

PREGUNTA CLÍNICA Nº 21

TERAPIA COMBINADA FARMACOLOGICA EN HTA: ¿QUÉ ES MAS EFICAZ: AUMENTAR LA DOSIS, AÑADIR OTROS ANTIHIPERTENSIVOS?, UNA ASOCIACION FRENTE A OTRA?

Fecha de edición: Septiembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Hipertensos adultos
Intervención	Asociación de antihipertensivos
Comparación	Monoterapia / Otras asociaciones de antihipertensivos
Resultados	Mortalidad total, eventos cardiovasculares, efectos adversos
Tipo de estudio	RS, ECA

2. Introducción.

En la versión anterior de la Guía, en relación a la terapia combinada farmacológica se propone lo siguiente:
Cuando la monoterapia sea insuficiente, es mejor combinar antihipertensivos a mitad de dosis en el caso diuréticos, betabloqueantes o antagonistas del calcio o con dosis usuales de IECA o ARA II, que doblar la dosis en monoterapia (Law 2003; Grado A).

La elección de la combinación de fármacos antihipertensivos entre las asociaciones que tienen estudios será a criterio profesional, teniendo en cuenta las características farmacológicas de los mismos y su perfil de efectos adversos (Law 2003, Dahlof 2005; Grado D) .

No se recomienda el uso de la combinación IECA + ARA II para aumentar el grado de descenso de la PA (ONTARGET 2008, Doulton2005; Grado A).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2011	<p>Si la PA no se controla con tratamiento del primer escalón se recomienda pasar al segundo escalón con un Calcioantagonista (CA) en combinación con un IECA o un ARA II</p> <p>Si el Calcioantagonista no se considera adecuado (ej, por intolerancia o edema o IC o alto riesgo de IC), se recomienda un diurético tipo tiazida</p> <p>En población de raza negra de África u origen familiar caribeño, se recomienda un ARA II en lugar de un IECA en combinación con el CA</p> <p>No se recomienda combinar un IECA y ARA II para el tratamiento de la HTA</p> <p>Antes de pasar al escalón 3 se recomienda revisar la medicación para asegurarse el nivel óptimo del tratamiento del segundo escalón o que sea bien tolerado</p> <p>Si se requieren 3 fármacos, debe usarse la combinación de IECA o ARA II, CA y diurético tipo tiazida</p> <p>Si el tratamiento inicial es un BB y se requiere un segundo fármaco, añadir un CA antes que un diurético para reducir el riesgo de desarrollo de Diabetes (Guía 2006)</p>	<p>ECA: ACCOMPLISH para la combinación IECA+CA vs IECA+Diurético</p> <p>ECA: ONTARGET para no recomendar combinación IECA+ARAII</p>	<p>Tienen en cuenta el descenso significativo, desde 2006, del costo de la terapia antiHTA (ej. CA y ARA II) debido a la disponibilidad de genéricos ,</p> <p>Actualización bibliográfica de marzo/2013¹: nuevas evidencias publicadas (hasta septiembre 2012) no afectarían a estas recomendaciones</p>
CHEP 2012	<p>Se recomienda añadir un fármaco adicional si no se consiguen los objetivos de cifras de PA con la dosis estándar en monoterapia (Grado B).</p> <p>Los fármacos a añadir deben seleccionarse entre los de primera línea. Las opciones útiles, en hipertensos sin indicación firme para agentes específicos, incluyen:</p> <p>Diurético tipo tiazida o Calcioantagonista con IECA o ARA II o BB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diurético tiazídico+ Dihidropiridina: Grado B - IECA + Dihidropiridina: Grado C - Resto de combinaciones: Grado D <p>Se ha de tener precaución al combinar un Calcioantagonista no dihidropiridina (DHP) y BB(Grado D)</p> <p>No se recomienda la terapia combinada de IECA con ARA II (Grado A)</p> <p>La combinación de dos fármacos de primera línea puede considerarse como terapia de inicio (Grado C) si la cifra de PAS es 20mmHg superior al objetivo o 10 mmHg la PAD. Sin embargo, se requiere una precaución especial en aquellos pacientes en los que es mas probable una caída importante de la PA y sea mal tolerada (ej, ancianos).</p> <p>Si la PA no se controla con la combinación de dos o más fármacos de primera línea , o se producen efectos adversos, se pueden añadir otros fármacos (Grado D)</p> <p>Ante una pobre respuesta al tratamiento, deben considerarse las posibles causas (Grado D)</p>		<p>La edición de la Guía de 2014 mantiene las mismas recomendaciones</p>

Resumen GPC Base:

Se recomienda añadir un segundo fármaco si no se consiguen las cifras objetivo de PA con la terapia del primer escalón.

En ambas guías se recomienda no utilizar la asociación de IECA + ARA II

Respecto a la combinación recomendada hay discrepancias entre las dos guías :

- Guía canadiense: Diurético tipo tiazida o Calcioantagonista con IECA o ARA II o BB ; siendo las de mayor grado de recomendación: diurético + CA-DHP y CA- DHP+ IECA
- Guía NICE: recomienda de primera elección CA+IECA o ARA II

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	x	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X Parcial	

Conclusión:

Se actualiza la pregunta

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	X Aumentar dosis vs terapia combinada
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	X Eficacia comparada asociaciones

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS, ECA
Período de búsqueda	2007-2013 (30 abril)
Bibliografía de expertos	Sí
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I.

