiedades vasodilatadoras y anti proliferativas; inhiben el crecimiento y la proliferación de células musculares cardíacas y lisas vasculares y endoteliales, induce la apoptosis de los fibroblastos y activa diversas colagenasas; en el riñón producen vasodilatación de la arteriola aferente y participa en la reabsorción tubular proximal de

sodio por un mecanismo directo, mediado por el propio receptor; regulan la activación del SRAA a través de la inhibición de la síntesis de renina (31).

El amlodipino posee efecto un relajante directo sobre el músculo liso vascular, aunque su mecanismo de acción no ha sido aún confirmado se cree que dilata las arterias periféricas y las grandes coronarias, lo que aumenta el aporte de oxígeno

- Dosificación (31-34)

Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la combinación a dosis fija, con una dosis máxima recomendada, así:

- Irbesartán: 300mg/10mg al día, con o sin alimentos.
- Olmesartán: 40mg/10mg al día, con o sin alimentos.
- Telmisartán: 80mg/10mg al día, evitando la administración con zumo de pomelo.
- Valsartán: 320mg/10mg al día, con o sin alimentos.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave, sin embargo, para Insuficiencia renal leve a moderada, no se requiere ajuste de dosis a excepción de olmesartán el cual no se debe exceder 20mg una vez al día realizando seguimiento de los niveles de potasio y creatinina.

No se dispone de evidencia para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Irbesartán: administrar con precaución.
- Olmesartán: se recomienda una dosis inicial de 10 mg una vez al día con dosis máxima de 20 mg al día. Para pacientes con insuficiencia hepática y que estén siendo tratados con diuréticos y otros medicamentos se recomienda control de la presión arterial y de la función renal;
- Telmisartán: no se debe exceder los 40mg una vez al día.
- Valsartán: no debe superar los 80mg una vez al día.

Para todas las combinaciones no se requiere ajuste de dosis para pacientes ancianos, ni se dispone de evidencia de su uso en la población pediátrica.

- **Contraindicaciones y advertencias (31-34)**

Estos medicamentos se encuentran contraindicados en casos de hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes, en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis, insuficiencia renal grave y pacientes sometidos a diálisis,

segundo y tercer trimestres del embarazo. Además, debido al componente amlodipino, están contraindicados en pacientes con: hipotensión grave, shock (incluyendo shock cardiogénico), obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Precauciones generales: embarazo, pacientes con hipovolemia y depleción de sodio, hiperpotasemia, estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular), trasplante renal, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hiperaldosteronismo primario, insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio, estenosis valvular aórtica y mitral, doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se debe tener especial precaución en crisis hipertensivas, ya que no ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino. Por ser del grupo de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante con litio, al igual que se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Precauciones específicas para valsartán: angioedema. Contraindicado el uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Precauciones específicos para telmisartán: pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos, realizando especial monitoreo de la glucosa en sangre. Este medicamento contiene sorbitol por lo tanto se debe tener precaución en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa.

1.2.3.2 Combinación de antagonista de angiotensina II con bloqueadores de canales de calcio y diurético

1.2.3.2.1 Valsartan + amlodipino + hidroclorotiazida

a. Indicación

Está indicado en el manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto (30).

b. Mecanismo de Acción:

Este medicamento combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina II y diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo (33).

La hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio, cloro y agua al interferir con el transporte de iones de sodio a través del epitelio tubular renal, así mismo aumenta la excreción de potasio secundariamente al incrementar la cantidad de sodio en el sitio de intercambio de sodio-potasio en el túbulo distal (32).

El mecanismo de acción de los ARA II y amlodipino se presenta en el numeral 1.2.3.1:

c. Dosificación:

Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la combinación a dosis fija, con una dosis máxima recomendada de 10 mg/320 mg/25 mg (amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida), preferiblemente a la misma hora en la mañana, con o sin alimentos. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con anuria (debido a la hidroclorotiazida), sin embargo, para insuficiencia renal leve a moderada, no se requiere ajuste de dosis. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Se disponen de datos limitados en ancianos, por lo que su administración debe ser con precaución monitorizando frecuentemente la presión arterial. No se dispone de evidencia de su uso en la población pediátrica (33).

d. Contraindicaciones y advertencias:

Además de las contraindicaciones ya descritas para la combinación de antagonistas de angiotensina II con bloqueadores de calcio, este medicamento está contraindicado en: insuficiencia hepática leve, moderada o grave (por la dosis máxima restrictiva del valsartán 80mg), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

En cuanto a las precauciones adicionales por la adición de hidroclorotiazida se encuentran: cambios en las concentraciones séricas de electrolitos, lupus eritematoso sistémico, pacientes diabéticos con seguimiento de glucosa en sangre, además se puede presentar elevación de las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico, foto sensibilidad, hipercalcemia, hiperparatiroidismo y glaucoma agudo de ángulo cerrado (32).

1.2.3.3 Combinación de antagonista de angiotensina II con diuréticos

a. Indicaciones :

De acuerdo a lo presentado en los registros sanitarios de INVIMA las siguientes son las indicaciones más relevantes para hipertensión arterial de cada combinación (30).

Losartán e hidroclorotiazida: tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado

Valsartán e hidroclorotiazida: tratamiento de la hipertensión refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.

Irbesartán e hidroclorotiazida: medicamento alternativo en el manejo de la hipertensión arterial esencial en estadios avanzados

Candesartán e hidroclorotiazida: manejo de pacientes hipertensos cuando la monoterapia no es suficiente.

Telmisartán e hidroclorotiazida: antihipertensor

Olmesartán e hidroclorotiazida: tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

b. Mecanismo de acción

Estas combinaciones tienen efecto aditivo reduciendo la presión arterial en mayor medida que cada uno de ellos por separado. Las tiazidas alteran el mecanismo de reabsorción de electrolitos en el túbulo renal, lo que aumenta directamente la excreción de sodio y cloruros. La hidroclorotiazida, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, aumenta la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato y disminuye el potasio sérico. A través del bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona, la administración conjunta de ARA II - tiazida revierte la pérdida de potasio (35-37).

c. Dosificación

Losartán e hidroclorotiazida

Se recomienda 50mg/12,5mg una vez al día, si no hay respuesta adecuada, la dosis se puede aumentar a 100mg/25mg siendo esta la dosis máxima.

Esta combinación no está indicada como tratamiento inicial en el manejo de la hipertensión, se hace necesario ajustar las dosis de los principios activos de forma individual. Solo cuando sea clínicamente apropiado se debe hacer el cambio de monoterapia a combinación fija. No se recomienda el uso en niños y adolescentes (35).

Valsartan e hidroclorotiazida

Se recomienda 160mg/12,5mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 320mg/25mg siendo esta la dosis máxima. El efecto antihipertensivo se presenta en 2 semanas y los efectos máximos se observan en 4 semanas. Se puede administrar con o sin comida y con suficiente agua.

Esta combinación no está indicada como tratamiento inicial en el manejo de la hipertensión, es necesario ajustar las dosis de los principios activos de forma individual. Solo cuando sea clínicamente apropiado se debe hacer el cambio de monoterapia a combinación fija. No se recomienda el uso en niños, adolescentes y mujeres en embarazo (36).

Irbesartan e hidroclorotiazida

Se recomienda entre 150mg/12,5mg hasta 300mg/25mg una vez al día, con suficiente agua, no se recomienda administrar más de 300mg/25mg siendo esta la dosis máxima.

Es necesario ajustar las dosis de los principios activos de forma individual y solo cuando sea clínicamente apropiado se debe hacer el cambio de monoterapia a combinación fija. No se recomienda el uso en niños y adolescente (37).

Candesartán e hidroclorotiazida

Se recomienda un comprimido de 16mg/12,5mg una vez al día, con o sin comida,

Es necesario ajustar las dosis de los principios activos de forma individual. Solo cuando sea clínicamente apropiado se debe hacer el cambio de monoterapia a combinación fija. No se recomienda el uso en niños y adolescentes (38).

Telmisartan e hidroclorotiazida

Se recomienda un comprimido de 80mg/25mg una vez al día, con o sin comida, con suficiente agua.

Es necesario titular los principios activos de forma individual. Solo cuando sea clínicamente apropiado se debe hacer el cambio de monoterapia a combinación fija. No se recomienda el uso en niños y adolescentes (39).

Olmesartán e hidroclorotiazida

Se recomienda un comprimido de 40mg/12,5mg o 40mg/25mg una vez al día, de acuerdo a la necesidad del paciente, con o sin comida, con suficiente agua.

No se recomienda el uso en niños y adolescentes (40).

d. Contraindicaciones y advertencias

Losartán e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas, hipopotasemia, hipercalcemia. Insuficiencia hepática, trastornos biliares, hiponatremia, hiperuricemia, embarazo, insuficiencia renal, anuria (35).

Precauciones en angioedema, hipotensión, alteración del equilibrio electrolítico, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, Trasplante renal, hiperaldosteronismo primario, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, estenosis aortica y de la válvula mitral, cardiomiopatía, embarazo, pacientes con lupus (8).

Valsartan e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida y derivados de sulfonamida, insuficiencia hepática, renal, cirrosis, hipopotasemia, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia.

Precaución con el uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio.

Precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico; insuficiencia cardiaca, estenosis de arteria renal (36)

Irbesartan e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a los principios activos, derivados de la sulfonamida, segundo y tercer trimestre del embarazo, insuficiencia renal, hipopotasemia, insuficiencia hepática(37).

Precaución en pacientes con hipotensión, estenosis de arteria renal, estenosis valvular aortica o mitral, aldosteronismo primario, desequilibrio electrolítico, pacientes medicados con litio.

Candesartán e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a los principios activos, derivados de la sulfonamida, segundo y tercer trimestre del embarazo, insuficiencia renal, hipopotasemia, insuficiencia hepática, gota.

Precaución en pacientes con estenosis de arteria renal, anestesia y cirugía, estenosis valvular aortica o mitral, hiperaldosteronismo primario, desequilibrio electrolítico, hiperpotasemia (38).

Telmisartan e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a los principios activos, derivados de la sulfonamida, segundo y tercer trimestre del embarazo, colestasis y trastornos biliares, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipopotasemia, hipercalcemia.

Precaución en pacientes con hipertensión renovascular, bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona, estenosis de arteria renal, anestesia y cirugía, estenosis valvular aortica o mitral, aldosteronismo primario, desequilibrio electrolítico, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, miopía y glaucoma (39).

Olmesartán e hidroclorotiazida

Hipersensibilidad a los principios activos, derivados de la sulfonamida, segundo y tercer trimestre del embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipopotasemia.

Precaución en pacientes con hipertensión renovascular, estenosis valvular aortica o mitral, aldosteronismo primario, desequilibrio electrolítico, pacientes que estén medicados con litio (40).

