

**Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con HTA esencial que requieren tratamiento farmacológico, ¿se debería brindar terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos) o monoterapia?**

### Introducción

Los pacientes con hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares tales como enfermedad coronaria, evento cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, fibrilación auricular y demencia o deterioro cognitivo (48). Además, es probable que la mayoría de los pacientes requieren más de un fármaco para conseguir las metas de presión arterial. Por lo que, iniciar con monoterapia o terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos) son estrategias sugeridas como tratamiento inicial en las guías de práctica clínica (49) y que deberían tomar en cuenta el riesgo cardiovascular. Por ello, el GEG consideró evaluar el balance de los beneficios y daños potenciales de cada estrategia y según los subgrupos.

### Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5.1	Adultos de 18 años a más con HTA esencial que requieren tratamiento farmacológico y riesgo cardiovascular bajo o moderado	Cualquier terapia combinada /Cualquier monoterapia (DT, IECA, ARA, CA, BB)	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Evento cerebrovascular</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores</li> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Cambio promedio de la TFG</li> <li>• Cambio promedio de la creatinina</li> <li>• Cambio promedio de la PAS</li> <li>• Cambio promedio de la PAD</li> </ul>
5.2	Adultos de 18 años a más con HTA esencial que requieren tratamiento farmacológico y riesgo cardiovascular alto o muy alto	Cualquier terapia combinada /Cualquier monoterapia (DT, IECA, ARA, CA, BB)	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Evento cerebrovascular</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores</li> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>

			<p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Cambio promedio de la TFG</li> <li>• Cambio promedio de la creatinina</li> <li>• Cambio promedio de la PAS</li> </ul> <p>Cambio promedio de la PAD</p>
--	--	--	--

**DT:** Diuréticos tiazídicos; **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** Bloqueadores de los receptores de angiotensina II; **CA:** Calcioantagonistas; **BB:** Betabloqueadores; **TFG:** Tasa de filtración glomerular; **PAS:** Presión arterial sistólica; **PAD:** Presión arterial diastólica.

### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

#### PICO 5.1. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado

Se encontró una RS potencial publicada como artículo científico: Garjón 2020 (50) y una GPC que realizó una RS: NICE 2019 (51). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Garjón 2020	13/14	Abril 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa (1 ECA)</li> <li>• Mortalidad cardiovascular (1 ECA)</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores (1 ECA)</li> <li>• Cambio promedio de la PAS (1 ECA)</li> <li>• Cambio promedio de la PAD (1 ECA)</li> <li>• Eventos adversos serios (1 ECA)</li> <li>• Retiros debido a eventos adversos (1 ECA)</li> </ul>
NICE 2019	12/14	Octubre 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio promedio de la creatinina sérica (1 ECA)</li> <li>• Retiros debido a eventos adversos (1 ECA)</li> </ul>

\*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

#### PICO 5.2. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Garjón 2020 (50) y una GPC que realizó una RS: NICE 2019 (51). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
----	----------------------	----------------------------------	--

Garjón 2020	13/14	Abril 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa (2 ECA)</li> <li>• Mortalidad cardiovascular (2 ECA)</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores (2 ECA)</li> <li>• Cambio promedio de la TFG (1 ECA)</li> <li>• Cambio promedio de la PAS (2 ECA)</li> <li>• Cambio promedio de la PAD (1 ECA)</li> <li>• Control de la PA (1 ECA)</li> <li>• Eventos adversos serios (2 ECA)</li> <li>• Retiros debido a eventos adversos (2 ECA)</li> </ul>
NICE 2019	12/14	Octubre 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio promedio de la TFG (1 ECA)</li> <li>• Mareo (hipotensión) (1 ECA)</li> </ul>

\*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

### Evidencia por cada desenlace:

#### PICO 5.1. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado

- Mortalidad por cualquier causa
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población** correspondió a pacientes con un rango de edad de 50.4 a 52.5 años en promedio, predominantemente de etnia blanca (> 88.9%) y de sexo masculino (> 62%), con una PAS basal promedio de 154 mmHg, y reclutados en 1 ECA (REASON 2001). Se tomaron los resultados correspondientes al subgrupo de personas sin diabetes y sin tratamiento antihipertensivo previo, considerados como de riesgo cardiovascular bajo o moderado.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue brindar IECA más DT (perindopril 2 mg más indapamida 0.625 mg) como terapia combinada.
    - **El comparador** fue brindar BB (atenolol 50 mg) como monoterapia.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de la mortalidad por cualquier causa con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- Mortalidad cardiovascular
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.

- Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
  - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
  - **El desenlace** se definió como la incidencia de mortalidad cardiovascular con un seguimiento promedio de 12 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- **Evento cerebrovascular**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Eventos cardiovasculares mayores**
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de eventos cardiovasculares mayores con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- **Infarto de miocardio**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Enfermedad cardiovascular**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Insuficiencia cardíaca**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Insuficiencia renal**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Cambio promedio de la TFG**
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- **Cambio promedio de la creatinina**
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:

- **La población** correspondió a pacientes con un rango de edad de 50.4 a 52.5 años en promedio, predominantemente de etnia blanca (> 88.9%) y de sexo masculino (> 62%), con una PAS basal promedio de 154 mmHg, y reclutados en 1 ECA (REASON, Asmar 2003). Se tomaron los resultados correspondientes al subgrupo de personas sin diabetes, que incluyó pacientes con y sin tratamiento antihipertensivo previo, considerados como de riesgo cardiovascular bajo o moderado.
- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
- **La intervención** fue brindar IECA más DT (perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg) como terapia combinada.
- **El comparador** fue brindar BB (atenolol 50 mg) como monoterapia.
- **El desenlace** se definió como la incidencia de la mortalidad por cualquier causa con un seguimiento promedio de 12 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Cambio promedio de la PAS
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como el cambio promedio de la PAS con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Cambio promedio de la PAD
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como el cambio promedio de la PAD con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Control de PA ( $\leq 140/90$ )
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
- Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
  - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
  - **El desenlace** se definió como el control de la PA ( $\leq 140/90$ ) con un seguimiento promedio de 12 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- **Eventos adversos serios**
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de eventos adversos serios con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- **Retiro debido a eventos adversos**
  - Para este desenlace se contó con una RS: Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=129). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de retiros debido a eventos adversos con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).

#### PICO 5.2. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

- **Mortalidad por cualquier causa**
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.

- Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=439). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** correspondió a pacientes con un rango de edad de 57.3 a 61.0 años en promedio, predominantemente de etnia blanca (> 88.9%) y de sexo masculino (> 67.8%), con una PAS basal promedio de 154 mmHg, y reclutados en 2 ECA (BENEDICT-A 2004; PREMIER 2003). Se tomaron los resultados correspondientes al subgrupo de personas con diabetes, que incluyó pacientes sin tratamiento antihipertensivo previo, considerados como de riesgo cardiovascular alto o muy alto.
  - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
  - **La intervención** fue brindar IECA más DT (perindopril 2 mg/indapamida 0.625 mg) en un ECA (PREMIER 2003) y IECA más CA no dihidropiridínico (trandolapril 2 mg/verapamilo 180 mg) en el otro ECA (BENEDICT-A 2004) como terapia combinada.
  - **El comparador** fue brindar IECA (enalapril 10 mg) como monoterapia en un ECA (PREMIER 2003) y CA no dihidropiridínico (verapamilo 240 mg) como monoterapia en el otro ECA (BENEDICT-A 2004).
  - **El desenlace** se definió como la incidencia de la mortalidad por cualquier causa con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Mortalidad cardiovascular
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=439). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de mortalidad con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Evento cerebrovascular
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Eventos cardiovasculares mayores
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=439). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.

- **El desenlace** se definió como la incidencia de eventos cardiovasculares mayores con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- Infarto de miocardio
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- Enfermedad cardiovascular
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- Insuficiencia cardiaca
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- Insuficiencia renal
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- Cambio promedio de la TFG
  - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
  
- Cambio promedio de la creatinina
  - Para este desenlace se contó con una RS: NICE 2019 (51).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **NICE 2019** (51) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (12/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de NICE 2019 (51) reportó 1 ECA (n=457). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población** correspondió a pacientes con diabetes mellitus, con un rango de edad de 57.3 a 59.93 años en promedio, predominantemente de etnia blanca (> 88.9%) y de sexo masculino (>74.55%), con una PAS basal promedio de 154 mmHg, y reclutados en 1 ECA (PREMIER, Mogensen 2003). Se tomaron los resultados que incluyó pacientes con y sin tratamiento antihipertensivo previo, considerados como de riesgo cardiovascular alto o muy alto.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue brindar IECA más DT (perindopril 2 mg + indapamida 0.625 mg) en un ECA PREMIER, Mogensen 2003 como terapia combinada.
    - **El comparador** fue brindar IECA (enalapril 10 mg) como monoterapia en un ECA (PREMIER, Mogensen 2003).
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de la mortalidad por cualquier causa con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de NICE 2019 (51) debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2018).
  
- Cambio promedio de la PAS
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
- Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=419). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
  - **El desenlace** se definió como el cambio promedio de la PAS con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- Cambio promedio de la PAD
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=314). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como el cambio promedio de la PAD con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- Control de la PA ( $\leq 140/90$ )
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) reportó 1 ECA (n=105). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como el control de la PA con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
  
- Eventos adversos serios
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=439). Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
- **El desenlace** se definió como la incidencia de eventos adversos serios con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Retiro debido a eventos adversos
  - Para este desenlace se contó con una RS: de Garjón 2020 (50).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Garjón 2020** (50) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de Garjón 2020 (50) realizó un MA de 2 ECA (n=439). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por cualquier causa.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de retiro debido a eventos adversos con un seguimiento promedio de 12 a 36 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Garjón 2020 (50) debido a que su búsqueda fue reciente (abril 2019).
- Mareo (hipotensión)
  - Para este desenlace se contó con una RS: NICE 2019 (51).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **NICE 2019** (51) debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según la herramienta AMSTAR-2 (12/14), y la búsqueda se realizó recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de NICE 2019 (51) reportó 1 ECA (n=481). Este estudio tuvo las siguientes características:
    - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos en el desenlace previo de cambio promedio de la creatinina.
    - **El desenlace** se definió como la incidencia de mareo (hipotensión) con un seguimiento promedio de 12 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de NICE 2019 (51) debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2018).

## Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

### PICO 5.1. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado

**Población:** Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado

**Intervención:** Terapia combinada (IECA + CA; IECA + DT)

**Comparador:** Monoterapia (CA; IECA; BB)

**Autores:** José Montes Alvis

**Bibliografía por desenlace:**

- **Mortalidad por cualquier causa:** RS de Garjón 2020.
- **Mortalidad cardiovascular:** RS de Garjón 2020.
- **Evento cerebrovascular:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Eventos cardiovasculares mayores:** RS de Garjón 2020.
- **Infarto de miocardio:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Enfermedad cardiaca:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Insuficiencia cardiaca:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Insuficiencia renal:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Cambio promedio de la TFG:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Cambio promedio de la creatinina:** RS de NICE 2019.
- **Cambio promedio de la PAS:** RS de Garjón 2020.
- **Cambio promedio de la PAD:** RS de Garjón 2020.
- **Control de la PA ( $\leq 140/90$ ):** RS de Garjón 2020.
- **Eventos adversos serios:** RS de Garjón 2020.
- **Retiro debido a eventos adversos:** RS de Garjón 2020.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: Terapia combinada	Comparación: Monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por cualquier causa (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	1 ECA (n=129)	0/63 (0.0%)	0/66 (0.0%)	NE	NE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a mortalidad por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Mortalidad cardiovascular (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	1 ECA (n=129)	0/63 (0.0%)	0/66 (0.0%)	NE	NE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a mortalidad cardiovascular, aunque la evidencia es incierta.
Evento cerebrovascular	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						

Eventos cardiovasculares mayores (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	1 ECA (n=129)	1/63 (1.6%)	0/66 (0.0%)	RR: 3.14 (0.13 a 75.69)	NE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a eventos cardiovasculares mayores, aunque la evidencia es incierta.
Infarto de miocardio	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Enfermedad cardiovascular	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Insuficiencia cardiaca	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Insuficiencia renal	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Cambio promedio de la TFG	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Cambio promedio de la creatinina (media: 12 meses)	IMPORTANTE ANTE	1 ECA (n=457)	232	225	-	DM: +2.30 μmol/L (+0.70 a +3.90)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de los monoterapia, podría ser que aumentemos 2.30 μmol/L el cambio promedio de la creatinina (+0.7 a +3.9), aunque la evidencia es incierta.
Cambio promedio de la PAS (media: 12 a 36 meses)	IMPORTANTE ANTE	1 ECA (n=129)	63	66	-	DM: -2.33 mmHg (-7.28 a +2.62)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al cambio promedio de la PAS, aunque la evidencia es incierta.
Cambio promedio de la PAD (media: 12 a 36 meses)	IMPORTANTE ANTE	1 ECA (n=129)	63	66	-	DM: 1.45 mmHg (-1.40 a +4.30)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al cambio promedio de la PAD, aunque la evidencia es incierta.

Control de la PA ( $\leq 140/90$ ) (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=129)	28/63 (44.4%)	33/66 (50%)	<b>RR: 0.89</b> (0.62 a 1.28)	<b>55 menos por 1000</b> (de 190 menos a 140 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a control de la PA, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos serios (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=129)	3/63 (4.8%)	1/66 (1.5%)	<b>RR: 3.14</b> (0.34 a 29.42)	<b>32 más por 1000</b> (de 10 menos a 431 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.
Retiro debido a eventos adversos (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=129)	5/63 (7.9%)	5/66 (7.6%)	<b>RR: 1.05</b> (0.32 a 3.45)	<b>4 menos por 1000</b> (de 52 menos a 186 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a retiro debido a eventos adversos, aunque la evidencia es incierta.

**IC:** Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Razón de riesgos; **DM:** Diferencia de medias, NE: No estimable.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: debido a la mayoría de los datos se basan en análisis post hoc de subgrupos de participantes no predefinidos en los ECA, por lo que los hallazgos podrían no ser representativos de la población hipertensa general.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.

## Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

### PICO 5.2. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

**Población:** Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

**Intervención:** Terapia combinada (IECA + CA o IECA + DT)

**Comparador:** Monoterapia (CA o IECA o BB)

**Autores:** José Montes Alvis

**Bibliografía por desenlace:**

- **Mortalidad por cualquier causa:** RS de Garjón 2020.
- **Mortalidad cardiovascular:** RS de Garjón 2020.
- **Evento cerebrovascular:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Eventos cardiovasculares mayores:** RS de Garjón 2020.
- **Infarto de miocardio:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Enfermedad cardiovascular:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Insuficiencia cardiaca:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Insuficiencia renal:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Cambio promedio de la TFG:** RS de NICE 2019.
- **Cambio promedio de la creatinina:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Cambio promedio de la PAS:** RS de Garjón 2020.
- **Cambio promedio de la PAD:** RS de Garjón 2020.
- **Control de la PA ( $\leq 140/90$ ):** RS de Garjón 2020.
- **Eventos adversos serios:** RS de Garjón 2020.
- **Retiro debido a eventos adversos:** RS de Garjón 2020.
- **Mareo (hipotensión):** RS de NICE 2019.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: Terapia combinada	Comparación: Monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por cualquier causa (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	2 ECA (n=439)	1/170 (0.6%)	1/269 (0.4%)	RR: 1.35 (0.08 a 21.72)	1 más por 1000 (de 3 menos a 77 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a mortalidad por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Mortalidad cardiovascular (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	2 ECA (n=439)	0/170 (0.0%)	0/269 (0.0%)	No estimable	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a mortalidad cardiovascular, aunque la evidencia es incierta.
Evento cerebrovascular (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						

Eventos cardiovasculares mayores (media: 12 a 36 meses)	CRÍTICO	2 ECA (n=439)	1/170 (0.6%)	3/269 (1.1%)	RR: 0.62 (0.10 a 3.95)	4 menos por 1000 (de 10 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a eventos cardiovasculares mayores, aunque la evidencia es incierta.
Infarto de miocardio	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Enfermedad cardiovascular	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Insuficiencia cardiaca	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Insuficiencia renal	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Cambio promedio de la TFG (media: 12 a 36 meses)	IMPORTANTE ANTE	1 ECA (n=481)	NR	NR	-	DM: +0.7 ml/min (-1.19 a +2.59)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a cambio promedio de la TFG, aunque la evidencia es incierta.
Cambio promedio de la creatinina	IMPORTANTE ANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Cambio promedio de la PAS (media: 12 a 36 meses)	IMPORTANTE ANTE	2 ECA (n=419)	NR	NR	-	DM: -2.54 mmHg (-8.27 a +3.19)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al cambio promedio de la PAS, aunque la evidencia es incierta.
Cambio promedio de la PAD (media: 12 a 36 meses)	IMPORTANTE ANTE	1 ECA (n=314)	NR	NR	-	DM: +0.7 mmHg (-1.56 a +0.78)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al cambio promedio de la PAD, aunque la evidencia es incierta.

Control de la PA ( $\leq 140/90$ ) (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=105)	33/55 (60.0%)	15/50 (30.0%)	<b>RR: 2.00</b> (1.24 a 3.22)	<b>300 más por 1000</b> (de 72 más a 666 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de monoterapia, podría ser que causemos 300 casos de control de PA (+72 a +666), aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos serios (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=129)	6/244 (2.5%)	15/237 (6.3%)	<b>RR: 0.62</b> (0.24 a 1.64)	<b>82 menos por 1000</b> (de 164 menos a 138 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.
Retiro debido a eventos adversos (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	2 ECA (n=439)	19/170 (11.2%)	38/269 (14.1%)	<b>RR: 0.81</b> (0.49 a 1.35)	<b>27 menos por 1000</b> (de 72 menos a 49 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al retiro debido a eventos adversos, aunque la evidencia es incierta.
Mareo (hipotensión) (media: 12 a 36 meses)	IMPORT ANTE	1 ECA (n=481)	3/244 (1.2%)	5/237 (2.1%)	<b>RR: 0.58</b> (0.14 a 2.41)	<b>9 menos por 1000</b> (de 18 menos a 30 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al mareo (hipotensión), aunque la evidencia es incierta.

**IC:** Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Razón de riesgos; **DM:** Diferencia de medias

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: debido a la mayoría de los datos se basan en análisis post hoc de subgrupos de participantes no predefinidos en los ECA.
- Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**

**PICO 5.1. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado**

Presentación:

<b>Pregunta 5.1. En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado, ¿se debería brindar terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos) o monoterapia?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado
<b>Intervención:</b>	Terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos)
<b>Comparador:</b>	Monoterapia
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores</li> <li>• Cambio promedio de la creatinina</li> <li>• Cambio promedio de la PAS</li> <li>• Cambio promedio de la PAD</li> <li>• Control de PA (<math>\leq 140/90</math>)</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Retiro debido a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudio</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado, los beneficios de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron triviales (puesto que los efectos sobre la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD fueron similares en ambas intervenciones).
	Mortalidad por cualquier causa	1 ECA (n=129)	No estimable	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA	
	Mortalidad cardiovascular	1 ECA (n=129)	No estimable	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA	
	Eventos cardiovasculares	1 ECA (n=129)	<b>RR: 3.14</b> (0.13 a 75.69)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Cambio promedio de la PAS	1 ECA (n=129)	-	<b>DM: -2.33 mmHg</b> (-7.28 a +2.62)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Cambio promedio de la PAD	1 ECA (n=129)	-	<b>DM: 1.45 mmHg</b> (-1.40 a +4.30)	⊕○○○ MUY BAJA	