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: *Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada*. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile.

4.1.1. Combinación IECA y Calcioantagonista (CA) versus IECA + Diurético

Bibliografía: ²Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* Dec 4 2008;359(23):2417-2428

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IECA+CA	IECA+DIU	Relative (95% CI)	Absolute		
COMPARACION IECA + CA-DHP vs IECA + HIDROCLOROTIAZIDA (HTZ). ACCOMPLISH trial												
Desenlace 1: Mortalidad por todas las causas (follow-up median 36 months).												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	236/5744 (4.1%)	262/5762 (4.5%)	HR 0.90 (0.76 to 1.07)	4 fewer per 1000 (from 11 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Desenlace 2: IAM fatal y no fatal (follow-up median 36 months).												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	125/5744 (2.2%)	159/5762 (2.8%)	HR 0.78 (0.62 to 0.99)	6 fewer per 1000 (from 0 to 10 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Desenlace 3: ACV fatal y no fatal (follow-up median 36 months).												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	112/5744 (1.96%)	133/5762 (2.3%)	HR 0.84 (0.65 to 1.08)	4 fewer per 1000 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Desenlace 4: Hospitalización por angina inestable												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	44/5744 (0.8%)	59/5762 (1%)	HR 0.75 (0.5 to 1.1)	4 fewer per 1000 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Desenlace 5: Hospitalización por insuficiencia cardíaca												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	100/5744 (1.7%)	96/5762 (1.7%)	HR 1.04 (0.79 to 1.38)	1 more per 1000 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Desenlace 6: Revascularización coronaria (follow-up median 36 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	334/5744 (5.8%)	386/5762 (6.7%)	HR 0.86 (0.74 to 1)	9 fewer per 1000 (from 17 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Desenlace 6: Abandonos por efectos adversos (follow-up median 36 months). ACCOMPLISH trial												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	1684/5744 (29.3%)	1756/5762 (30.5%)	HR 0.93 (0.88 to 0.98)	18 fewer per 1000 (from 5 fewer to 31 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Aleatorizado, doble ciego, análisis por IT. El estudio se interrumpió precozmente

² El IC cruza: 1) Valor de no efecto y 2) umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

³ El IC cruza umbral de la mínima diferencia importante

4.1.2. Otras combinaciones basadas en calcioantagonistas (CA): CA + ARA II o BB o Diurético

Bibliografía: ³ Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* Aug 2011;29(8):1649-1659

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CA + BB	CA + ARAII	Relative (95% CI)	Absolute		
COMPARACION: CA + BB vs CA+ ARAII ³												
Desenlace 1: Variable compuesta eventos CV (mortalidad CV, infarto no fatal, ACV no fatal excluido AIT) (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	29/1089 (2.7%)	25/1110 (2.3%)	HR 1.21 (0.71 to 2.06)	5 more per 1000 (from 6 fewer to 23 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Desenlace 2: Mortalidad total (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	23/1089 (2.1%)	25/1110 (2.3%)	HR 0.95 (0.54 to 1.67)	1 fewer per 1000 (from 10 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Desenlace 3: ACV fatal y no fatal (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	27/1089 (2.5%)	17/1110 (1.5%)	HR 1.66 (0.9 to 3.04)	10 more per 1000 (from 2 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Desenlace 4: Nuevos casos diabetes (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	37/1089 (3.4%)	21/1110 (1.9%)	HR 1.85 (1.08 to 3.16)	16 more per 1000 (from 1 more to 40 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Diseño abierto con evaluación ciega de resultados.

² El IC cruza: 1) Valor de no efecto y 2) umbrales de la mínima diferencia importante

³ EL IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CA + ARA II	CA + Diurético	Relative (95% CI)	Absolute		
COMPARACION: CA + ARA II vs CA+ DIURETICO³												
Desenlace 1: Variable compuesta eventos CV (mortalidad CV, infarto no fatal, ACV no fatal excluido AIT) (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	25/1110 (2.3%)	14/1094 (1.3%)	HR 1.76 (0.92 to 3.39)	10 more per 1000 (from 1 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Desenlace 2: Mortalidad total (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	25/1110 (2.3%)	23/1094 (2.1%)	HR 1.07 (0.61 to 1.89)	1 more per 1000 (from 8 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Desenlace 3: ACV fatal y no fatal (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	17/1110 (1.5%)	12/1094 (1.1%)	HR 1.39 (0.67 to 2.92)	4 more per 1000 (from 4 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Desenlace 4: Nuevos casos diabetes (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	21/1110 (1.9%)	32/1094 (2.9%)	HR 0.64 (0.37 to 1.11)	10 fewer per 1000 (from 18 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Diseño abierto con evaluación ciega de resultados.