La búsqueda se realizó en el periodo comprendido entre abril y junio de 2014.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) combinados con otros antihipertensivos, en pacientes con hipertensión arterial sistémica sin respuesta terapéutica a la monoterapia, para la disminución en la mortalidad total y cardiovascular, prevención de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, desarrollo de falla cardíaca), desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica, desarrollo o progresión de la falla cardíaca, desarrollo o empeoramiento de la fibrilación auricular, necesidad de re-vascularización miocárdica, impacto en la calidad de vida y disminución de los niveles de tensión arterial?

P	Adultos con hipertensión arterial sistémica con falla a monoterapia
I	<p>Losartán y diuréticos</p> <p>Eprosartán y diuréticos</p> <p>Valsartán y diuréticos</p> <p>Irbesartán y diuréticos</p> <p>Candesartán y diuréticos</p> <p>Telmisartán y diuréticos</p> <p>Olmesartán medoxomil y diuréticos</p> <p>valsartán y amlodipino</p> <p>telmisartán y amlodipino</p> <p>irbesartán y amlodipino</p> <p>valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida</p> <p>candesartán + amlodipino</p> <p>candesartán + amlodipino + hidroclorotiazida</p> <p>losartán + amlodipino</p> <p>valsartán + isómero del amlodipino</p>

	olmesartán + amlodipino.
C	<p>losartán y diuréticos</p> <p>eprosartán y diuréticos</p> <p>valsartán y diuréticos</p> <p>irbesartán y diuréticos</p> <p>candesartán y diuréticos</p> <p>telmisartán y diuréticos</p> <p>olmesartán medoxomil y diuréticos</p> <p>valsartán y amlodipino</p> <p>telmisartán y amlodipino</p> <p>irbesartán y amlodipino</p> <p>valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida</p> <p>candesartán + amlodipino</p> <p>candesartán + amlodipino + hidroclorotiazida</p> <p>losartán + amlodipino</p> <p>valsartán + isómero del amlodipino</p> <p>olmesartán + amlodipino</p>
O	<p>Mortalidad general y mortalidad cardiovascular,</p> <p>Angina</p> <p>Insuficiencia cardíaca,</p> <p>Enfermedad vascular periférica</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Revascularización</p> <p>Evento cerebrovascular</p> <p>Desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica</p> <p>Niveles de presión arterial (valor en mm Hg y % de disminución de presión arterial desde la línea base en que llegó el paciente).</p> <p>Nuevo desarrollo de diabetes mellitus</p>

	Fibrilación auricular Efectos adversos
T	No aplica

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces; T: tiempo

En el Anexo 2 (2.1 y 2.2) se detalla cada uno de los aspectos de la definición de los componentes de la pregunta con PICO, la participación de actores claves (expertos clínicos y metodológicos) y la definición de la población, la intervención, comparadores y desenlaces. En el anexo 3 se detalla la revisión de registros sanitarios INVIMA.

También se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica identificadas en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
- Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una revisión rápida de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de las tecnologías para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Resolución 5521 de 2013) revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical

classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc.), estudios de carga de enfermedad y consulta con expertos temáticos (especialista clínico y metodológicos). Para este proceso también participaron expertos temáticos quienes acudieron por parte de la asociación Colombiana de Medicina Interna. Ver anexo 2 (2.1 y 2.2)

3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo al un protocolo de búsqueda realizado a priori, revisado por pares, que fue publicado en la página web del IETS.

3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia

3.1.1. Criterios de inclusión

3.1.1.1. Población

Adultos con diagnóstico de HTA

3.1.1.2. Tecnologías de interés

Fármacos de la familia de los ARA II en combinación con otros antihipertensivos aprobados por el INVIMA para el tratamiento de la HTA.

3.1.1.3. Comparador

Fármacos de la familia de los ARA II en combinación con otros antihipertensivos aprobados por el INVIMA para el tratamiento de la HTA.

3.1.1.4. Desenlaces

- Mortalidad general y cardiovascular
- Eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular)
- Desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica
- Disminución de los niveles de tensión arterial
- Tasa de reingreso a hospitalización
- Frecuencia cardíaca
- Angina inestable
- Necesidad de re-vascularización
- Eventos adversos
- Angina
- Insuficiencia cardíaca,

- Enfermedad vascular periférica
- Calidad de vida
- Niveles de presión arterial (valor en mm Hg y % de disminución de presión arterial desde la línea base en que llegó el paciente).
- Nuevo desarrollo de diabetes mellitus
- Fibrilación auricular

3.1.1.5. Tipo de estudios

- El estudio debe estar disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no son considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Estudios en inglés o en español, independientemente de su estado de publicación (publicado, en prensa o literatura gris).

Se buscó inicialmente RSL que cumplieran con los criterios propuestos en el manual Cochrane de RSL de intervenciones (37):

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- Una metodología explícita y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo, mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

Además:

- Incluye comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés.
- Reporta datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Incluye estudios con un tiempo de seguimiento suficiente para medir los desenlaces de efectividad o seguridad de interés para la evaluación.

Dado que no se encontraron RSL que tuvieran estos requisitos se procedió a la búsqueda de ECA que cumpliera con los criterios descritos a continuación:

- No esté incluido en al menos una RSL seleccionada para la síntesis de evidencia.
- Es un ECA fase IV.
- Tiene un registro en al menos una base de datos internacional.
- Tiene bajo riesgo de sesgo (remitirse a la sección “Evaluación de la calidad de la evidencia”).
- Tiene pérdidas al seguimiento menores al 20% (8).
- Tiene un tiempo de seguimiento suficiente para medir los desenlaces de efectividad o seguridad de interés para la evaluación.

Los criterios de inclusión en relación a la población, la intervención, desenlaces y comparadores se definieron teniendo en cuenta la opinión de los expertos temáticos invitados al consenso (anexo 2).

3.1.2. Criterios de exclusión

3.1.2.1. Población

Pacientes quienes se encuentran con urgencia o emergencia hipertensiva (requerimiento de tratamiento antihipertensivo intravenoso)

3.1.2.2. Tipo de estudio

Estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (42). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. (Anexo 4)

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)

- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información (anexo 2). No se buscó en la base de datos LILACS ya que la mayoría de los estudios tipo RSL están contenidos en las bases de datos que fueron revisadas y además que la mayoría de artículos en LILACS están dentro de MEDLINE.

Las búsquedas se realizaron restringiendo a los artículos publicados en los últimos tres años y sin restricción de idioma.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se realizó la publicación de la pregunta PICO y protocolo de búsqueda en la página web del IETS y a través de otras redes sociales, con el objetivo de obtener estudios publicados o no publicados que otros actores como productores, comercializadores de las tecnologías, expertos temáticos y sociedad en general pudiesen remitir para ser incluidos en la evaluación (Anexo 2). Asimismo se hizo una búsqueda manual de referencias en artículos que se consideraran que fueran relevantes para el tema y cumplieran criterios de inclusión. (Anexo 7)

Se revisaron las bases de datos de INVIMA, EMA, FDA y no se evidenciaron alertas o reportes relacionados con la seguridad de esta tecnología.

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Al buscar las bases de datos pertinentes (WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.) no se identificaron nuevos estudios tipo ECA para la actualización de las RSL encontradas.

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 4). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas. Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (42) (Anexo 5).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (JC/AP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso informal.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (JC) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo. El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 8 y 9 respectivamente.

Los estudios no recuperados en texto completo, se clasificarán como estudios excluidos.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada por un experto metodólogo (JC) de acuerdo con los criterios AMSTAR y Critical Appraisal Guide to a Multiple Treatment Comparison (42, 43) (Anexos 10 Y 11).

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (JC), aplicando un formato estándar diseñado en Word® (Anexo 12). Cuando se identificaron múltiples

publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó el estudio que cumplió con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza, con análisis pragmáticos “Intención a Tratar”), b) evidencia de alta calidad, c) no importante heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto.

Se realizó un control de calidad confrontando la información incluida en el reporte de evaluación con la presentada en los estudios seleccionados para la síntesis de la evidencia (AP)

El reporte fue sometido a revisión por pares interna, tanto expertos temáticos como metodológicos, quienes estuvieron de acuerdo con todos los contenidos del documento, tanto desde la perspectiva metodológica, como de los resultados reportados en este.

3.6. Análisis estadístico

No aplica

4. Resultados

4.1. Búsqueda de la evidencia

En los Anexos 4 y 5 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

En los Anexos 5,6,7,8,y 9 se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios se presenta en los Anexos 10 y 11.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en cuatro estudios (44-47), de los cuales tres, Kizilirmak y cols. 2013 (44) y Takagi y cols. 2013 (46, 47) son meta análisis convencionales de moderada calidad y el de Lawrence y cols. 2014 (45) es un meta análisis de comparación indirecta, calidad 8/10. (Anexos 8, 10 y 11).

Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):193-200.

Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):163-72.

Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):3062-5.

Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto S-n, Umemoto T, Group A. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2013;36(7):627-33.

4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 12.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Efectividad

- Comparación de la terapia dual (ARA II y otro antihipertensivo) versus Triple terapia (ARA II y dos antihipertensivos)

El artículo de Kizilirmak y cols. (44) es una revisión sistemática con meta análisis que investiga las diferencias entre la terapia dual, ARA II con diurético o con calcio antagonista, versus la triple combinación de ARA II con diurético y con calcio antagonista. Su desenlace principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una TA controlada menor a 140/90. Al comparar la terapia dual de ARA II/CA versus la triple terapia se encontró que había una proporción mayor de pacientes que alcanzaban cifras de TA controladas con la triple terapia (5 estudios, no establecen el número de pacientes, OR 1.86, IC 95% 1.69, 2.04; I^2 0%). A su vez cuando se comparó la triple terapia versus la terapia dual de ARA II/diurético también halló una mayor proporción de pacientes que alcanzaron cifras de TA menores a 140/90 mmHg (2 estudios, no especifican el número de pacientes, OR 2.29, IC 95% 1.79, 2.91; I^2 51%).