	<p>En resumen, en <i>adultos de 18 años a más con HTA esencial</i> y riesgo cardiovascular bajo o moderado, por cada <b>1000</b> personas a las que se brinde terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa sobre mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>						
<b>Daños:</b>							
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	
<p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● <b>Trivial</b></p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p><b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b></p>	<p><b>Número y Tipo de estudio</b></p>	<p><b>Efecto relativo (IC 95%)</b></p>	<p><b>Diferencia (IC 95%)</b></p>	<p><b>Certeza</b></p>	<p>En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado, los daños de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron triviales (si bien los efectos sobre eventos adversos serios y retiros debido a eventos adversos fueron similares en ambas intervenciones y el efecto sobre el cambio promedio de la creatinina fue no importante; no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la TFG).</p>	
	Cambio promedio de la creatinina	1 ECA (n=460)	-	<b>DM: +2.3 μmol/L</b> (+0.7 a +3.9)	⊕⊕○○ BAJA		
	Eventos adversos serios	1 ECA (n=129)	<b>RR: 3.14</b> (0.34 a 29.42)	<b>32 más por 1000</b> (de 10 menos a 431 más)	⊕○○○ MUY BAJA		
	Retiros debido a eventos adversos	1 ECA (n=129)	<b>RR: 1.05</b> (0.32 a 3.45)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 más)	⊕○○○ MUY BAJA		
	Evento cerebrovascular	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	Infarto de miocardio	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	Enfermedad cardiovascular	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	Insuficiencia cardiaca	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	Insuficiencia renal	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	Cambio promedio de la TFG	No se encontró evidencia para este desenlace.					
	<p>En resumen, en <i>adultos de 18 años a más con HTA esencial</i> y riesgo cardiovascular bajo o moderado, por cada <b>1000</b> personas a las que se brinde terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que aumentemos 0.7 μmol/L el cambio promedio de la creatinina (0.7 a 3.9).</li> <li>Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa sobre eventos adversos serios, retiros debido a eventos adversos y mareo (hipotensión), aunque la evidencia es incierta.</li> <li>En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la TFG.</li> </ul>						

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Muy baja</b></li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li>   <li>○ No se evaluaron estudios</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardiovascular</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Eventos cardiovasculares mayores</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Cambio promedio de la creatinina</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Cambio promedio de la PAS</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Cambio promedio de la PAD</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Control de PA (≤ 140/90)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos serios</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Retiro debido a eventos adversos</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Mortalidad por cualquier causa	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Mortalidad cardiovascular	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Eventos cardiovasculares mayores	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la creatinina	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la PAS	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la PAD	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Control de PA (≤ 140/90)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Eventos adversos serios	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Retiro debido a eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	<p>Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja entre desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue muy baja.</p>
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																													
	Mortalidad por cualquier causa	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Mortalidad cardiovascular	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Eventos cardiovasculares mayores	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Cambio promedio de la creatinina	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Cambio promedio de la PAS	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Cambio promedio de la PAD	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Control de PA (≤ 140/90)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
	Eventos adversos serios	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																													
Retiro debido a eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																														
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles por alto riesgo de sesgo: debido a la mayoría de los datos se basan en análisis post hoc de subgrupos de participantes no predefinidos en los ECA, por lo que los hallazgos podrían no ser representativos de la población hipertensa general.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.</p>																																
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● <b>Probablemente sí</b></li> <li>○ Sí</li> </ul>		<p>Aunque no se encontró evidencia de algunos otros desenlaces (evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la TFG). El GEG consideró que probablemente sí se evaluaron desenlaces críticos/importantes para los pacientes.</p>																														
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>● <b>Probablemente favorece al comparador</b></li> <li>○ No favorece a la intervención ni al comparador</li> </ul>		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos/importantes, el balance probablemente favorece al comparador.</p>																														