² El IC cruza: 1) Valor de no efecto y 2) umbrales de la mínima diferencia importante

³ Pocos eventos

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CA + BB	CA + Diurético	Relative (95% CI)	Absolute		
COMPARACION: CA + BB vs CA+ DIURETICO³												
Variable compuesta eventos CV (mortalidad CV, infarto no fatal, ACV no fatal excluido AIT) (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	29/1089 (2.7%)	14/1094 (1.3%)	HR 2.13 (1.12 to 4.02)	15 more per 1000 (from 2 more to 38 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortalidad total (variable secundaria) (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	23/1089 (2.1%)	23/1094 (2.1%)	HR 1.02 (0.57 to 1.82)	0 more per 1000 (from 9 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACV fatal y no fatal (secundaria) (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	27/1089 (2.5%)	12/1094 (1.1%)	HR 2.31 (1.17 to 4.56)	14 more per 1000 (from 2 more to 38 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Nuevos casos de diabetes (follow-up median 3.61 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	37/1089 (3.4%)	32/1094 (2.9%)	HR 1.18 (0.74 to 1.90)	5 more per 1000 (from 8 fewer to 26 more)	⊕⊕○○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Diseño abierto con evaluación ciega de resultados.

² El IC cruza: 1) Valor de no efecto y 2) umbrales de la mínima diferencia importante

³ Pocos eventos

4.1.3. Doble inhibición sistema renina-angiotensina (SRA) versus IECA o ARA II o Aliskiren en monoterapia

Bibliografía: Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013-01-28 11:38:21 2013;346

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Doble inhibición SRA	IECA o ARA II o Aliskiren en monoterapia	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad por todas las causas												
7	randomised trials	no serious ¹	serious ²	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	3314/21638 (15.3%)	5286/35186 (15%)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	5 fewer per 1000 (from 17 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortalidad por todas las causas subgrupo pacientes sin insuficiencia cardíaca												
2	randomised trials	no serious	no serious	no serious indirectness ³	no serious	none	1441/12776 (11.3%)	2361/21405 (11%)	RR 1.07 (1.00 to 1.14)	8 more per 1000 (from 0 to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad cardiovascular												
6	randomised trials	no serious ¹	serious ⁵	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	2812/19127 (14.7%)	5128/32687 (15.7%)	RR 0.96 (0.88 to 1.05)	6 fewer per 1000 (from 19 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortalidad cardiovascular subgrupo pacientes sin insuficiencia cardíaca												
2	randomised trials	no serious	no serious	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	1632/12776 (12.8%)	3050/21405 (14.2%)	RR 1.04 (0.90 to 1.20)	6 more per 1000 (from 14 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ MODERATE	CRITICAL
Ingreso hospitalario por Insuficiencia Cardíaca												
5	randomised trials	no serious	serious ⁵	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	1825/16728 (10.9%)	2604/25343 (10.3%)	RR 0.82 (0.74 to 0.92)	18 fewer per 1000 (from 8 fewer to 27 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Ingreso hospitalario por Insuficiencia Cardíaca subgrupo pacientes sin insuficiencia cardíaca												
2	randomised trials	no serious	no serious	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	537/12776 (4.2%)	967/21405 (4.5%)	RR 0.91 (0.82 to 1.01)	4 fewer per 1000 (from 8 fewer to 0)	⊕⊕○○ MODERATE	IMPORTANT

Hiperpotasemia												
23	randomised trials	no serious ⁷	no serious	no serious indirectness ³	no serious imprecision	none	2188/22717 (9.6%)	1887/37921 (5%)	RR 1.55 (1.32 to 1.82)	27 more per 1000 (from 16 more to 41 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hipotensión												
18	randomised trials	no serious ⁸	no serious	no serious indirectness ³	no serious imprecision	none	2042/23572 (8.7%)	2227/37680 (5.9%)	RR 1.66 (1.38 to 1.98)	39 more per 1000 (from 22 more to 58 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fallo renal												
20	randomised trials	no serious ⁹	serious ¹⁰	no serious indirectness ³	no serious imprecision	none	2026/24536 (8.3%)	2551/39784 (6.4%)	RR 1.41 (1.09 to 1.84)	26 more per 1000 (from 6 more to 54 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Fallo renal subgrupo pacientes sin insuficiencia cardiaca												
13	randomised trials	no serious ¹¹	serious	no serious indirectness ³	very serious imprecision ¹²	none	1430/14898 (9.6%)	2091/25188 (8.3%)	RR 1.04 (0.80 to 1.35)	3 more per 1000 (from 17 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Abandono por efectos adversos												
26	randomised trials	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	no serious imprecision	none	4265/24994 (17.1%)	5825/40247 (14.5%)	RR 1.27 (1.21 to 1.32)	39 more per 1000 (from 30 more to 46 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Un estudio (50 pacientes) con alto riesgo de sesgo; el resto, evaluados como de bajo riesgo

² Heterogeneidad significativa entre los estudios (I2:69%, p=0.001). Hacen análisis de subgrupos, cohorte con /sin Insuficiencia Cardiaca. Encuentra diferencias en el outcome entre ambos subgrupos (aumento mortalidad en cohorte sin Insuficiencia Cardiaca; no diferencias en el subgrupo de pacientes con IC). Test diferencia subgrupos I2:80.3%, p=0.02.