- Comparación losartán y amlodipino versus valsartán y amlodipino

Lawrence y cols. (45) desarrollaron un metanálisis de comparaciones indirectas en el cual compararon el cambio de la TA entre losartán/amlodipino y valsartán amlodipino a diferentes dosis después de 8 semanas de seguimiento. Sin embargo, en las comparaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre combinaciones de ARA 2

Comparación entre combinaciones de ARA 2				
Estudio	Intervención	Comparador	Efecto	
			Reducción de la TA (mmHg)	IC 95%
Lawrence 2014 (45)	Cambio de la tensión arterial diastólica a las 8 semanas			
	amlodipino/losartán 5/50 mg	amlodipino/valsartán 5/80 mg	-1.27	(-5.7, 2.2)
	amlodipino/losartán 5/100 mg	amlodipino/valsartán 5/160 mg	-0.45	(-3.7, 2.7)
	Cambio de la tensión arterial sistólica a las 8 semanas			
	amlodipino/losartán 5/50 mg	Amlodipino/valsartán 5/80 mg	-3.74	(-9.0, 2.9)
	amlodipino/losartán 5/100 mg	amlodipino/valsartán 5/160 mg	0.2	(-6.2, 6.0)
IC: intervalo de confianza				

- Comparación telmisartán y diurético versus otros ARA II con diurético

Por su parte, Takagi y cols. (46) tuvieron como objetivo comparar el cambio de la TA entre la combinación de telmisartán con diurético versus la combinación de otro ARA II (losartán, candesartán y valsartán) con diurético. Para la reducción de la TA sistólica se encontró que la combinación de telmisartán junto con hidroclorotiazida es más eficaz que la combinación de cualquier ARA II con dicho diurético (11 artículos, no establecen el número de pacientes, Cambio en la TA -2.91 mmHg, IC 95% -3.66, -2.15; I^2 0%); lo mismo se encontró para TA diastólica (11 artículos, no establecen el número de pacientes, Cambio en la TA -1.99 mmHg, IC 95% -2.46, -1.51; I^2 41%).

Takagi y cols. (47) en otro artículo, compararon la efectividad de la combinación de telmisartán y diurético versus valsartán y diurético. En este estudio nuevamente hallaron una efectividad superior de la combinación de telmisartán con diurético al reducir la TAS (Cambio en la TAS -2.67 mmHg, IC 95% -3.74, -1.61, I^2 0%) y la TAD (Cambio en la TAD -1.4 mmHg, IC 95% -2.05, -0.74, I^2 0%).

- Otras comparaciones

No se encontró evidencia para comparaciones entre los demás fármacos de interés.

- Otros desenlaces

No se encontró evidencia para los demás desenlaces establecidos a priori.

4.6.2. Seguridad

- Comparación de la terapia dual (ARA II y otro antihipertensivo) versus Triple terapia (ARA II y dos antihipertensivos)

En el trabajo realizado por Kizilirmak y cols. (44) la triple terapia no se asoció con mayores eventos adversos que comparados con la terapia dual de ARA II con calcio antagonistas o con diuréticos (5 estudios, no especifican el número de pacientes, OR 0.84, IC 95% 0.67, 1.03; I^2 67% - 2 estudios, no especifican el número de pacientes, OR 0.94, IC 95% 0.79, 1.1; I^2 0% respectivamente).

- Otras comparaciones

No se encontró evidencia para comparaciones entre los demás fármacos de interés.

- Otros desenlaces

No se encontró evidencia para los demás desenlaces establecidos a priori.

5. Discusión

Se presenta la evaluación de efectividad y seguridad para la combinación de los medicamentos ARA II con calcio antagonistas, ó con diuréticos, ó en triple combinación.

En la búsqueda de literatura realizada, hallamos doce referencias que potencialmente podrían cumplir con todos los criterios de inclusión definidos. De las referencias encontradas tres estudios (44-46) cumplieron con los criterios de inclusión, dos de los cuales (44, 46) son meta análisis convencionales de moderada calidad según la evaluación AMSTAR y uno (45) es un meta análisis de comparación indirecta con una calificación de calidad de 8/10. A pesar de que dos de los artículos tengan una calificación moderada se decidió incluirlos todos ya que cada uno aporta información distinta para este reporte.

En el artículo de Lawrence y cols. (45) se comparó los cambios en la TA después de ocho semanas, entre la combinación fija de amlodipino/losartán y amlodipino/valsartán mediante una meta análisis

de comparación indirecta ya que no hay estudios que evalúen la combinación de amlodipino/losartán con otros medicamentos de la misma familia farmacológica. Al compararse estos medicamentos, a diferentes dosis y cada uno combinado con un calcio antagonista, no existieron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la TA a las ocho semanas. No obstante, la RSL de Takagi y cols. (46) encontró una mayor reducción de la TA, estadísticamente significativa, por parte de la combinación de telmisartán con diurético versus la combinación de otro ARA II con este fármaco, propiamente losartán, valsartán y candesartán.

Por otro lado la evidencia identificada demuestra que la triple terapia, es decir ARA II (olmesartán ó valsartán)/diurético/calcio antagonista tiene una mayor efectividad que la que la terapia dual ARA II/Calcio antagonista o ARAII/diurético, sin asociarse con un exceso de eventos adversos.

Al realizar este reporte se indentificaron como limitaciones los pocos estudios primarios que comparan cabeza a cabeza los diferentes antihipertensivos, por lo que la mayoría de los datos que están disponibles son de naturaleza indirecta, como el trabajo realizado por Lawrence y cols. (45). Esta limitación ha sido reconocida por la Guías Europeas de Hipertensión Arterial del 2013 (3).

A pesar de las limitaciones mencionadas los resultados hallados en el presente reporte pueden generalizarse a nuestro contexto, ya que si bien los estudios incluidos no tuvieron en cuenta pacientes similares a nuestra población la evidencia en este tema es limitada. Dado lo anterior, los futuros trabajos de investigación deben propender por una comparación cabeza a cabeza de los diferentes medicamentos. Así mismo, estos resultados pueden ser tenidos en cuenta para la toma de decisiones en el contexto de pacientes adultos hipertensos que requieran de más de un antihipertensivo. Sin embargo, debe interpretarse estos resultados con precaución dado las limitaciones mencionadas anteriormente.

6. Conclusión

- Efectividad
 - Comparación de la terapia dual (ARA II y otro antihipertensivo) versus Triple terapia (ARA II y dos antihipertensivos)

La evidencia identificada demuestra que la triple terapia, es decir ARA II (olmesartán ó valsartán)/diurético/calcio antagonista tiene una mayor efectividad que la que la terapia dual ARA II/Calcio antagonista o ARAII/diurético, sin asociarse con un exceso de eventos adversos.

- Comparación losartán y amlodipino versus valsartán y amlodipino

No hay diferencia estadísticamente significativa al comparar el cambio de la TA a las 8 semanas de tratamiento

- Comparación telmisartán y diurético versus otros ARA II con diurético

Telmisartán en combinación con diurético es mas efectivo que losartán, candesartán y valsartán en combinación con diurético para la reducción de la TA.

- Otras comparaciones

No se encontró evidencia para comparaciones entre los demás fármacos de interés.

- Otros desenlaces

No se encontró evidencia para los demás desenlaces establecidos a priori.

- Seguridad

- Comparación de la terapia dual (ARA II y otro antihipertensivo) versus Triple terapia (ARA II y dos antihipertensivos)

La evidencia encontrada, de moderada calidad, reporta que la terapia de triple combinación es igual de segura que la terapia dual.

- Otras comparaciones

No se encontró evidencia para comparaciones entre los demás fármacos de interés.

- Otros desenlaces

No se encontró evidencia para los demás desenlaces establecidos a priori.

Anexo 1. Lista de chequeo

Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad o validez diagnóstica de tecnologías en salud

Documentos a entregar	¿Entrega? (Sí/No)
Reporte de efectividad y seguridad en la plantilla establecida, con todas las tablas y anexos diligenciados	SI
Artículos incluidos en la revisión	SI

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	C		5
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	C	Ver anexo 2	5
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	C	Se realizó revisión por partes internos	5
	4	¿Se describieron las fuentes de financiación?	C		5
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	C	Ver anexo 2	5
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más información?	C		5
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	C		6
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	C		7
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		8-9
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 3	9-17

Pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	C	Ver anexo 2	18-20
	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 2	18-20
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 2	18-21
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	C	Ver anexo 2	20-21
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y tiempo (si aplicó)?	C		21-23
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	C		21-23
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	C		21-23
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de evidencia?	C		21
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 4	23-24
	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual "en bola de nieve",	C	Ver anexo 7	24

		búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc?			
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		25
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	C	Ver anexo 8 y 9	25
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 10 y 11	25
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	C	Ver anexo 12	25-26
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	C		26
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de la búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 4	72-75
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	C	Ver anexos 5,6,7,8,9	76-84
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	C	Ver anexo 8 y 9	83-84
	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		27-30
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 12	89
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		30-31
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		31-32

Anexo 2. Informe de participación y acta de reunión con los expertos

Anexo 2.1. Informe de participación

Informe del proceso participativo

- Fecha del informe: 17/07/2014
- Proceso: Evaluación de efectividad y seguridad de los antagonistas de Angiotensina II en combinaciones para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial que no responden a la monoterapia
- Fase del proceso: Revisión de efectividad y seguridad.
- Fechas reuniones: 29/04/2014
- Convocatoria:
- Actores invitados

Nombre	Entidad	Observaciones
Alex Rivera	ACMI	Subespecialidad: Cardiología
Virgil Carballo	ACMI	
Juan Fernando Velásquez	ACMI	
Carlos Andrés Pineda	Universidad del Valle	
Juan Carlos Ortega	ACMI	

- Confirmación de la participación de actores invitados:

Nombre	Entidad	Asistencia
Alex Rivera	ACMI	Participa/Asiste a la reunión
Virgil Carballo	ACMI	Participa/Asiste a la reunión
Juan Fernando Velásquez	ACMI	Participa/Asiste a la reunión – Vía Skype
Carlos Andrés Pineda	Universidad del Valle	Participa/Asiste a la reunión

- Actores que participaron de la fase:

Nombre	Entidad
Alex Rivera	ACMI
Virgil Carballo	ACMI
Juan Fernando Velásquez	ACMI
Carlos Andrés Pineda	Universidad del Valle

Debido a la especificidad de la condición de salud y a la inexistencia de una asociación de pacientes conformada para esta patología, no fueron invitados representantes de pacientes ni de usuarios.

Participación del público:

¿Se recibieron comentarios del público durante la fase?

R/: No

¿Se recibieron derechos de petición relacionados con esta fase del proceso?

R/: No

¿Se recibió solicitud de información del público relacionada con esta fase del proceso?

R/: No

- Indicadores de evaluación del proceso:

10. Grado de participación

- Métodos y técnicas de participación: Los expertos invitados asistieron a una reunión presencial en el auditorio del IETS. Este evento tuvo como característica la conjunción de dos procesos diferentes: la evaluación de efectividad y seguridad de los antagonistas de Angiotensina II en combinaciones para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial que no responden a la monoterapia, y la evaluación de efectividad y seguridad de los fármacos acción beta bloqueadora, en pacientes con hipertensión arterial sistémica que tengan como comorbilidad falla cardíaca. La reunión fue citada con el fin de discutir y realizar un refinamiento de las preguntas PICO para ambos procesos, debido a que responden a la misma condición de salud. Ésta reunión fue el primer momento participativo de ambos procesos y siguió la siguiente agenda: en primer lugar, la presentación del IETS; en segundo lugar, la presentación del componente ético de los procesos del IETS; y en tercer lugar, la presentación de la evidencia y las preguntas PICO desarrolladas. La metodología utilizada, sugería permitir la presentación de la evidencia y la pregunta PICO y

posteriormente entablar un intercambio dialógico entre expertos y equipo desarrollador. La reunión se realizó el 29 de abril de 2014.

