

T
661

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

26466

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS
EN EL SECTOR PRIVADO DE MÉXICO**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

P R E S E N T A

RICARDO DE JESÚS GÓMEZ ALEJANDRO

MATRÍCULA: 204181460

COMITÉ TUTORIAL

TUTOR: DR. JAIME KRAVZOV JINICH

ASESORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTINEZ

ASESOR EXTERNO: DR. CARLOS CORTÉS

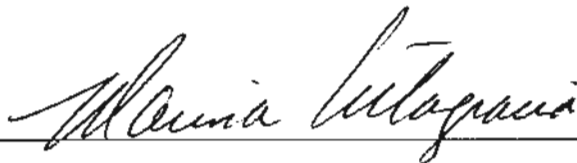
MÉXICO D.F.

2007

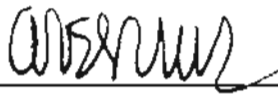
FIRMAS DE CONFORMIDAD DEL COMITÉ TUTORIAL



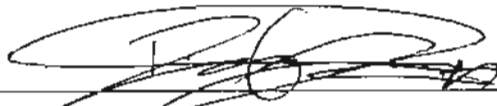
TUTOR



ASESORA



ASESOR



ALUMNO: Q.F.B. RICARDO DE JESÚS GÓMEZ ALEJANDRO

MATRÍCULA: 204181460

TÍTULO DEL PROYECTO

ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS
EN EL SECTOR PRIVADO DE MÉXICO

JURADO DE EXÁMEN DE GRADO


PRESIDENTE

VOCAL 


SECRETARIO

Agradecimientos

A la UAM-Xochimilco y al CONACYT, por permitirme seguir con mi formación profesional

A Eva, la mujer que amo y que junto con la maestría, transformó mi vida.

A mis padres Flora y Virgilio así como a mis hermanas Yolanda, Rosaura, Silvia y mi hermano Manuel. Su cariño y apoyo siempre ha estado presente.

A mis maestros, Doctora Marina Altagracia y Doctor Jaime Kravzov. Hace más de 16 años me dieron la oportunidad de ser su alumno y siempre me han apoyado de una manera incondicional para mi desarrollo como profesional y como individuo. Ellos son la evidencia clara de que esos maestros que trascienden y dejan huella en muchas generaciones verdaderamente aún existen. Gracias doctores.

A los grandes amigos de la maestría, Antonio, Raziél, Mario, Alejandro y Luisa.

Resumen:

El control de la Hipertensión (HA) es uno de los retos más importantes para el sistema de salud en México. La HA esencial de ligera a moderada afecta aproximadamente al 25% de la población adulta mexicana. Para su tratamiento existen más de 40 agentes antihipertensivos en el sector privado del mercado farmacéutico mexicano, los cuales en general no presentan evidencia de diferencias sustanciales entre si con respecto a la eficacia en el control de la HA pero si en cuestion de costos. Por lo anterior, es importante determinar cuales agentes farmacológicos pueden presentar la mejor relación costo/efectividad.

Objetivo: El presente estudio analizó la relación costo/efectividad de nueve agentes de las diferentes clases terapéuticas antihipertensivas: Los agentes fueron: un diurético (clortalidona); dos bloqueadores β -adrenérgicos (atenolol y propanolol); dos bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino y nifedipino); dos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (captopril y lisinopril); y dos bloqueadores de receptores de angiotensina II (losartan y telmisartan). **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo de los meses de enero a diciembre de 2005 bajo la perspectiva del sector privado de la sociedad mexicana. Se llevó acabo una revisión bibliográfica del año 1999 al 2005 con respecto a la eficacia y seguridad de los nueve agentes antihipertensivos en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada y se realizó un meta-análisis para obtener las probabilidades de cada alternativa terapéutica. A su vez se obtuvieron los costos directos de cada una de las alternativas de tratamiento. Los datos obtenidos fueron analizados bajo el modelo de ciclos de Montecarlo-Markov. **Resultados:** Después del análisis y de acuerdo a la información de eficacia y seguridad obtenida en los ensayos clínicos y los costos totales, los agentes que presentaron la mejor relación costo/efectividad fueron clortalidona y atenolol. **Conclusiones:** Mediante el uso de la metodología farmacoeconómica y el modelo de ciclos de Monte Carlo-Markov, las terapias más costo/efectivas en el tratamiento de la HA de leve a moderada fueron los medicamentos pertenecientes a la clase de los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos.

Indice

	Página
I. Introducción	1
II. Antecedentes	5
2.1 Definición de Hipertensión Arterial	5
2.2 Tipos de Hipertensión Arterial	6
2.3 Hipertensión Arterial a nivel Mundial	7
2.4 Datos epidemiológicos de la Hipertensión Arterial en México	8
2.5 Control de la Hipertensión Arterial	11
2.6 Tratamiento No-Farmacológico	12
2.7 Tratamiento Farmacológico y guías de tratamiento	12
2.8 Importancia de la adherencia al tratamiento	19
2.9 Tendencias en los hábitos de prescripción	19
2.10 Fármacos antihipertensivos por clase terapéutica	20
2.11 Farmacoeconomía	42
2.12 Metodología farmacoeconómica de los estudios de ACE	48
2.13 Estudios farmacoeconómicos en tratamientos Antihipertensivos	51
III. Planteamiento del problema	56
IV. Hipótesis	56
V. Objetivos	57
VI. Metodología	58
6.1 Parte A: Análisis de ventas	58
6.2 Parte B: Análisis farmacoeconómico	59
6.2.1 Perspectiva del estudio	59
6.2.2 Horizonte temporal	60
6.2.3 Escenario del estudio	60

6.2.4 Acopio de información científica para la construcción del árbol de ciclos de decisiones	60
6.2.5 Meta-análisis	62
6.2.6 Parámetros necesarios para la modelización. Montecarlo-Markov: Árbol de ciclos.	62
6.2.7 Costos	64
6.2.8 Alternativas de tratamiento	66
6.2.9 Análisis de sensibilidad, incremental, beneficio neto monetario, beneficio neto en salud y voluntad de pagar.	70
6.2.10 Ajuste temporal y tasa de descuento	72
VII. Resultados	73
7.1 Parte A: Comportamiento del mercado farmacéutico en el sector privado con respecto a los medicamentos antihipertensivos	73
7.2 Parte B: Resultados farmacoeconómicos.	77
7.2.1 Resultados del meta-análisis	77
7.2.2 Resultados del diseño de modelos de decisión (modelo de Markov). Árbol de ciclos	87
7.2.3 Resultados del análisis de probabilidad de Markov para cada una de las alternativas de tratamiento evaluadas.	91
7.2.4 Resultados de costos	94
7.2.5 Análisis incremental	98
7.2.6 Análisis de sensibilidad univariado	99
7.2.7 Beneficio neto monetario y beneficio neto en salud	102
VIII. Discusión	104
IX. Limitaciones del presente estudio	107
X. Conclusiones	108
XI Bibliografía	109

I. Introducción

La hipertensión arterial (HA) es uno de los principales padecimientos a nivel mundial siendo causa de otros padecimientos como el infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral, falla cardíaca o falla renal (1). De aquí surge la importancia de contar con tratamientos eficaces para el control de este padecimiento. De hecho, el control de la HA es uno de los principales retos de tratamiento a nivel mundial. De acuerdo a la "International Society of Hypertension" (Sociedad Internacional para la Hipertensión), cerca de 600 millones de personas tienen HA sistémica de los cuales un 70% no cuenta con un tratamiento adecuado y aproximadamente 3 millones muere cada año como resultado directo de las enfermedades cardiovasculares relacionadas (2-4).

El gasto en medicamentos, que constituye una gran parte de los presupuestos de salud, se ha incrementado con mayor rapidez que los demás gastos en materia de salud. El costo de la medicación para reducir la presión arterial de los pacientes es un importante componente del costo total del tratamiento de HA y sus riesgos asociados. En los Estados Unidos de América (EUA), el costo total en medicamentos para HA en 1995 fue de aproximadamente 8,300 millones de dólares (5).

En México, El último dato estadístico del año 2000, describe una prevalencia del 30.05% de la población adulta (aproximadamente 15 millones de adultos) siendo los hombres los que presentaron mayor prevalencia (34.2%) mientras que en las mujeres sólo se presentó una prevalencia de 26.3% (6). Lo que es más grave es que por cada diez mexicanos que se saben hipertensos, hay 13 que lo ignoran (6). Las estadísticas también demuestran que alrededor de 10 millones de mexicanos (pertenecientes a los estratos económicamente más bajo o de pobreza extrema) aún no cuentan con servicios de salud pública o con medicamentos de

prescripción (2,7). Algunas estimaciones señalan que el valor económico de la mortalidad en la población económicamente activa excede los \$13 mil millones de dólares, o 5% del producto interno bruto de México (7). Si se considera que la población de la tercera edad está incrementándose (7.1% en 2001), el riesgo de enfermedades asociadas a la edad, como es la HA, se incrementará sustancialmente en los próximos años (8)

En México alrededor de 15.2 millones de personas tienen HA sistémica. Uno de cada 2 mexicanos después de los 50 años padece de HA. El 61% de las personas con HA sistémica lo ignoran. Del 49% de las personas con diagnóstico previo de HA, menos del 50% están bajo tratamiento médico farmacológico (6,9).

A partir de mediados del siglo XX, se introdujeron una gran cantidad de fármacos antihipertensivos. La primera clase terapéutica fueron los diuréticos seguidos de los bloqueadores β y α adrenérgicos, los vasodilatadores, los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y finalmente los bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA-II). Las 3 últimas clases mencionadas incluyeron una gran cantidad de moléculas análogas, y cada una de ellas fue presentada como un innovador (10).

Esta demostrado que el tratamiento farmacológico antihipertensivo reduce sustancialmente los riesgos de morbilidad y mortalidad relacionada a la HA (11). Sin embargo la existencia de una elección farmacológica óptima aún no esta bien establecida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que, dependiendo de la certeza en el diagnóstico del tipo de HA de cada paciente, comunmente uno de cada dos individuos con HA no responde a uno u otro tratamiento, es decir, los medicamentos antihipertensivos del mercado tienen alrededor de un 50% de efectividad terapéutica difiriendo solamente en su perfil de efectos adversos y de costo integral (12). El estudio multicéntrico conducido por "The Collaborative Research Group of The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (Grupo de investigación de los

tratamientos antihipertensivos y de reducción de lípidos para prevenir ataques cardíacos) fue realizado con el fin de determinar si las nuevas terapias (BCC e IECA) disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares comparativamente con los diuréticos (13-14). Este estudio concluyó que los diuréticos tiazídicos son superiores en la prevención de una o más de las complicaciones cardiovasculares más comunes y son económicamente más accesibles lo que los convierte en el tratamiento de primera elección para el tratamiento farmacológico de la HA (2,13-14). Además, el séptimo reporte del "Joint National Committee of the United States (JNC-VII)" recomendó a los diuréticos como la primera elección en el tratamiento de los pacientes con HA esencial ya sea solos o en combinación con otros fármacos de diferentes clases (15).

Adicionalmente, los diuréticos mejoran la eficacia de la mayor parte de los antihipertensivos, controlan eficazmente la presión arterial y son económicamente más accesibles que las demás clases terapéuticas (16). Está comprobado que los únicos agentes antihipertensivos que han demostrado una reducción en la mortalidad y morbilidad por eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, son los diuréticos y los bloqueadores β adrenérgicos (8). También son los únicos que han demostrado un mínimo daño a órganos blanco (17). Existe sólo una notable excepción presentada en los resultados de un estudio donde los IECAS demostraron mejores resultados en pacientes de raza blanca (18).

Lamentablemente los diuréticos se encuentran subutilizados aún a pesar de que se les reconoce como un tratamiento eficaz y de bajo costo.

Para contribuir a establecer cuales son las terapias más costo/efectivas tanto en los aspectos económicos como terapéuticos se utilizan los métodos farmacoeconómicos (19). La farmacoeconomía es la descripción y el análisis de los costos de las terapias medicamentosas al sistema de salud y a la sociedad (19-20). Es así como la investigación farmacoeconómica identifica, mide y compara los costos (recursos consumidos) y las consecuencias del uso de los

productos y de los servicios farmacéuticos. La farmacoeconomía, como una disciplina relativamente nueva, aparece como una alternativa ante el vacío generado por la falta de un análisis y una evaluación más profunda para el beneficio de los pacientes y las sociedades.

El hecho de que los presupuestos para salud siempre resultan insuficientes para toda la población hace que la evaluación farmacoeconómica juegue un importante papel en el gasto eficiente de esos recursos. La farmacoeconomía lleva a la optimización de los recursos en salud.

El objetivo de la presente investigación fue el de analizar y comparar desde el punto de vista farmacoeconómico a 9 fármacos antihipertensivos pertenecientes a las 5 clases terapéuticas; diuréticos; los bloqueadores β adrenérgicos.; BCC; IECA; y BRA-II en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin ningún otro factor de riesgo asociado. Se efectuó un análisis de costo efectividad en el contexto del mercado privado de México durante los meses de enero a diciembre de 2005 y se determinó cual de las terapias resultó ser la más costo-efectiva desde el punto de vista de la sociedad en este grupo específico de pacientes.

II. Antecedentes

2.1 Definición de HA

La OMS define a la HA como una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o mayor y una presión diastólica de 90 mm Hg o mayor (3,15,21-23). Se considera a la HA como el aumento desproporcionado de los valores de la presión arterial en relación con factores demográficos (edad, sexo, origen étnico, entre otras) (3,22-23). La presión arterial normal (normotensión) en un adulto alcanza un valor máximo de presión sistólica no mayor de 130 y no menor de 120 mm Hg y de presión diastólica no mayor de 85 y no menor de 80 mm de Hg (en diastólica). Por encima de los valores de presión sistólica y diastólica previamente definidos hay HA (alta presión) Estos intervalos de alta presión están definidos por la OMS y el JNC 7 (3,15).

Se ha llegado a cuestionar los valores de normotensión basados en las variaciones normales de la presión arterial durante el día, se considera que los valores durante la noche que son menores a 120/70 mm Hg son probablemente normales, no así los valores que van por encima de los 125/75 mm Hg. Sin embargo, el promedio durante las 24 horas con valores menores a 130/80 mm Hg son los conocidos como normales a diferencia de los valores mayores a 135/85 mm Hg (24-25).

Durante mucho tiempo se puso más énfasis en la presión diastólica que en la sistólica como factor predictivo de enfermedades cerebrovasculares y coronarias. No fue hasta mediados de la década de 1990 que se visualizo a la presión sistólica con la misma importancia y como factor independiente de riesgo cardiovascular de la misma forma que la presión diastólica. Ambas son factores de predicción de embolia y mortalidad coronaria (23).

2.2 Tipos de HA

Los términos leve, moderada o severa equivalen a las clasificaciones de grado 1, 2 y 3 respectivamente de las guías del JNC 7 y la OMS (3,15). Estos valores se encuentran bien establecidos en la Tabla 1, donde se establece las clasificaciones y los intervalos de presión arterial para adultos mayores a los 18 años.

Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Optima†	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión ‡		
Grado 1: Hipertensión leve	140-159	90-99
Grado 2: Hipertensión moderada	160-179	100-109
Grado 3: Hipertensión severa	>180	>110
Hipertensión sistólica aislada	>180	>110
† La presión arterial óptima con respecto al riesgo cardiovascular es menor a 120/80 mm Hg. Sin embargo lecturas menores inusuales deben ser evaluadas para una significancia clínica		
‡ Basado en el promedio de dos o más lecturas tomadas en cada una de 2 o más visitas después de una evaluación general		

Tabla 1 Tipos de HA de acuerdo a la OMS, JNC 7 y Guías Europeas

A su vez se establecen los diferentes grupos de riesgo:

Grupo de bajo riesgo: Hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 con hipertensión grado uno y sin ningún otro factor de riesgo. Su riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años es menor al 15%.

Grupo de riesgo intermedio: pacientes con presión arterial en grados 1 a 2 e incluye algún otro factor de riesgo. Este grupo depende mucho de la evaluación

clínica del médico y en base a eso se determina la estrategia farmacológica. Su riesgo a 10 años es entre el 15 al 20%.

Grupos de alto riesgo: pacientes con grado 1 o 2 con más de 3 factores de riesgo. Su riesgo para eventos cardiovasculares es de un 20 a 30 % a 10 años.

Grupos de riesgo muy alto: pacientes con grado 3 de HA y uno o más factores de riesgo que puede incluir pacientes con enfermedad cardiovascular o enfermedad renal. Este grupo presenta riesgos de eventos cardiovasculares superiores al 30% a 10 años (3).

2.3 HA a nivel Mundial

Mundialmente, la hipertensión arterial es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes y es el principal factor de riesgo de muertes prematuras y de incapacidades; por ello se trata de un problema de salud pública de enorme importancia (26). Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral (24,26). Es indudable que cada una de estas complicaciones tienen una fuerte asociación con el problema de la HA.

Se estima que existen en el mundo 600 millones de personas que padecen HA, de éstos, 420 (70%) millones corresponden a países en vías de desarrollo (26-27). Otros datos muestran que el problema es incluso mayor, más de 800 millones de personas o más del 20% de la población adulta sufre de hipertensión, contando en sus países con sistemas de prevención en salud más deficientes a los ofrecidos en los Estados Unidos de América (EUA). (28-29).

Para el año de 1980, 10% de los pacientes tenían la presión arterial por debajo de los 140/90 mm Hg. Para 1990, la proporción se incremento al 27%. Sin embargo,

es importante comentar que el desarrollo de una "segunda ola" epidémica de enfermedades cardiovasculares se está dando especialmente en los países del viejo bloque socialista y en los países en desarrollo (4, 26).

En los EUA, aún a pesar de los numerosos estudios que demuestran que la disminución de la presión arterial reduce los riesgos de complicaciones renales y cardiovasculares, entre 45 y 50 millones de habitantes padece HA y más de un cuarto de ellos no tienen idea de que padecen este problema y los tres cuartos restantes tiene en su mayoría valores que exceden los niveles recomendados de presión arterial (28-29).

El costo de la medicación para reducir la presión arterial de los pacientes es un importante componente del costo total del tratamiento de la HA y sus riesgos asociados. En estados Unidos el costo total en medicamentos para la HA fue de aproximadamente 8,300 millones de dólares (30-32).

2.4 Datos epidemiológicos de la HA en México

La población mexicana vive un proceso acelerado de envejecimiento que traerá cambios en las relaciones sociales, la demanda de servicios de salud y pensiones, y los requerimientos asistenciales. Según el programa nacional de salud, para el 2021 los niños y adolescentes representarán una menor proporción en la estructura poblacional del país, mientras que las personas maduras incrementarán su presencia en términos porcentuales y absolutos. Los índices de dependencia sobre las edades intermedias, por lo tanto, serán cada vez menores de parte de los niños y los jóvenes, y cada vez mayores de parte de la población de 64 años y más (33).

En la Tabla 2 se enumeran las principales causas de mortalidad en México según las encuestas de INEGI realizadas en el año 1999 (33).

Orden	Causas	Defunciones	%
	Total	443,950	100.0
1	Enfermedades del corazón	69,278	15.6
	Enfermedades isquémicas del corazón	44,070	9.9
2	Tumores malignos	53,662	12.1
3	Diabetes mellitus	45,632	10.3
4	Accidentes	35,690	8.0
	Accidentes de tráfico de vehículos de motor	11,659	2.6
5	Enfermedades del hígado	27,040	6.1
	Enfermedad alcohólica del hígado	13,417	3.0
6	Enfermedades cerebrovasculares	25,836	5.8
7	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	19,268	4.3
	Dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios originados en el periodo perinatal	10,042	2.3
8	Influenza y neumonía	14,068	3.2
9	Homicidios	12,249	2.8
10	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	11,319	2.5
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte	9,474	2.1
	Las demás causas	120,434	27.1

Tabla.2 Mortalidad por causas. Fuente INEGI SSA 1999

En términos absolutos el número de muertes por enfermedades cardiovasculares ha crecido de manera muy importante en los últimos 50 años. En 1955 se registraron 32 mil, y desde 1999 se registran alrededor de 100 mil defunciones anuales por esta causa. En términos relativos, esta patología ha pasado de concentrar ocho por ciento de las muertes a concentrar 26 por ciento. A mediados de los cincuenta, por ejemplo, de cada 100 defunciones atribuibles a los problemas del aparato circulatorio siete se debían a causas isquémicas y 59 a "otras causas del corazón". Al finalizar el siglo la relación se ha invertido y de cada

100 de estas muertes 45 son secundarias a isquemia cardiaca y sólo 16 se deben a "otras causas del corazón" (33-34).

Dentro de este contexto, se publicaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 (6). La ENSA es una encuesta probabilística realizada por la Secretaría de Salud en sujetos con edades entre 20 y 69 años cumplidos y en diferentes localidades de la República Mexicana de al menos 2,500 habitantes (población urbana). La metodología para la ENSA implicó un análisis probabilístico en 45,300 personas de toda la república sobre aspectos de enfermedades crónicas tales como diabetes, HA, obesidad, proteinuria, tabaquismo y alcoholismo. Las cifras de HA consideradas en la encuesta son a partir de 140 mm Hg de sistólica y 90 mm Hg de diastólica. Finalmente, un total de 38, 377 individuos entre 20 y 69 años fueron considerados (6).

Los resultados arrojaron una prevalencia global de hipertensión en la población de 30.05%, siendo los hombres los que presentaron mayor prevalencia (34.2%) mientras que en las mujeres sólo se presentó una prevalencia de 26.3%. Lo que es más grave es que por cada diez mexicanos que se saben hipertensos, hay 13 que lo ignoran. El peso de la enfermedad atribuible a la hipertensión asciende a 3.1 por ciento del total de años de vida saludable perdidos en el país, pero en los mayores de 60 años esta cifra se eleva hasta 13 por ciento. Los datos de la ENSA toman mayor contundencia si los comparamos con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas realizada en 1993, donde la prevalencia de la hipertensión era de 24.6% (35).

La encuesta también demostró que la prevalencia de HA es proporcional a la edad y geográficamente en el norte fue de aproximadamente 34% mientras que en el sur se obtuvo un dato aproximado de 27% (6).

De forma relevante, el estudio demostró que únicamente un 14 % de los encuestados con datos de hipertensión arterial se encontró controlado en sus valores tanto sistólicos como diastólicos (6).

En nuestro país hay una clara asociación entre la edad y el riesgo de HA. Cuando se elimina el grupo de menores de 30 años de edad, la prevalencia aumenta de 24.6 a 38% y llega a alcanzar 45.3% en el grupo poblacional mayor de 50 años (6,35).

Los datos presentados por Hyman y Pavlik en 2001 en referencia al origen racial y étnico demostraron que los México-americanos, a pesar de que presentan una prevalencia de hipertensión baja, logran obtener y mantener los valores recomendados a diferencia de los blancos y negros no hispanos (27).

2.5 Control de la HA

La meta del tratamiento antihipertensivo no sólo está dirigida a bajar las cifras de presión arterial sino a la reducción de la morbilidad y mortalidad por evento cerebrovascular (EVC), evento cardiovascular, complicaciones renales o daños a nivel vascular periférico (1,36).

Existen estudios que demuestran que una reducción sostenida de la presión arterial de 5 mm Hg en promedio se asocia a una reducción de 35-40% en el riesgo de embolias, 25 en el riesgo de infartos y problemas renales (1,36-37).

Existe la suposición que el control de la presión en pacientes considerados como normotensos, es decir, los pacientes con valores de la presión arterial entre los 120 a 130 mm Hg de sistólica y entre los 85 a 80 mm Hg de diastólica, puede beneficiar evitando los riesgos de problemas cardiovasculares (15).

2.6 Tratamiento No-Farmacológico

El primer abordaje para el tratamiento de la hipertensión recae en el cambio de los hábitos o estilo de vida del paciente. Está comprobado que un elevado porcentaje de los pacientes responden al tratamiento no farmacológico. Los principales factores con los que puede ser controlada la HA son (1,3):

- 1 Reducción del estrés
- 2 Abandono del tabaquismo.
- 3 Limitar el consumo de etanol a menos de 30 ml diarios (720 ml de cerveza, 240 ml de vino, 60 ml de whisky)
- 4 Reducción de la ingesta de sodio de 90 a 120 mmol/día (equivalente a 2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio) cuidando no agregar más sal a los alimentos preparados.
- 5 El aumento de potasio, calcio y magnesio resulta controversial ya que algunos trabajos sugieren que si influyen en los niveles de presión arterial.
- 6 Ejercicio aeróbico regular.
- 7 Reducción en consumo de cafeína, ácidos grasos saturados y colesterol.