³ Los estudios incluidos eran de pacientes con condiciones diversas, incluyendo: HTA, diabetes, IC, enfermedad renal, nefropatía diabética, IAM.

⁴ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante

⁵ Heterogeneidad significativa entre los estudios (I2: 59%, p=0.03). Hacen análisis de subgrupos, cohorte con/sin insuficiencia cardiaca. No diferencias en el outcome entre ambos subgrupos (test diferencia subgrupos I2 :51.4%, p=0.15)

⁶ Heterogeneidad significativa entre los estudios (I2:68%, p=0.01). El análisis de subgrupos demuestra que la diferencia significativa en el estimador global se debe al subgrupo de pacientes con Insuficiencia Cardiaca (test diferencia subgrupos I2 :72%, p=0.06)

⁷ 7 estudios con alto riesgo de sesgo

⁸ 5 estudios (de menor peso en el MA) con alto riesgo de sesgo

⁹ 4 estudios con alto riesgo de sesgo

¹⁰ Heterogeneidad significativa (I2: 83%, p<0.0001). El riesgo fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con Insuficiencia Cardiaca comparado con el subgrupo sin Insuficiencia Cardiaca (test diferencia subgrupos I2: 95.2%; p<0.001)

¹¹ 3 estudios (12%) con alto riesgo de sesgo

¹² 3 El IC cruza: 1) Valor de no efecto y 2) umbrales de la mínima diferencia importante

¹³ 11 estudios (42%) con alto riesgo de sesgo

4.2. Resumen de la evidencia.

4.2.1. Terapia combinada vs monoterapia a altas dosis

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007.

Los mismos autores de la RS (Law 2003) en la que se basa la recomendación de la versión anterior de la Guía, publican en 2009 un M-A⁴ con 11.000 participantes procedentes de 42 ensayos, encuentra que la terapia combinada de diferentes antihipertensivos es más eficaz para reducir las cifras de PA que duplicar la dosis de un fármaco; lo que corrobora la conclusión de que es preferible la terapia combinada a incrementar la dosis en monoterapia si no se consiguen las cifras objetivo de PA, aunque es de señalar, que su efecto en la reducción de eventos cardiovasculares es desconocido.

En la misma línea van las propuestas de las guías de referencia.

4.2.2. Terapia combinada: asociaciones antihipertensivos

En la búsqueda realizada para responder a esta pregunta se han encontrado una revisión sistemática⁵, dos ensayos clínicos^{2,3} y un metaanálisis⁶

La RS⁵ publicada en 2013, búsqueda hasta diciembre/2011, evalúa la combinación de IECA con CA frente a otras combinaciones; incluye únicamente 3 ensayos clínicos, uno comparado con monoterapia; otro de 2005 comparado con BB+DIU (ASCOT-BPLA, incluido en la GPC anterior) y el estudio ACCOMPLISH, que compara la asociación IECA +CA-DHP con IECA +diurético-Hidroclorotiazida (HTZ); hace una síntesis narrativa de los resultados, No encuentra otros estudios relevantes.

Los resultados de los dos ensayos clínicos y del metaanálisis considerados en esta actualización se describen a continuación

a. Combinación IECA + CA-DHP versus IECA + Diurético: Hidroclorotiazida (HTZ) (ensayo ACCOMPLISH)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado², doble ciego, multicéntrico y con seguimiento a 36 meses que evalúa si la combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un bloqueante de los canales del calcio (CA) es más efectiva que la combinación de un diurético tiazídico (HTZ) y un IECA en la reducción de episodios cardiovasculares (CVS), mortales o no, en pacientes hipertensos de alto riesgo y sin insuficiencia cardíaca.

Incluye 11506 hipertensos (PAS > 160 mmHg o con tratamiento antihipertensivo, edad media 68 años) con alto riesgo CV: historia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, revascularización o AVC, deterioro de la función renal, enfermedad arterial periférica, hipertrofia ventricular izquierda o diabetes mellitus. El 60.4 % eran diabéticos y un 75 % recibía ≥ 2 fármacos antihipertensivos.

Sin periodo de lavado los pacientes fueron aleatorizados a recibir benazeprilo (20 – 40 mg) y amlodipino (5-10 mg) o benazeprilo y hidroclorotiazida (12.5-25 mg). El análisis se efectuó por intención de tratar.

El estudio se interrumpió precozmente (tras un seguimiento medio de 36 meses, con una exposición media al tratamiento de 30 meses) debido las diferencias observadas entre ambos grupos que superaban un valor predeterminado.

En la variable de resultado principal (variable agregada de eventos CV: mortalidad CV, infarto de miocardio fatal y no fatal, ACV fatal y no fatal, hospitalización por angina, resucitación tras parada cardíaca, revascularización coronaria) fue superior el grupo IECA + CA comparado a IECA + HTZ: HR 0.80, IC 95% 0.72-0.90.