Luego de la reunión, el equipo desarrollador envió la pregunta preliminar del proceso a los expertos participantes y la publicó en página web del IETS. Para la publicación en página web se definió un tiempo para comentarios o envío de evidencia por parte del público de 10 días calendario. Finalizados estos días, el estado del proyecto se cambió, cerrando la recepción de comentarios o evidencia. Éste fue el segundo momento participativo del proceso y tuvo lugar entre el 21 y el 30 de mayo de 2014.

Analizados los comentarios de expertos e incorporado lo que el equipo consideró pertinente para el proceso, se procedió a enviar a los expertos y a publicar en página web del IETS la pregunta PICO definitiva. Para ésta también se habilitó la recepción de comentarios por parte del público durante 10 días. Este proceso se surtió entre el 11 y el 24 de junio de 2014, dado que los diez días se cumplían en un periodo que incluía días festivos. Éste fue el tercer momento participativo del proceso.

Finalmente, el equipo realizó la revisión de efectividad y seguridad y la síntesis de la evidencia identificada. El documento preliminar de tal revisión fue enviado a los expertos participantes el martes 8 de julio para su análisis.

- **Aspectos relevantes de la implementación de la metodología:** Si bien la metodología utilizada en la reunión no implica la obtención de un consenso, es claro que el intercambio permitió en este caso la concertación de aspectos clave para el proceso.
- **¿Se cumplió con los tiempos establecidos en el proceso?**
R/: Sí. La reunión se realizó en la fecha establecida inicialmente, y los procesos de publicación cumplieron con los tiempos establecidos en el proceso participativo de evaluación de tecnologías en salud.

Componente ético:

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, la producción de Guías de Práctica Clínica y la implantación de evidencia deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos adjunta a estos requisitos la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses deben ser analizadas por un comité conformado para tal fin. El comité emitirá una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo

si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica debido a la naturaleza de sus intereses.

○ ¿El proceso de componente ético se llevó a cabalidad?

R/: Sí. Después de que los expertos respondieron a la invitación realizada por la Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica, la Subdirección de Participación y Deliberación envió la información relacionada con el componente ético y solicitó el envío de la documentación requerida. Al 29 de abril de 2014 el componente ético de los expertos invitados había sido completado

○ ¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses y hojas de vida actualizadas se solicitaron?

R/: Cuatro (4).

- ¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses se recibieron?
R/: Cuatro (4).
- ¿Cuántas hojas de vidas se recibieron?
R/: Cuatro (4).
- ¿Cuántos comités de conflictos de intereses se realizaron?
R/: Dos (2). El día 22 de abril y el día 28 de mayo de 2014
- ¿Cuál es la calificación de los participantes de la fase de acuerdo a sus conflictos de intereses?
-

Nombre	Entidad	Calificación
Alex Rivera	ACMI	B para ticagrelor o bisoprostol/ amlodipino A para otras tecnologías y discusiones
Virgil Carballo	ACMI	A
Juan Fernando Velásquez	ACMI	A
Carlos Andrés Pineda	Universidad del Valle	A

En el acta No. 12 del Comité de Conflictos de Intereses se estipula, con respecto al caso de Alex Rivera, lo siguiente: “los intereses declarados son clasificados como B, es decir, como potenciales conflictos de interés para la actividad a la que ha sido convocado. Él declara haber recibido honorarios de empresas farmacéuticas por dictar conferencias sobre hipertensión arterial y síndrome coronario agudo. Dado que la evaluación es sobre tecnologías indicadas para la hipertensión arterial en ciertos casos y que las empresas son productoras de ticagrelor y bisoprostol/amlodipino, que están relacionadas con la evaluación, el Comité considera que la participación del doctor Rivera debe limitarse en discusiones y toma de decisiones que tengan que ver con tales tecnologías.”

Informe elaborado por: Subdirección de Participación y Deliberación

Anexo 2.2 Acta de reunión con expertos temáticos

REUNIÓN

SUBDIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

REFINAMIENTO PREGUNTAS PICO PARA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS PARA HTA

ACTA 009/ 2014

FECHA: Bogotá D.C., 29/04/2014

HORA: De las 2:10 p.m. a las 4:55 p.m.

LUGAR: Auditorio - IETS

ASISTENTES:

Ángela Viviana Pérez Gómez	Epidemióloga Senior Subdirección de Producción de GPC
Miguel Díaz	Epidemiólogo Senior Subdirección de ETES
Virgil Carballo	Experto invitado
Alex Rivera	Experto invitado
Carlos Pineda	Experto invitado
Juan Fernando Velásquez	Experto invitado
Ena Cristina Fernández	Especialista de Participación y Deliberación
Carolina Pérez Lastra	Analista Técnico Subdirección de Producción de GPC

AUSENTES: Jorge Cárdenas (Se excusó)

ORDEN DEL DÍA

1. Presentación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
2. Presentación conflictos de intereses, generalidades e importancia
3. Presentación proceso metodológico para el desarrollo de evaluación de tecnologías
4. Presentación de preguntas PICO para la evaluación de efectividad y seguridad de antagonistas de angiotensina II en combinaciones para tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).
5. Discusión para refinamiento de las preguntas PICO.
6. Compromisos.

DESARROLLO

1. Presentación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Se realiza la presentación del IETS, que hace, misión y visión.

2. Presentación conflictos de intereses, generalidades e importancia

Se realiza la presentación de conflictos de intereses, definición, tipos y análisis.

3. Presentación proceso metodológico para el desarrollo de evaluación de tecnologías

Se realiza la presentación del proceso de desarrollo de la evaluación de tecnologías, desarrollo de preguntas y pasos subsiguientes a la concertación de las mismas.

4. Presentación de preguntas PICO para la evaluación de efectividad y seguridad de beta bloqueadores y antagonistas de angiotensina II en combinaciones para tratamiento de HTA.

Presentación de pregunta en formato PICO:

Es importante resaltar que las preguntas PICO presentadas a continuación corresponden a dos grupos de medicamentos diferentes, en este caso se abordará la efectividad y seguridad de antagonistas de angiotensina II.

Pregunta 1:

P	Adultos con hipertensión arterial sistémica con falla a monoterapia
I	Fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II en combinación con otros antihipertensivos *
C	Fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II en combinación con otros antihipertensivos *
O	Mortalidad, prevención de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, desarrollo de falla cardíaca), desarrollo de enfermedad renal crónica y disminución de los niveles de tensión arterial

5. Discusión para el refinamiento de las preguntas PICO

Pregunta No. 2

La población es correcta. Los expertos sugieren basarse en lo que dice la guía colombiana de hipertensión arterial en relación con los rangos de no respuesta que sería 140/90.

Al revisar la intervención y los comparadores, se revisan los medicamentos que hacen parte del grupo terapéutico ATC C09D bloqueadores de los receptores de angiotensina II en combinación con otros antihipertensivos:

- losartan y diuréticos
- eprosartan y diuréticos
- valsartan y diuréticos
- irbesartan y diuréticos
- candesartan y diuréticos
- telmisartan y diuréticos
- olmesartan medoxomil y diuréticos
- valsartany amlodipino

- telmisartan y amlodipino
- irbesartan y amlodipino
- valsartan, amlodipino y hidroclorotiazida

Los expertos consideran que ese listado está correcto pero que se deberían incluir además los siguientes: candesartan + amlodipino, candesartan + amlodipino + hidroclorotiazida, losartan + amlodipino, valsartan + isómero del amlodipino, olmesartan + amlodipino.

- Se definen como desenlaces:
- Mortalidad general y mortalidad cardiovascular,
- Angina
- Insuficiencia cardiaca,
- Enfermedad vascular periférica
- Calidad de vida
- Revascularización
- Evento cerebrovascular
- Desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica
- Niveles de presión arterial
- Nuevo desarrollo de diabetes mellitus
- Fibrilación auricular
- Efectos adversos

La pregunta definitiva es:

P	Adultos con hipertensión arterial sistémica con falla a monoterapia
I	<ul style="list-style-type: none"> • losartan y diuréticos • eprosartan y diuréticos • valsartan y diuréticos • irbesartan y diuréticos • candesartan y diuréticos • telmisartan y diuréticos • olmesartan medoxomil y diuréticos • valsartan y amlodipino • telmisartan y amlodipino • irbesartan y amlodipino • valsartan, amlodipino e hidroclorotiazida • candesartan + amlodipino • candesartan + amlodipino + hidroclorotiazida • losartan + amlodipino

	<ul style="list-style-type: none"> • valsartan + isómero del amlodipino • olmesartan + amlodipino.
C	<ul style="list-style-type: none"> • losartan y diuréticos • eprosartan y diuréticos • valsartan y diuréticos • irbesartan y diuréticos • candesartan y diuréticos • telmisartan y diuréticos • olmesartan medoxomil y diuréticos • valsartan y amlodipino • telmisartan y amlodipino • irbesartan y amlodipino • valsartan, amlodipino e hidroclorotiazida • candesartan + amlodipino • candesartan + amlodipino + hidroclorotiazida • losartan + amlodipino • valsartan + isómero del amlodipino • olmesartan + amlodipino.
O	<p>Mortalidad general y mortalidad cardiovascular, Angina Insuficiencia cardiaca, Enfermedad vascular periférica Calidad de vida Revascularización Evento cerebrovascular Desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica Niveles de presión arterial (valor en mm Hg y % de disminución de presión arterial desde la línea base en que llegó el paciente). Nuevo desarrollo de diabetes mellitus Fibrilación auricular Efectos adversos</p>

6. Compromisos

- Se enviarán las preguntas con los cambios sugeridos a partir de esta reunión.
Responsable: Ángela Pérez – IETS.