Por su parte, la OMS en sus guías de 1999 especifica que el objetivo principal del tratamiento de la HA es lograr la reducción máxima en el riesgo total de morbilidad y mortalidad cardiovascular (3).

2.7 Tratamiento Farmacológico y guías de tratamiento

Cuando los tratamientos no farmacológicos no ofrecen el beneficio del control de la HA a los niveles establecidos como normotensión, es momento de considerar el uso de una terapia farmacológica.

Para un uso racional de los fármacos antihipertensivos, los diferentes países y sus organizaciones han desarrollado guías de uso y manejo de los fármacos antihipertensivos. Las guías se concentran especialmente en los pacientes con HA leve y moderada dando consideraciones muy especiales y abordajes muy variados para el tratamiento de la HA severa y las formas secundarias de HA (3,15,22-23, 38-48).

Resulta importante la relación con otros factores de riesgo. La edad es uno de los factores principales, la obesidad, el tabaquismo, la hiperlipidemia, el consumo de alcohol, el nivel de ejercicio, las terapias de reemplazo hormonal y la raza.

En general, todas las guías recomiendan el uso de 5 clases terapéuticas (diuréticos, bloqueadores α y β adrenérgicos, BCC, IECAS, BRAII). Sin embargo, cada guía considera los diferentes grados de evidencia en eficacia, tolerabilidad y seguridad para establecer los esquemas de tratamiento óptimos para los diferentes tipos de pacientes con HA (38-39).

2.7.1 Guía de la OMS (3)

Para la OMS la mayor evidencia está con los diuréticos y los beta bloqueadores mientras que sólo existe una limitada evidencia con los IECAS y BCC y muy poca información de los BRAII y los bloqueadores alfa adrenérgicos. Por lo anterior se establece el siguiente algoritmo de tratamiento (3).

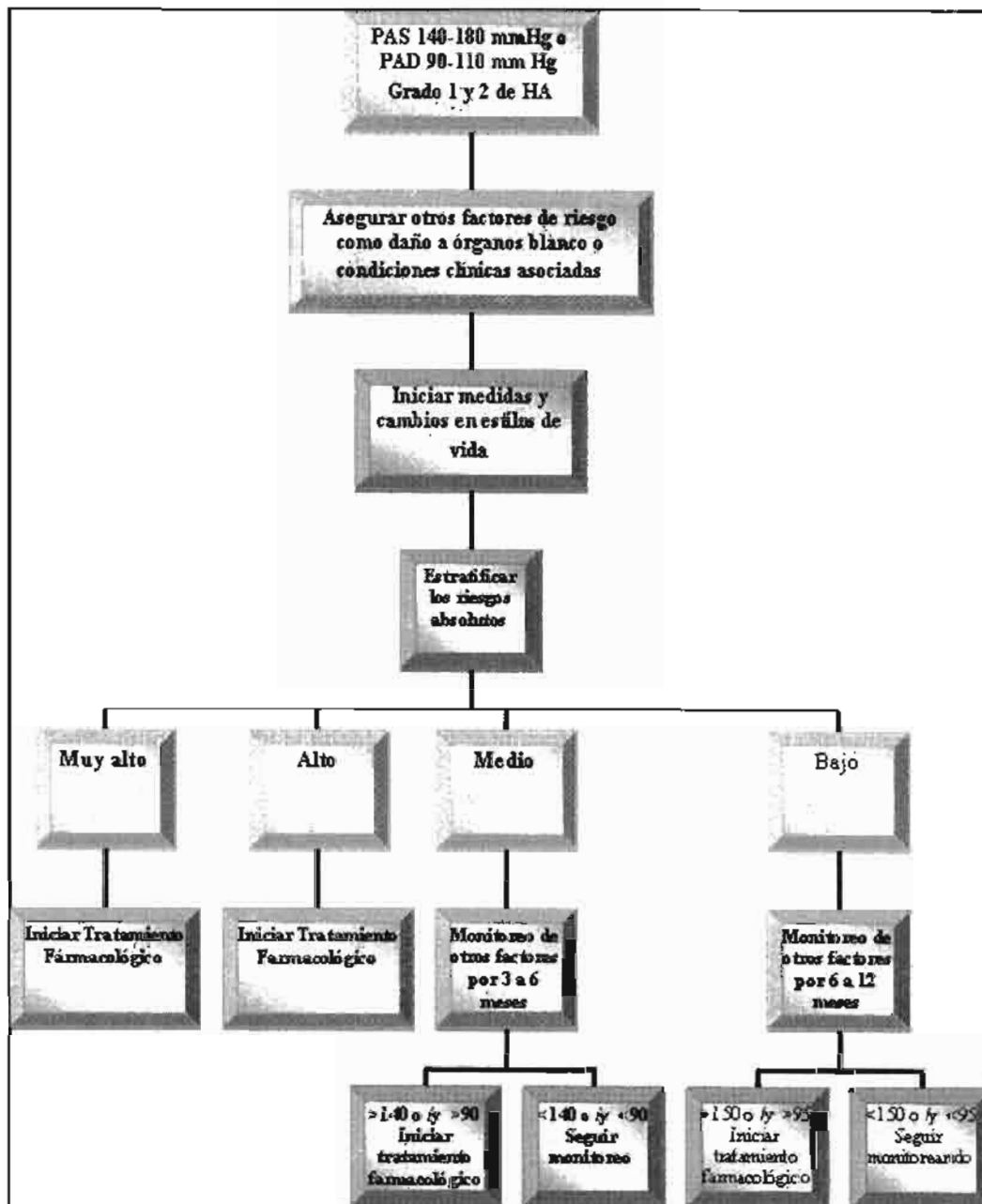


Figura 1: Algoritmo de inicio de tratamiento farmacológico.

PAS: presión arterial sistólica,

PAD: presión arterial diastólica

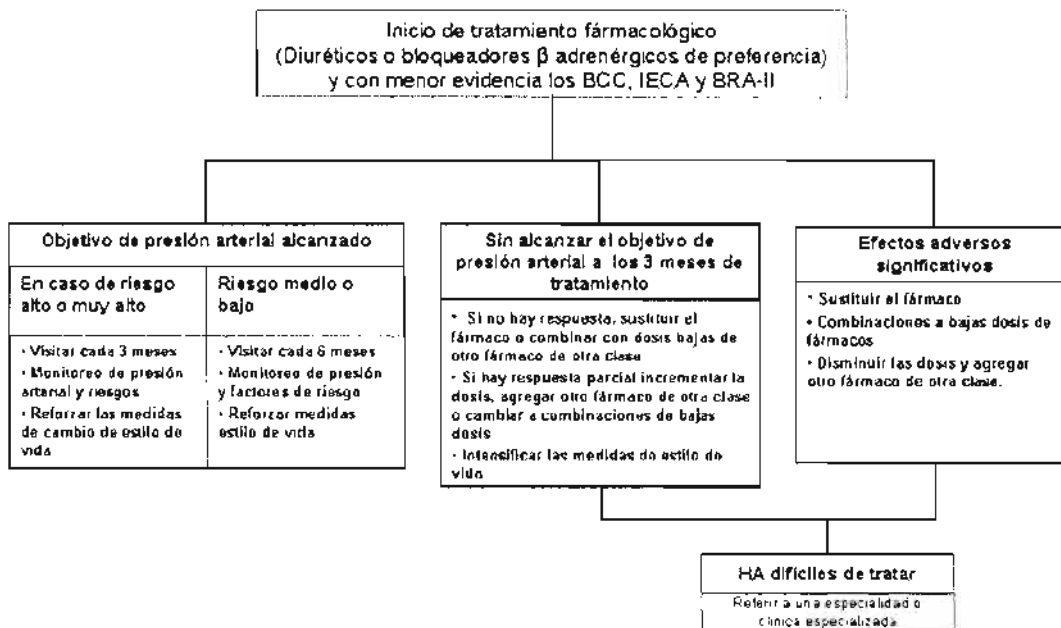


Figura .2. Líneas de tratamiento farmacológico de acuerdo a la OMS

La guía establece que es recomendable comenzar con dosis bajas del fármaco antihipertensivo y esperar la respuesta en un tiempo razonable. En caso necesario, es posible incrementar la dosis cuidando la tolerabilidad del medicamento. Los cambios de fármaco son recomendables en caso de respuestas bajas o nulas, incluso antes de considerar el incremento de dosis o una combinación con otro fármaco. Los efectos adversos significativos son un importante factor para considerar el cambio.

Se recomienda el uso de combinaciones adicionando dosis bajas de otro antihipertensivo al que se ha utilizado inicialmente. Se han utilizado combinaciones fijas en la misma forma farmacéutica.

El uso de fármacos de acción durante 24 horas es lo más recomendable. Estos fármacos pueden aportar mejora en el cumplimiento y adherencia y reducción en las variaciones de presión arterial dependiente de la dosis.

Para la elección del antihipertensivo se deben considerar:

- Los factores socioeconómicos de los pacientes y el entorno del país.
- El perfil de riesgo cardiovascular del paciente
- La presencia de daño a órganos
- La presencia de otro desorden que favorezca o limite el uso de ciertas clases terapéuticas
- La variabilidad del paciente en cuanto a respuesta al fármaco
- Las posibles interacciones medicamentosas
- La fuerza de la evidencia clínica en cuanto a reducción de riesgos cardiovasculares.

2.7.2 Guías del JNC-VII (15,49)

El JNC-VII establece como primera línea de tratamiento farmacológico a los fármacos diuréticos especialmente a los de estructura tiazídica ya sean solos o en combinación. Dentro de la combinación es importante comentar que según esta guía la mayoría de los pacientes requerirá de 2 o más antihipertensivos para llegar a los valores de 140/90 mm Hg o de 130/80 mm Hg.

Se debe considerar como tratamientos de combinación o de segunda línea a las siguientes clases terapéuticas:

- Bloqueadores β -adrenérgicos, con su correspondiente riesgo de bradicardias.
- Los BCC con su riesgo implícito en pacientes con arritmia.
- Los IECAS con el riesgo de angioedema.

2.7.3 Guías Europeas sobre HA (23,50)

Los criterios de las guías europeas se ajustan a los establecidos por la OMS en los aspectos de estadificación, detección y tratamiento de los pacientes con HA.

Un criterio importante en estas guías para la selección de la terapia farmacológica es la evidencia clínica en estudios aleatorizados. Sin embargo, la selección para estos estudios de pacientes de alto riesgo combinados con pacientes de bajo y medio disminuyen la posibilidad de determinar en que grupos de pacientes estamos viendo los beneficios de los fármacos.

Considerando las guías establecidas en los países europeos, encontramos a su vez las guías establecidas por la Sociedad Británica para la HA (BHS) donde establecen criterios importantes en referencia a los fármacos antihipertensivos y su grado de evidencia a nivel clínico (50).

Esta guía establece el valor de los meta-análisis para justificar los beneficios de las diferentes terapias farmacológicas. Los estudios aleatorizados más recientes comparan a las viejas terapias (diuréticos y bloqueadores β -adrenérgicos) con las "nuevas" terapias (BCC, IECAS, BRA-II) (50-51).

Existen varios estudios que comparan los BCC con "viejos" fármacos que han incluido un total de 67,435 pacientes sin obtener diferencias significativas en ninguno de los parámetros de morbilidad y mortalidad a excepción de una ligera diferencia en protección contra la embolia fatal y no fatal (13-14). En el aspecto de falla cardíaca los estudios han demostrado que el tratamiento con BCC tienen una menor respuesta que con las "viejas" terapias. (11,51-54).

Para los IECAS, estudios de un total de 46,553 pacientes demuestran que no hay beneficios estadísticamente significativos como los diuréticos y los bloqueadores β adrenérgicos, excepto en el aspecto de embolias, donde demuestran tener menor beneficio que los diuréticos y beta bloqueadores (11,13-14,55-56).

2.7.4 Norma Oficial Mexicana para el tratamiento de la HA

En México existe como una guía oficial para el tratamiento de la HA la “Norma Oficial Mexicana” para la prevención, tratamiento y control de la HA (NOM-030-SSA2-1999) (57). La NOM establece los parámetros para la detección, diagnóstico y tratamiento de la HA en la población mexicana, la cual se ajusta con las guías de la OMS al establecer como la meta principal del tratamiento lograr la disminución de la presión arterial por debajo de los valores de 140/90 mm Hg en pacientes con HA esencial y de 130/85 mm Hg en el caso de pacientes que combinan la diabetes con la HA.

- La NOM recomienda que el tratamiento inicial debe basarse en el cambio de hábitos de vida como es el consumo de sal, de alcohol, actividad física, reducción del tabaquismo y el control de peso.
- Sólo en el caso de no lograr las cifras de presión arterial en el transcurso de seis a doce meses es recomendable el inicio del tratamiento farmacológico.
- El tratamiento farmacológico debe ser individualizado de acuerdo al cuadro clínico del paciente y en base a él, determinar si el fármaco a seleccionar, no presenta contraindicaciones o posibles efectos adversos.
- Se recomienda un manejo a dosis bajas durante el inicio y de ser posible en el mantenimiento del tratamiento.
- Los grupos de medicamentos que se pueden utilizar son los diuréticos tiazídicos, bloqueadores β -adrenérgicos, vasodilatadores directos, bloqueadores α -adrenérgicos, BCC, IECA, y BRA-II.
- La recomendación de la NOM se centra en iniciar a los pacientes de reciente diagnóstico con un diurético tiazídico o con un bloqueador β -adrenérgico a dosis bajas, haciendo ajustes en la dosis de acuerdo a la evolución clínica del paciente.
- Sólo en los casos de no lograr la meta del control de la HA o de presentarse efectos adversos se recomienda la adición de otro fármaco o el cambio de

fármaco en el primero de los casos y el cambio de medicamento en el segundo caso.

2.8 Importancia de la adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento es uno de los principales problemas en el control de la presión arterial. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes que recibe una medicación antihipertensiva discontinúan la terapia alrededor del primer año de tratamiento. Los factores que influyen pueden ser:

- Del conocimiento de la importancia de cumplir el tratamiento
- Actitudes y creencias
- Efectos adversos del medicamento
- Esquemas de dosificación del medicamento
- El costo de los medicamentos
- La posibilidad de pertenecer o no sistemas de seguridad social
- Relación médico-paciente

Sólo un 25% de los pacientes logran controlar la HA en valores de 140/80 mm Hg y 40.5% tiene niveles por debajo de los 160/90 mm Hg (36).

2.9 Tendencias en los hábitos de prescripción

En este aspecto resulta importante la influencia de los medios y noticias sobre la prescripción de fármacos de primera línea. Se ha visto que la prescripción de los diuréticos (los cuales son la primera línea de tratamiento recomendada en la mayoría de las guías, seguidos por los bloqueadores β -adrenérgicos) ha sufrido una disminución de un 70% en 1986 a un 40% en 1995. Los tratamientos donde los IECAS y BCC son la primera línea tienen alrededor de un 42% de las prescripciones en este rubro aun a pesar de la guías (58).

Un estudio en una población de 4403 médicos y 36,507 pacientes concluyó que existe poca influencia para modificar la prescripción de los BCC, aún con la publicación de nueva información y revisiones donde los BCC demuestran más infartos y más hemorragias gastrointestinales comparado con los bloqueadores β -adrenérgicos. Incluso se encontró que la prescripción de los BCC siguió incrementándose (58).

2.10 Fármacos antihipertensivos por clase terapéutica

Puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, se pueden tomar estrategias para poder disminuir la presión mediante fármacos con efectos sobre cada uno de estos factores o ambos a la vez. Los antihipertensivos pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción. Al disminuir la contractilidad cardiaca, los fármacos disminuyen el gasto cardiaco, de la misma forma también a través de la disminución del volumen sanguíneo por efectos renales. Por otro lado hay fármacos que actúan sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos sanguíneos o bien, que interfieren los sistemas que producen la constricción de los vasos sanguíneos, reduciendo la resistencia vascular periférica y por ende la presión arterial (1).

- **Clases Terapéuticas**

De acuerdo a lo anterior podemos identificar 6 grupos o clases de antihipertensivos (1,3,36,57):

- A. Diuréticos
- B. Simpaticolíticos (bloqueadores α y β adrenérgicos)
- C. Vasodilatadores
- D. Bloqueadores de los canales de calcio
- E. Los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina –aldosterona (RAA) como son:

E.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

E.2 Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

A. Diuréticos

Una de las principales estrategias para el tratamiento de la hipertensión se basa en alterar el equilibrio del sodio mediante las restricciones de sal en la dieta. La alteración farmacológica del equilibrio del sodio comenzó en forma práctica durante la década de 1950 con la síntesis de los primeros diuréticos tiazídicos. Estos fármacos poseen efecto antihipertensivo por si solos y combinados llegan a potenciar la eficacia de los demás antihipertensivos (1).

A.1 Mecanismo de Acción

Los diuréticos actúan directamente sobre la reducción de la resistencia vascular periférica mediante la reducción del volumen extracelular. Se ha postulado que también existe un efecto a largo plazo de los diuréticos debido a impacto sobre el músculo liso vascular en forma independiente a su efecto a nivel renal (1,36,59).

Existen 3 grupos principales de diuréticos:

1) Diuréticos tiazídicos

Constituyen la clase antihipertensiva que se utiliza con mayor frecuencia. El primer fármaco de la clase, la clorotiazida ha permitido la generación de varios análogos que poseen una estructura aril-sulfonamida y que intervienen en el transporte de iones de sodio (Na^+) y cloro (Cl^-).

Como un efecto secundario de este grupo de fármacos, existe una eliminación no específica de iones afectando los niveles del ión potasio K^+ . Es por lo anterior que

resulta muchas veces necesario utilizar suplementos de K^+ o de fármacos ahorradores del mismo (amilorida, triamtereno, espironolactona) (36,59).

Ejemplos de diuréticos tiazídicos son la bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, metolazona y la quinetazona.

2) Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa, como su nombre lo indica, actúan en el intercambio de iones en la nefrona a nivel del asa de Henle. A diferencia de los diuréticos tiazídicos, los diuréticos de asa pueden generar una menor pérdida de Na^+ , sin embargo producen efectos colaterales muy similares a las tiazidas. Ejemplos de fármacos de esta clase son la furosemida y la bumetamida.

3) Otros

También están los fármacos que antagonizan los receptores de mineralcorticoides que evitan la retención de sal y agua generada por la aldosterona y disminuyen la eliminación de K^+ y el ión hidronio (H^+). Dentro de esta clase está la espironolactona (36,59)

A.2 Eficacia de los diuréticos.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia clínica de los diuréticos en HA (11,14,47-49). Una buena parte de los estudios realizados antes de la década de 1980 presentaban el uso de los diuréticos a dosis elevadas, sin embargo los estudios más recientes han demostrado que los diuréticos usados a dosis bajas presentan un buen porcentaje de respuesta sin manifestar efectos adversos graves (1,3)

Estudios que han involucrado un total de 47,000 pacientes han demostrado los beneficios de los diuréticos. Tienen sólidos resultados en reducción de mortalidad por origen cardiovascular, infarto al miocardio (IM) eventos vasculares cerebrales (EVC) e isquemias (59-60,62,63). La reducción neta entre 5-6 mm Hg que proporcionan estas terapias se asocia con una reducción del riesgo de embolia en 38% y del riesgo de enfermedad coronaria en 16% (3).

El más reciente estudio multicéntrico ALLHAT (por sus siglas en inglés "Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial") involucró una gran cantidad de pacientes en un periodo de 4 a 5 años evaluando la reducción en la morbilidad y mortalidad a largo plazo (13-14). ALLHAT demostró los beneficios en reducción de mortalidad cardiovascular e infartos de los diuréticos (en específico la clortalidona) sobre otras terapias como los BCC (Amlodipino) y los IECA (lisinopril). Este estudio ha consolidado a los diuréticos en su posición preponderante como primera elección en los pacientes con HA esencial con o sin factores de riesgo asociados.

Los diuréticos son considerados la clase más valiosa de los antihipertensivos. Son económicos, efectivos y bien tolerados en dosis bajas. Sus efectos adversos como la pérdida de potasio y la reducción de la tolerancia a la glucosa se asocian al uso de dosis altas en el orden de 50 a 100 mg de hidroclorotiazida (3).

A.3 Efectos adversos de los diuréticos

Los principales efectos adversos de los diuréticos están mediados por la pérdida de iones a nivel sistémico, principalmente el potasio, que puede afectar a los pacientes al producirse hipocalemias (40,64). El tratamiento de este efecto adverso con suplementos de potasio (cloruro de potasio) es una alternativa muy viable en el tratamiento con diuréticos tiazídicos cuando se llegan a presentar estas variaciones de potasio ya sea de manera profiláctica o correctiva (64).

A.4 Ejemplo de diuréticos: clortalidona

A.4.1 Mecanismo de acción (1, 65-66)

La clortalidona es una benzotiadiazina (tiazida) que actúa primariamente sobre el túbulo renal distal (parte sinuosa), inhibiendo la reabsorción de NaCl (por antagonismo del cotransportador de Na⁺, Cl⁻) y promoviendo la reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo no conocido). La distribución marcada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o tasa de flujo incrementada permite aumentar la secreción y excreción de K⁺ e H⁺. En personas con función renal normal, la diuresis es inducida después de la administración de sólo 12.5 mg de clortalidona. El incremento resultante en la excreción urinaria de sodio y cloruro y el menos prominente incremento en potasio urinario son dosis dependientes y ocurre tanto en pacientes normales como edematosos.

En los individuos hipertensos, la clortalidona reduce lentamente la presión sanguínea elevada. Con la administración continua, los efectos hipotensores se mantienen probablemente debido a la caída en la resistencia periférica; el gasto cardiaco regresa a valores de pretratamiento, el volumen plasmático permanece algo reducido y la actividad de la renina plasmática puede ser elevada. A la administración crónica el efecto antihipertensivo de la clortalidona es dosis dependiente entre 12.5 y 50 mg/día. Elevando la dosis arriba de 50 mg se incrementan las complicaciones metabólicas y raramente se obtienen beneficios terapéuticos.

A.4.2 Farmacocinética

La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg de clortalidona es de aproximadamente de 64%, el pico de las concentraciones sanguíneas son alcanzadas después de 8 a 12 horas. Para las dosis de 25 y 50 mg, los valores promedio de C_{max} de 1.5 mcg/ml (4.4mcmol/l) y 3.2 mcmol/l respectivamente.

Clortalidona tiene una vida de eliminación promedio de 50 horas. La vida media de eliminación no es alterada después de la administración crónica. La mayor parte de una dosis absorbida de clortalidona es excretada por los riñones, con un promedio de depuración plasmática renal de 60 ml/min. Aproximadamente el 70% de la dosis es excretada en un tiempo de 120 horas, en su mayor parte en forma inalterada, principalmente en la orina y sólo un pequeño porcentaje en las heces.

A.4.3 Efectos adversos de clortalidona

Hipocalcemia, hiperuricemia y elevación de lípidos sanguíneos. También hay manifestación de hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglicemia. Se llega a presentar hipotensión ortostática la cual puede agravarse por el alcohol, los anestésicos o fármacos con efecto sedante.

A.4.4 Dosis

El intervalo clínicamente útil es de 12.5 a 50 mg/día. Se recomienda iniciar las dosis con 12.5 o 25 mg/día. La dosis de 12.5 mg/día parece ser suficiente para producir el máximo efecto hipotensor en la mayoría de los casos.

B. Fármacos simpaticolíticos: Bloqueadores α y β adrenérgicos

Los fármacos simpaticolíticos intervienen en los procesos del sistema nervioso autónomo, específicamente en los efectos adrenérgicos sobre el músculo liso vascular, que generan la vasoconstricción a nivel periférico. Estos fármacos bloquean los receptores alfa y beta adrenérgicos, disminuyendo los procesos de vasoconstricción, afectando la resistencia vascular periférica, la contractilidad y la frecuencia cardíaca, modificando de esta manera el gasto cardíaco (1,14,36).