El control de PA fue excelente en los dos grupos, con una diferencia estadísticamente significativa de 1 mmHg a favor de IECA+CA. El abandono del tratamiento por efectos adversos fue alto en ambos grupos (alrededor del 30%)

La **combinación IECA + CA-DHP** fue mejor que IECA + HTZ en:

- Infarto fatal y no fatal: HR 0.78 (0.62 - 0.99). *Evidencia de calidad moderada*
- Menos abandono por efectos secundarios: HR 0.93 (0.88 - 0.98). *Evidencia de calidad moderada*

No hubo diferencias significativas entre ambas asociaciones para: Mortalidad total, ACV fatal y no fatal, hospitalización por angina, revascularización coronaria (*Evidencia de calidad moderada*) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad baja*)

b. Otras combinaciones basadas en calcioantagonistas

Un ECA³ realizado en población japonesa, incluye 3501 hipertensos de bajo riesgo, entre 40-85 años de edad, que no logran el objetivo de PA <140/90 con un calcioantagonista dihidropiridínico (benidipino 4 mg/día) en monoterapia. Los pacientes se asignan aleatoriamente a tres ramas de tratamiento: betabloqueante, ARA II o diurético tiazídico añadido al calcioantagonista. Es un ensayo abierto con evaluación ciega de resultados (diseño PROBE).

Variable principal del estudio: variable compuesta de eventos cardiovasculares (muerte súbita, ACV fatal y no fatal, infarto de miocardio, hospitalización por angina, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y eventos renales-duplicación creatinina por encima de 2mg/dl; creatinina \geq 4 mg/dl o diálisis) y consecución cifras objetivo de PA

Variables secundarias: mortalidad global y cardiovascular, agregada de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto miocardio no fatal, ACV no fatal excluido AIT), nuevos casos de diabetes y efectos adversos

En el análisis se incluyen 3293 pacientes (pérdidas en una primera fase: 57, 77 y 74 en cada rama respectivamente); durante el estudio 780 pacientes interrumpieron el tratamiento (238, 282 y 260 respectivamente), fueron seguidos hasta la finalización del estudio e incluidos en el análisis. Mediana de seguimiento: 3.61 años

No hubo diferencias significativas en la variable principal de resultado entre las tres ramas de tratamiento.

La combinación **CA-BB** fue peor que **CA-ARAI** para:

- Nuevos casos de diabetes: HR 1.85 (1.08 - 3.16). *Evidencia de calidad moderada*

No hubo diferencias significativas en:

- Mortalidad total: HR 0.95 (0.54 - 1.67). *Evidencia de calidad baja*
- ACV fatal y no fatal: HR 1.66 (0.90 - 3.04) *Evidencia de calidad baja*
- Variable agregada eventos CV: HR 1.21 (0.71-2.06) *Evidencia de calidad muy baja*

En la **comparación CA-ARAI** con **CA-Diurético tiazídico** no hubo diferencias significativas en:

Mortalidad total: HR 1.07 (0.61 – 1.89). *Evidencia de calidad baja*

ACV fatal y no fatal: HR 1.39 (0.67 – 2.92). *Evidencia de calidad baja*

Nuevos casos de diabetes: HR 0.64 (0.37 – 1.11) *Evidencia de calidad moderada*

Variable agregada eventos CV: HR 1.76 (0.92-3.30) *Evidencia de calidad baja*

La **combinación CA-BB** fue peor que **CA-Diurético tiazídico** para:

- ACV fatal y no fatal: HR 2.31 (1.17 – 4.56) *Evidencia de calidad baja*
- Variable agregada eventos CV: HR 2.13 (1.12-4.02) *Evidencia de calidad baja*

No hubo diferencias significativas en:

- Mortalidad total: HR 1.02 (0.57 – 1.82). *Evidencia de calidad baja*
- Nuevos casos de diabetes: HR 1.18 (0.74 – 1.90). *Evidencia de calidad moderada*

c. Doble inhibición Sistema Renina Angiotensina (SRA)

El MA⁶ de Makani, publicado en 2013 (periodo de búsqueda hasta agosto 2012), evalúa la eficacia a largo plazo (un año o más; 7 ECAs) y seguridad (4 semanas o más; 33 ECAs), de la doble inhibición del SRA (IECA + ARA II, IECA + Aliskiren o ARA II + Aliskiren) frente a monoterapia (IECA o ARA II o Aliskiren) en pacientes con trastornos diversos, incluyendo: HTA, diabetes, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o infarto de miocardio.

Incluye 33 ECAs (15 con alto riesgo de sesgo y 18 de bajo riesgo) con un total de 68.405 pacientes (edad media de 50 a 67 años, 71 % hombres). El seguimiento fue de 4 a 243 semanas. No se detectó sesgo de publicación.

Para los resultados de eficacia se hace análisis de subgrupos de pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. Para los resultados de seguridad realizan análisis de sensibilidad en función de los siguientes criterios: presencia o no de

insuficiencia cardíaca, riesgo de sesgo de los estudios (bajo vs alto), duración del seguimiento (< 1 año vs ≥ 1 año) y número de pacientes (< 500 vs ≥ 500). Se observa heterogeneidad estadística para la mayoría de las variables de resultado que es explorada por los autores y se utiliza el modelo de efectos aleatorios para combinar los resultados.