Anexo 3. Registros sanitarios de INVIMA

Código ATC INVIMA	Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéutica	Indicación	Titular registro
C09C A08	INVIMA 2013M-0014472	Iltumax® 20 mg - 10 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubrimiento. Que no modifiquen liberación farmacológica. Concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
C09C A08	INVIMA 2013M-0014448	Iltuxam® 40 mg - 5 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación farmacológica. Concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
C09C A08	INVIMA 2013M-0014449	Iltuxam® 40 mg / 10 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación farmacológica. Concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
C09C A08	INVIMA 2013M-0014386	Iltuxam® 20 mg / 5 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

			liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	
C09C A08	INVIMA 2012M- 0013089	Olmedipin ® am 40/10 tabletas recubierta	Forma farmaceuítica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensiòn solo o en combinaciòn con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09C A08	INVIMA 2012M- 0013118	Olmedipin ® am 40/5 tableta recubierta	Forma farmaceuítica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensiòn solo o en combinaciòn con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09C A08	INVIMA 2012M- 0012887	Olmedipin ® d 20/12.5 tableta recubierta	Forma farmaceuítica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensiòn arterial esencial	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09C A08	INVIMA 2012M- 0012925	Olmedipin am ® 20/5 tableta recubierta	Forma farmaceuítica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco	Tratamiento de hipertensiòn solo o en combinaciòn con otros agentes	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

			concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	
C09C A08	INVIMA 2012M- 0012931	Olmedipin am 20/10	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09C A08	INVIMA 2011M- 0012216	Olmetecanlo 20mg / 5mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial	PFIZER S.A.S.
C09C A08	INVIMA 2011M- 0011974	Olmetecanlo 40 mg/ 5mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	PFIZER S.A.S.

C09D A01	INVIMA 2006M- 0005316	Aralox h 50 mg tabletas cubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.	LABORATORIOS HEIMDALL S.A.
C09D A01	INVIMA 2012M- 0013526	Lartakline ® hct 100/25 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	GLAXOSMITHKLI NE COLOMBIA S.A.
C09D A01	INVIMA 2012M- 0013070	Losarbay- h comprimidos recubiertos 50 mg / 12, 5 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	BAYER PHARMA A.G.
C09D A01	INVIMA 2013M- 0014253	Losartan 100 mg + hidroclorotiazida 25 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	GENFAR S.A.
C09D A01	INVIMA 2012M- 0012844	Losartan hct 100/12.5 mg tabletas cubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.	TECNOQUIMICA S S.A.

C09D A01	INVIMA 2011M- 0012480	Loscar® plus (losartan potásico + hidroclorotiazida sandoz 50mg + 12,5mg),	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	SANDOZ GMBH
C09D A01	INVIMA 2011M- 0012486	Loscar® plus 100 mg + 25 mg.	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	SANDOZ GMBH
C09D A01	INVIMA 2009 M- 012779 R1	Satoren ® h tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado	LABORATORIOS BUSSIÉ S.A.
C09D A03	INVIMA 2011M- 0011848	Bratenzil h	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertensión refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	LAB QUIFAR LTDA.
C09D A03	INVIMA 2009M- 0010291	Cardiotan h 160/12,5 mg tableta	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertensión refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	HUMAX PHARMACEUTIC AL S.A.

C09D A03	INVIMA 2010M- 0010367	Cardiotan h80/12.5 tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertensión refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	HUMAX PHARMACEUTIC AL S.A.
C09D A03	INVIMA 2009M- 0010039	Diovan ® hct 320 / 25 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión	NOVARTIS PHARMA A.G.
C09D A03	INVIMA 2008 M- 011090 R- 1	Diovan ® hct comprimidos recubiertos	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. PHARMACEUTIC AL OPERATIONS SCHEWEIZ
C09D A03	INVIMA 2010 M- 014952-R1	Diovan® hct 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logre controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. PHARMACEUTIC AL OPERATIONS SCHEWEIZ
C09D A03	INVIMA 2012M- 0001840- R1	Diovan® hct 160/25	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logre controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. PHARMACEUTIC AL OPERATIONS SCHEWEIZ

			blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	
C09D A03	INVIMA 2007M-0007427	Diovan® hct 320/12.5 mg	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentacion: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertension en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinacion de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. PHARMACEUTICAL OPERATIONS SCHEWEIZ
C09D A03	INVIMA 2012M-0001879-R1	Valsartan / hidroclorotiazida 160/12.5 mg tabletas	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentacion: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertension en los pacientes cuya presión arterial no logre controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinacion de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	AMERICAN GENERICS S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2007M-0007537	Valsartan 160 mg / hidroclorotiazida 12,5 mg tabletas	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentacion: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertension en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinacion de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
C09D A03	INVIMA 2009M-0010152	Valsartan 160 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentacion: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertension refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	LABORATORIOS LA SANTE
C09D A03	INVIMA 2010M-0010370	Valsartán 160 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg tabletas recubiertas	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco	Trat. De la hipertension refractaria con monoterapia. Debe	GENFAR S.A.

			concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	emplearse como terapia de segunda línea.	
C09D A03	INVIMA 2006M- 0006111	Valsartan 160 mg + hidroclorotiazida 25 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertensión refractoria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	GENFAR S.A.
C09D A03	INVIMA 2006M- 0006426	Valsartan 80 mg + hidroclorotiazida 12, 5 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	GENFAR S.A.
C09D A03	INVIMA 2006M- 0005576	Valsartan 80 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
C09D A03	INVIMA 2009M- 0009319	Valsartan/hidroclor otiazida 320/12.5 tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	AMERICAN GENERICS S.A.S

C09D A03	INVIMA 2009M- 0009366	Valsartan/hidroclor otiazida 320/25 tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	AMERICAN GENERICS S.A.S
C09D A03	INVIMA 2012M- 0001899- R1	Valsartan/hidroclor otiazida 80/12.5 mg tableta	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	AMERICAN GENERICS S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2012M- 0001672- R1	Valtan h 160/12.5 mg capsulas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2008M- 0008846	Valtan h 320/12.5 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión - insuficiencia cardíaca (falla cardíaca congestiva)	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2008M- 0008853	Valtan h 320/25 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10,	Tratamiento de la hipertensión - insuficiencia cardíaca (falla cardíaca congestiva)	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A03	INVIMA 2012M- 0001671- R1	Valtan h 80/12.5 mg cápsulas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2012M- 0001029- R1	Valtan h® 80/12,5mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D A03	INVIMA 2006M- 0005363	Varcor h 160/12.5	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Trat. De la hipertensión refractaria con monoterapia. Debe emplearse como terapia de segunda línea.	PROCAPS S.A.
C09D A04	INVIMA 2013M- 0014637	Bezart h® 150 / 12.5	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
C09D A04	INVIMA 2013M- 0014638	Bezart h® 300 / 12.5	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Tratamiento de la hipertensión esencial	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A04	INVIMA 2007M- 0007029	Coaprovel® 300/25 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A
C09D A04	INVIMA 2009 M- 14077 R1	Coaprovel® 150 mg /12.5 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A
C09D A04	INVIMA 2012M- 0012910	Duoartril tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Medicamento alternativo en el manejo de la hipertensión arterial esencial en estadios avanzados	ICNAG FARMACEUTICA LS DE COLOMBIA S A
C09D A04	INVIMA 2012M- 0012861	Duoartril tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	ICNAG FARMACEUTICA LS DE COLOMBIA S A
C09D A04	INVIMA 2005M- 0004877	Irbeprex h 150 /12.5 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Tratamiento de la hipertensión esencial	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A04	INVIMA 2005M- 0004514	Irbeprex h 300/12.5 mg tabletas	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensiòn esencial	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.
C09D A04	INVIMA 2010M- 0010408	Irbesartan / hidroclorotiazida 300/ 25 mg	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensiòn esencial	TECNOQUIMICA S S.A.
C09D A04	INVIMA 2012M- 0013664	Irbesartan + hidroclorotiazida 150 + 12,5 mg sandoz	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertension esencial. Posologia: segùn criterio mèdico	SANDOZ GMBH
C09D A04	INVIMA 2012M- 0013697	Irbesartan + hidroclorotiazida 300 + 12.5 mg sandoz	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensiòn esencial	SANDOZ GMBH
C09D A04	INVIMA 2012M- 0013720	Irbesartan + hidroclorotiazida 300 + 25 mg sandoz	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg	Tratamiento de la hipertensiòn esencial	SANDOZ GMBH

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A04	INVIMA 2008M- 0008713	Irbesartan 150 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	AMERICAN GENERICS S.A.S.
C09D A04	INVIMA 2008M- 0008876	Irbesartan 300 mg / hidroclorotiazida 12.5 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	AMERICAN GENERICS S.A.S.
C09D A04	INVIMA 2010M- 0010325	Irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg /12.5 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Medicamento alternativo en el manejo de la hipertensión arterial esencial en estadios avanzados	TECNOQUIMICA S S.A.
C09D A04	INVIMA 2010M- 0011091	Irbesartan/hidroclorotiazida 300/12.5 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial	TECNOQUIMICA S S.A.
C09D A06	INVIMA 2011M- 0011883	Minart®plus 8 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Manejo de pacientes hipertensos cuando la monoterapia no es suficiente.	MERCK S.A.

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A07	INVIMA 2012M- 0013577	Cordiax d forte comprimidos	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Antihipertensor	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09D A07	INVIMA 2012M- 0001474- R1	Micardis ® plus comprimidos 80 / 12.5 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Antihipertensor	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONA L GMBH
C09D A07	INVIMA 2007M- 0007085	Micardis® plus 80 mg/25 mg	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Antihipertensor	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONA L GMBH
C09D A07	INVIMA 2012M- 0013529	Synthesis cordiax® d comprimidos	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Antihipertensor	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09D A07	INVIMA 2012M- 0013115	Xifen h 80/12.5 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Antihipertensor	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A08	INVIMA 2012M- 0013369	Amicord h 20 mg + 12,5 mg tableta recubierta	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Hipertensión arterial sistémica	GENFAR S.A
C09D A08	INVIMA 2012M- 0013368	Amicord h 40 mg +12,5 mg tableta recubierta	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Hipertensión arterial sistémica	GENFAR S.A
C09D A08	INVIMA 2011M- 0011914	Iltux 40 hct 12,5 comprimidos recubiertos	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
C09D A08	INVIMA 2012M- 0013197	Olmeprex h 40 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.
C09D A08	INVIMA 2012M- 0013196	Olmeprex h tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D A08	INVIMA 2013M- 0014732	Olmesartan medoxomil 40 mg + hidroclorotiazida 25 mg tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
C09D A08	INVIMA 2011M- 0012320	Olmetan ® h 40/12,5 tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	LABORATORIOS BUSSIÉ S.A.
C09D A08	INVIMA 2011M- 0012363	Olmetan® h 20/12.5 tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	LABORATORIOS BUSSIÉ S.A.
C09D A08	INVIMA 2005M- 0004689	Olmetec hct 20/12.5 mg tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	PFIZER S.A.S.
C09D A08	INVIMA 2005M- 0004687	Olmetec hct 40/12.5 mg tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	PFIZER S.A.S.