<input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce																																		
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																																		
Juicio  <input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> <b>Costos moderados</b> <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia <table border="1" data-bbox="438 504 1083 1131"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Comparador:</b> DT (hidroclorotiazida)</th> <th><b>Comparador:</b> IECA o ARA (enalapril)</th> <th><b>Comparador:</b> CA (amlodipino)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td>1 tab x 25mg</td> <td>1 tab x 10mg</td> <td>1 tab x 5mg</td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td>S/ 0.11</td> <td>S/ 0.05</td> <td>S/ 0.04</td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td>30 tab</td> <td>30 tab</td> <td>30 tab</td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema</b></td> <td>3 meses</td> <td>3 meses</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td>S/ 9.90</td> <td>S/ 4.50</td> <td>S/ 3.60</td> </tr> <tr> <td><b>Costos indirectos relevantes</b></td> <td>S/ 0.00</td> <td>S/ 0.00</td> <td>S/ 0.00</td> </tr> <tr> <td><b>Diferencia</b></td> <td colspan="3">La terapia combinada, implica el incremento de otro fármaco por separado del medicamento inicial, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia.</td> </tr> </tbody> </table>		<b>Comparador:</b> DT (hidroclorotiazida)	<b>Comparador:</b> IECA o ARA (enalapril)	<b>Comparador:</b> CA (amlodipino)	<b>Presentación</b>	1 tab x 25mg	1 tab x 10mg	1 tab x 5mg	<b>Costo unitario</b>	S/ 0.11	S/ 0.05	S/ 0.04	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	30 tab	30 tab	30 tab	<b>Duración del esquema</b>	3 meses	3 meses	3 meses	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	S/ 9.90	S/ 4.50	S/ 3.60	<b>Costos indirectos relevantes</b>	S/ 0.00	S/ 0.00	S/ 0.00	<b>Diferencia</b>	La terapia combinada, implica el incremento de otro fármaco por separado del medicamento inicial, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia.			Consideraciones adicionales  El GEG consideró que la terapia combinada en nuestro medio implica el uso de dosis separadas de medicamentos, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia, independientemente de la combinación que se decida brindar al paciente.
	<b>Comparador:</b> DT (hidroclorotiazida)	<b>Comparador:</b> IECA o ARA (enalapril)	<b>Comparador:</b> CA (amlodipino)																															
<b>Presentación</b>	1 tab x 25mg	1 tab x 10mg	1 tab x 5mg																															
<b>Costo unitario</b>	S/ 0.11	S/ 0.05	S/ 0.04																															
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	30 tab	30 tab	30 tab																															
<b>Duración del esquema</b>	3 meses	3 meses	3 meses																															
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	S/ 9.90	S/ 4.50	S/ 3.60																															
<b>Costos indirectos relevantes</b>	S/ 0.00	S/ 0.00	S/ 0.00																															
<b>Diferencia</b>	La terapia combinada, implica el incremento de otro fármaco por separado del medicamento inicial, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia.																																	
<b>Inequidad:</b> ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)																																		
Juicio  <input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente reducido</b> <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce																																		
<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?																																		
Juicio  <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input checked="" type="radio"/> <b>Varía</b> <input type="radio"/> Se desconoce		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que probablemente la mayor parte del personal de salud este de acuerdo con indicar alguna de las estrategias de manejo (terapia combinada o monoterapia) luego de evaluar individualmente cada caso.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad por parte de los																																

		pacientes podría variar según la adherencia al uso de fármacos
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente sí</b> <input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que si es factible brindar tanto terapia combinada como monoterapia. Los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) en su mayoría cuentan con ambas estrategias de manejo, pero será necesario regular la disponibilidad de las diferentes alternativas farmacológicas según la carga de atención de los establecimientos de salud, así como la disponibilidad de citas médicas cuando se deba modificar las dosis en el tratamiento.</p>

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

#### PICO 5.2. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

Presentación:

<b>Pregunta 5.2. En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto, ¿se debería brindar terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos) o monoterapia?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto
<b>Intervención:</b>	Terapia combinada (dos a más grupos farmacológicos)
<b>Comparador:</b>	Monoterapia
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Eventos cardiovasculares mayores</li> <li>• Cambio promedio de la TFG</li> <li>• Cambio promedio de la PAS</li> <li>• Cambio promedio de la PAD</li> <li>• Control de la PA (<math>\leq 140/90</math>)</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Retiro debido a eventos adversos</li> <li>• Mareo (hipotensión)</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande  ○ Varía ○ Se desconoce	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudio</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto, los beneficios de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron pequeños (si bien los efectos sobre mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores, cambio promedio de la TFG, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD fueron similares en ambas intervenciones; el efecto sobre control de la PA ( $\leq 140/90$ ) fue relevante)
	Mortalidad por cualquier causa	2 ECA (n=439)	RR: 1.35 (0.08 a 21.72)	1 más por 1000 (de 3 menos a 77 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Mortalidad cardiovascular	2 ECA (n=439)	No estimable	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA	
	Eventos cardiovasculares mayores	2 ECA (n=439)	RR: 0.62 (0.10 a 3.95)	4 menos por 1000 (de 10 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Cambio promedio de la TFG	1 ECA (n=481)	-	DM: 0.7 ml/min (-1.19 a 2.59)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Cambio promedio de la PAS	2 ECA (n=419)	-	DM: -2.54 mmHg (-8.27 a 3.19)	⊕○○○ MUY BAJA	