Resultados de eficacia

En **comparación con monoterapia, la terapia combinada** no fue superior en mortalidad total (RR 0.97 ;95% 0.89-1.06) ni mortalidad cardiovascular (RR 0.96; 0.88-1.05). *Evidencia de calidad baja.*

La terapia combinada fue mejor para hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0.82; 0.74-0.92). El análisis de subgrupos demuestra que la diferencia significativa en el estimador global se debe al beneficio en el subgrupo de pacientes con Insuficiencia Cardíaca. *Evidencia de calidad baja.*

Subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca

La **terapia combinada en comparación con monoterapia** incrementó la:

- Mortalidad total RR: 1.07 (1.00-1.14, p=0.04). *Evidencia de calidad alta*

No hubo diferencias significativas en:

- Mortalidad cardiovascular RR: 1.04 (0.90-1.20). *Evidencia de calidad moderada*
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca RR : 0.91 (0.74-0.92). *Evidencia de calidad moderada*

Resultados de seguridad

La terapia combinada incrementa el riesgo de :

- Hiperkalemia: RR 1.55 (1.32-1.82). *Evidencia de calidad alta*
- Hipotensión: RR 1.66 (1.38-1.98). *Evidencia de calidad alta*
- Fallo renal: RR 1.41 (1.09-1.84). *Evidencia de calidad moderada*
- Abandono de la medicación por efectos adversos adversas: RR 1.27 (1.21-1.32). *Evidencia de calidad moderada*

El análisis de sensibilidad no encuentra diferencias en los grupos (con o sin insuficiencia cardíaca) en cuanto a la hiperpotasemia, hipotensión o abandono por efectos adversos.

El riesgo de fallo renal fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca

En **comparación con monoterapia** la terapia combinada no incrementa el riesgo de:

- Fallo renal: RR 1.04 (0.80-1.35). *Evidencia de calidad muy baja*

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 21: ¿TERAPIA COMBINADA FARMACOLOGICA EN HTA: ¿QUÉ ES MAS EFICAZ?: AUMENTAR LA DOSIS, AÑADIR OTROS ANTIHIPERTENSIVOS?, UNA ASOCIACIÓN FRENTE A OTRA?

Población: HTA
Intervención: Combinación antiHTA
Comparación: Monoterapia/Combinación fármacos
Perspectiva: Clínica

Criterios. Calidad: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?																																																																
Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional																																																												
CALIDAD	C-1	Moderada		C5: Resultados referidos al subgrupo de pacientes sin Insuficiencia Cardíaca																																																												
	C-2	Baja																																																														
	C-3	Baja																																																														
	C-4	Baja																																																														
	C-5	Moderada																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Desenlaces críticos/importantes:</i></th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad CV</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>3. IAM fatal y no fatal</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. ACV fatal y no fatal</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Hospitalización por IC</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>6. Abandono por efectos adversos</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>7. Nuevos casos diabetes</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>8. Fallo renal</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>9. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>		C1	C2	C3	C4	C5	1. Mortalidad total	Mo	B	B	B	A	2. Mortalidad CV	-	-	-	-	Mo	3. IAM fatal y no fatal	Mo	-	-	-	-	4. ACV fatal y no fatal	Mo	B	B	B	-	5. Hospitalización por IC	Mo	-	-	-	Mo	6. Abandono por efectos adversos	Mo	-	-	-	Mo	7. Nuevos casos diabetes	-	B	B	B	-	8. Fallo renal	-	-	-	-	MB	9. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)	-	-	-	-	A	
	<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>	C1	C2		C3	C4	C5																																																									
	1. Mortalidad total	Mo	B		B	B	A																																																									
	2. Mortalidad CV	-	-		-	-	Mo																																																									
	3. IAM fatal y no fatal	Mo	-		-	-	-																																																									
4. ACV fatal y no fatal	Mo	B	B	B	-																																																											
5. Hospitalización por IC	Mo	-	-	-	Mo																																																											
6. Abandono por efectos adversos	Mo	-	-	-	Mo																																																											
7. Nuevos casos diabetes	-	B	B	B	-																																																											
8. Fallo renal	-	-	-	-	MB																																																											
9. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)	-	-	-	-	A																																																											
C1: IECA+ CA-DHP vs IECA + DIU C2: CA + BB vs CA + ARA II C3: CA + ARA II vs CA + DIU C4: CA + BB vs CA + DIU C5: Doble inhibición SRA vs IECA o ARA II o Aliskiren																																																																
* A: alta, Mo: moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																																