B.1 Mecanismo de acción de los Bloqueadores α y β adrenérgicos

Los simpaticolíticos están clasificados de acuerdo al tipo de receptor de adrenalina donde van a antagonizar por lo que existen bloqueadores de receptores α adrenérgicos y β adrenérgicos (1).

B.2 Alfa Bloqueadores

B.2.1 Metildopa

Es un profármaco de la α -metildopamina y la α -metilnoradrenalina cuya acción es a nivel central inhibiendo los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico, generando el efecto antihipertensivo probablemente al atenuar la salida de señales vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso central periférico o una acción α_2 agonista. (1,3,36).

B.2.2 α_2 -adrenérgicos

Los agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos disminuyen la presión arterial mediante un efecto tanto sobre el gasto cardíaco como sobre la resistencia vascular periférica. Su principal efecto está en la reducción de la frecuencia cardíaca como el volumen sistólico. Normalmente se llega a generar hipotensión debido a reducción de la circulación venosa. Ejemplos de esta clase son clonidina, guanabenz y guanfacina. (1,3,36).

B.2.3 α_1 -adrenérgicos

La acción sobre los receptores α_1 -adrenérgicos en el músculo liso vascular incrementa la resistencia vascular periférica elevando la presión arterial. Existen de la misma forma fármacos que antagonizan específicamente a estos receptores impactando directamente en los valores de presión arterial. Ejemplos de estos fármacos son prazosin, terazocina y doxazocina (1,3,36).

B.3 Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos (beta bloqueadores)

El antagonismo de los receptores β -adrenérgicos afecta la regulación de la circulación por medio de diversos mecanismos que incluyen la reducción de la contractilidad miocárdica y del gasto cardiaco. Existe una disminución en la generación de renina y por ende angiotensina II por el uso de los beta bloqueadores, lo que contribuye al efecto de estos fármacos. En esta clase de antihipertensivos se encuentran el propranolol, nadolol, timolol, metoprolol, atenolol y el esmolol (1,3,36).

B.3.1 Eficacia

Estudios que han involucrado un total de 47,000 pacientes han demostrado los beneficios de los diuréticos y los beta bloqueadores. La reducción neta entre 5-6 mm Hg que proporcionan estas terapias se asocia con una reducción del riesgo de embolia en 38% y del riesgo de enfermedad coronaria en 16% (13,23,50).

Numerosos estudios han demostrado los beneficios en cuestión de la seguridad y eficacia, ya sea como monoterapia o en combinación con otras clases terapéuticas, en el tratamiento de la HA leve, moderada o severa (51,67). Sin embargo, están contraindicados en los pacientes con falla cardiaca, en enfermedades obstructivas de las vías respiratorias o enfermedad vascular periférica (50). Recientemente los resultados han sido muy cuestionados en el aspecto de disminución de mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la HA (1) por lo que el JNC-VII los ha dejado de considerar como tratamientos de primera línea. (1,3,23).

En general son fármacos seguros, baratos y efectivos ya sea como monoterapia o en combinación con otras clases. Están contraindicados en los pacientes con falla cardiaca, en enfermedades obstructivas de las vías respiratorias o enfermedad

vascular periférica, sin embargo sus beneficios están demostrados en todos los estadios de la hipertensión (3).

B.3.2 Efectos adversos de los bloqueadores β adrenérgicos

Sus efectos adversos están relacionados con su acción adrenérgica en el sistema nervioso autónomo, como son modificaciones en la frecuencia cardíaca (bradicardias o arritmias) o disfunción eréctil (68).

B.3.3 Ejemplo de bloqueadores β adrenérgicos: atenolol (65-66)

El atenolol está indicado para el control de la HA, de la angina de pecho, arritmias cardíacas e infarto del miocardio.

B.3.3.1 Mecanismo de acción

Es un medicamento β -bloqueador, el cual es β_1 selectivo (esto es, actúa preferentemente sobre los receptores adrenérgicos β_1 , en el corazón). Su selectividad disminuye con el aumento de la dosis. Carece de actividad simpaticomimética intrínseca y vde estabilización de membrana y como otros β -bloqueadores tiene efectos inotrópicos negativos (y por lo tanto, está contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada). Es improbable que cualquier propiedad adicional del isómero S(-) del atenolol en comparación con la forma racémica le dé diferentes efectos terapéuticos.

B.3.3.2 Farmacocinética

La absorción de atenolol después de su administración oral es de 40-50%, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan 2-4 horas después de la ingestión. No existe un metabolismo hepático significativo de atenolol, y más del 90% del que se absorbe alcanza el sistema circulatorio sin

alteración alguna. La vida media plasmática es de unas seis horas pero esto puede elevarse en pacientes con insuficiencia renal grave, debido a que el riñón es la principal vía de eliminación. Atenolol penetra muy poco los tejidos debido a su baja solubilidad en lípidos y su concentración en el tejido cerebral es baja.

B.3.3.3 Efectos adversos

Bradicardia, deterioro de la insuficiencia cardiaca, hipotensión postural que puede estar asociada con síncope y extremidades frías, confusión, mareos, cefalea, alteraciones del estado de ánimo, pesadillas, psicosis, alucinaciones y trastornos del sueño del tipo experimentado con otros β -bloqueadores, sequedad de la mucosa oral, trastornos gastrointestinales, impotencia.

B.3.3.4 Dosis

La mayoría de los pacientes responden a la dosis única de 50-100 mg/día, administrada por vía oral. El efecto estará totalmente establecido después de una a dos semanas.

C. Vasodilatadores

La principal acción de estos fármacos esta mediada por la relajación directa del músculo liso arteriolar. No es una dilatación de la vaso capacitancia y el músculo liso venoso, sino que es una acción que estimula el sistema nervioso simpático generando una respuesta en la contractilidad cardiaca lo que puede inducir también incrementos en la frecuencia y por ende taquicardias. Los principales fármacos de esta clase son la hidralazina y el minoxidil.

Las diferentes guías para el tratamiento de la HA excluyen el uso de está clase terapéutica. por lo que son tratamientos a utilizarse en segunda o tercera línea (3,15,22-23,48).

D. Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

D.1 Mecanismo de acción

Los BCC, llamados también antagonistas del calcio o calcio antagonistas intervienen en el intercambio de iones de las células a nivel de los canales de calcio dependientes de voltaje. Los BCC son los responsables de la fase plana o dos del potencial de acción de transmembrana. Afectan principalmente a las células cuya despolarización depende más del flujo relacionado al calcio que al sodio e incluye a la musculatura lisa vascular, las células miocárdicas, las del nodo sinoauricular (SA) y auriculo ventricular (AV) (1,36). Las acciones más importantes de estos fármacos implican la dilatación arterial coronaria, periféricas y arteriolar. También pueden o no tener efecto inotrópico negativo y disminución en la conducción auriculo ventricular (54).

Los BCC se clasifican de acuerdo a su estructura química en:

- Benzotiazepinas, con efectos mayores a nivel cardiaco: diltiazem
- Fenilalquiloaminas con mayor efecto a nivel cardiaco y menor efecto a nivel vascular: verapamilo
- Dihidropiridinas, más selectivas por el músculo liso, vascular y miocárdico con mayor efecto vasodilatador: amlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino y nisoldipino (3,36).

D.2 Eficacia de los BCC

En el caso de los BCC existen diversas evidencias de la eficacia de los fármacos de esta clase. El estudio "Systolic Hipertensión in Europe (Syst-Eur)" con nitrendipino demostró una reducción de 10 y 5 mm Hg en la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente, generando una reducción en el riesgo de embolia de hasta 42% (69). Los BCC han demostrado reducir las embolias en

forma similar a los diuréticos y beta-bloqueador pero en el caso de CHD no existe evidencia (23,50, 70-73).

Sin embargo, los resultados de estudios referidos anteriormente que comparan los BCC con los viejos fármacos no obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de morbilidad y mortalidad a excepción de una ligera diferencia en protección contra la embolia fatal y no fatal (39,60,71-73). De la misma forma, en falla cardíaca los resultados no han sido favorables a los BCC comparados con las "viejas" terapias (39,60, 71-73).

Los resultados del estudio ALLHAT demostraron los beneficios de los BCC en reducción de morbilidad y mortalidad vascular pero estos fueron superados por los beneficios ofrecidos por los diuréticos. De este estudio únicamente se demostró mayores beneficios con los BCC (amlodipino) en reducción de EVC (13-14).

Sus beneficios están demostrados en la reducción de la embolia. Los BCC de elección son aquellos con mayor tiempo de vida media o con formulaciones de acción prolongada.

D.3 Efectos adversos

La taquicardia, enrojecimiento, edema periférico y constipación son los efectos adversos más comunes. La recomendación se centra en reducir el dolor presentado por los pacientes y manejar el edema con modificaciones en la dosis (74-75).

D.4 Ejemplo de BCC: amlodipino (65-66)

Está indicado en el tratamiento inicial de la HA y puede usarse como agente único o combinado para el control de la presión arterial sanguínea en la mayoría de los pacientes. También indicado en la angina estable y/o angina variante de Prinz-

metal. Puede utilizarse solo o en combinación en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o bloqueadores β adrenérgicos en dosis adecuadas (1,54,76).

D.4.1 Mecanismo de acción

El amlodipino es un inhibidor del flujo de los canales de calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas. Interviene en el intercambio de iones de las células a nivel de los canales de calcio dependientes de voltaje. Afecta principalmente a las células cuya despolarización depende más del flujo relacionado al calcio que al sodio e incluye a la musculatura lisa vascular, las células miocárdicas, las del nodo sinoauricular (SA) y auriculo ventricular (AV) (1,36).

D.4.2 Farmacocinética

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre las 6-12 horas posteriores a la administración de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es del 64 al 80%. La absorción de amlodipino no se afecta por la ingesta de alimentos.

La vida media es entre las 35 a 50 horas en administraciones de una sola vez al día. Las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan después de 7-8 días de administración continua.

Amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado con formación de metabolitos inactivos, excretándose en la orina el 10% del del fármaco inalterado y 60% como metabolitos. Los estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente el 97.5% de amlodipino circulante se une a la albúmina plasmática (1,54,76).

D.4.3 Efectos adversos

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochornos, palpitaciones y mareos. Algunos efectos adversos menos comunes incluyen alopecia, alteración en los hábitos intestinales, artralgia, astenia, dolor de espalda, dispepsia, disnea, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, polaquiuria, leucopenia, cambios en el estado de ánimo, sequedad bucal, calambres musculares, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, aumento de la sudoración, síncope, trombocitopenia, vasculitis y alteraciones visuales. En la mayoría de los casos, es incierta una relación causal (1,54,76).

D.4.4 Dosis

Las dosis recomendadas de amlodipino en HA son de 5 mg a 10 mg por día (1,54,76).

E. Medicamentos que actúan en el sistema RAA

Como un proceso básico de la regulación reno-vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) participa como un proceso importante en el desarrollo de la HA.

La renina es una aspergill proteasa sintetizada, almacenada y enviada a la circulación renal por las células yuxtaglomerulares que se localizan en la pared de las arteriolas eferentes. Puede actuar con diversos sustratos, en especial una alfa-2 globulina relacionada al angiotensinógeno que al perder los residuos 10 y 11 aminoterminales da origen a un decapeptido denominado angiotensina I. La angiotensina I se transforma en un octapeptido conocido como angiotensina II por

la acción de la enzima convertidora de angiotensina cininasa II dipeptidil carboxipeptidasa (ECA) (Figura 3) (1,36,77).

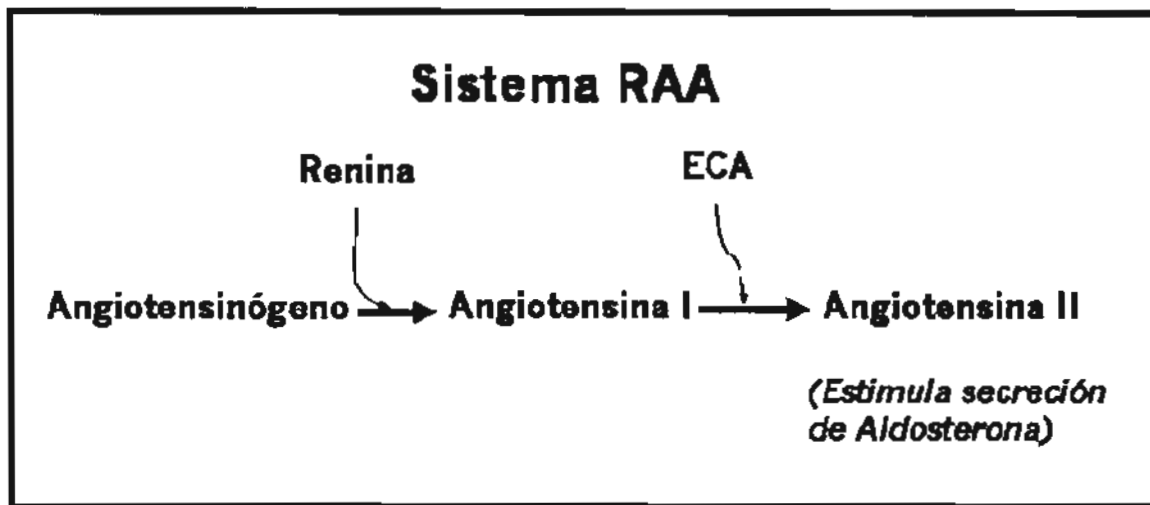


Figura 3 · Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La angiotensina II posee un poderoso efecto vasoconstrictor endógeno estimulando también la secreción de aldosterona, contribuyendo a la retención del sodio.

E.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAS)

Desde sus estudios en fase II hasta la introducción del captopril en 1982 (78), los IECAS se han establecido como medicamentos importantes en el tratamiento de la HA y la insuficiencia cardíaca congestiva. Hay por lo menos 16 IECAS disponibles en varios países del mundo (De los dieciséis sólo ocho están en México), ninguno de los cuales ha demostrado ser superior a los demás entre ellos ni con los demás antihipertensivos (78-80). Aunque prácticamente todos cuentan con las mismas indicaciones, su principal diferencia radica en el tiempo de duración de la acción y en su régimen de dosificación, de una o dos veces al día (78-80).

E.1.2 Mecanismo de Acción de los IECAS

Los IECAS bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II catalizada por la ECA. De esta manera se detiene el proceso que lleva a la acción vascular de angiotensina II y a la acción de esta última sobre la secreción de aldosterona, disminuyéndose así la resistencia vascular periférica. (1,3,23,36).

Los IECAS han resultado ser eficaces en la reducción de la presión arterial, aún en pacientes que cursan con concentraciones bajas de renina, lo que hace suponer la existencia de otros mecanismos implícitos en el proceso. Las funciones de los IECAS además de la disminución de la presión arterial, están correlacionadas con beneficios en trastornos como la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto al miocardio y en algunos casos la enfermedad renal. Todos inhiben la producción de angiotensina II produciendo vasodilatación, atenuando la producción de catecolaminas y reduciendo la resistencia vascular periférica mejorando el gasto cardíaco sin modificar la frecuencia.

Los IECAS han sido clasificados en 3 grupos de acuerdo a su estructura:

- Los que tienen grupo sulfhidrilo: Donde se encuentra el primero de toda la clase, el captopril.
- Los que tienen un grupo dicarboxílico: Enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril.
- Los que tienen un fosfinato: Fosinopril. (1,3,23).

E.1.3 Eficacia de los IECAS

En el caso de los IECAS, el estudio CAPPP (Captopril primary prevention project) comparó a captopril y a los diuréticos y beta bloqueadores en 10 985 pacientes (56). Existieron errores en la aleatorización que generaron que el grupo de captopril tuviera una presión arterial de 2 mm Hg superior a los grupos de

comparación, lo que confería al grupo de captopril un 20% más de riesgo de embolia y 10% más en el riesgo de CHD lo que le quito validez a los resultados.

Para los IECAS, 5 estudios con un total de 46,553 pacientes han demostrado beneficios estadísticamente significativos en disminución de mortalidad y de complicaciones como el infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca, sin embargo en el aspecto de embolias no han demostrado tener un beneficio similar que los diuréticos y beta bloqueadores **(23)**.

Son seguros y efectivos para la reducción de la presión arterial y ahora son más económicos que cuando fueron introducidos al mercado por primera vez. Reducen la morbilidad y mortalidad en falla cardiaca y retrasan la progresión de enfermedad renal **(3)**.

Captopril mejoró la supervivencia a largo plazo y la evolución clínica en comparación con placebo en 2,231 pacientes con infarto al miocardio (IM) que participaron en el estudio de supervivencia y agrandamiento ventricular (SAVE, por sus siglas en inglés). Para su inclusión en el estudio (aleatorio multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo), los pacientes (de 21 a 79 años de edad) debían demostrar función ventricular izquierda afectada (fracción de eyección \leq 40%) sin insuficiencia cardiaca evidente **(56,80-81)**.

Los mecanismos potenciales mediante los cuales el captopril mejora la supervivencia y la evolución clínica en pacientes después del infarto de miocardio, incluyen: atenuación de la dilatación progresiva del ventrículo izquierdo y del deterioro en la función ventricular izquierda, e inhibición de la activación neurohumoral **(56,80-81)**.

El estudio ALLHAT incluyó como una de sus alternativas el lisinopril el cual no demostró mayores beneficios a los ofrecidos por los diuréticos en los aspectos de mortalidad y morbilidad cardiovascular (13-14).

E.1.4 Efectos adversos de los IECAS

Su efecto adverso más común es la tos seca y en casos raros angioedema.

Frecuentemente los IECAS pueden causar hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, potencial fetopático, exanema cutáneo, proteinuria, edema angioneurótico, neutropenia, glucosuria, hepatotoxicidad y tos persistente (82-83). La tos, el efecto adverso más prevalente ocurre entre el 5 al 20% de los enfermos tratados con cualquiera de los IECAS y es recurrente aún en la sustitución entre los mismos IECAS (83), sin embargo el efecto adverso más grave es el angioedema que requiere en muchos de los caso el tratamiento hospitalario y puede causar la muerte (83-84).

E.1.5 Ejemplo de IECA: captopril

Esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial solo y en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos del tipo de las tiazidas. También esta indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, después del infarto al miocardio y en el tratamiento de la nefropatía diabética (1).

E.1.5.1 Propiedades farmacocinéticas del captopril

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; los niveles plasmáticos pico ocurren en aproximadamente una hora. La absorción es de 75%. La presencia de comida en el tracto reduce la absorción en 30% a 40%. Aproximadamente, 25% a

30% del medicamento circula unido a proteínas. La vida media es de 3 horas. Más de 95% es eliminado por la orina, 40% a 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos inactivos.

E.1.5.2 Efectos adversos del captopril (65-66)

Se ha reportado a la tos con el uso de inhibidores de la ECA. En forma característica la tos no es productiva, es persistente y desaparece después de suspender el tratamiento. Se debe considerar la tos inducida por inhibidores de la ECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

Se ha reportado angioedema en las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas y ésta ser fatal. Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia, incluyendo, aunque no necesariamente, la administración subcutánea de una solución de adrenalina al 1:1,000. El edema de la cara, membranas mucosas de la boca y labios y el de las extremidades, generalmente desaparece con la suspensión del captopril; algunos casos requieren tratamiento médico (80,83).

E.1.5.3 Dosis

La dosis recomendada de captopril en HA esencial es de los 25 a los 50 mg por día en dos a tres administraciones.

E.2 Bloqueadores de los receptores de la enzima convertidora de Angiotensina II (BRAII)

El primer BRA-II introducido al mercado fue el losartan, demostrando eficacia en la hipertensión con menor incidencia de efectos adversos como la tos (1,3,36). Actualmente existen 5 medicamentos de esta clase terapéutica en el mercado mexicano.

E.2.1 Mecanismo de acción de los BRA-II

Los fármacos de este grupo son antagonistas selectivos, reversibles, no peptídico y competitivos de los receptores AT1 de Angiotensina II impidiendo el acoplamiento y por lo tanto la acción de angiotensina II. El resultado es un bloqueo sobre el efecto vasoconstrictor de angiotensina II y de esta manera se reduce la resistencia vascular periférica total y por ende la presión arterial.

Estos agentes farmacológicos han demostrado ser mejor tolerados que los IECAS y se ha propuesto también su uso en insuficiencia cardíaca congestiva a través de su acción sobre otros receptores de angiotensina II (85).

Existen varios fármacos de esta clase: losartan, valsartan, ibersartan, candesartan, telmisartan, olmisartan.

E.2.2 Eficacia de los BRA-II

Varios estudios han demostrado la eficacia de los BRA-II en HA de leve a severa en su uso como monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos. Recientemente losartan y valsartan han demostrado en estudios su eficacia en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal (86).

No existe evidencia clara en estudios aleatorizados de los BRAII y alfa-bloqueadores en CHD y embolia. (3).

Existen 11 estudios controlados que incluyeron 1,679 pacientes tratados con losartan, 471 tratados con un placebo y 488 tratados con diversos medicamentos de comparación. En los pacientes con hipertensión esencial leve a moderada, la administración de losartan produjo disminuciones estadísticamente significativas de las presiones sistólica y diastólica (23,50).

E.2.3 Ejemplo de BRA-II: losartan (65-66)

El losartan está indicado en el tratamiento de la HA, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. También se indica para retardar la progresión de enfermedad renal, enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante de riñón) o muerte; y para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

E.2.3.1 Mecanismo de acción

Es un antagonista selectivo y reversible de los receptores AT1 de Angiotensina II impidiendo el acoplamiento y por lo tanto la acción de angiotensina II. El resultado es un bloqueo sobre el efecto vasoconstrictor de angiotensina II

E.2.3.2 Farmacocinética

El losartan administrado por vía oral se absorbe bien y sufre metabolismo de primer paso en el que se forman un metabolito ácido carboxílico activo y metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica del losartan administrado en comprimidos recubiertos es de 33% aproximadamente. El losartan alcanza

concentraciones máximas en el plasma en una hora, y su metabolito activo, en tres a cuatro horas.

Distribución: 99% o más del losartan y de su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución del losartan es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que el losartan no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Eliminación: La depuración plasmática del losartan es de unos 600 ml/min, y la de su metabolito activo, de unos 50 ml/min. Sus depuraciones renales son, respectivamente, de unos 74 ml/min y 26 ml/min. Aproximadamente 4% de una dosis de losartan administrada por vía oral es excretada sin cambio con la orina y 6% en forma de su metabolito activo. Con las dosis orales de losartan de hasta 200 mg, la farmacocinética del losartan y de su metabolito activo es lineal.

E.2.3.4 Efectos adversos de losartan

En ensayos clínicos controlados, doble ciego, en pacientes con HA esencial, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 1% o más de los pacientes tratados: Mareo, cefalea, infecciones de las vías respiratorias superiores y en algunos casos tos (87).

2.11 Farmacoeconomía

El acercamiento clínico no hace otra cosa más que permitir a los profesionales de la salud evaluar a los medicamentos en base a los datos arrojados normalmente por estudios donde los “resultados terapéuticos” nos indican comúnmente los porcentajes de curación o mejoría. De la misma forma estos resultados terapéuticos nos indican la toxicidad y la seguridad de los medicamentos (10, 19-20,88-90).

Por otro lado, existen acercamientos que sólo nos ayuda a evaluar el uso de los medicamentos a través de indicadores como costos de adquisición, de inventario o de tiempo de personal. La utilidad de los resultados de estas evaluaciones se limitan a la determinación de presupuestos, pero las posibles implicaciones de los mismos en las decisiones hospitalarias, en los pacientes o en la sociedad son comúnmente subestimados y excluidos.

Ambas evaluaciones no ofrecen una información completa acerca del verdadero valor de los medicamentos o los servicios farmacéuticos.

La farmacoeconomía, como una disciplina relativamente nueva, aparece como una alternativa ante el vacío generado por la falta de un análisis y una evaluación más profunda en beneficio de los pacientes y de las sociedades.

Los conceptos que involucra la farmacoeconomía se desarrollaron a finales de la década de 1970, pero no fue sino hasta finales de la década de 1980 cuando la farmacoeconomía surge como una entidad independiente entre toda la variedad de métodos especializados (10,19-20,88-93).