			12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D B01	INVIMA 2013M- 0014128	Alencal ® vals 2,5 / 80 tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	CLOSTER PHARMA S.A.S.
C09D B01	INVIMA 2013M- 0014154	Alencal ® vals 5.0/80 mg tabletas recubiertas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	CLOSTER PHARMA S.A.S.
C09D B01	INVIMA 2009M- 0009568	Alpex duoval 10/160 tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.
C09D B01	INVIMA 2009M- 0009311	Alpex duoval 5 / 80 mg tabletas	Forma fámecéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Indicado en pacientes con hipertensión esencial (no provocada por ninguna otra enfermedad) , que no se controla adecuadamente ni con amlodipino ni con valsartán en monoterapia. "esencial" significa que la elevada presión arterial no está provocada por	GARMISCH PHARMACEUTIC AL S.A.

				ninguna otra enfermedad	
C09D B01	INVIMA 2009M-0010113	Alpex duoval 5/160 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A
C09D B01	INVIMA 2012M-0012918	Ampliron vl 10/160	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	SCANDINAVIA PHARMA LTDA
C09D B01	INVIMA 2012M-0013198	Ampliron vl 5/80	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.
C09D B01	INVIMA 2011M-0012011	Amval 10/320 mg tabletas recubiertas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008327	Amval 5/160 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

			blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D B01	INVIMA 2010M-0011081	Amval 5/320 mg	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008062	Amval 5/80	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008530	Amval® 10/160 tabletas recubiertas	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
C09D B01	INVIMA 2012M-0013466	Cardik® a 160/10	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIOS LEGRAND S.A.
C09D B01	INVIMA 2012M-0013456	Cardik® a 160/5	Forma farnaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en	Tratamiento de la hipertensión arterial idiopática cuando no ha respondido a la monoterapia con amlodipino o candesartan, o cuando estos dos	LABORATORIOS LEGRAND S.A.

			blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	medicamentos se requieren concomitantemente.	
C09D B01	INVIMA 2012M-0013458	Cardik® a 80/5	Forma farmaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	LABORATORIOS LEGRAND S.A.
C09D B01	INVIMA 2009M-0009943	Exforge® 10/320 comprimidos con cubierta pelicular	Forma farmaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	NOVARTIS PHARMA A.G.
C09D B01	INVIMA 2008M-0008752	Varteral 160/10 mg	Forma farmaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008460	Varteral 160/5 mg cápsulas	Forma farmaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B01	INVIMA 2012M-0013159	Varteral 320 mg / 10 mg	Forma farmaceutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentracion: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10,	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D B01	INVIMA 2012M-0013160	Varteral 320/5 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008984	Varteral 80/ 10 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008943	Varteral 80/ 2,5 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B01	INVIMA 2008M-0008620	Varteral 80/5 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión idiopática.	PROCAPS S.A.S
C09D B04	INVIMA 2012M-0013925	Amtel 40/ 5 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10,	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial (primaria)	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister		
C09D B04	INVIMA 2013M- 0014166	Cordiax ® am 40 / 10 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos antihipertensivos para lograr sus metas de presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09D B04	INVIMA 2012M- 0013232	Cordiax am 80 / 10 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos antihipertensivos para lograr sus metas de presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
C09D B04	INVIMA 2012M- 0013859	Cordiax am 80/5 mg tabletas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos antihipertensivos para lograr sus metas de presión arterial.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

C09D B04	INVIMA 2010M- 0011165	Micardis® aml 40mg/5mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONA L GMBH
C09D B04	INVIMA 2010M- 0011094	Micardis® aml 80mg/5mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial (primaria)	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONA L GMBH
C09D B04	INVIMA 2011M- 0011872	Olmotecanlo 40 mg / 10 mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.	PFIZER S.A.S.
C09D B05	INVIMA 2012M- 0013009	Aprovasc® 150mg/5mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartan ó amlodipino.	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
C09D B05	INVIMA 2012M- 0013063	Aprovasc® 300mg/10mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10,	Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	monoterapia con irbesartan ó amlodipino.	
C09D X01	INVIMA 2012M-0012976	Amval h 10/160/12.5 mg tabletas	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensiòn arterial que ha logrado controlarse con la combinaciòn independiente de los fármacos del producto propuesto	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D X01	INVIMA 2012M-0012920	Amval h 10/160/25 mg	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensiòn arterial que ha logrado controlarse con la combinaciòn independiente de los fármacos del producto propuesto	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D X01	INVIMA 2012M-0012842	Amval h 5/160/12.5 mg tabletas	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensiòn arterial que ha logrado controlarse con la combinaciòn independiente de los fármacos del producto.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D X01	INVIMA 2012M-0012967	Amval h 5/160/25 mg tableta	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensiòn arterial que ha logrado controlarse con la combinaciòn independiente de los fármacos del producto.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
C09D X01	INVIMA 2012M-0013598	Cardik ® 3 160/5/12.5	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentaciòn: caja por 10,	Manejo de la hipertensiòn arterial que ha logrado controlarse con la combinaciòn independiente de los	LABORATORIOS LEGRAND S.A.

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	fármacos del producto propuesto	
C09D X01	INVIMA 2012M-0013597	Cardik®3 160/10/12.5	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	LABORATORIOS LEGRAND S.A.
C09D X01	INVIMA 2013M-0014409	Duoval h® tableta	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto. (acta 26 de 2010, numeral 2.1.2.6)	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.
C09D X01	INVIMA 2010M-0011503	Exforge® hct 10/160/25 comprimidos recubiertos con películas	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	NOVARTIS PHARMA A.G.
C09D X01	INVIMA 2010M-0011474	Exforge® hct 5/160/12.5 comprimidos recubiertos con película	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	NOVARTIS PHARMA STEING A.G.
C09D X01	INVIMA 2012M-0013037	Varteral hct ® 160/10/12.5	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco concentración: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10,	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los	PROCAPS S.A.S

			30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	fármacos del producto propuesto	
C09D X01	INVIMA 2012M- 0013034	Varteral hct ® 160/10/25	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	PROCAPS S.A.S
C09D X01	INVIMA 2012M- 0013033	Varteral hct ® 320/10/25	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	PROCAPS S.A.S
C09D X01	INVIMA 2012M- 0013038	Varteral hct® 160/5/12.5	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	PROCAPS S.A.S
C09D X01	INVIMA 2012M- 0013035	Varteral hct® 160/5/25	Forma farnaceaútica: tn - tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco concentraciòn: 20mg 12,5 mg vía: po-oral presentación: caja por 10, 30 tabletas cubiertas en blister alu/alu por 10 tabletas c/blister	Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto	PROCAPS S.A.S

Anexo 4. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica: multi-evaluación	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/05/2014
Rango de fecha de búsqueda	2011-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> exp Hypertension/ (hypertension).tw. exp "Blood Pressure"/ (blood adj5 pressure).tw. 1 or 2 or 3 or 4 (603404) exp losartan/ (5820) (losartan adj5 combination).tw. (325) (losartan adj5 diuretics).tw. (14) (losartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (2) (losartan adj5 amlodipine).tw. (146) (eprosartan adj5 combination).tw. (12) (eprosartan adj5 diuretics).tw. (2) (eprosartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (0) (valsartan adj5 combination).tw. (309) (valsartan adj5 diuretics).tw. (3) (valsartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (1) (valsartan adj5 amlodipine).tw. (258) (irbesartan adj5 combination).tw. (99) (irbesartan adj5 diuretics).tw. (3) (irbesartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (0) (irbesartan adj5 amlodipine).tw. (55) (telmisartan adj5 combination).tw. (416) (telmisartan adj5 diuretics).tw. (0) (telmisartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (0) (telmisartan adj5 amlodipine).tw. (146) (candesartan adj5 combination).tw. (135) (candesartan adj5 diuretics).tw. (7) (candesartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (0) (candesartan adj5 amlodipine).tw. (77) (olmesartan adj5 combination).tw. (142) (olmesartan adj5 diuretics).tw. (3) (olmesartan adj5 hydrochlorothiazide).tw. (1) (olmesartan adj5 amlodipine).tw. (134) 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 (7335) 5 and 34 (4349)

	36. limit 35 to (yr="2011 -Current" and "reviews (maximizes specificity)") (19)
# de referencias identificadas	19
# de referencias sin duplicados	17