Criterios. Beneficios y riesgos: ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?																																																																												
	Juicio	Detalles del juicio			Evidencia disponible	Información adicional																																																																						
BENEFICIOS Y RIESGOS	<table border="1"> <tr><td>C-1</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C-2</td><td>B<R</td></tr> <tr><td>C-3</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C-4</td><td>B<R</td></tr> <tr><td>C-5</td><td>B<<R</td></tr> </table> <p>C1: IECA+ CA-DHP vs ECA + DIU-HTZ C2: CA + BB vs CA + ARA II C3: CA + ARA II vs CA + DIU C4: CA + BB vs CA + DIU C5: Doble inhibición SRA vs IECA o ARA II o Aliskiren</p>	C-1	B>R	C-2	B<R	C-3	B=R	C-4	B<R	C-5	B<<R	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Desenlaces críticos/importantes:</i></th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Mortalidad total</td><td>SE</td><td>SE</td><td>SE</td><td>SE</td><td>R</td></tr> <tr><td>2. Mortalidad CV</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>SE</td></tr> <tr><td>3. IAM fatal y no fatal</td><td>B</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>4. ACV fatal y no fatal</td><td>SE</td><td>SE</td><td>SE</td><td>R</td><td>-</td></tr> <tr><td>5. Hospitalización por IC</td><td>SE</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>SE</td></tr> <tr><td>6. Abandono por efectos adversos</td><td>B</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>R</td></tr> <tr><td>7. Nuevos casos diabetes</td><td>-</td><td>R</td><td>SE</td><td>SE</td><td>-</td></tr> <tr><td>8. Fallo renal</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>SE</td></tr> <tr><td>9. Efectos adversos (hipertensión, hipotensión)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>R</td></tr> </tbody> </table> <p><i>* B >> R: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes; B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; B=R: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados; B<R: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios B<<R: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</i></p> <p><i>** B: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R: Riesgos/incon importantes/Modestos</i></p>			<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>	C1	C2	C3	C4	C5	1. Mortalidad total	SE	SE	SE	SE	R	2. Mortalidad CV	-	-	-	-	SE	3. IAM fatal y no fatal	B	-	-	-	-	4. ACV fatal y no fatal	SE	SE	SE	R	-	5. Hospitalización por IC	SE	-	-	-	SE	6. Abandono por efectos adversos	B	-	-	-	R	7. Nuevos casos diabetes	-	R	SE	SE	-	8. Fallo renal	-	-	-	-	SE	9. Efectos adversos (hipertensión, hipotensión)	-	-	-	-	R		C5: Resultados referidos al subgrupo de pacientes sin Insuficiencia Cardíaca
	C-1	B>R																																																																										
	C-2	B<R																																																																										
	C-3	B=R																																																																										
	C-4	B<R																																																																										
	C-5	B<<R																																																																										
	<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>	C1	C2	C3	C4	C5																																																																						
	1. Mortalidad total	SE	SE	SE	SE	R																																																																						
	2. Mortalidad CV	-	-	-	-	SE																																																																						
	3. IAM fatal y no fatal	B	-	-	-	-																																																																						
4. ACV fatal y no fatal	SE	SE	SE	R	-																																																																							
5. Hospitalización por IC	SE	-	-	-	SE																																																																							
6. Abandono por efectos adversos	B	-	-	-	R																																																																							
7. Nuevos casos diabetes	-	R	SE	SE	-																																																																							
8. Fallo renal	-	-	-	-	SE																																																																							
9. Efectos adversos (hipertensión, hipotensión)	-	-	-	-	R																																																																							

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	De acuerdo	Un estudio ⁷ sobre actitudes de pacientes ancianos frente al tratamiento antihipertensivo establece en un 55-60% los ancianos que aceptarían un tratamiento antihipertensivo en cualquier escenario de resultado (IAM, IC, ictus o muerte), y sólo 4-7% lo rechazan claramente. Es probable que estas opiniones sean extensibles a otro tipo de pacientes hipertensos	
			Opiniones probablemente similares	De acuerdo		
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos	Parcialmente en desacuerdo		En general, se considera que el coste de los antihipertensivos, cuando están indicados, es bajo en relación a los costes por los eventos evitados. Sin embargo, existen diferencias importantes en el coste entre los distintos medicamentos incluyendo diferencias de precios entre los medicamentos que tienen genérico y los que todavía están bajo protección de patente .La oferta de la combinación a dosis fijas de IECA/CA es limitada y la de ARA II/CA tiene, en general un coste superior. A modo de ejemplo, precio medio por envase CAPV(2012): IECA+DIU:4,17 € IECA+CA: 21.92 € ARAI+DIU:18,41 € ARAI+CA: 36,72 €
			Los beneficios son importantes	De acuerdo		

Balance de las consecuencias	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-1: IECA+CA-DHP vs IECA+DIU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2: CA+BB vs CA+ARAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3: CA+ARAI vs CA+DIU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4: CA+BB vs CA+DIU	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-5: Doble inhibición SRA Vs IECA o ARA II o Aliskiren	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Recomendación	<i>No se recomienda la opción</i>	<i>Se sugiere no considerar la opción</i>	<i>Se sugiere considerar la opción</i>	<i>Se recomienda la opción</i>
C-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Redacción de la recomendación:

Cuando la monoterapia sea insuficiente, se sugiere combinar antihipertensivos a mitad de dosis en el caso de diuréticos, betabloqueantes o antagonistas del calcio o con dosis usuales de IECA o ARA II, mas que doblar la dosis en monoterapia.

Se sugiere utilizar la combinación de: diurético tipo tiazida con IECA o ARA II o de CA con IECA o ARA II o diurético antes que con un BB, en el segundo escalón del tratamiento de la HTA, excepto que haya indicación formal para su uso.