2.11.1 Definiciones

Podemos definir la farmacoeconomía como una ciencia socio-biomédica que trata de la descripción y del análisis de los costos de los productos y servicios farmacéuticos y de su efecto en las personas, los sistemas de atención de salud y la sociedad. La farmacoeconomía es una subdivisión de la economía de la salud, que trata de los servicios de atención de salud en general, en lugar de restringirse específicamente a los productos farmacéuticos.

Puesto que la farmacoeconomía vincula las ciencias sociales con los acontecimientos ocurridos en la práctica clínica, coincide parcialmente con una rama de la medicina llamada investigación de los resultados en salud ("Health Outcomes"). La evaluación de los resultados en salud es el estudio de las consecuencias (los resultados) de la prestación de servicios de atención de salud desde el punto de vista clínico (por ejemplo, la presencia de enfermedad), económico o humanístico (por ejemplo, la calidad de vida del paciente). La farmacoeconomía es la subdivisión de la investigación de los resultados en salud que trata de los productos farmacéuticos y abarca los resultados económicos (88).

También podemos decir que la farmacoeconomía es la descripción y el análisis de los costos de la terapia medicamentosa al sistema de salud y a la sociedad. Es así como la investigación farmacoeconómica identifica, mide y compara los costos (recursos consumidos) y las consecuencias del uso de los productos y de los servicios farmacéuticos (19).

Al final resulta ser una disciplina innovadora que esta encaminada a reducir gastos en salud a través de la optimización de los resultados en el cuidado de la misma. Implica los resultados tanto económicos como terapéuticos y humanísticos del uso de medicamentos e incluye a ciencias como la farmacoterapia, estadística, epidemiología clínica, farmacología, economía, etc (88,90,94). Su objetivo, esta en determinar cual alternativa provee el mejor resultado en salud por cada peso

invertido y está centrado en incrementar la eficiencia a menor costo pero sin reducir la calidad de los cuidados de la salud y el acceso a los mismos **(88,90,95-96)**. La farmacoeconomía está más interesada en medir resultados en salud que medir costos, a diferencia de la economía pura.

2.11.2 Definición de costos

El costo se define en términos económicos por medio de unidades monetarias que llevan implícito los valores adjudicados a cada uno de los parámetros involucrados en el tratamiento **(88)**.

Dentro de los estudios farmacoeconómicos podemos encontrar distintos tipos de costos:

2.11.2.1 Costos directos

El costo directo de una enfermedad, por ejemplo el asma, para la sociedad es el costo de prestar todos los servicios de atención de salud para tratarla, incluso el costo de los medicamentos, las consultas médicas, las consultas a la sala de urgencias y la hospitalización por asma.

Casi todos los costos directos considerados en el análisis farmacoeconómico son costos médicos directos—el costo de las consultas médicas, la hospitalización, los análisis de laboratorio, los medicamentos y los suministros y el equipo médicos. Los costos no médicos comprenden varios gastos directos, como los de transporte hasta los establecimientos de atención de salud, alimentos especiales y otros. **(88,90, 97-98)**.

Costos directos = costos médicos directos + costos no médicos directos

2.11.2.2 Costos indirectos

El costo indirecto, dentro del mismo ejemplo del asma, es para la sociedad el valor de la productividad pérdida cuando el asma impide que la gente trabaje **(88,90)**.

Los costos indirectos, por ejemplo, los costos de productividad, surgen de la morbilidad cuando la gente deja de ir a trabajar (ausentismo) o es menos productiva mientras trabaja (presentismo) y de lo que implica en costos la mortalidad **(88,90)**.

Costos indirectos = costos de morbilidad + costos de mortalidad

En el cómputo de los costos totales, los investigadores pueden incluir no solamente los costos directos e indirectos, sino también los costos intangibles. Estos últimos comprenden el valor asignado al dolor y al sufrimiento.

Costos totales = costos directos + costos indirectos + costos intangibles

2.11.3 Metodología y los tipos de estudios en la farmacoeconomía

La literatura define a cuatro tipos de análisis farmacoeconómicos incluidos en la Tabla 3 **(20,88,90, 97,99)**.

METODOLOGÍA	UNIDAD DE COSTO	UNIDAD DE RESULTADO
Análisis de Costo Mínimo (ACM)	Pesos	Se asume o se prueba que son equivalentes en grupos comparables.
Análisis de Costo - Efectividad (ACE)	Pesos	Unidades biológicas (años de vida, nivel de presión sanguínea, nivel de azúcar).
Análisis de Costo - Beneficio (ACB)	Pesos	Pesos
Análisis de Costo - Utilidad (ACU)	Pesos	Años de calidad de vida u otro indicador.

Tabla 3: Tipos de métodos usados en los análisis farmacoeconómicos

2.11.3.1 Análisis de Costo Minimización (ACM)

Se utilizan cuando los resultados de 2 o más alternativas son idénticos o se asume que sus beneficios, eficacia y seguridad implican los mismos resultados por lo que la única consideración es el costo que representa cada alternativa. Estos estudios pueden ser aplicables para medicamentos con diferentes formas de administración o dosificación del mismo fármaco o para medicamentos que en cuestión terapéutica son equivalentes.

2.11.3.2 Análisis de Costo Beneficio (ACB)

Se usan cuando los costos y los beneficios no son idénticos o incluso no son similares. Se utilizan cuando se comparan diferentes programas con diferentes resultados para el tratamiento de la misma enfermedad. En este caso todos los beneficios y costos se definen en términos monetarios. Estos análisis son particularmente útiles cuando se evalúa un programa (indicando el retorno sobre inversión del mismo). La mayor complicación de los ACB es la de dar valores monetarios a cuestiones como decrementos de morbilidad o mortalidad.

2.11.3.3 Análisis de Costo Efectividad (ACE)

En el análisis de costo-efectividad se comparan dos (o más) tratamientos distintos para una afección determinada en función de sus costos monetarios por unidad de efectividad. La unidad de efectividad puede ser cualquier unidad “natural”—por ejemplo, la reducción porcentual del colesterol LDL, el número de accidentes coronarios graves y el número de vidas salvadas o de años de vida ganados. Las unidades de costo (moneda y año) y de efectividad deben ser iguales en los tratamientos comparados. El análisis de costo-efectividad se usa para escoger entre dos o más posibilidades de tratamiento **(20,88,98)**.

La relación costo-efectividad puede expresarse como una sola cifra, pero quizá sea más expresivo presentar gráficamente los datos sobre costo-efectividad como un diagrama de los costos en comparación con los efectos, es decir, los costos de los medicamentos frente a los efectos de ese tratamiento. La línea de conexión de estos puntos representativos del costo mínimo en un determinado grado de efectividad describe la “frontera eficiente” **(88,90)**.

Sin embargo, los análisis de costo/ beneficio están limitados a intervenciones con beneficios homogéneos y sus resultados no son fácilmente comparables a través de grupos diagnósticos o sectores de la economía **(90)**.

2.11.3.4 Análisis de Costo Utilidad (ACU)

Es muy similar al ACE pero integra los resultados en términos de años de calidad de vida (QALY por sus siglas en inglés de “Quality Adjusted Life Years”)

2.12 Metodología farmacoeconómica de los estudios de ACE

La metodología farmacoeconómica de los estudios de ACE considera fundamentalmente los reportes clínicos sobre eficacia terapéutica, efectos adversos y datos económicos publicados a partir de la fecha de introducción de los medicamentos objetos del estudio. El estudio debe cumplir metodológicamente, con los siguientes puntos en forma secuencial (100-101).

2.12.1.1 Definición del problema

Dejar claro el propósito del estudio. Debe ser claro, conciso, bien definido y medible.

2.12.2 Perspectiva del estudio

La perspectiva del estudio determina los costos y las consecuencias a evaluar. Varias perspectivas pueden ser consideradas:

- Sociedad: Es la perspectiva más completa, incluye costo económico total de los diferentes componentes para la sociedad independientemente de quien paga el costo directamente

- Pagador: Se interesa sólo en los costos que se van a re-embolsar. Gastos médicos que se realizan o se evitan son de interés; costos directos no médicos, indirectos o intangibles no son de interés

- Paciente /Familia: El costo a pacientes/familia incluye lo que pagaron por ciertas intervenciones y el tiempo de trabajo perdido (Costos de bolsillo).

-Proveedor: Se preocupa principalmente por el costo médico directo que impacta su presupuesto. Los costos directos no médicos y costos indirectos no son de su interés (20,100).

2.12.3 Determinar las alternativas relevantes “inputs” y “outputs” del estudio.

Todas las opciones relevantes de tratamiento deben ser mencionadas o descritas completamente. Las alternativas de tratamiento y dosis a comparar deben ser las más comunes en la práctica, y la evidencia acerca de su efectividad debe ser bien establecida (Cuadros comparativos) Debido a que los métodos farmacoeconómicos son herramientas para ayudar a la elección entre alternativas, el asegurar sólo el costo de una sola alternativa se debe considerar como una evaluación parcial. También se establece el dónde omitir o considerar las alternativas

2.12.4 Método farmacoeconómico

Los métodos empleados deben ser los apropiados para el problema. Los métodos están mencionados en la Tabla 3.

2.12.5 Asignación de valor monetario a todos los inputs (costos) de cada alternativa relevante.

Los recursos considerados deben ser valuados en términos monetarios, Los valores deben de incluir costos de adquisición, cargos y reinversiones.

2.12.6 Recursos necesarios para conducir en análisis

Es fundamental determinar el curso y los costos de los eventos de cada una de las alternativas seleccionadas. En el caso de los medicamentos normalmente se determinan en términos de porcentajes de respuesta o cura, frecuencia de efectos adversos, cantidad de tiempo de cuidados y cantidad de pruebas de laboratorio y sus costos. Tal información se obtiene ya sea por la opinión de expertos, literatura médica, estudios clínicos y experiencia en la práctica.

2.12.7 Probabilidades de los eventos (supuestos para el cálculo de probabilidades)

Después de identificar claramente los eventos, es necesario determinar las probabilidades de que cada evento ocurrirá. El origen más común de esta información incluye a la literatura, los estudios clínicos o los expedientes hospitalarios.

2.12.8 Diseño de árbol de decisión.

El análisis de decisiones proporciona el marco básico para el análisis de costo-efectividad, que es el tipo más común de análisis farmacoeconómico. El análisis de decisiones es un método sistemático cuantitativo para determinar el valor relativo de una o más posibilidades.

Si bien el proceso puede dividirse en varias formas distintas, seguiremos lo expresado por los autores que ya han tratado el tema y describiremos un análisis de decisiones con cinco pasos.

1. Identificación y definición del problema.
2. Construcción de un árbol de decisiones.

3. Acopio de información para llenar el árbol de decisiones.
4. Análisis del árbol de decisiones.
5. Realización de un análisis de sensibilidad.

En los análisis de Markov se usan diagramas en forma de árbol similares a los empleados en el análisis simple de decisiones. Sin embargo, los elementos del problema se trazan primero en un diagrama de Markov similar a uno de influencia.

2.12.9 Análisis de sensibilidad, marginal e incremental.

Es el proceso de probar la solidez de la evaluación farmacoeconómica mediante el examen de los cambios en los resultados. Se utilizan variaciones en intervalos específicos sobre valores plausibles de variables como incidencia de reacciones adversas o porcentaje de efectividad.

2.12.10 Conclusiones farmacoeconómicas del estudio

Deben incluir una concienzuda discusión de los supuestos y limitaciones del estudio así como su interpretación, análisis estadístico y debe expresarse en términos incrementales (101).

2.13 Estudios farmacoeconómicos en tratamientos antihipertensivos

Como se ha mencionado anteriormente, la HA es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y es por si misma una causa directa de mortalidad en aproximadamente el 5% de la población a nivel mundial (102).

Se ha mencionado también que el impacto económico de la HA es inmenso. Solamente en los EUA, la HA representó en 1995 un gasto equivalente a los \$23, 470 millones de dólares (102). Específicamente los costos directos (que son principalmente los costos de diagnóstico y manejo a largo plazo de la enfermedad; ya sea el costo del medicamento, las pruebas de laboratorio, los efectos adversos, las visitas médicas y el transporte de los pacientes) representan aproximadamente el 50% del costo total de la HA. A su vez, de este costo directo alrededor de un 70% está determinado únicamente por el costo de los medicamentos para la HA. El uso de los servicios de salud es un 50% mayor en los pacientes hipertensos que en los normotensos (102).

Algunos estudios se centran en la determinación de los beneficios comparativos entre tratamientos desde el punto de vista clínico (“health outcomes”) considerando en menor grado los impactos económicos de los tratamientos (103). De la misma forma otros estudios hacen únicamente referencia a los costos económicos de los tratamientos antihipertensivos ya sea en los aspectos de intercambiabilidad dentro de la misma clase en el caso de sistemas de precios de referencia (104), o bien en el caso de su costo como enfermedad y su tratamiento en general a algunos sectores de los sistemas de salud (105). Estos estudios dejan de lado la relación que debe existir entre los costos y la efectividad de los tratamientos por lo que tienen un alcance limitado.

El desarrollo de estudios farmacoeconómicos en HA, en especial los de costo-efectividad, han tenido un desarrollo limitado a pesar de la importancia que estos estudios representan para la salud pública. Al día de hoy, no existe la suficiente evidencia que determine un tratamiento farmacológico con las cualidades para abordar todos los diferentes estadios y condiciones de comorbilidad en los pacientes hipertensos. Por lo anterior, el uso de las guías sigue siendo un punto fundamental para el abordaje terapéutico. Aunque el tratamiento en general de los pacientes con HA indica que resulta costo-efectivo, la información referente a las

variaciones en esta relación con los diferentes estadios de la HA, así como con los tipos de tratamientos, aún es considerablemente limitada.

Los principales problemas relacionados con las evaluaciones farmacoeconómicas en HA van asociados a los pocos datos epidemiológicos, los datos variables y dispersos de eficacia de los tratamientos, los diferentes parámetros de medición usados para evaluar los resultados de los tratamientos (algunos estudios evalúan eficacia en términos de promedio de disminución mm Hg de presión arterial en todos los pacientes mientras que otros evalúan porcentajes de pacientes que responden e incluso otros evalúan mortalidad, incidencia de infartos, EVC, etc), los conceptos de costos, la adherencia del tratamiento y la duración de las terapias (102).

Algunos estudios han intentado determinar la relación costo-efectividad de diferentes intervenciones antihipertensivas. Estudios como el de Johannesson y Jonsson concluyeron que la relación costo efectividad mejora con la intervención en los pacientes con presiones arteriales más elevadas. Además encontraron que la relación mejoraba en pacientes de mayor edad que en pacientes jóvenes (106).

Se ha estimado que la disminución de la presión arterial diastólica de 105 a 100 mm Hg puede llevar a un incremento en costos anuales en la población sueca de alrededor de las 80 millones de libras, pero una disminución entre los 100 a 95 mm Hg incrementa el costo por alrededor de las 100 millones de libras (106). Esto nos indica que siempre resultará mejor la intervención en los grupos de mayor riesgo de acuerdo a como lo indica también la guía de la OMS (3).

En una revisión de la información publicada en los últimos 10 años en revistas especializadas como Pharmacoeconomics (Adis®) se han publicado pocos estudios en referencia a costo-efectividad o a la calidad de vida de los tratamientos farmacológicos antihipertensivos.

Un estudio realizado en Canadá comparó la relación costo-efectividad de los tratamientos con fármacos diuréticos o bloqueadores β -adrenérgicos con fármacos IECAS. La evaluación se realizó en pacientes con HA esencial de leve a moderada y se incluyeron además dos grupos más con pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) (determinados por ecocardiografía y electrocardiografía respectivamente) (107). Los resultados demostraron que las terapias que ofrecían la mejor relación costo-efectividad eran los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos en pacientes con HA esencial de leve a moderada con o sin HVI.

En el estudio de Soares, et al. se hace una comparación de costo-efectividad entre diferentes tratamientos antihipertensivos en aproximadamente 259 pacientes brasileños con criterios de HA (Cifras $\geq 160/95$ mm Hg) (108). Los pacientes incluidos recibieron tratamiento farmacológico ya sea en monofármaco (diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, BCC e IECA) o en combinaciones (Diuréticos más un bloqueador β -adrenérgico, un BCC o un IECA; bloqueador β -adrenérgico más un BCC o un IECA) y se dio seguimiento en la eficacia y seguridad a un mes de tratamiento así como los costos directos e indirectos implícitos en cada una de las alternativas farmacológicas de tratamiento. Los resultados de este estudio demostraron que los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos presentan la mejor relación de costo efectividad por encima de los IECAS y BCC.

Dos análisis realizados en Grecia compararon la relación costo-efectividad entre 5 diferentes fármacos de 5 clases de antihipertensivos (Clortalidona, propanolol, amlodipino, enalapril y losartan) en pacientes con HA esencial de leve a moderada sin complicaciones cardiovasculares (109-110). El primero de los estudios evaluó los costos implicados a 5 años para reducir una muerte o un evento cardiovascular siendo la clortalidona la que presentaba menores costos implicados siguiéndole propanolol, amlodipino, enalapril y al final losartan(109). A su vez, el segundo efectuó un análisis de cada uno de los fármacos mencionados con proyecciones en el modelo de Markov a 5 años, siendo nuevamente a la

clortalidona la terapia con la mejor relación costo-efectividad (110). Es importante mencionar que en este último estudio se pretendió hacer un análisis costo-minimización desde la perspectiva de un tercero-autorizado. Estos dos estudios destacan la preponderancia de los diuréticos (en específico la clortalidona) y los bloqueadores β -adrenérgicos, como las terapias más costo-efectiva en pacientes con HA esencial de leve a moderada.

Existen algunos estudios en referencia a la calidad de vida comparando los diferentes tratamientos antihipertensivos. El estudio efectuado por Steiner, et al. comparó a fármacos de distintas clases (bloqueadores β -adrenérgicos como atenolol y propanolol con IECAS como captopril y enalapril) con el fin de determinar su impacto en la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con HA de leve a moderada (111). De la misma forma, el estudio de Testa comparó las posibles diferencias entre dos fármacos pertenecientes a los IECAS (captopril y enalapril) en los aspectos de eficacia y calidad de vida en pacientes con HA de leve a moderada. Estos estudios demostraron que a pesar de que incluso fármacos de la misma clase terapéutica que llegan a presentar eficacias muy similares, el impacto en los pacientes con respecto a su calidad de vida puede presentar diferencias importantes (112). Los resultados de estos estudios manifiestan que existen diferencias en calidad de vida aún entre fármacos de la misma clase, por lo que debe considerarse como un punto fundamental que cada fármaco ofrece características distintas aún en grupos de pacientes en las mismas condiciones de HA.

III Planteamiento del problema

En México, la HA es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en las personas adultas. Existe un considerable número de medicamentos antihipertensivos en el mercado privado de México por lo que se requiere realizar una revisión adecuada de los mismos para el tratamiento de la HA esencial de ligera a moderada. Se ha demostrado en estudios publicados que el perfil de seguridad y eficacia es muy similar en una misma clase terapéutica, es decir, entre fármacos que comparten un mismo mecanismo de acción biológica. Considerando los elevados gastos en salud que representa la utilización de fármacos para el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada, resulta importante establecer que terapias pueden resultar las mejores en términos de costo / efectividad para eficientar y reducir costos en salud sin ningún impacto en la calidad de los servicios que deben recibir los pacientes con este trastorno. La OMS reconoce que comúnmente uno de cada dos individuos con HA no responde a uno u otro tratamiento, es decir, los medicamentos antihipertensivos tienen un 50% de efectividad terapéutica difiriendo en su perfil de efectos adversos, del costo total y dependiendo del diagnóstico acertado del tipo y estadio de HA. Por lo anterior, surge la siguiente interrogante de investigación: ¿Cuáles son los medicamentos antihipertensivos más costo / efectivos desde la perspectiva de la sociedad mexicana?

IV Hipótesis

Considerando el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados y basados en la literatura científica, podemos suponer que las terapias farmacológicas que presentan una mejor relación costo efectividad en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada son los agentes diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos.

V Objetivos

Objetivo General:

Realizar una evaluación para establecer la relación costo-efectividad entre 9 diferentes terapias farmacológicas para el tratamiento de la HA: clortalidona perteneciente al grupo de los diuréticos: atenolol y propranolol pertenecientes a los beta-bloqueadores: Amlodipino, y nifedipino pertenecientes al grupo de los bloqueadores de canales de calcio (BCC); captopril y lisinopril pertenecientes a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-II (IECA); y losartan y telmisartan, pertenecientes al grupo de los bloqueadores de receptores de angiotensina-II (BRA-II).

Los objetivos específicos están englobados en dos áreas:

A) Aspectos relacionados con las terapias más prescritas en el sector privado mexicano. Para esto se requiere:

- 1 Analizar y evaluar el mercado de los medicamentos antihipertensivos a nivel sector privado.
- 2 Identificar las principales terapias farmacológicas usadas para el tratamiento de la HA a nivel sector privado.

B) El análisis farmacoeconómico que contempla:

- 3 Determinar a partir de la literatura científica la eficacia y efectividad terapéutica de los diferentes fármacos incluidos en este estudio.
- 4 Establecer la relación costo / efectividad de los antihipertensivos incluidos en este estudio.

VI Metodología

La metodología se dividió en dos partes A y B.

6.1 Parte A: Análisis de ventas.

1. Se realizó una revisión del mercado privado de México en base al Internacional Marketing Services-México (IMS-México) de los años 1999 al 2004 para identificar el comportamiento del mercado total, el mercado antihipertensivo así como los medicamentos más prescritos para la HA haciendo la consideración del nombre comercial del innovador de cada uno de los fármacos seleccionados para este análisis (113).
2. La revisión del IMS se centró en las principales clases antihipertensivas en el mercado Mexicano y el estatus de consumo de las mismas (113):
 - Diuréticos
 - Bloqueadores β -adrenérgicos
 - BCC
 - IECA
 - BRA-II

De las terapias se seleccionaron los fármacos más prescritos de cada una de las clases considerando como base de prescripción y consumo en el mercado mexicano, al medicamento innovador (el primer nombre comercial en entrar al mercado) de la clase. Los innovadores considerados se encuentran incluidos en la Tabla 4.

Fármaco	Medicamento innovador (66)
Clortalidona	Higroton®
Propanolol	Inderalici®
Atenolol	Tenormin®
Amlodipino	Norvas®
Nifedipino de liberación controlada	Adalat OROS ®
Captopril	Capotena®
Lisinopril	Prinivil®
Losartan	Cozaar®
Telmisartan	Micardis®

Tabla 4: Fármacos considerados en el estudio y nombre comercial de los innovadores (66)

6.2 Parte B: Análisis farmacoeconómico

6.2.1 Perspectiva del estudio

Puesto que los costos se aprecian de una forma distinta desde diferentes puntos de vista, es preciso enunciar explícitamente la perspectiva de cualquier análisis farmacoeconómico.

El presente estudio se hizo desde la perspectiva del sector privado de la sociedad mexicana.

6.2.2 Horizonte temporal

La expresión “horizonte temporal” se emplea para especificar un período durante el cual se considerarán los resultados de un análisis. En este estudio se expresó como un número fijo de meses o semanas en relación con las variables de los estudios clínicos de eficacia y seguridad para el tratamiento de la HA con los 9 agentes antihipertensivos incluidos (Estudios a partir de 8 semanas).

6.2.3 Escenario del estudio

Se compararon 9 medicamentos antihipertensivos pertenecientes a 5 clases terapéuticas para el tratamiento ambulatorio de la HA esencial de ligera a moderada considerando los esquemas de tratamiento establecidos por las guías farmacoterapéuticas internacionales, previamente citadas, y que se describen más adelante en el inciso de parámetros para el modelo de probabilidades (52, 55, 114-135).

6.2.4 Acopio de información científica para la construcción del árbol de ciclos de decisiones

La evaluación farmaeconómica realizada en este estudio utilizó datos clínicos provenientes de varios ensayos publicados en la literatura científica para el tratamiento de la HA esencial de ligera a moderada (no asociada a ninguna otra comorbilidad). Los ensayos clínicos seleccionados son aquellos que tenían como objetivo medir la eficacia y seguridad de los distintos agentes antihipertensivos contra placebo en términos de porcentajes de pacientes que alcanzaron la meta objetivo establecida por la OMS ($\leq 140/90$ mm Hg de presión arterial sistólica y diastólica respectivamente o una disminución de cuando menos 10 mm Hg en cada parámetro) y de efectos adversos característicos de cada terapia según se ha citado en la literatura (65). En todos los casos los pacientes fueron adultos mayores de 18 años y de ambos géneros. A todos los pacientes les midieron la

presión arterial diastólica y sistólica al inicio y término del ensayo clínico. Los ensayos clínicos seleccionados cumplieron con los criterios en cuanto a diseño: estudios aleatorizados, controlados y doble-ciego. El tiempo de duración del tratamiento es variable en los diferentes ensayos, sin embargo, dicha variación se tomó en cuenta en el momento de la realización del meta-análisis para determinar la eficacia promedio ponderada.