	<table border="1"> <tr> <td>Cambio promedio de la PAD</td> <td>1 ECA (n=314)</td> <td>-</td> <td><b>DM: 0.7 mmHg</b> (-1.56 a 0.78)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Control de la PA (≤ 140/90)</td> <td>1 ECA (n=105)</td> <td><b>RR: 2.00</b> (1.24 a 3.22)</td> <td><b>300 más por 1000</b> (de 72 más a 666 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto</i>, por cada <b>1000</b> personas a las que se brinde terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que causemos 300 casos de control de la PA (≤ 140/90) (72 a 666), aunque la evidencia es incierta.</li> <li>Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores, cambio promedio de la TFG, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>	Cambio promedio de la PAD	1 ECA (n=314)	-	<b>DM: 0.7 mmHg</b> (-1.56 a 0.78)	⊕○○○ MUY BAJA	Control de la PA (≤ 140/90)	1 ECA (n=105)	<b>RR: 2.00</b> (1.24 a 3.22)	<b>300 más por 1000</b> (de 72 más a 666 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
Cambio promedio de la PAD	1 ECA (n=314)	-	<b>DM: 0.7 mmHg</b> (-1.56 a 0.78)	⊕○○○ MUY BAJA								
Control de la PA (≤ 140/90)	1 ECA (n=105)	<b>RR: 2.00</b> (1.24 a 3.22)	<b>300 más por 1000</b> (de 72 más a 666 más)	⊕○○○ MUY BAJA								
<b>Daños:</b>			¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?									
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales							
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudio</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>							
	Eventos adversos serios	1 ECA (n=129)	<b>RR: 0.62</b> (0.24 a 1.64)	<b>82 menos por 1000</b> (de 164 menos a 138 más)	⊕○○○ MUY BAJA							
	Retiro debido a eventos adversos	2 ECA (n=439)	<b>RR: 0.81</b> (0.49 a 1.35)	<b>39 menos por 1000</b> (de 1 menos a 54 menos)	⊕○○○ MUY BAJA							
	Mareo (hipotensión)	1 ECA (n=481)	<b>RR: 0.58</b> (0.14 a 2.41)	<b>9 menos por 1000</b> (de 18 menos a 30 más)	⊕○○○ MUY BAJA							
	Evento cerebrovascular	No se encontró evidencia para este desenlace.										
	Infarto de miocardio	No se encontró evidencia para este desenlace.										
	Enfermedad cardiovascular	No se encontró evidencia para este desenlace.										
	Insuficiencia cardíaca	No se encontró evidencia para este desenlace.										
	Insuficiencia renal	No se encontró evidencia para este desenlace.										
	En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto, los daños de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia fue trivial (si bien los efectos sobre eventos adversos serios, retiros debido a eventos adversos y mareo (hipotensión) fueron similares en ambas intervenciones; no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la creatinina).											

	Cambio promedio de la creatinina	No se encontró evidencia para este desenlace.																																					
<p>En resumen, en <i>adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto</i>, por cada <b>1000</b> personas a las que se brinde terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa sobre eventos adversos serios, retiro debido a eventos adversos, y mareo (hipotensión), aunque la evidencia es incierta.</li> <li>En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la creatinina.</li> </ul>																																							
<p><b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>																																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																																				
<p>● <b>Muy baja</b></p> <p>○ Baja</p> <p>○ Moderada</p> <p>○ Alta</p> <p>○ No se evaluaron estudios</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 719 692 831">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th data-bbox="692 719 858 831">Importancia</th> <th data-bbox="858 719 1093 831">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 831 692 920">Mortalidad por cualquier causa</td> <td data-bbox="692 831 858 920">CRÍTICO</td> <td data-bbox="858 831 1093 920">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 920 692 1010">Mortalidad cardiovascular</td> <td data-bbox="692 920 858 1010">CRÍTICO</td> <td data-bbox="858 920 1093 1010">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1010 692 1099">Eventos cardiovasculares mayores</td> <td data-bbox="692 1010 858 1099">CRÍTICO</td> <td data-bbox="858 1010 1093 1099">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1099 692 1189">Cambio promedio de la TFG</td> <td data-bbox="692 1099 858 1189">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1099 1093 1189">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1189 692 1279">Cambio promedio de la PAS</td> <td data-bbox="692 1189 858 1279">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1189 1093 1279">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1279 692 1368">Cambio promedio de la PAD</td> <td data-bbox="692 1279 858 1368">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1279 1093 1368">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1368 692 1458">Control de la PA (≤ 140/90)</td> <td data-bbox="692 1368 858 1458">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1368 1093 1458">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1458 692 1547">Eventos adversos serios</td> <td data-bbox="692 1458 858 1547">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1458 1093 1547">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1547 692 1637">Retiro debido a eventos adversos</td> <td data-bbox="692 1547 858 1637">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1547 1093 1637">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1637 692 1727">Mareo (hipotensión)</td> <td data-bbox="692 1637 858 1727">IMPORTANTE</td> <td data-bbox="858 1637 1093 1727">⊕○○○ MUY BAJA<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1727 1093 2029"> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles por alto riesgo de sesgo: debido a que todos los datos provienen de subpoblaciones de participantes no predefinidos en los ECA (incluyendo algunos pacientes con diabetes y excluyendo a pacientes con enfermedad cardiovascular o alguna otra comorbilidad), por lo que los hallazgos podrían no ser representativos de la población hipertensa general.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.</p> </td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Mortalidad por cualquier causa	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Mortalidad cardiovascular	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Eventos cardiovasculares mayores	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la TFG	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la PAS	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Cambio promedio de la PAD	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Control de la PA (≤ 140/90)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Eventos adversos serios	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Retiro debido a eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Mareo (hipotensión)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles por alto riesgo de sesgo: debido a que todos los datos provienen de subpoblaciones de participantes no predefinidos en los ECA (incluyendo algunos pacientes con diabetes y excluyendo a pacientes con enfermedad cardiovascular o alguna otra comorbilidad), por lo que los hallazgos podrían no ser representativos de la población hipertensa general.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.</p>			<p>Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue muy baja.</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																																					
Mortalidad por cualquier causa	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Mortalidad cardiovascular	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Eventos cardiovasculares mayores	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Cambio promedio de la TFG	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Cambio promedio de la PAS	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Cambio promedio de la PAD	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Control de la PA (≤ 140/90)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Eventos adversos serios	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Retiro debido a eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
Mareo (hipotensión)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>																																					
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles por alto riesgo de sesgo: debido a que todos los datos provienen de subpoblaciones de participantes no predefinidos en los ECA (incluyendo algunos pacientes con diabetes y excluyendo a pacientes con enfermedad cardiovascular o alguna otra comorbilidad), por lo que los hallazgos podrían no ser representativos de la población hipertensa general.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que la mayoría de los resultados presenta muy pocos eventos.</p>																																							