En pacientes hipertensos de alto riesgo CV se sugiere utilizar la combinación de IECA y CA dihidropiridínico por delante de la asociación de IECA con HTZ.

Se recomienda no utilizar una terapia combinada de dos fármacos inhibidores del SRA en el tratamiento de la HTA.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007 en cuanto que es preferible la terapia combinada a incrementar la dosis en monoterapia si no se consiguen las cifras objetivo de PA, si bien se desconoce el efecto de tal medida en la reducción de eventos cardiovasculares.

Hay pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de distintas asociaciones de antihipertensivos, comparadas entre sí, en la prevención cardiovascular.

En pacientes hipertensos de bajo riesgo, en combinación con los CA, los BB parecen peores que ARA II o DIU para nuevos casos de diabetes y ACV respectivamente (Evidencia de calidad baja)

En pacientes hipertensos de alto riesgo la asociación de IECA con CA-DHP es superior a la asociación de IECA con HTZ en algunos resultados (IAM fatal y no fatal; abandono del tratamiento por efectos adversos) pero no en cuanto a disminución de la mortalidad total, ACV y hospitalización por insuficiencia cardíaca (Evidencia de calidad moderada)

Doble inhibición SRA frente a monoterapia (subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca): incrementa la mortalidad, no presenta ningún efecto beneficioso en el resto de variables y se asocia a un incremento de riesgo de efectos adversos (hipotensión, hiperkalemia, abandono del tratamiento) (Evidencia de calidad moderada).

Consideraciones para la implementación: Considerar el coste de cada combinación y perfil de efectos adversos individuales, teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Las asociaciones fijas de dos o tres antihipertensivos podrían ser convenientes en algunos pacientes para mejorar el cumplimiento, si bien no está establecido que mejoren el control de la PA.

Factibilidad: Factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades de investigación: Comparaciones directas entre diferentes asociaciones de antihipertensivos de primera línea.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pubmed)	<p>(((((("Adrenergic beta-Antagonists/therapeutic use"[Mesh] OR "Calcium Channel Blockers/therapeutic use"[Mesh]) OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]) OR "Angiotensin Receptor Antagonists/therapeutic use"[Mesh]) OR "Thiazides/therapeutic use"[Mesh]) OR "Diuretics/therapeutic use"[Mesh]) OR "aliskiren"[Supplementary Concept] NOT "Placebos"[Mesh] AND "Hypertension/drug therapy"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2013/04/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])</p> <p>AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p>AND (systematic[sb])</p>	2007 a 30 abril de 2013
Embase (Ovid)	<ol style="list-style-type: none"> 1. hypertension/dt [Drug Therapy] 2. dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 3. calcium channel blocking agent/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 4. angiotensin receptor antagonist/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 5. beta adrenergic receptor blocking agent/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 6. diuretic agent/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 7. thiazide diuretic agent/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 8. renin inhibitor/cb, dt [Drug Combination, Drug Therapy] 9. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10. heart infarction/ 11. cerebrovascular accident/ 12. cardiovascular mortality/ or mortality/ 13. 10 or 11 or 12 14. 1 and 9 and 13 15. limit 14 to randomized controlled trial 16. limit 15 to yr="2007 - 2013" 17. limit 14 to ("systematic review" and yr="2007 - 2013") 	2007- 30 abril de 2013
Cochrane (Willey)	<p>#1 MeSH descriptor: [Calcium Channel Blockers] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Diuretics] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Angiotensin Receptor Antagonists] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Renin-Angiotensin System] explode all trees and with qualifiers: [Drug effects - DE]</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] explode all trees 34842</p> <p>#19 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and #7 and #8 from 2007 to 2013</p>	2002-2013
Evidence Updates	antihypertensive and combination therapy . Filtro: treatment, adults adults dual blockade or combination and renin. Filtros : mismos	

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo III. Costes.

No aplicable.

Anexo IV. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
1. Jamerson K, 2008	Sí
2. Matsuzaki M, 2011	No
3. Makani H, 2013	Sí

Anexo V. Bibliografía.

1. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* Dec 4 2008;359(23):2417-2428.
2. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* Aug 2011;29(8):1649-1659.
3. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* Mar 2009;122(3):290-300.
4. Redon J, Trenkwalder PR, Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* Feb 2013;14(2):155-164.
5. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013-01-28 11:38:21 2013;346.1.
Hypertension: Evidence Update March 2013. Evidence update 32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available at: <http://www.evidence.nhs.uk>.
2. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* Dec 4 2008;359(23):2417-2428.
3. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* Aug 2011;29(8):1649-1659.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* Mar 2009;122(3):290-300.
5. Redon J, Trenkwalder PR, Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* Feb 2013;14(2):155-164.
6. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013-01-28 11:38:21 2013;346.
7. Perret-Guillaume C, Genet C, Herrmann FR, Benetos A, Hurst SA, Vischer UM. Attitudes and approaches to decision making about antihypertensive treatment in. *J Am Med Dir Assoc.* Feb 2011;12(2):121-128.