Se consultaron las bases de datos que recomienda la medicina basada en evidencias (desde 1989 a 2005: Medline, Bandolier, Cochrane library, etc.). Se encontraron un total de 76 estudios sobre evaluación de la eficacia de las diferentes clases de antihipertensivos (14, 52, 55-56, 114-184).

En el caso del árbol de ciclos de decisiones, la información vertida es el valor de probabilidad que se obtuvo de los estudios seleccionados para cada medicamento y del meta-análisis. Las estimaciones de probabilidad se presentan debajo de las ramas del árbol de decisiones en el presente estudio.

Para la selección de los estudios se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos:

6.2.4.1 Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble-ciego, para la determinación de eficacia y seguridad de agentes antihipertensivos incluidos en el presente estudio contra placebo y para el tratamiento de la HA esencial de ligera a moderada (52, 55, 114-135).
- Pacientes con cifras de HA de leve a moderada sin ninguna comorbilidad asociada a la HA y mayores de 18 años.

- Se consideró como el objetivo de eficacia el porcentaje de pacientes del estudio que alcanzaron las cifras de presión arterial menores a 140/90 mm Hg de sistólica y diastólica respectivamente, o una disminución superior a los 10 mm Hg en cada uno de los parámetros.
- Ensayos clínicos publicados a partir de 1989 y hasta el año de 2005.

6.2.4.2 Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos en que se comparó un agente antihipertensivo *versus* otro agente antihipertensivo de la misma clase o de otra clase sin incluir un grupo control o placebo, ensayos no aleatorizados o no controlados. Ensayos que Incluyeran pacientes menores de 18 años.
- Ensayos clínicos publicados antes o después del periodo de revisión previamente establecido.

6.2.5 Meta-análisis

Con los estudios clínicos seleccionados anteriormente se realizó el meta-análisis. El meta-análisis se usó para la agrupación estadística de los datos de los estudios clínicos de eficacia y seguridad de cada agente antihipertensivo y el resultado de dicho análisis se consideró como la probabilidad estadística en cada nodo del árbol de ciclos de decisiones.

6.2.6 Parámetros necesarios para la modelización. Montecarlo-Markov: Árbol de ciclos.

6.2.6.1 Estados de salud en el modelo de Markov.

Los estados de salud en el modelo de Markov fueron definidos de acuerdo a la combinación de pares de 9 tratamientos. Estos tratamientos diferenciaban a los pacientes con hipertensión arterial en grupos con diferentes costos de atención.

La longitud del ciclo del modelo fue de dos meses, y cada dos meses se combinó para cada tratamiento medicamentoso como una muestra independiente. Este ciclo de dos meses se utilizó porque, en general, se requieren 8 semanas para medir la respuesta al tratamiento antihipertensivo y la mayoría de los ensayos clínicos seleccionados utilizaron 8 semanas como tiempo mínimo de tratamiento.

6.2.6.2 Construcción del árbol de ciclos de decisiones (Montecarlo-Markov)

Para el árbol de ciclos se realizó el cálculo de la probabilidad de obtener el resultado representado por cada uno de los nodos terminales. Esto se hizo con un diagrama regresivo de las ramas desde el nodo terminal hasta el comienzo del árbol; los valores de probabilidad a lo largo de esas ramas se multiplican en conjunto para producir la probabilidad del resultado. Esos cálculos se realizaron utilizando el programa de análisis de modelaje probabilística llamado Tree-age (Versión 3.0.18) en una hoja de análisis estadístico. Dicha hoja tiene una hilera para cada nodo terminal y una columna para cada nodo de posibilidades junto con una columna para la probabilidad calculada del resultado. El programa Tree-age (Versión 3.0.18) calcula los QALYs de cada tratamiento terminal al mismo tiempo que calcula cada uno de los ciclos de estados de salud del modelo de Montecarlo-Markov.

6.2.6.3 Utilidades. Años de vida ajustados en función de la calidad (QALYs, por sus siglas en inglés)

Un análisis de costo-utilidad se realiza de la misma forma que un análisis de costo-efectividad, con excepción de que la unidad de efectividad está constituida por los años de vida ajustados en función de la calidad (AVAC) u otra medida de utilidad (88).

En este estudio, el criterio de valoración de la efectividad se expresó siempre como el costo por QALYs, se empleó el análisis de costo-utilidad para comparar los distintos tratamientos para la misma enfermedad (HA esencial de leve a moderada).

Todos los ensayos midieron la disminución de la presión arterial de los pacientes en relación con los niveles de mm de Hg que tenían al inicio (Tabla5). Se utilizó el porcentaje de probabilidad ponderada (meta-análisis) por grupo de estudios de cada medicamento antihipertensivo *versus* placebo. El estado de absorción o muerte se asumió por tratarse de una enfermedad crónico-degenerativa.

“Outputs” Beneficios o efectividad terapéutica.
Control de la presión arterial dentro de los intervalos considerados como normotensión (presión sistólica y diastolita menores a 140 / 90 mm Hg respectivamente)
Eficacia del medicamento considerada en esos intervalos de normotensión.

Tabla 5: Outputs esperados en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados.

6.2.7 Costos

6.2.7.1 Cálculos de los costos totales para cada agente antihipertensivo.

Se calcularon los costos directos a partir de las dosis terapéuticas mínima y máxima descritas en la literatura científica y los ensayos clínicos seleccionados.

Se asumió que todos los tratamientos eran ambulatorios y el costo de visita al médico se asumió igual para todos por lo se autoelimina su valor. Tampoco se consideraron los costos de prueba de laboratorio como sería el caso de los medicamentos diuréticos.

No se calcularon los costos indirectos médicos o no médicos y se asumieron iguales para todas las alternativas de tratamiento.

6.2.7.2 Descripción de los costos de los tratamientos

Los costos considerados se describen en la tabla 6

Costos: "Inputs" o entradas
Costo de adquisición del medicamento*
Costo de consulta del médico tratante+
Costo por el número de pruebas de laboratorio†
Costo de la falla del tratamiento (Falta de eficacia del fármaco)‡
Costo por efecto adverso al tratamiento**
Costo de hospitalización

Tabla 6: Costos directos en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados.

* Se tomarán los costos por el precio a público de una farmacia independiente del Distrito Federal durante el mes de Junio y Julio de 2005. No se van a considerar en los costos las ofertas y descuentos de las farmacias.

+ El número de consultas o visitas al médico están consideradas como las mismas para todos los tratamientos

† El número de pruebas de laboratorio es el mismo para todos.

‡ Dado que para ningún medicamento hay un 100% de eficacia, hay que considerar el cambio a otro régimen medicamentoso de acuerdo con las guías de tratamiento

**Puede estar implícito el costo por el tratamiento del efecto adverso o el cambio a otro régimen medicamentoso

|| En caso de complicaciones, por ejemplo, el angioedema

6.2.8 Alternativas de tratamiento

Aquí se consideran las diferentes alternativas de tratamiento de acuerdo a las guías de tratamiento anteriormente citadas (3,15,23,49-50,57)

- Alternativa I
 - A. Lisinopril
 - De 10 a 20 mg una vez al día con promedio de 20 mg una vez al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea el cambio con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (tos) se plantea la alternativa del cromoglicato de sodio.
 - Nebulización de 2 ampolletas al día durante el tratamiento mensual.
 - D. En caso de fracaso del cromoglicato se plantea el cambio de tratamiento a
 - clortalidona 25 a 50 mg al día.
 - E. En caso de efecto adverso de angioedema se plantea rescate hospitalario:
 - 3 días de hospitalización.
 - 3 días laborales perdidos.
 - F. Muerte en caso de angioedema.
- Alternativa II
 - A. Amlodipino
 - De 5 a 10 mg una vez al día con promedio de 10 mg una vez al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea el cambio con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (edema periférico) se plantea el tratamiento con analgésicos esperando un proceso transitorio

- Celecoxib una vez al día.
 - D. En caso de fracaso con el analgésico se plantea el cambio de tratamiento a
 - clortalidona 25 a 50 mg al día.
- Alternativa III
 - A. Telmisartan
 - De 40 a 160 mg una vez al día con promedio de 80 mg una vez al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con cefalea se plantea uso de analgésico (Ibuprofeno).
 - D. En caso del fracaso del analgésico se plantea el cambio de tratamiento a
 - Clortalidona 25 a 50 mg al día.
 - Alternativa IV
 - A. Captopril
 - De 25 a 100 mg al día 3 veces al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (tos) se plantea la alternativa del cromoglicato de sodio.
 - Nebulización de 2 ampolletas al día durante el tratamiento mensual.
 - D. En caso de fracaso del cromoglicato se plantea el cambio de tratamiento a
 - Clortalidona 25 a 50 mg al día.
 - E. En caso de efecto adverso de angioedema se plantea rescate hospitalario:
 - 3 días de hospitalización.
 - 3 días laborales perdidos.
 - F. Muerte en caso de angioedema.

- Alternativa V
 - A. Nifedipino GITS
 - De 5 a 10 mg una vez al día con promedio de 10 mg una vez al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (edema periférico) se plantea el tratamiento con analgésicos esperando un proceso transitorio
 - Celecoxib una vez al día.
 - D. En caso de fracaso a la alternativa se plantea el cambio de tratamiento a
 - Clortalidona 25 a 50 mg al día.

- Alternativa VI
 - A. Losartan
 - De 50 a 100 mg una vez al día con promedio de 50 mg una vez al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 a 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (cefalea) se plantea la alternativa del analgésico Ibuprofeno.
 - D. En caso de fracaso del analgésico se plantea el cambio de tratamiento a
 - Clortalidona 25 a 50 mg al día.

- Alternativa VII
 - A. Clortalidona
 - De 25 mg a 50 mg al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con atenolol

- 50 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (hipocalemia) se plantea el tratamiento con suplemento de potasio.
 - Cloruro de potasio 500 mg tres veces al día durante 5 días.
 - D. En caso de fracaso a la alternativa se plantea el cambio de tratamiento a
 - Atenolol 50 mg al día.
- Alternativa VIII
 - A. Atenolol
 - De 25 a 50 mg al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 mg al día mensualmente.
 - C. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (bradicardia) se plantea el cambio de tratamiento por el riesgo cardiovascular que implica al paciente.
 - Clortalidona 25 mg al día.
 - Alternativa IX
 - A. Propanolol
 - De 80 mg al día hasta alcanzar en el periodo de 5 semanas las cifras de normotensión (menos de 140/80 mm Hg).
 - B. En caso de fallar la monoterapia se plantea la combinación con clortalidona
 - 25 mg al día mensualmente.
 - D. En caso de tratamiento exitoso pero con efectos adverso (bradicardia) se plantea el cambio de tratamiento por el riesgo cardiovascular que implica al paciente.
 - Clortalidona 25 mg al día.

Se utilizó la dosis diaria definida (DDD) para calcular el costo del tratamiento mensual y posteriormente se multiplicó por 12 meses para anualizarlo. Los precios de adquisición de los medicamentos se tomaron de las farmacias independientes localizadas en México DF (sin descuento); se tomaron los precios máximos al público (Al día 26 de Noviembre de 2005). Todas las presentaciones farmacéuticas utilizadas fueron formas orales (tabletas).

6.2.9 Análisis de sensibilidad, incremental, beneficio neto monetario, beneficio neto en salud y voluntad de pagar.

Se realizaron análisis de sensibilidad e incremental. Se realizó un análisis de sensibilidad univariado con los agentes que presentaron la mejor relación costo efectividad. Para estos medicamentos se asumió la variable de eficacia (entre los valores de eficacia mínima reportada en los estudios clínicos así como la máxima) y la variable de costo con una variación de 5% del costo anualizado por paciente del medicamento. Las variaciones se alimentaron al árbol de ciclos y por lo tanto el programa Tree-age recalculó los nuevos valores de los QALYs y de la relación costo/ efectividad o sea costo por QALY. Se graficaron los valores obtenidos.

El costo incremental-efectividad del nuevo medicamento en relación con la atención normal es la diferencia de costos dividida por la diferencia de efectos.

$$C / E = \frac{C_a - C_b}{E_a - E_b}$$

En donde:

- C/E es igual a costo/efectividad incremental
- Ca es igual al costo del nuevo medicamento o de la alternativa más costo/ efectiva.
- Cb es igual al costo del medicamento convencional o en este caso del menos costo/efectivo.

- E_a es igual a la efectividad del nuevo medicamento o de la alternativa más costo/efectiva
- E_b es igual a la efectividad del medicamento convencional o en este caso del menos costo efectivo.

Para el análisis incremental se asumió una cohorte de 10,000 pacientes.

El Beneficio Neto Monetario (BNM o NMB por las siglas en inglés de Net Monetary Benefit) y el Beneficio Neto en Salud (BNS o NHB por las siglas en inglés Net Health Benefit) son dos alternativas para la evaluación de la incertidumbre en el análisis de costo efectividad (88).

a) El NMB de una alternativa se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$NMB = E \times (WTP - C)$$

En donde:

NMB = Beneficio Neto Monetario

E = Efectividad

WTP = Voluntad a pagar (en inglés, willingness to pay)

C = Costo de la alternativa

b) El NHB de una alternativa se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$NHB = E - (C/WTP)$$

En donde:

NHB = Beneficio Neto en Salud

E = Efectividad

WTP = Voluntad a pagar

C = Costo

Una de las ventajas de utilizar los valores de beneficios netos es que el comparador más costo/efectivo es simplemente el que presenta un mayor beneficio neto.

Se realizó un análisis de beneficio neto monetario (NMB por sus siglas en inglés) y beneficio neto en salud (NHB por sus siglas en inglés). La “voluntad de pagar” o “willingness to pay” se estimó considerando el costo mínimo anualizado por medicamento y costo máximo. Para el cálculo del intervalo de voluntad a pagar se asumió el costo anualizado por paciente mínimo y el máximo.

6.2.10 Ajuste temporal y tasa de descuento

En ocasiones es necesario hacer un ajuste temporal de los efectos calculados.

El ajuste temporal se hace necesario para reflejar la preferencia de los individuos por recibir lo más pronto posible los beneficios y pagar lo más tarde posible. Penalizar costos tempranos y premiar costos más lejanos.

Actualizar el valor de un efecto futuro quiere decir calcular su valor actual equivalente, en el momento presente.

La fórmula para hallar el valor actual (VA) de la cantidad X disponible dentro de n años, siendo t el tipo o TASA DE DESCUENTO (5%). Se asumió $n=$ a diez años de tratamiento. $X=$ al costo total calculado por año de tratamiento para cada antihipertensivo.

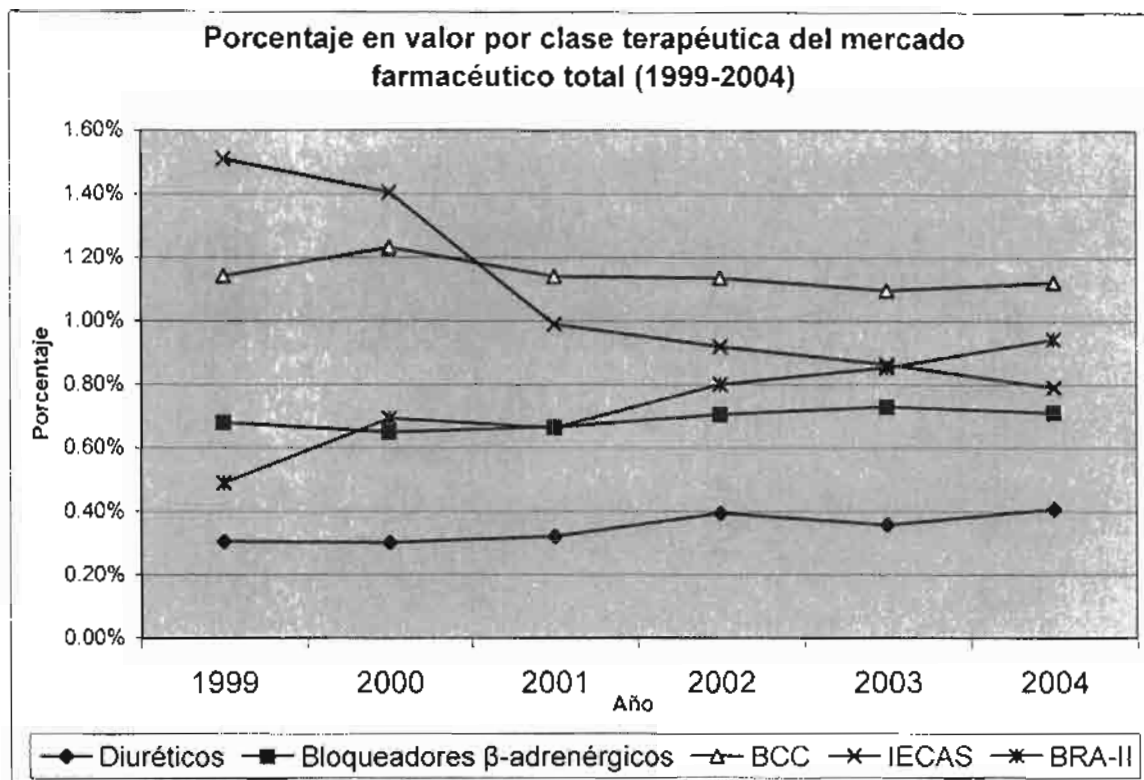
$$VA=X/(1 + t)^n$$

Se calculó sólo para las opciones que resultaron más costo efectivas.

VII Resultados

7.1 Parte A: Comportamiento del mercado farmacéutico en el sector privado con respecto a los medicamentos antihipertensivos

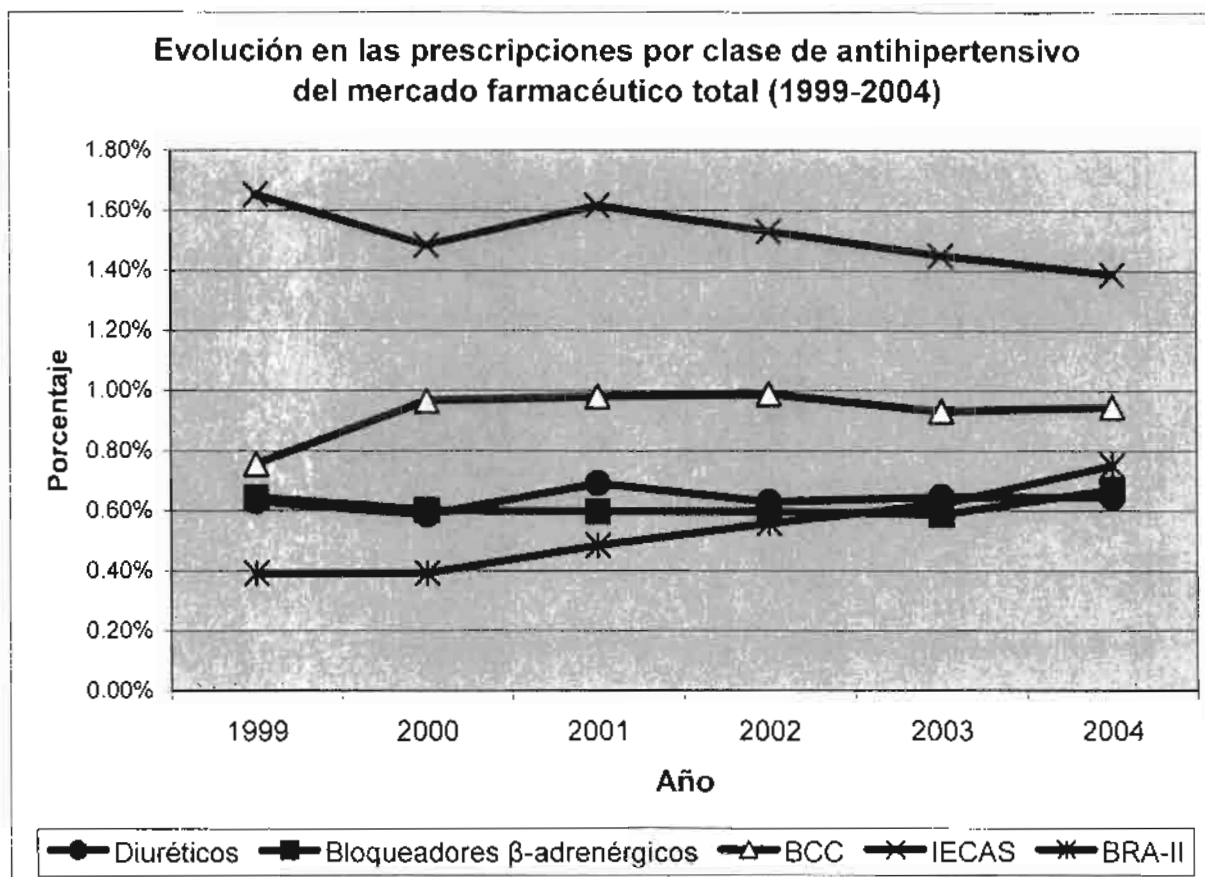
En las siguientes gráficas (1-3) se encuentra la información con respecto al sector privado del mercado farmacéutico mexicano. La Gráfica 1 presenta la evolución a lo largo de 6 años del porcentaje de participación del mercado total de cada una de las clases terapéuticas de antihipertensivos. Se puede observar que para los 6 años de evolución los medicamentos que se mantienen con poca variación son los diuréticos (0.3, 0.3, 0.32, 0.39, 0.36 y 0.41% para los años 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente), los bloqueadores β -adrenérgicos (0.68, 0.65, 0.66, 0.70, 0.73 y 0.71% para los años 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente) y los BCC (1.14, 1.23, 1.14, 1.14, 1.10 y 1.12% para los años 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente) los cuales también presentan la mayor participación con respecto a las demás clases durante los años 2001 a 2004. Los medicamentos que presentan un mayor incremento anual son los BRA-II (del 0.49% en 1999 al 0.94% en 2004) mientras que los que pierden más participación son los IECA (de 1.51% en 1999 a 0.79% en 2004).