Desenlaces importantes para los pacientes:					
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente sí</b> <input type="radio"/> Sí				Aunque no se contó con evidencia para algunos otros desenlaces críticos (mortalidad). El GEG consideró que probablemente sí se evaluaron desenlaces críticos/importantes para los pacientes.	
Balance de los efectos:					
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente favorece a la intervención</b> <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos/importantes, el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.	
Uso de recursos:					
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> <b>Costos moderados</b> <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<b>Comparador:</b> <b>Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida)</b>	<b>Comparador:</b> <b>IECA o ARA (enalapril)</b>	<b>Comparador:</b> <b>CA (amlodipino)</b>	El GEG consideró que la terapia combinada en nuestro medio implica el uso de dosis separadas de medicamentos, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia, independientemente de la combinación que se decida brindar al paciente.
	<b>Presentación</b>	1 tab x 25mg	1 tab x 10mg	1 tab x 5mg	
	<b>Costo unitario</b>	S/ 0.11	S/ 0.05	S/ 0.04	
	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	30 tab	30 tab	30 tab	
	<b>Duración del esquema</b>	3 meses	3 meses	3 meses	
	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	S/ 9.90	S/ 4.50	S/ 3.60	
	<b>Costos indirectos relevantes</b>	S/ 0.00	S/ 0.00	S/ 0.00	
	<b>Diferencia</b>	La terapia combinada, implica el incremento de otro fármaco por separado del medicamento inicial, por lo que sería de mayor costo que la monoterapia.			
Inequidad:					
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente reducido</b> <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto					

<input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		
<b>Aceptabilidad:</b>		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input checked="" type="radio"/> <b>Varía</b> <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que probablemente la mayor parte del personal de salud este de acuerdo con indicar alguna de las estrategias de manejo (terapia combinada o monoterapia) luego de evaluar individualmente cada caso.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad por parte de los pacientes podría variar según la adherencia al uso de fármacos</p>
<b>Factibilidad:</b>		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente sí</b> <input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que si es factible brindar tanto terapia combinada como monoterapia. Los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) en su mayoría cuentan con ambas estrategias de manejo, pero será necesario regular la disponibilidad de las diferentes alternativas farmacológicas según la carga de atención de los establecimientos de salud, así como la disponibilidad de citas médicas cuando se deba modificar las dosis en el tratamiento.</p>

## Resumen de los juicios:

### PICO 5.1. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

## Resumen de los juicios:

### PICO 5.2. Adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron triviales (puesto que los efectos sobre la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD fueron similares en ambas intervenciones) y los daños se consideraron triviales (si bien los efectos sobre eventos adversos serios y retiros debido a eventos adversos fueron similares en ambas intervenciones y el efecto sobre el cambio promedio de la creatinina fue no importante; no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la TFG, no fueron evaluados). Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de del control</b>.</p> <p><b>Fuerza:</b> Si bien la certeza de la evidencia fue muy baja, no habría una justificación para invertir recursos económicos y humanos en brindar terapia combinada en personas con riesgo cardiovascular bajo o moderado como tratamiento farmacológico inicial, por lo cual esta recomendación fue <b>fuerte</b>.</p>	<p>En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular bajo o moderado, recomendamos brindar monoterapia como tratamiento farmacológico inicial.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor del control</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy Baja</b>            (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron pequeños (si bien los efectos sobre mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores, cambio promedio de la TFG, cambio promedio de la PAS, y cambio promedio de la PAD fueron similares en ambas intervenciones; el efecto sobre control de la PA (<math>\leq 140/90</math>) fue relevante) y los daños fueron triviales (si bien los efectos sobre eventos adversos serios, retiros debido a eventos adversos y mareo (hipotensión) fueron similares en ambas intervenciones; no se encontró evidencia para los desenlaces de evento cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y cambio promedio de la creatinina). Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b>.</p> <p><b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En adultos de 18 años a más con HTA esencial y riesgo cardiovascular alto o muy alto, sugerimos brindar terapia combinada como tratamiento farmacológico inicial.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy Baja</b>            (⊕⊖⊖⊖)</p>

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC):**

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró mencionar algunas condiciones clínicas que constituyen factores de riesgo cardiovasculares independientes que clasifican a los pacientes en categorías de alto o muy alto riesgo de acuerdo con los niveles de riesgo cardiovascular de la <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) (26).</p>	<p>Considerar como riesgo cardiovascular alto o muy alto cuando se presente al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular establecida</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Síndrome metabólico</li> </ul>