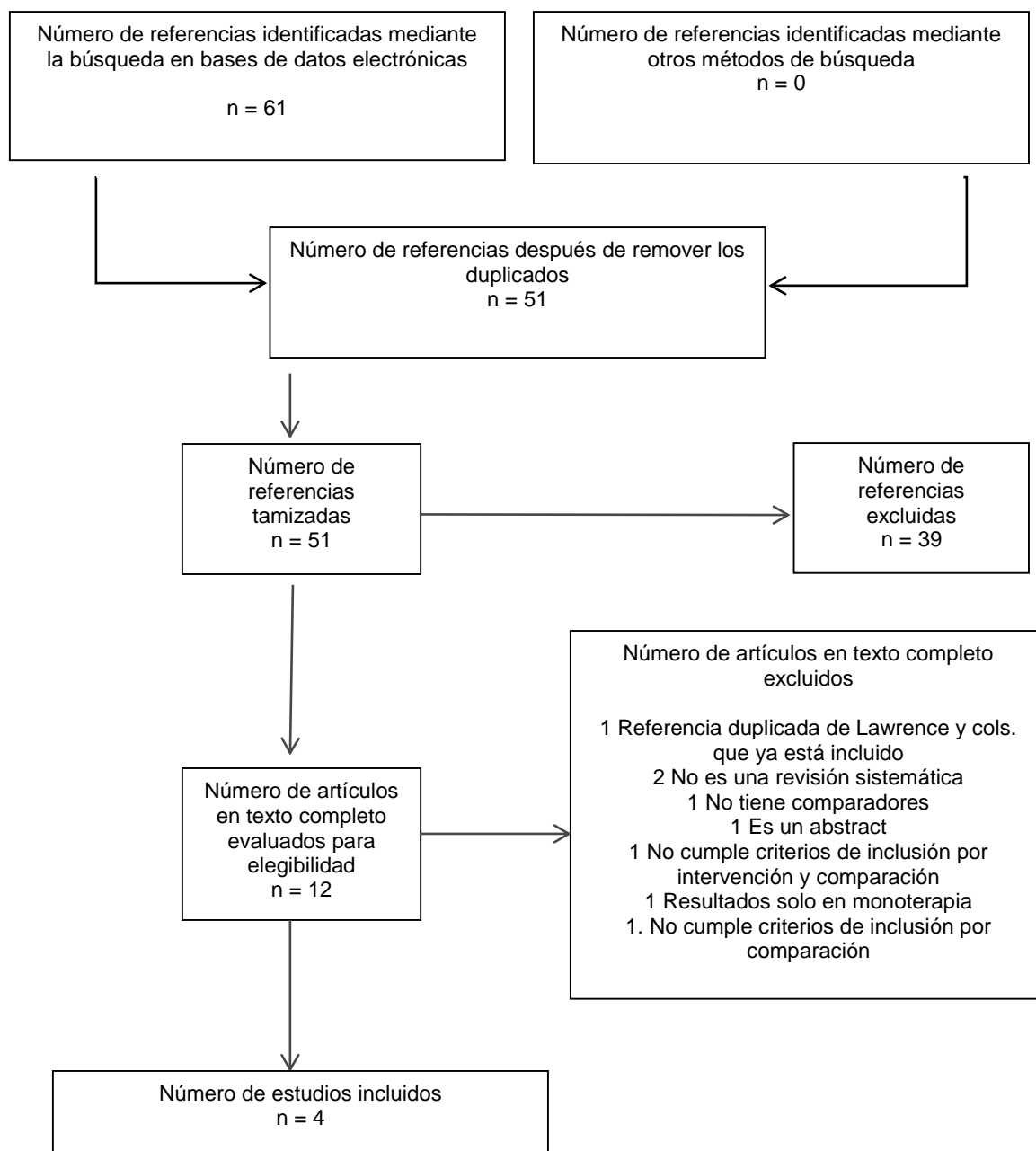
Reporte de búsqueda electrónica: multi-evaluación	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	17/05/2014
Rango de fecha de búsqueda	2011-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'hypertension'/exp (487285) 2. hypertension:ab,ti (372946) 3. 'blood pressure'/exp (395619) 4. (blood NEAR/5 pressure):ab,ti (292167) 5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 (911049) 6. 'hydrochlorothiazide plus losartan'/exp (387) 7. (hydrochlorothiazide NEAR/5 losartan):ab,ti (317) 8. (amlodipine NEAR/5 losartan):ab,ti (218) 9. (combination NEAR/5 losartan):ab,ti (433) 10. 'hydrochlorothiazide plus eprosartan'/exp (23) 11. (hydrochlorothiazide NEAR/5 eprosartan):ab,ti (13) 12. (combination NEAR/5 eprosartan):ab,ti (14) 13. 'hydrochlorothiazide plus valsartan'/exp 14. (hydrochlorothiazide NEAR/5 valsartan):ab,ti 15. 'amlodipine plus valsartan'/exp (314) 16. (amlodipine NEAR/5 valsartan):ab,ti (278) 17. 'amlodipine plus hydrochlorothiazide plus valsartan'/exp (44) 18. (amlodipine NEAR/5 valsartan):ab,ti (431) 19. (combination NEAR/5 valsartan):ab,ti (476) 20. 'hydrochlorothiazide plus irbesartan'/exp (286) 21. (hydrochlorothiazide NEAR/5 irbesartan):ab,ti (147) 22. (amlodipine NEAR/5 irbesartan):ab,ti (83) 23. (combination NEAR/5 irbesartan):ab,ti (135) 24. 'hydrochlorothiazide plus telmisartan'/exp (184) 25. (hydrochlorothiazide NEAR/5 telmisartan):ab,ti (147) 26. 'amlodipine plus telmisartan'/exp (80) 27. (amlodipine NEAR/5 telmisartan):ab,ti (222) 28. (combination NEAR/5 telmisartan):ab,ti (405) 29. 'candesartan hexetil plus hydrochlorothiazide'/exp (69) 30. (candesartan NEAR/5 hydrochlorothiazide):ab,ti (549) 31. 'amlodipine plus candesartan hexetil'/exp (9) 32. (amlodipine NEAR/5 candesartan):ab,ti (100) 33. (combination NEAR/5 candesartan):ab,ti (178) 34. 'hydrochlorothiazide plus olmesartan'/exp (93)

	35. (hydrochlorothiazide NEAR/5 olmesartan):ab,ti (169) 36. 'amlodipine plus olmesartan'/exp (157) 37. (amlodipine NEAR/5 olmesartan):ab,ti (244) 38. 'amlodipine plus hydrochlorothiazide plus olmesartan'/exp (47) 39. (combination NEAR/5 olmesartan):ab,ti (211) 40. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 (4017) 41. #5 AND #39 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py (39)
# de referencias identificadas	39
# de referencias sin duplicados	31

Reporte de búsqueda electrónica: multi-evaluación	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews y Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	17/05/2014
Rango de fecha de búsqueda	2011-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Hypertension] (14043) 2. hypertension:ti,ab,kw (17170) 3. MeSH descriptor: [Blood Pressure] (23215) 4. blood near/5 pressure:ti,ab,kw (47927) 5. (or #1-#4) (61178) 6. MeSH descriptor: [Losartan] (896) 7. losartan near/5 combination:ti,ab,kw (195) 8. losartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (1) 9. losartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (23) 10. losartan near/5 amlodipine:ti,ab,kw (113) 11. eprosartan near/5 combination:ti,ab,kw (18) 12. eprosartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 13. eprosartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (1) 14. valsartan near/5 combination:ti,ab,kw (259) 15. valsartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 16. valsartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (9) 17. valsartan near/5 amlodipine:ti,ab,kw (200) 18. irbesartan near/5 combination:ti,ab,kw (67) 19. irbesartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 20. irbesartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (4) 21. telmisartan near/5 combination:ti,ab,kw (157)

	22. telmisartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 23. telmisartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (10) 24. telmisartan near/5 amlodipine:ti,ab,kw (86) 25. candesartan near/5 combination:ti,ab,kw (112) 26. candesartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 27. candesartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (8) 28. candesartan near/5 amlodipine:ti,ab,kw (47) 29. olmesartan near/5 combination:ti,ab,kw (93) 30. olmesartan near/5 hydrochlorothiazide:ti,ab,kw (0) 31. olmesartan near/5 diuretics:ti,ab,kw (6) 32. olmesartan near/5 amlodipine:ti,ab,kw (82) 33. (or #6-#32) (1891) 34. #5 and #33 Publication Date from 2011 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (5)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Anexo 5. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Anexo 6. Listado de referencias después de remover los duplicados

1. Agarwal R, Weir MR. Blood pressure response with fixed-dose combination therapy: comparing hydrochlorothiazide with amlodipine through individual-level meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(8):1692-701.
2. Azizi GBE, Ahid S, Abir-Khalil S, Ellouali F, Majhad AE, D'Ouzzane MC, et al. Cost-minimization analysis of treatment of mild-to-moderate hypertension in Morocco. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22:430-1.
3. Baker WL, White WB. Azilsartan medoxomil for treating hypertension-clinical implications of recent trials. *US Cardiology*. 2012;9(1):16-21.
4. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799-810.
5. Barrios V, Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: What have we learnt in the last decade? *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(6):957-68.
6. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012;12(4):263-77.
7. Chrysant SG, Germino FW, Neutel JM. Olmesartan medoxomil-based antihypertensive therapy evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: Efficacy in high-risk patient subgroups. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012;12(6):375-89.
8. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(9):1045-54.
9. Derosa G, Maffioli P. Assessment and management of left ventricular hypertrophy in Type 2 diabetes patients with high blood pressure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013;11(6):719-28.
10. Eckert S, Freytag SB, Muller A, Klebs SHG. Meta-analysis of three observational studies of amlodipine/valsartan in hypertensive patients with additional risk factors. *Blood Press*. 2013;22 Suppl 1:11-21.
11. Fogari R, Zoppi A. A drug safety evaluation of valsartan. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(2):295-303.

12. Gould AL, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of losartan/amlodipine and valsartan/amlodipine in blood pressure control. *Value in Health*. 2013;16(7):A703.
13. 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.
14. He Y-M, Feng L, Huo D-M, Yang Z-H, Liao Y-H. Enalapril versus losartan for adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2013;18(9):605-14.
15. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1493-9.
16. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: Insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4121 patients with focus on trial design: The CONVERGE report. *Heart*. 2013;99(21):1579-87.
17. Ikeda T. Pharmacological treatment in patients with heart failure: Upstream therapy. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):S126.
18. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. Efficacy and safety of single pill combinations of angiotensin ii receptor blockers, amlodipine and hydrochlorothiazide: A meta analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14.
19. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):193-200.
20. Kizilirmak P, Yildiz OB, Ozdemir O, Berktaş M, Uresin Y. The effect of amlodipin and valsartan on insulin resistance and adiponectin: A systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14.
21. Lacourciere Y. Telmisartan or valsartan alone or in combination with hydrochlorothiazide: A review. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35(1):50-60.
22. Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):163-72.

23. Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2014; (4):[163-72 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014009693/frame.html>.
24. Ley L, Schumacher H. Telmisartan plus amlodipine single-pill combination for the management of hypertensive patients with a metabolic risk profile (added-risk patients). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(1):41-53.
25. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htaye N, Berrios RS, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: Incidence and withdrawal rate - A meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011;29(7):1270-80.
26. Makani H, Bangalore S, Supariwala A, Romero J, Argulian E, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2013; (4):[epub p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013051165/frame.html>.
27. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):383-91.
28. Meredith PA, Jarvis SC. Comments on systematic review of clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in hypertension and heart failure. *Int J Clin Pract.* 2011;65(8):911; author reply 2.
29. Meyers RS, Siu A. Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension. *Clin Ther.* 2011;33(10):1331-56.
30. Morgado MP, Rolo SA, Castelo-Branco M. Efficacy of aliskiren/hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension: A meta-analytical approach. *Open Cardiovascular Medicine Journal.* 2011;5(1):6-14.
31. Neldam S, Dahlof B, Oigman W, Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int J Clin Pract.* 2013;67(9):843-52.
32. Neldam S, Schumacher H, Guthrie R. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg provides clinically relevant blood pressure reductions across baseline blood pressures. *Adv Ther.* 2012;29(4):327-38.

33. Nilsson PM. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension - What is the accumulated evidence in 2011? *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2011;12(8):611-23.
34. Ruilope LM. Current challenges in the clinical management of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(5):267-75.
35. Ruilope LM, Schumacher H. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg single-pill combination in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(16):2417-25.
36. Saadi T, Waterman M, Yassin H, Baruch Y. Metformin-induced mixed hepatocellular and cholestatic hepatic injury: Case report and literature review. *International Journal of General Medicine*. 2013;6:703-6.
37. Song HF, Wang S, Li HW. Effect of angiotensin receptor blockers in the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized trials. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(10):1804-10.
38. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmoller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacology and Therapeutics*. 2014;141(1):92-116.
39. Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):3062-5.
40. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto S-n, Umemoto T, Group A. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2013;36(7):627-33.
41. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]*. 2013; (4):[959-66 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013048039/frame.html>.
42. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan reduces triglyceride levels over other angiotensin II receptor blockers: A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *International Journal of Cardiology*. 2012;157(3):403-7.
43. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *International Journal of Cardiology*. 2012;156(1):92-6.