Fuente: IMS

Gráfica 1: Evolución a seis años en las participaciones de mercado en valores de cada una de las clases de antihipertensivos

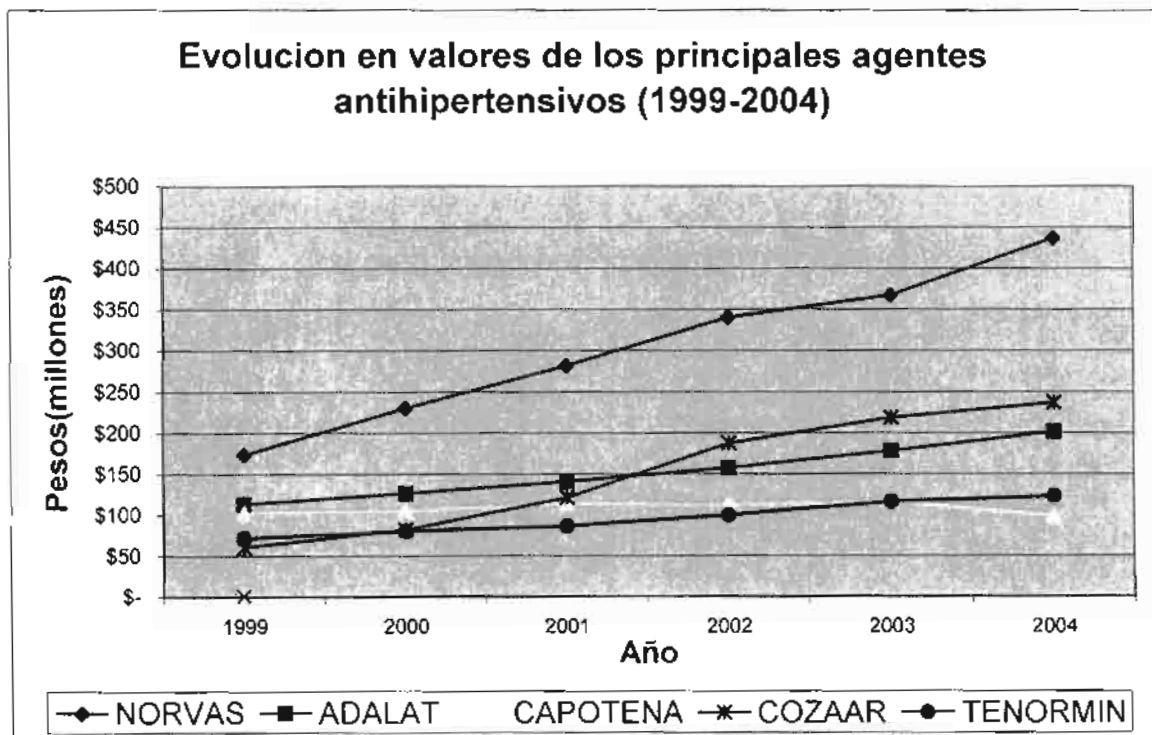
A su vez en la Gráfica 2 se encuentra la participación en relación al mercado total farmacéutico en cuanto a las prescripciones de cada una de las clases terapéuticas de antihipertensivos. Se puede observar que para los seis años de evolución los medicamentos que se mantienen con poca variación son los diuréticos (del 0.65 en 1999 a 0.64 en 2004) y los bloqueadores β-adrenérgicos (del 0.65 en 1999 al 0.67% en 2004). Los medicamentos que presentan un mayor incremento año con año son los BRA-II (del 0.39% en 1999 al 0.75% en 2004) y los BCC crecen del 0.76% en 1999 al 0.94% en 2004 mientras que los que pierden prescripciones son los IECA (de 1.65% en 1999 a 1.39% en 2004), sin embargo los IECA son los que presentan el mayor porcentaje de prescripciones año con año de 1999 a 2004.



Gráfica 2: Evolución a seis años del mercado farmacéutico privado en cuanto a prescripciones de las 5 clases de medicamentos antihipertensivos.

Con respecto a la evolución de los principales productos antihipertensivos, los datos de la Gráfica 3 muestran el desempeño a lo largo de seis años de cinco productos que cuentan con la mayor participación de mercado en valores de acuerdo a su clase. Amlodipino (Norvas®) es el producto con mayor participación de mercado de su clase (de los BCC; el más cercano en participación es Adalat®) y a su vez el que presenta la mayor participación de todo el mercado antihipertensivo con fuertes crecimientos en ventas anuales (de 172.9 millones en 1999 a 436.11 millones en 2004). Losartan (Cozaar®) perteneciente a los BRA-II es el segundo producto de acuerdo a valores de todo el mercado antihipertensivo, manifestando crecimientos constantes en cada año (60.26, 81.90, 120.55, 186.89, 218.00 y 236.18 millones para los años 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente). Dentro de la clase de los bloqueadores β-adrenérgicos, el

atenolol (Tenormin®), al igual que los diuréticos, demuestra una participación constante y baja que va de los 71.35 millones en 1999 a los 121.84 millones para 2004. Finalmente el IECA captopril (Capotena®) se presenta con disminuciones anuales constantes en su participación sobre todo del 2002 al 2004 (102.97, 105.40, 113.68, 113.13, 115.52, 98.79 millones para 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente).



Fuente: IMS

Gráfica 3: Evolución a seis años de los principales medicamentos antihipertensivos de cada una de sus clases terapéuticas

7.2 Parte B: Resultados farmacoeconómicos.

7.2.1 Resultados del meta-análisis

La perspectiva del presente estudio fue el sector privado de la sociedad mexicana como se mencionó anteriormente.

Se asumió un horizonte temporal a partir de 8 semanas extraído de los ensayos clínicos publicados e incluidos en la presente investigación.

Se seleccionaron 24 estudios clínicos de un total de 76. Sólo estos 22 estudios antes mencionados cumplieron con los criterios de inclusión **(52,55,114-135)**.

En las Tablas 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 se presentan los resultados del meta-análisis de cada medicamento según los porcentajes de eficacia de los ensayos clínicos seleccionados, en cada tabla el fue comparativo el placebo y la tendencia de los estudios fue en todos los caso a favor del fármaco comparador (cada uno de los 9 agentes antihipertensivos).

En las Tablas 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 se presentan los resultados de eficacia (probabilidad) de los ensayos clínicos de cada uno de los 9 medicamentos antihipertensivos de acuerdo al porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en cada ensayo clínico publicado y seleccionado en la presente investigación. En la primera columna de cada una de estas Tablas se indica el nombre del estudio y fecha de realización.

En la tabla 25 se resumen las eficacias (%) de cada uno de los 9 medicamentos antihipertensivos como resultado del meta-análisis.

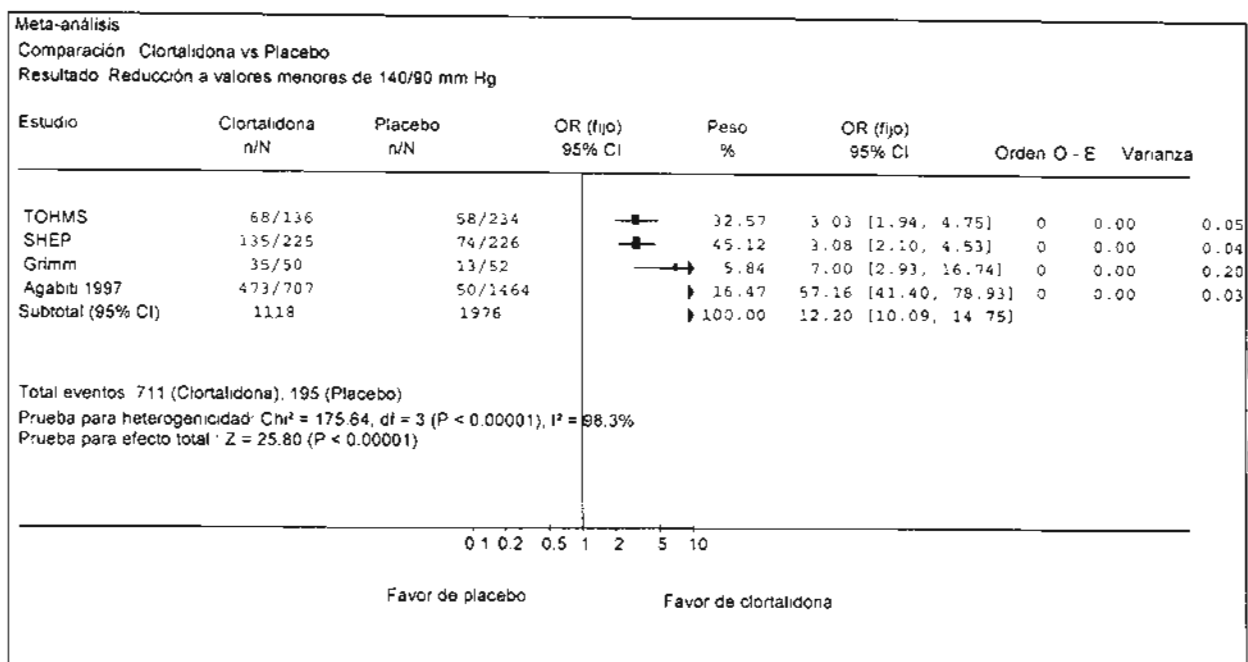


Tabla 7: Resultados del meta-análisis con el medicamento clortalidona vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
TOMHS 1993 (114)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	136	15-30 mg	4 años	50.0
Agabitti et al 1997 (116)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	707	12.5 a 50 mg	12 semanas	66.9
SHEP 1989 (55,116)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	225	34 meses	5 años	60.0
Grima R et al. 2002 (117)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	50	15 mg	6 meses	70.0

Tabla 8: Resultados de los estudios clínicos de eficacia y seguridad del medicamento clortalidona en pacientes con HA esencial de leve a moderada.

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

† TOMHS: Treatment of Mild Hypertension Study

‡ SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program

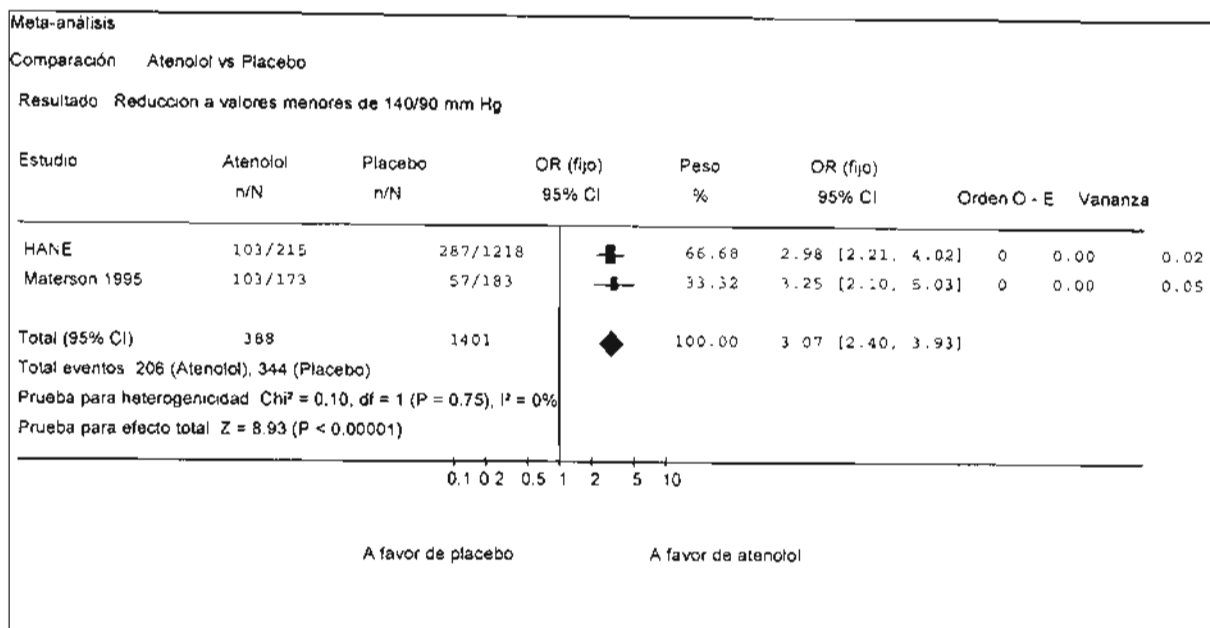


Tabla 9: Resultados del meta-análisis con el medicamento atenolol vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
Materson et al 1994 (118)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	173	25-100 mg	1 año	59.5
Materson et al 1997	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	173	25-100 mg	4 años	50.9
HANE† (119)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	215	50-100mg	48 semanas	47.9

Tabla 10: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos con el medicamento atenolol en HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

† HANE: Hydrochlorothiazide Atenolol, Niltrendipine and Enalapril study

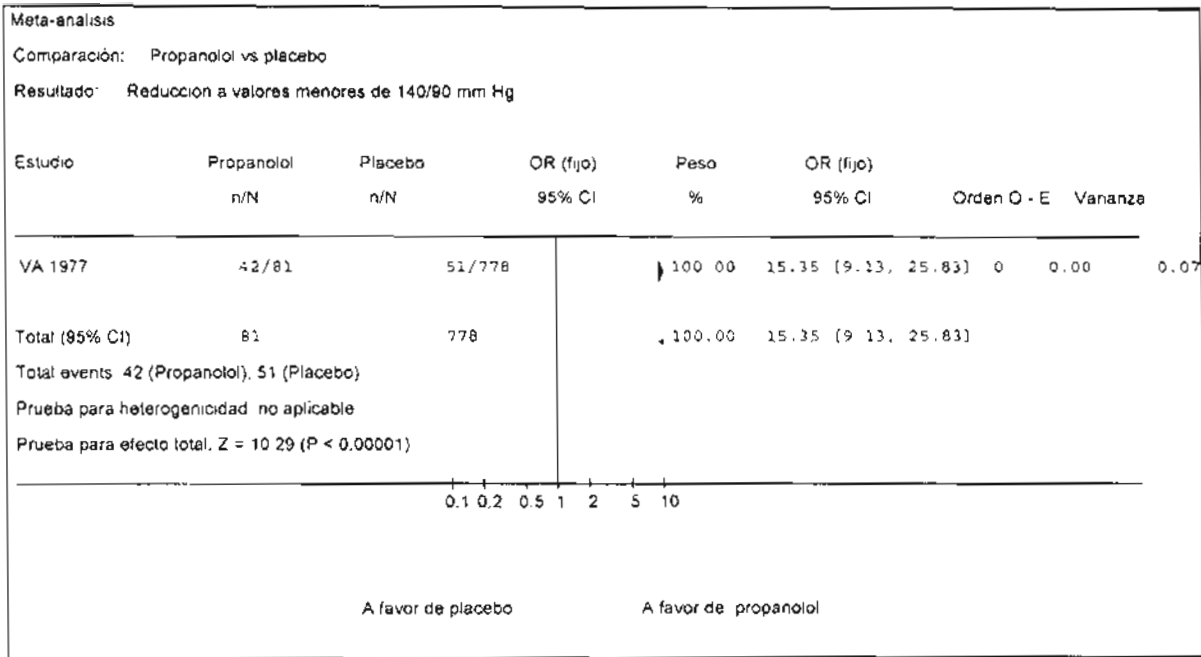


Tabla 11: Resultados del meta-análisis con el medicamento propanolol vs placebo.

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
VA 1977 † (120,121)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	81	40 a 160 mg tres veces al día	24 semanas	51.9

Tabla 12: Resultados de los estudios clínicos en eficacia y seguridad con el medicamento propanolol en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial \leq 140/90 mm Hg o reducción de 10 mm Hg

† VA: Veterans Administration cooperative study group on antihypertensive agents

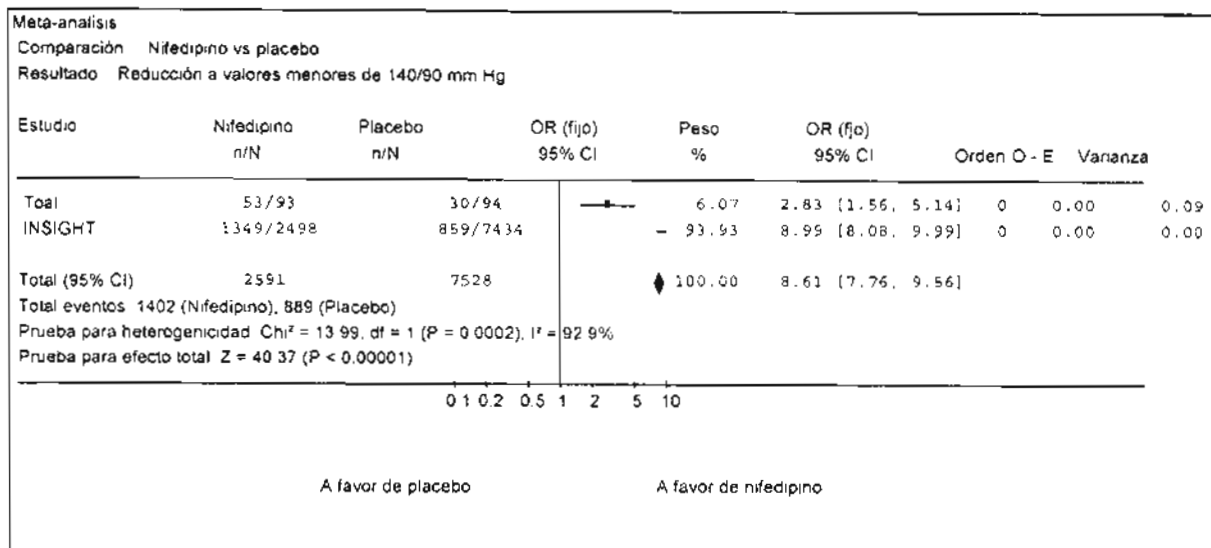


Tabla 13: Resultados del meta-análisis con el medicamento nifedipino vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
INSIGHT † 1998 (52)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	2498	30- 60 mg	1 año	54.0
Toal et al 1997 (122)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	93	30- 60 mg	4 semanas	57.0

Tabla 14: Resultados de estudios clínicos de eficacia y seguridad con el medicamento nifedipino GITS en HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

†INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment

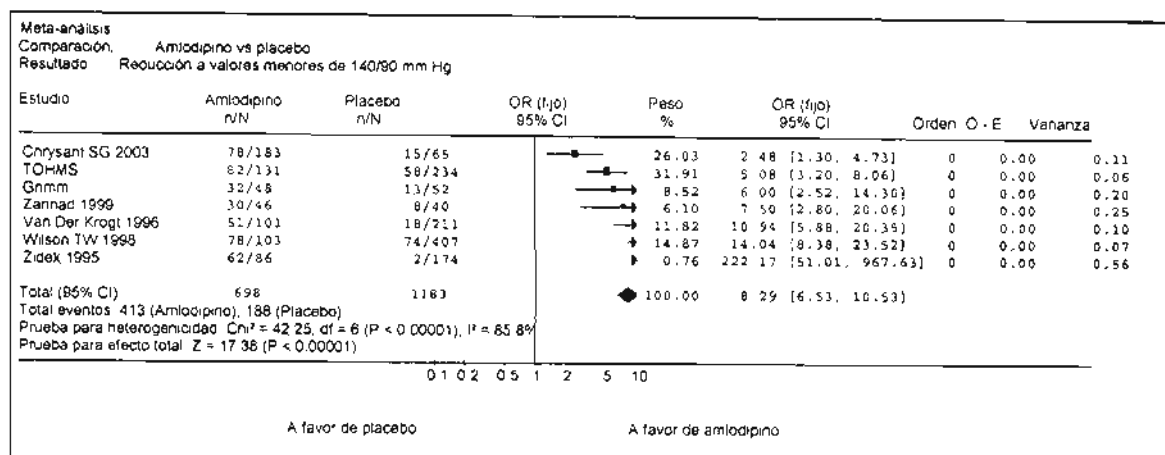


Tabla 15: Resultados del meta-análisis con el medicamento amlodipino vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
TOMHS 1993 (114)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	131	5 mg	4 años	62.6
Zannad et al 1999 (123)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	46	5-10 mg	8 semanas	65.2
Van Der Krogt et al 1996 (124)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	101	5-10 mg	12 semanas	50.5
Zidek et al 1995 (125)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	86	5-10 mg	8 semanas	72.1
Chrysant et al (126)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	183	5 mg	2 meses	42.6
Grimm R et al. 2002 (117)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	48	5 mg	6 meses	66.7
Wilson TW et al 1998 (127)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	103	5-10 mg	12 semanas	75.7

Tabla 16: Resultados de estudios clínicos en eficacia y seguridad con el medicamento amlodipino en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

†TOMHS: Treatment of Mild Hipertensión Study

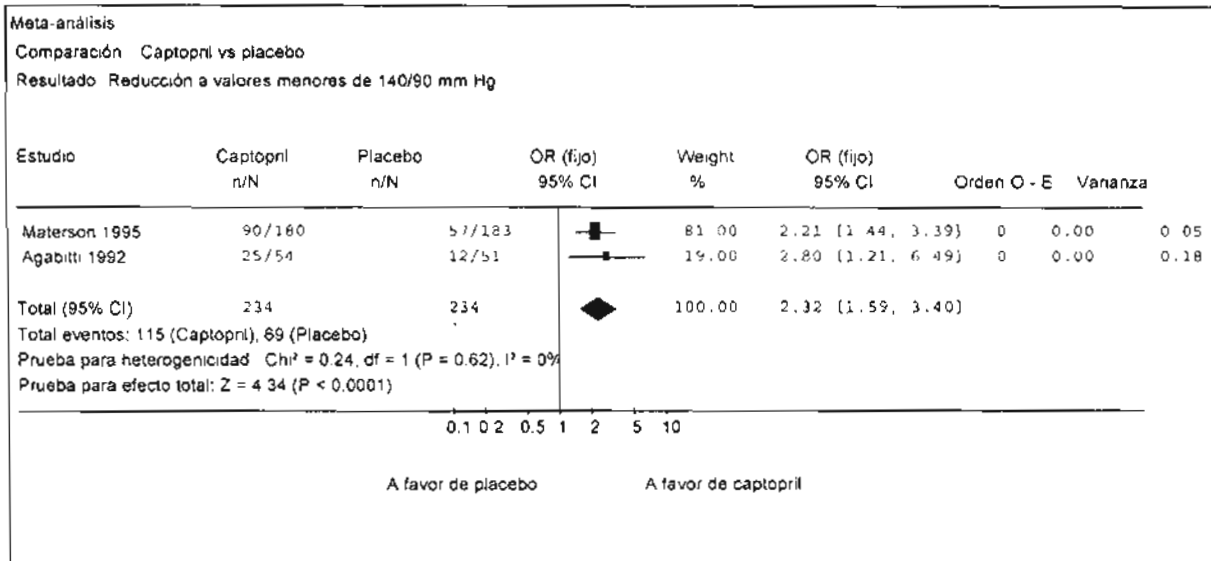


Tabla 17: Resultados del meta-análisis con el medicamento captopril vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
Materson et al 1994 (118)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	180	25-100 mg	1 año	50.0
Agabiti et al 1992 (115)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	54	50-100 mg	15 semanas	46.3

Tabla 18: Resultados de los estudios clínicos en eficacia y seguridad con el medicamento captopril en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

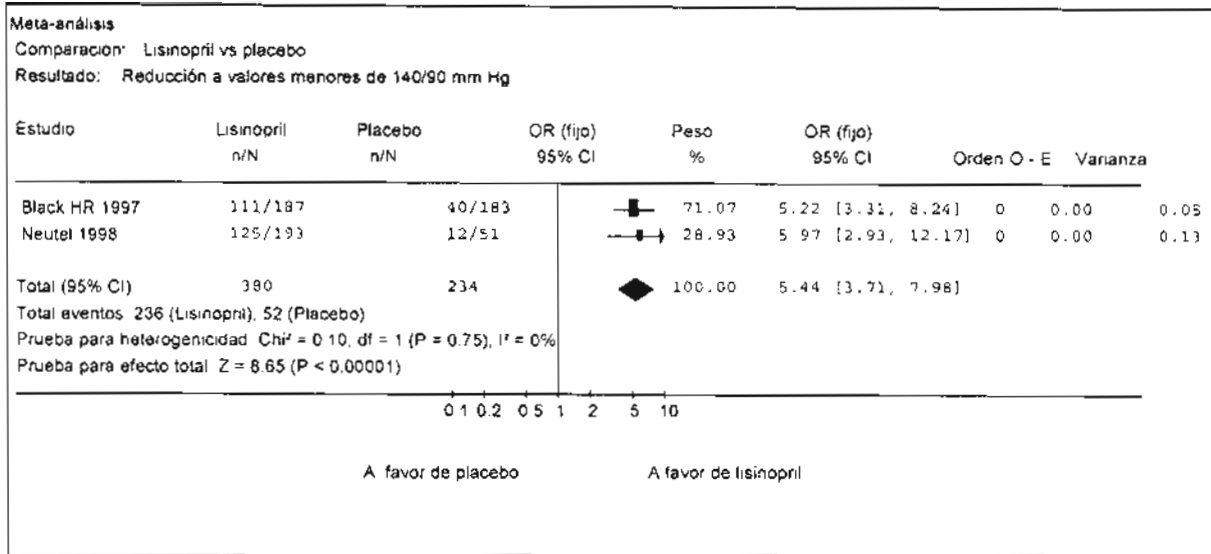


Tabla 19: Resultados del meta-análisis con el medicamento lisinopril vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
Neutel et al 1998 (129)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	193	20 mg	48 semanas	64.8
Black HR et al 1997 (128, 135)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	187	10-20 mg	12 semanas	59.4

Tabla 20: Resultados de estudios clínicos en eficacia y seguridad con el medicamento lisinopril en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

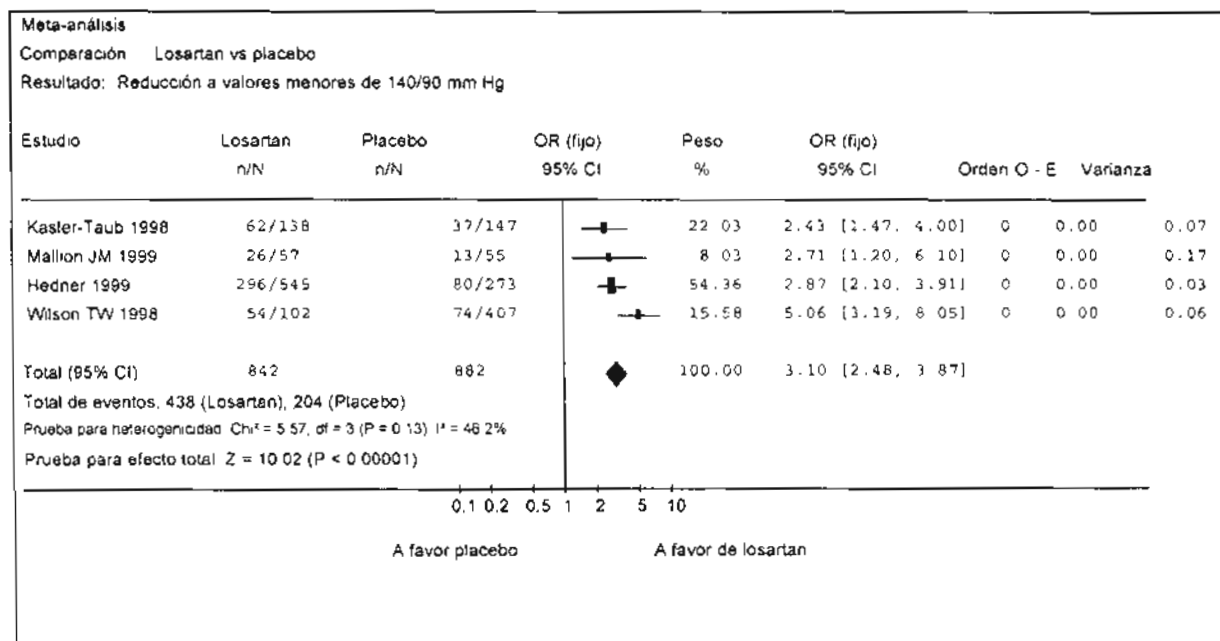


Tabla 21: Resultados del meta-análisis con el medicamento losartan vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
Kasler-Taub et al 1998 (130)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	138	100 mg	8 semanas	44.9
Hedner et al 1999 (131)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	545	50-100 mg	8 semanas	54.3
Wilson TW et al 1998 (127)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	102	50-100 mg	12 semanas	52.9
Mallon JM et al 1999 (132)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	57	50mg	6 semanas	45.6

Tabla 22: Resultados de estudios clínicos en eficacia y seguridad con losartan en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

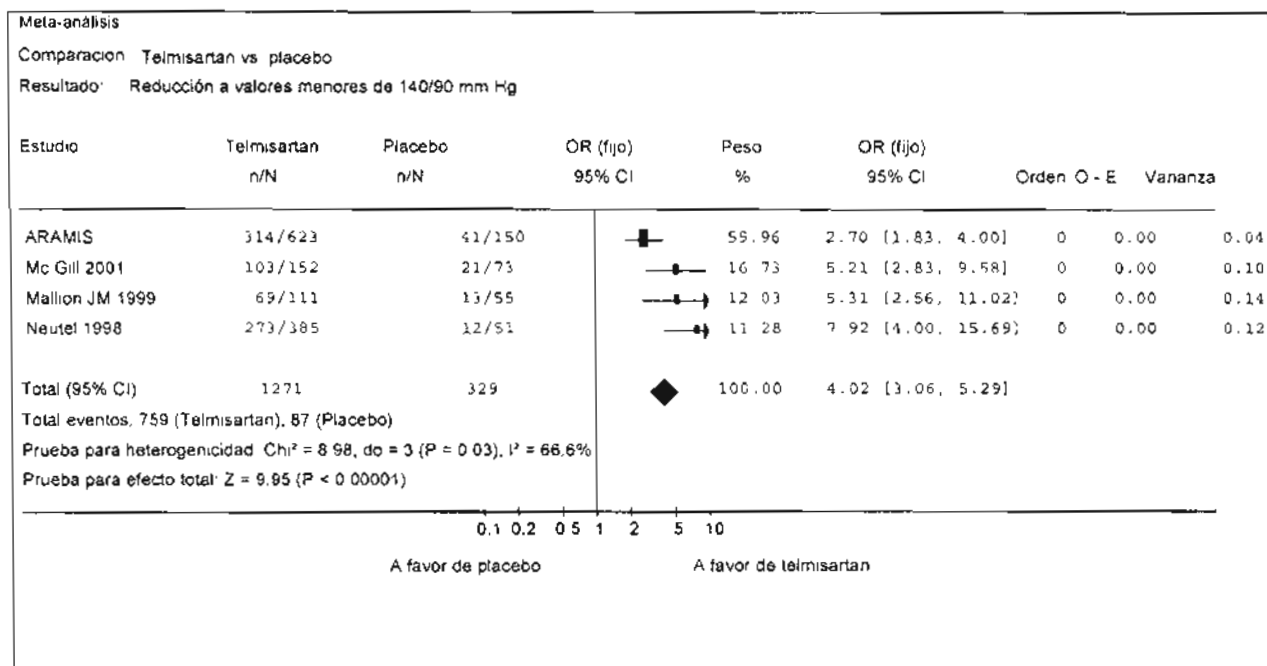


Tabla 23: Resultados del meta-análisis con el medicamento Telmisartan vs placebo

Estudio	Diseño	Total de pacientes tratados	Dosis diaria	Duración del estudio	% de pacientes que respondieron al tratamiento*
ARAMIS† (133)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	623	20-80 mg	2 meses	50.4
McGill 2001 (134)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	152	40-80 mg	8 semanas	67.8
Mallion JM et al 1999 (132)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	111	40 mg	6 semanas	62.2

Tabla 24: Resultados de estudios clínicos en eficacia y seguridad con el medicamento telmisartan en pacientes con HA esencial de leve a moderada

* Respuesta: Presión Arterial $\leq 140/90$ mm Hg o reducción de 10 mm Hg

† ARAMIS: Angiotensin II Receptor Antagonist telMISartan in isolated systolic hypertension.

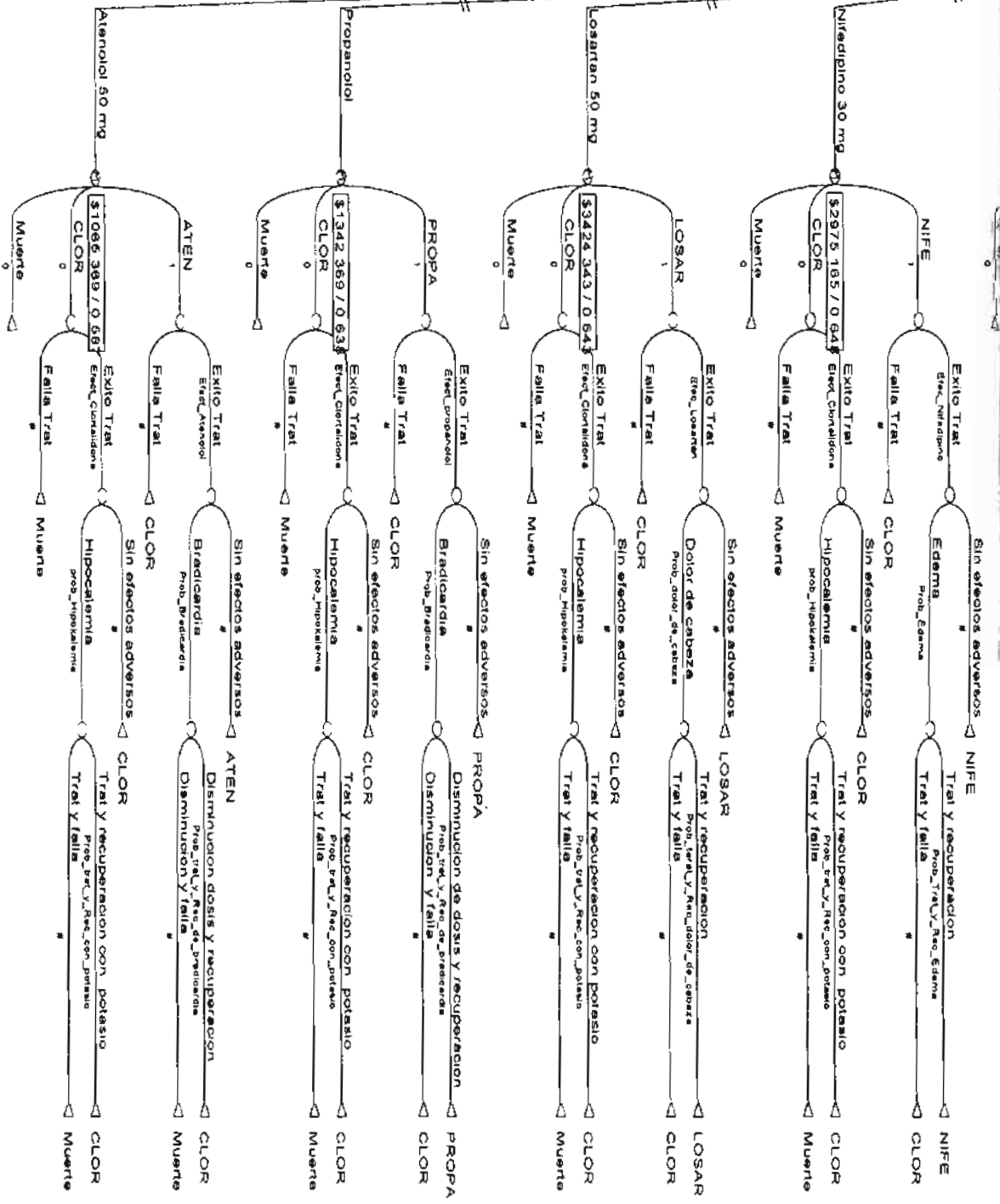
Tratamiento	Eficacia (%)	Fuente
Clortalidona	63.6	Meta-análisis
Atenolol	53.1	Meta-análisis
Propranolol	51.8	Meta-análisis
Amlodipino	59.1	Meta-análisis
Nifedipino	54.1	Meta-análisis
Captopril	49.1	Meta-análisis
Lisinopril	62.1	Meta-análisis
Losartan	52.0	Meta-análisis
Telmisartan	59.7	Meta-análisis

Tabla 25: Resumen de las probabilidades (Promedios ponderados) de los tratamientos con los 9 agentes antihipertensivos incluidos en el presente estudio

7.2.2 Resultados del diseño de modelos de decisión (modelo de Markov).

Árbol de ciclos

En la Gráfica 4 se presenta el árbol de ciclos de Markov. Los resultados del modelo de Markov para el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados con los 9 agentes antihipertensivos se presentan en la Tabla 31. Los costos se calcularon y desglosaron en el apartado de costos



Gráfica 4: Arbol de ciclos de Markov para las 9 alternativas antihipertensivas. El valor de QALYs se encuentra en los rectángulos de cada opción de tratamiento.

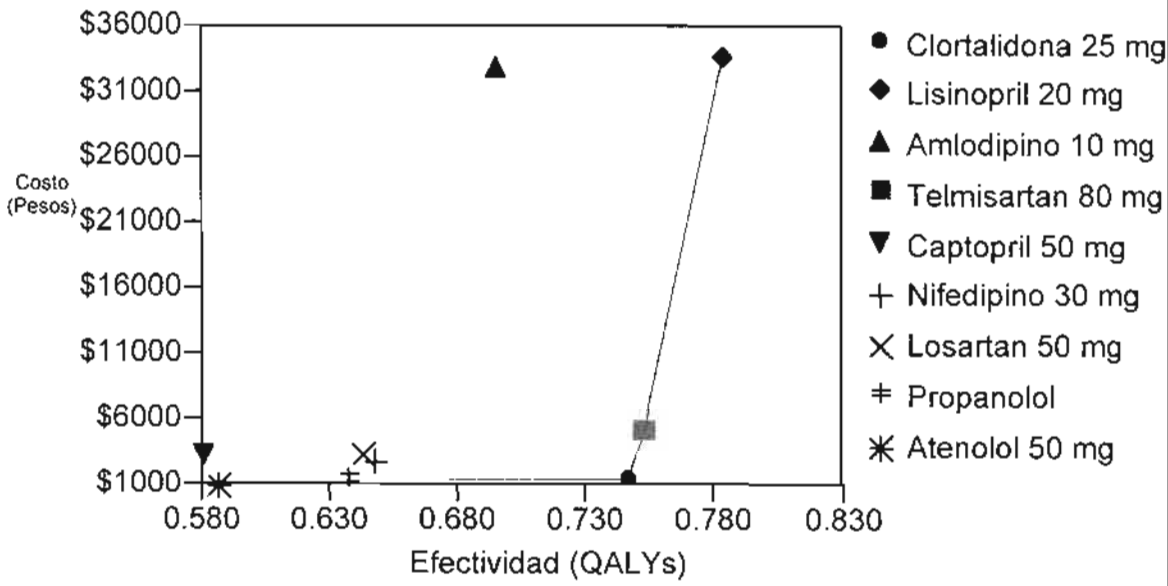
Los valores esperados de costo/efectividad obtenidos del modelo de Markov (árbol de ciclos modelado a un año de tratamiento) se muestran en la siguiente Tabla 26.

Estrategia	Costo anualizado/paciente	Eficacia (probabilidad de alcanzar PA \leq 160/90 mm Hg)	C/E (QALYs)
Clortalidona	\$ 1,210.30	0.747	\$ 1,620.22
Atenolol	\$ 1,065.37	0.587	\$ 1,814.94
Propranolol	\$ 1,342.37	0.638	\$ 2,104.03
Nifedipino	\$ 2,975.16	0.648	\$ 4,591.30
Captopril	\$ 3055.60	0.581	\$ 5,259.21
Losartan	\$ 3,424.34	0.643	\$ 5,325.57
Telmisartan	\$ 4,872.54	0.752	\$ 6,479.44
Lisinopril	\$ 33,585.73	0.783	\$ 42,893.65
Amlodipino	\$ 32,847.84	0.695	\$ 47,263.08

Tabla 26: Resultados del modelo de Markov para el tratamiento de HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados con medicamentos antihipertensivos.

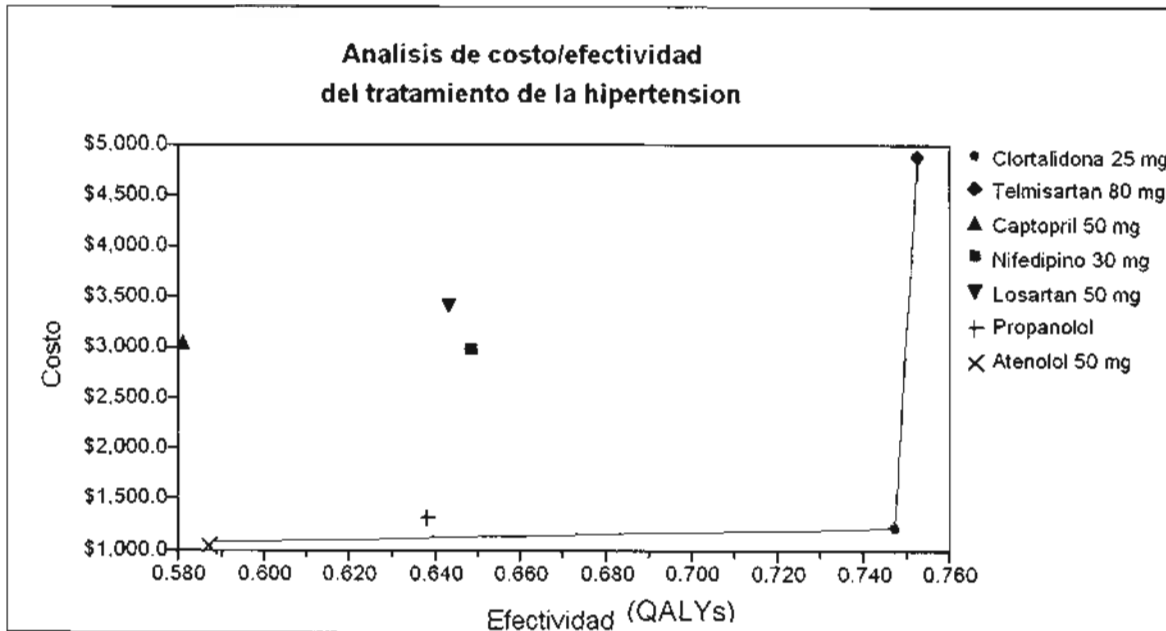
En la Gráfica 5 se encuentran los resultados de costo totales por tratamiento versus efectividad (QALYs) y se muestra la relación costo/efectividad de las nueve alternativas farmacológicas que se analizaron en el tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados. Los tratamientos con atenolol (\$1814.94) y clortalidona (\$1620.22) presentan la mejor relación costo/QALYs.

Análisis de Costo/efectividad del tratamiento de la hipertension



Gráfica 5: Resultados del análisis costo/efectividad de los nueve antihipertensivos. Los datos de los resultados se expresan en Costo/ QALYs

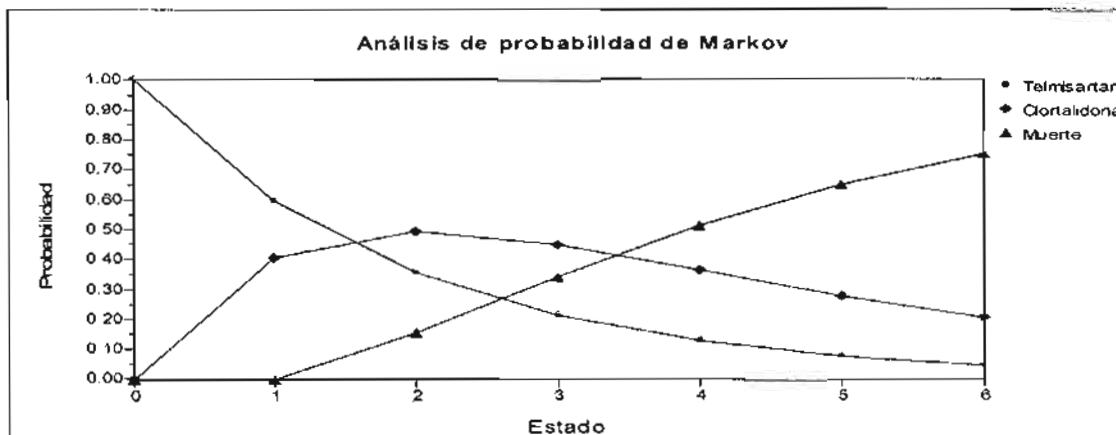
Con el fin de observar mejor los valores de C/E de cada medicamento, en la Gráfica 6 se excluyeron los valores de los tratamientos con amlodipino y lisinopril.



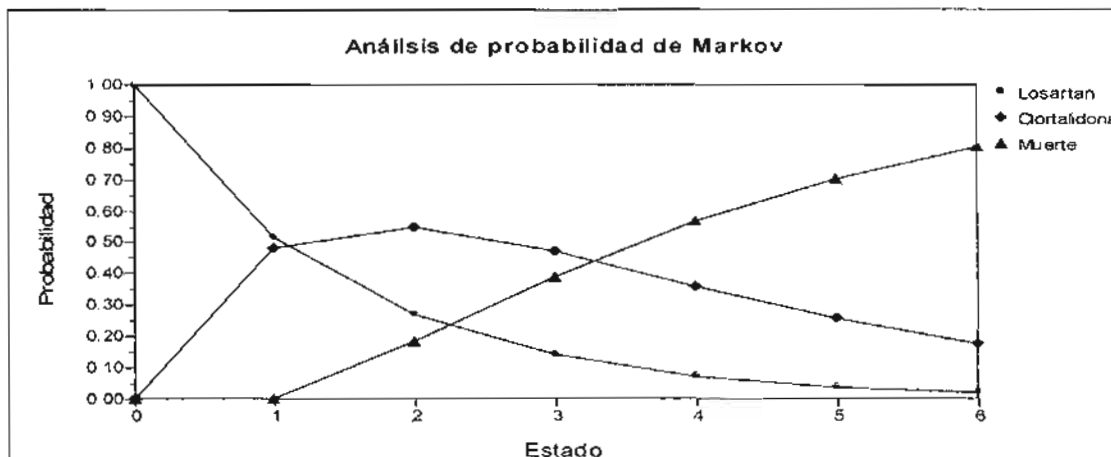
Gráfica 6: Resultados del análisis costo/efectividad excluyendo amlodipino y lisinopril. Los resultados se expresan en Costo/QALYs.

7.2.3 Resultados del análisis de probabilidad de Markov para cada una de las alternativas de tratamiento evaluadas.

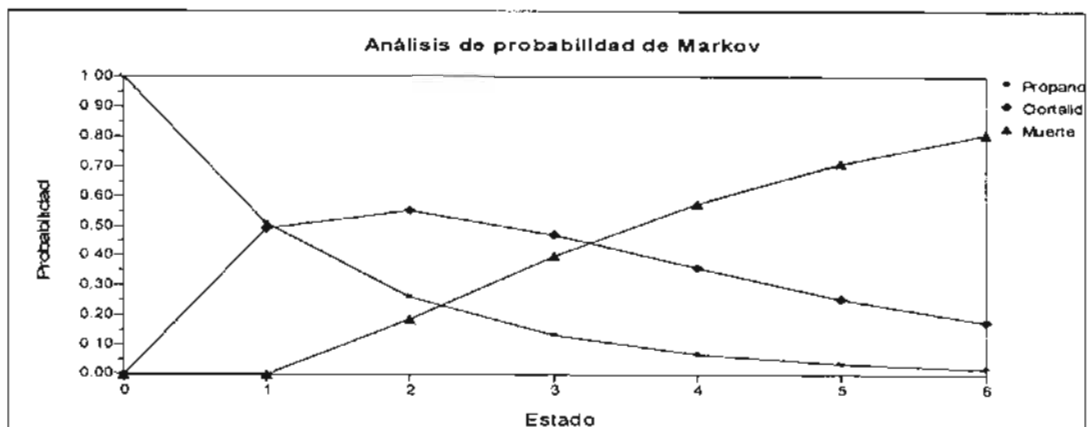
En las Gráfica 7-15 se observan los valores de las probabilidades de permanecer en cada estado del modelo de Markov para cada uno de los tratamientos antihipertensivos durante los cuatro ciclos del análisis (equivalente a un año de tratamiento). Estas gráficas indican que para las personas que no responden al tratamiento inicial ni a la segunda opción de tratamiento (rescate) tiene probabilidad de ingresar al estado de absorción (en rojo). Estas gráficas se obtuvieron del análisis del árbol de ciclos (Gráfica 4).