44. Thompson M, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Norris SL. Screening for hypertension in children and adolescents to prevent cardiovascular disease. *Pediatrics*. 2013;131(3):490-525.
45. White WB, Bresalier R, Kaplan AP, Palmer BF, Riddell RH, Lesogor A, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren in combination with angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics: a pooled analysis of clinical experience of 12,942 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(7):506-16.
46. Widecka K, Kawalec P, Lis J, Ostrowski M. Clinical effectiveness of a fixed-dose combination therapy with ramipril plus felodipine er compared to monotherapy with ramipril or felodipine er or to a fixed-dose combination therapy with verapamil SR and trandolapril or amlodipine and valsartan in treatment of primary hypertension - Systematic review. *Nadcisnienie Tętnicze*. 2011;15(1):13-20.
47. Wu HD, Xu GL, Qin L. Meta-analysis on effectiveness and safety of irbesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in treatment of essential hypertension. *Journal of Jilin University Medicine Edition*. 2011;37(3):517-22.
48. Wu Y, Li M, Xuan J, Zelt S, Yin H, Zhou Q, 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 in Health*. 2012;15(7):A631.
49. Yamada H, Sawada T, Koide M, Shiraishi J, Matsubara H. Preventive effects of valsartan on stroke are emphasized in patients without treatment of calcium channel blockers: Sub-analysis of KYOTO HEART study. *Eur Heart J*. 2011;32:887.
50. Yang LP, Liu Y, Xie J, Hu X. Influence of losartan and atenolol on cardiovascular and cerebrovascular events: An evidence-based analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2013;13(2):196-203.
51. Zhenfeng Z, Huilan S, Junya J, Dong L, Shan L. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(3):365-74.

Anexo 7. Lista de referencias encontradas por otros métodos de búsqueda

No se encontraron referencias

Anexo 8. Listado de estudios incluidos

1. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):193-200.
2. Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):163-72.
3. Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):3062-5.
4. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto S-n, Umemoto T, Group A. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2013;36(7):627-33.

Anexo 9. Listado de estudio excluidos y razones para su exclusión

1. Agarwal R, Weir MR. Blood pressure response with fixed-dose combination therapy: comparing hydrochlorothiazide with amlodipine through individual-level meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(8):1692-701. **No es una revisión sistemática**
2. Chrysant SG, Germino FW, Neutel JM. Olmesartan medoxomil-based antihypertensive therapy evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: Efficacy in high-risk patient subgroups. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012;12(6):375-89. **No usa comparadores.**
3. Fogari R, Zoppi A. A drug safety evaluation of valsartan. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(2):295-303. **No es una revisión sistemática.**
4. Gould AL, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of losartan/amlodipine and valsartan/amlodipine in blood pressure control. *Value in Health*. 2013;16(7):A703. **Referencia duplicada de Lawrence et al. la cual ya está incluida.**
5. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. Efficacy and safety of single pill combinations of angiotensin ii receptor blockers, amlodipine and hydrochlorothiazide: A meta analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14. **No incluido es un abstract**
6. Lacourciere Y. Telmisartan or valsartan alone or in combination with hydrochlorothiazide: A review. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35(1):50-60. **No cumple criterios de inclusión por intervención y comparación. Solo se dan resultados comparando monoterapia, no ARA II en combinaciones.**
7. Ley L, Schumacher H. Telmisartan plus amlodipine single-pill combination for the management of hypertensive patients with a metabolic risk profile (added-risk patients). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):41-53. **No cumple con los criterios de comparación, no se realiza comparación con otros ARA II en combinación.**
8. Ruilope LM, Schumacher H. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg single-pill combination in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(16):2417-25. **No corresponde a una revisión sistemática, es una revisión narrativa.**

Anexo 10. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Kizilirmak 2013 (44)	Takagi 2013 (46)	Takagi 2013 (47)
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.</p>	Si	Si	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?</p> <p>Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</p>	Si	No	Si
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?</p> <p>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</p>	Si	Si	Si
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?</p> <p>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</p>	No	No	No
<p>5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?</p> <p>Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.</p>	No	No	No

<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?</p> <p>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</p>	Si	No	Si
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?</p> <p>Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</p>	No	No	No
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?</p> <p>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</p>	No	No	No
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?</p> <p>Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</p>	Si	Si	Si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</p>	Si	Si	Si

11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si	Si
Calidad global†	7	5	7

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 11. Calidad de los metanálisis en red incluidos en la evaluación (ISPOR-Mills y cols.(43)).

Criterios		Lawrence 2014 (45)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	Si
	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Datos de estudios individuales? ¿Red de estudios?	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si

	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
Calidad global:		8/10

Anexo 12. Características de las RSL incluidas en el documento

	Kizilirmak 2013 (44)	Lawrence 2014 (45)	Takagi 2013 (46)	Takagi 2013 (47)
Tipo de revisión	Meta-análisis	Meta-análisis indirecto	Meta-análisis	Meta-análisis
Población	Pacientes mayores de 18 años con TA elevada	Paciente mayores de 18 años con TA no controlada	Pacientes mayores de 18 años con TA elevada	Pacientes mayores de 18 años con TA elevada
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Triple combinación versus combinación dual (ARA II/diurético ó ARA II/CA)	amlodipino/losartán 5/50 mg versus amlodipino/valsartán 5/80 mg. amlodipino/losartán 5/100 mg versus amlodipino/valsartán 5/160 mg	Telmisartán en combinación con diurético o CA versus otros ARA II en combinación con diurético o CA	Telmisartán versus valsartán
Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Reducción de la TA, eventos adversos	Reducción de la TA a las ocho semanas posterior a la aleatorización	Reducción de la TA	Reducción de la TA
Diseño y número de estudios incluidos	11 Ensayos clínicos aleatorizados con datos de 7563 pacientes	6 Ensayos clínicos aleatorizados con datos de 1884 pacientes	8 Ensayos clínicos aleatorizados con datos de 4101 pacientes	17 Ensayos clínicos aleatorizados con datos de 5422 pacientes
Bases de datos consultadas	PubMed, EMBASE, Cochrane library, BIOSIS	PubMed, EMBASE, Cochrane library	PubMed, EMBASE, Cochrane library	PubMed, EMBASE, Cochrane library
Fuentes de literatura gris	Se realizó búsqueda manual en revistas por pares	Se realizó búsqueda manual en revistas por pares	Se realizó búsqueda manual en revistas por pares	Se realizó búsqueda manual en revistas por pares
Fecha de búsqueda	Abril 2012	Noviembre 2011	Julio 2012	Agosto 2012
Rango de fecha de búsqueda	Enero 1990 a abril 2012	Desde la creación de cada base de datos hasta noviembre 15 de 2011	Desde la creación de cada base de datos hasta julio 2012	Desde la creación de cada base de datos hasta agosto 2012
Restricciones de lenguaje	Inglés	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Subgrupos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Monoterapia o combinación
Fuente de financiación	Ninguno	Merck & Co.	Ninguno	No se establece
Conclusiones	La triple terapia se asocia con una mayor reducción de la TA y con una	No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto la disminución de la TA	La combinación de telmisartán con diurético o con un CA es más efectiva que otro	Telmisartan es ams efectivo que valsartán para la disminución de la TA

	tasa de eventos adversos similar.	al comparar ambas combinaciones a diferentes dosis	ara II combinado con diurético o CA.	
--	--------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------	--

Referencias

1. Barrios V, Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: What have we learnt in the last decade? *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):957-68.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama.* 2014;311(5):507-20.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23(1):3-16.
4. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2011;343:d4891.
5. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-61.
6. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2011;57(6):1101-7.
7. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Archives of internal medicine.* 2008;168(6):643-8.
8. Adroque HJ, Madias NE. The Impact of Sodium and Potassium on Hypertension Risk. *Seminars in nephrology.* 2014;34(3):257-72.
9. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj.* 1996;312(7041):1249-53.
10. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *Bmj.* 1989;299(6702):767-70.
11. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *The New England journal of medicine.* 1977;296(21):1194-200.
12. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103(9):1245-9.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama.* 1996;275(20):1557-62.

14. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
15. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
16. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*. 2001;161(9):1207-16.
17. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2005;165(8):923-8.
18. Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, et al. [Hypertension and health policy in Spain]. *Medicina clinica*. 2009;132(6):222-9.
19. WHO. The World Health Report 2002. The World Health organization, 2002 10/2002. Report No.
20. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(7):1056-65.
21. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y, Yoon SS, Nwankwo T. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001-2008. *National health statistics reports*. 2011(35):1-22, 4.
22. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial primaria. Ministerio de Salud y de Protección Social: 2013 04/2013. Report No.: Contract No.: 18.
23. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
24. Krousel-Wood MA, Muntner P, He J, Whelton PK. Primary prevention of essential hypertension. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(1):223-38.
25. Bakris G, Hill M, Mancía G, Steyn K, Black HR, Pickering T, et al. Achieving blood pressure goals globally: five core actions for health-care professionals. A worldwide call to action. *J Hum Hypertens*. 2007;22(1):63-70.
26. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
28. Bonet J. Departamento de Salud de Cataluña. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II - Boletín de información terapéutica. 2005;17(1).

29. WHO Collaborating Centre for Drug W, Norwegian Institute of Public Health N. ATC/DDD Index 2014 [Internet]. 2014. 2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
30. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas [cited 2014]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
31. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Revista Española de Cardiología. 2006;6(Supl.C):10-24.
32. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. J Clin Hypertens (Greenwich). 2004;6(11):661-4.
33. EMA - Agencia Europea de Medicamentos. Valsartan Amlodipino Hidroclorotiazida - ficha técnica. 2009;1-233.
34. EMA - Agencia Europea de Medicamentos. Valsartan amlodipino - ficha técnica. 2012.
35. AEMPS. Ficha Técnica - Losartan Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2011 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-18. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68969/FT_68969.pdf.
36. AEMPS. Ficha técnica Valsartan Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2010 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-17. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73574/FT_73574.pdf.
37. AEMPS. Ficha técnica Irbesartan - Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2011 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-15. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74809/FT_74809.pdf.
38. AEMPS. Ficha técnica Candesartán Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-13. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76549/FT_76549.pdf.
39. AEMPS. Ficha Técnica Telmisartan - Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2013 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-13. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78096/78096_ft.pdf.
40. AEMPS. Ficha técnica Olmesartan - Hidroclorotiazida [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2009 [cited 2014 Jul 18]. p. 1-24. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72695/FT_72695.pdf.
41. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
42. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009;62(10):e1-34.
43. Mills E, Ioannidis J, Thorlund K, Schunemann H, Puhan M, Guyatt G. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2012;308(12):1246-53.

44. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):193-200.
45. Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):163-72.
46. Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):3062-5.
47. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto S-n, Umemoto T, Group A. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2013;36(7):627-33.