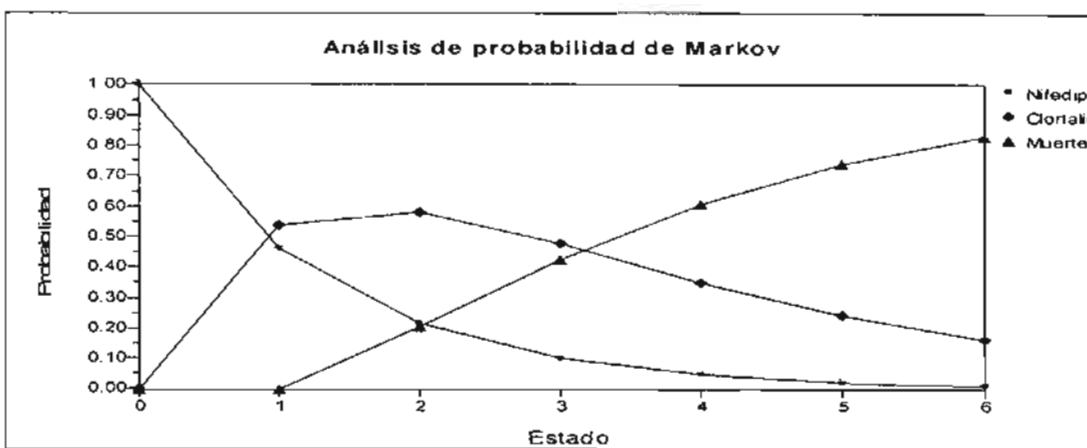
Gráfica 7: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa telmisartan



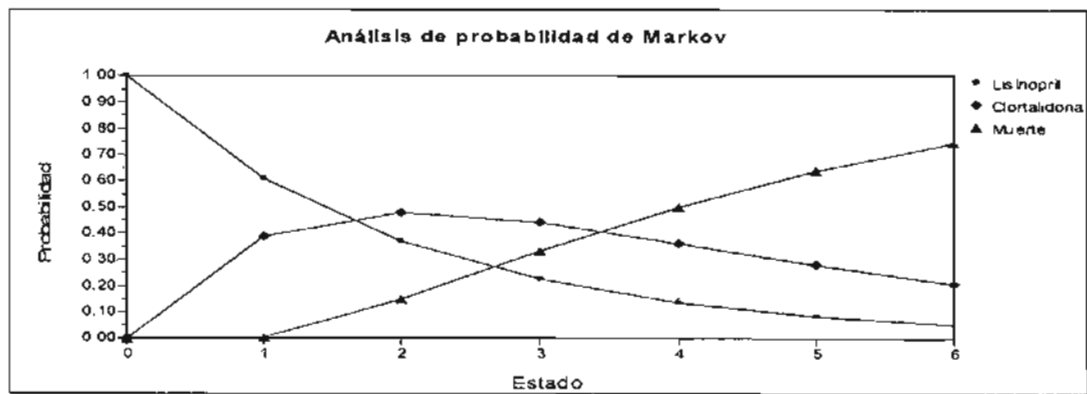
Gráfica 8: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa losartan



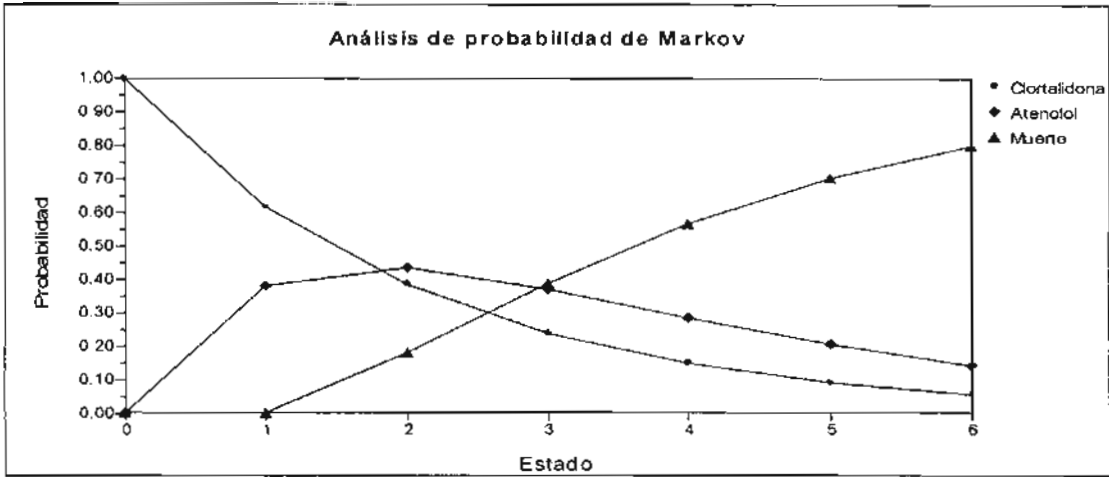
Gráfica 9: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa propanolol



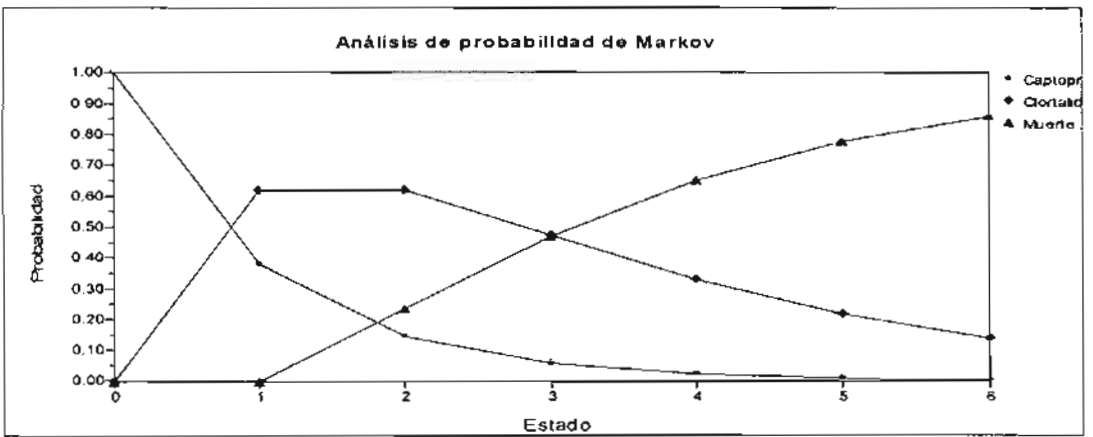
Gráfica 10: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa nifedipino



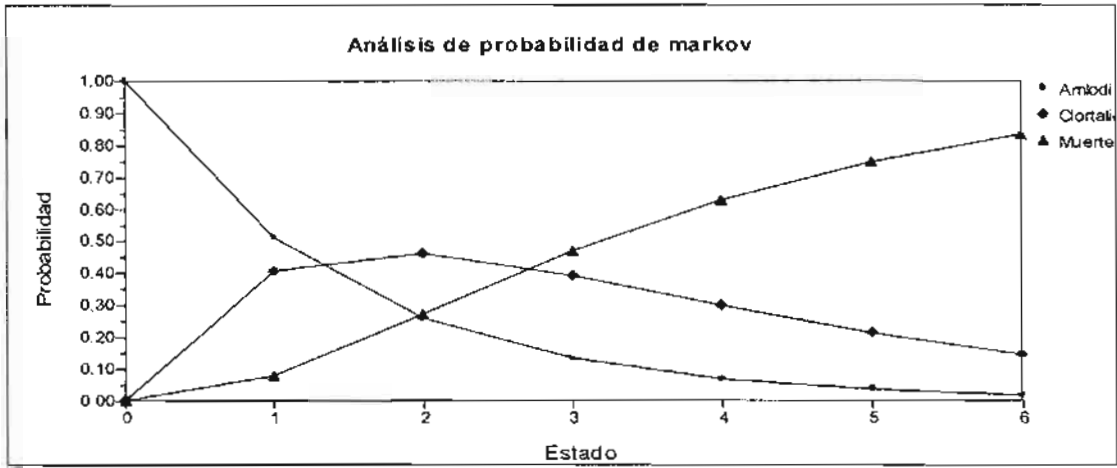
Gráfica 11: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa lisinopril



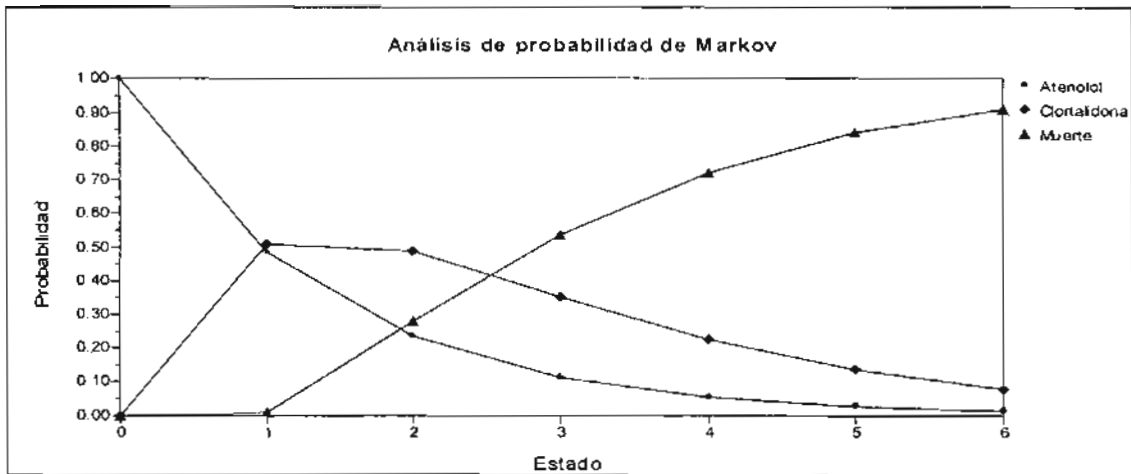
Gráfica 12: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa clortalidona



Gráfica 13: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa captopril



Gráfica 14: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa amlodipino



Gráfica 15: Probabilidades de cada estado en el modelo de Markov con la alternativa atenolol

7.2.4 Resultados de costos

En la Tabla 27 se presenta el costo por tratamiento (diario y mensual) por paciente y por medicamento antihipertensivo. Se observa que el costo promedio mensual más alto corresponde al medicamento telmisartan (Micardis®) con \$848.99 pesos por paciente por mes, seguido de losartan (Cozaar®) con \$672.25 pesos y por amlodipino (Norvas®) con \$606.23 pesos.

Asimismo, se calculó el costo de los tratamientos adicionales por medicamento y por clase terapéutica para los principales efectos adversos (Tablas 9-10).

En la Tabla 28, el costo de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con captopril o lisinopril (tos) es de \$11,520 pesos por año por paciente.

La Tabla 29 muestra el costo por tratamiento adicional de efectos adversos de los antihipertensivos de la clase de los diuréticos tiazídicos (clortalidona)

La Tabla 30 presenta a los tratamientos adicionales para los BCC (amlodipino y nifedipino)

Los BRA-II presentan como efecto adverso más común la cefalea y el cálculo del mismo se incluyó en el árbol de ciclos de decisiones en base al costo del tratamiento con ibuprofeno (costo mes/paciente de \$199.80 de acuerdo a los datos obtenidos en la farmacia Sanborns el 23 de noviembre de 2005).

En el caso de los bloqueadores beta-adrenérgicos para el efecto adverso más común (bradicardia) la recomendación es cambiar el tratamiento medicamentoso y se contempla en el árbol sólo el costo del cambio a un medicamento de rescate de acuerdo a las guías de tratamiento.

Medicamento	DDD (mg)	Tomar por día	Dosis por toma (mg)	Tabletas por envase	Costo de adquisición del envase (pesos)	Concentración de la tableta (mg)	Costo por tableta (pesos)	Costo /día/paciente (pesos)	Costo promedio mensual (pesos)
(Innovadores) Captopril	50-100	2	25 a 50	30	\$ 163.74	25	\$ 5.46	\$ 10.92	\$ 491.22
(Capotena®)								\$ 21.83	
Listinopril (Pritel®)	10-40	1	10 a 40	30	\$ 179.88	10	\$ 6.00	\$ 6.00	\$ 449.70
Amlodipino (Norvas®)	5-10	1	5 a 10	30	\$ 404.15	5	\$ 13.47	\$ 13.47	\$ 606.23
Nifedipino (Aala®)	30-60	1	30 a 60	30	\$ 320.85	30	\$ 10.70	\$ 10.70	\$ 481.28
Losartan (Cozaar®)	50	1	50 a 100	30	\$ 448.50	50	\$ 14.95	\$ 14.95	\$ 672.75
Telmisartan (Micardis®)	80	1	40 a 80	28	\$ 528.26	80	\$ 18.87	\$ 18.87	\$ 848.99
Cloortalidona (Higron®)	25-50	1	25 a 100	30	\$ 91.00	50	\$ 3.03	\$ 1.52	\$ 113.75
Atenolol (Tenormin®)	50	1	50 a 100	28	\$ 110.40	50	\$ 3.94	\$ 3.94	\$ 177.43
Propranolol (Inderal®)	80-320	2		30	\$ 71.40	40	\$ 2.38	\$ 4.76	\$ 214.20
Fuentes: drug, facts and comparisons (65), PLM (66) y CB y CM									
								\$ 9.52	

Tabla 27: Costo diario y mensual por cada paciente de cada uno de los nueve medicamentos antihipertensivos considerados para el análisis costo-efectividad (Datos tomados en farmacia Sanborns con precio máximo al público al día 23 de Noviembre de 2005)

Costo de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con captopril o lisinopril

Medicamento para los causados por IECA	DDD*	Tomadas por día	Dosis x toma	Unidades x envase	Costo x envase	Costo x unidad	Costo x día	Costo x mes	Costo x año
Cromoglicato de sodio (INTAL) Ampolletas									
		3	1 nebulización	24	\$ 256.00	\$ 10.67	\$ 32.00	\$ 960.00	\$ 11,520.00

Tabla 28: Costo diario y mensual por cada paciente de cada uno de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con los antihipertensivos captopril y lisinopril considerados para el análisis costo-efectividad (Datos tomados en farmacia Sanborns con precio máximo al público al día 23 de Noviembre de 2005)

*DDD: Dosis diaria definida

Costo de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con clortalidona

Medicamento para tratar la hipocalcemia	DDD*	Tomadas por día	Dosis x toma	Unidades x envase	Costo x envase	Costo x unidad	Costo x día	Costo x mes	Costo x año
Cloruro de potasio (Kaolite)									
		1	500 mg	50	\$ 85.20	\$ 1.70	\$ 1.70	\$ 51.12	\$ 613.44

Tabla 29: Costo diario y mensual por cada paciente de cada uno de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con clortalidona considerado para el análisis costo-efectividad (Datos tomados en farmacia Sanborns con precio máximo al público al día 23 de Noviembre de 2005)

*DDD: Dosis diaria definida

Costo de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con amlodipino o nifedipino

Medicamento para tratar el edema por BCC	DDD*	Tomadas por día	Dosis x toma	Unidades x envase	Costo x envase	Costo x unidad	Costo x día	Costo x mes	Costo x año
Celecoxib (CELEBREX)									
		1	200 mg	30	\$ 704.00	\$ 23.47	\$ 23.47	\$ 704.00	\$ 8,448.00

Tabla 30: Costo diario y mensual por cada paciente de cada uno de los tratamientos adicionales en caso de efectos adversos con amlodipino y nifedipino considerados para el análisis costo-efectividad (Datos tomados en farmacia Sanborns con precio máximo al público al día 23 de Noviembre de 2005)

*DDD: Dosis diaria definida

7.2.5 Análisis incremental

Para este análisis, con el modelo de Markov se consideró una cohorte hipotética de 10,000 pacientes. Los resultados de la relación C/E incremental se reportan como valores promedio por paciente.

Estrategia	Costo anualizado/paciente	Efectividad	C/E	Incremento en costo	Incremento en efectividad	Costo/efectividad Incremental
Captopril	\$3,055.60	0.581	\$5,259.21	\$1,845.30	-0.166	-\$11,116.27
Atenolol	\$1,065.37	0.587	\$1,814.94	-\$144.93	-0.16	\$905.81
Propranolol	\$1,342.37	0.638	\$2,104.03	\$132.07	-0.109	-\$1,211.65
Losartan	\$3,424.34	0.643	\$5,325.57	\$2,214.04	-0.104	-\$21,288.85
Nifedipino	\$2,975.16	0.648	\$4,591.30	\$1,764.86	-0.099	-\$17,826.87
Amlodipino	\$32,847.84	0.695	\$47,263.08	\$31,637.54	-0.052	-\$608,414.23
Clortalidona	\$1,210.30	0.747	\$1,620.21	\$ 0.00	0	\$ 0.00
Telmisartan	\$4,872.54	0.752	\$6,479.44	\$3,662.24	0.005	\$732,448.00
Lisinopril	\$33,585.73	0.783	\$42,893.65	\$32,375.43	0.036	\$899,317.50

Tabla 31. Análisis de costo/efectividad incremental donde se toma como la relación mas costo efectiva a clortalidona

La Tabla 32 presenta la comparación entre las terapias de atenolol y clortalidona en cuestión de los incrementos en costo/efectividad

Estrategia	Costo anualizado/paciente	Efectividad	C/E	Incremento en costo	Incremento en efectividad	Costo/efectividad Incremental
Atenolol	\$1,065.37	0.587	\$1,814.94	\$1,065.37	0.587	\$1,814.94
Clortalidona	\$1,210.30	0.747	\$1,620.21	\$144.93	0.16	\$905.81

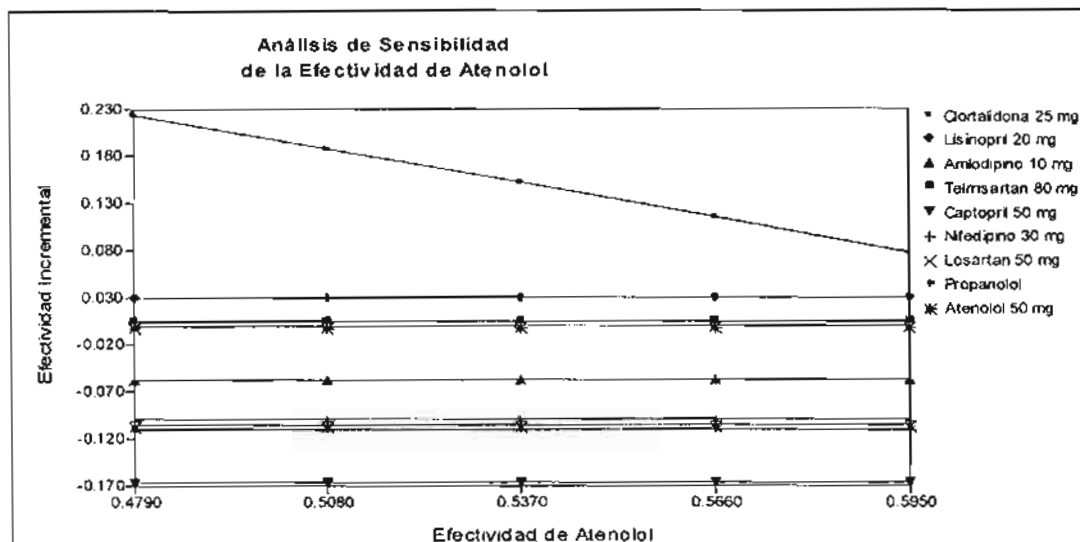
Tabla 32. Análisis de costo/efectividad incremental considerando a las alternativas más costo/efectivas (atenolol y clortalidona)

7.2.6 Análisis de sensibilidad univariado

El análisis de sensibilidad se realiza con el fin de someter a los valores de los parámetros clave del estudio (eficacia, seguridad y costo) a variaciones a través de intervalos relevantes. Los parámetros a examinar en este estudio son los de eficacia y el costo de adquisición de los medicamentos

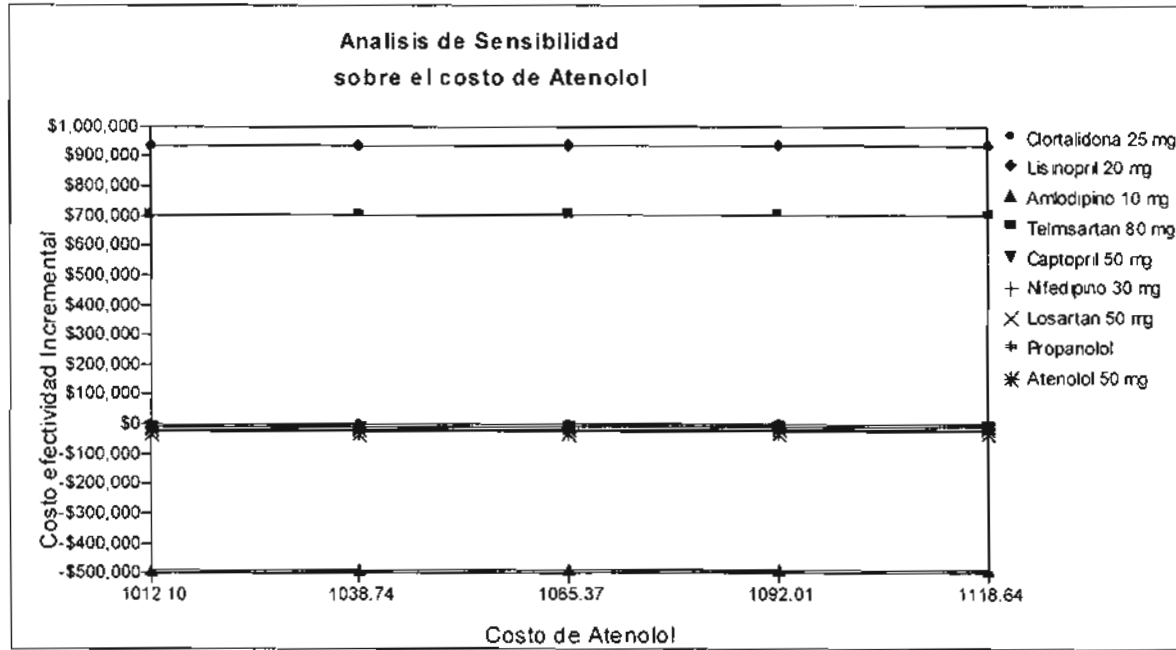
Se realizó un análisis de sensibilidad univariado de la relación costo/efectividad incremental calculado anteriormente (Gráficas 5 y 6) y las siguientes variables: % de respuesta para los tratamientos antihipertensivos más costo/efectivos (% de pacientes que obtuvieron cifras de presión arterial $\leq 160/90$ mm Hg). Para este análisis con el modelo de Markov se consideró una cohorte hipotética de 10,000 pacientes. Los resultados de la relación C/E incremental se reportan como valores promedio por paciente.

- a) Para el tratamiento con atenolol se varió la eficacia desde 47.9% a 59.5%, debido a que son los resultados mínimo y máximo reportados en los estudios clínicos controlados analizados y citados en la Tabla 30 de "probabilidades". En la gráficas 16, en el intervalo de eficacia analizado, el tratamiento con atenolol se mantiene como la terapia más costo/efectiva y el resto de los tratamientos son dominados.



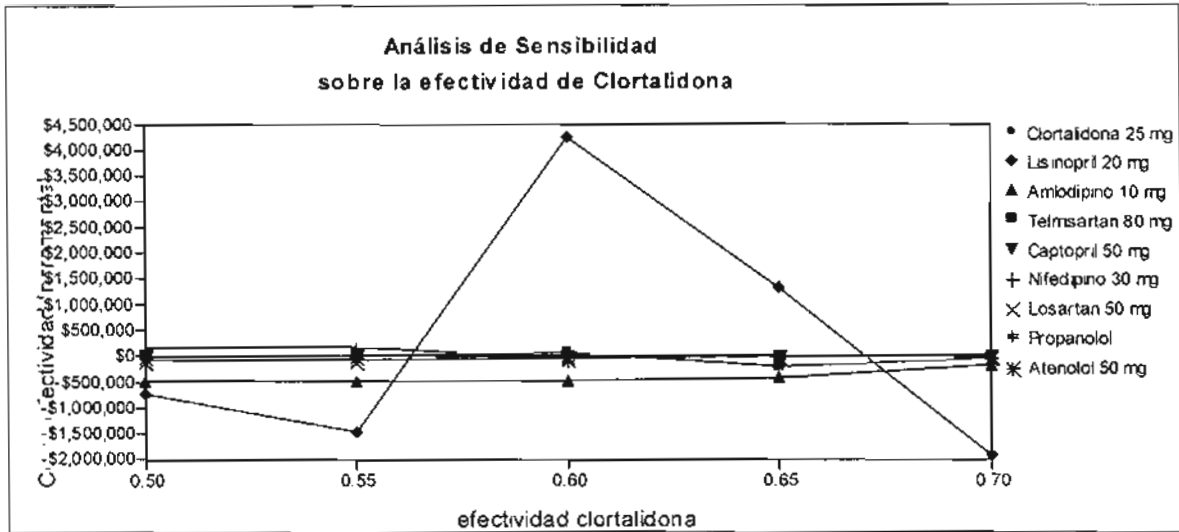
Gráfica 16: Análisis de sensibilidad a la variación de la efectividad de atenolol con los ocho antihipertensivos restantes del estudio.

b) En los datos de la Gráfica 17, se varió el costo directo total de la terapia con atenolol en $\pm 5\%$ (). En este intervalo analizado, el atenolol se mantiene como la terapia más costo/efectiva y el resto de lo tratamientos son dominados.



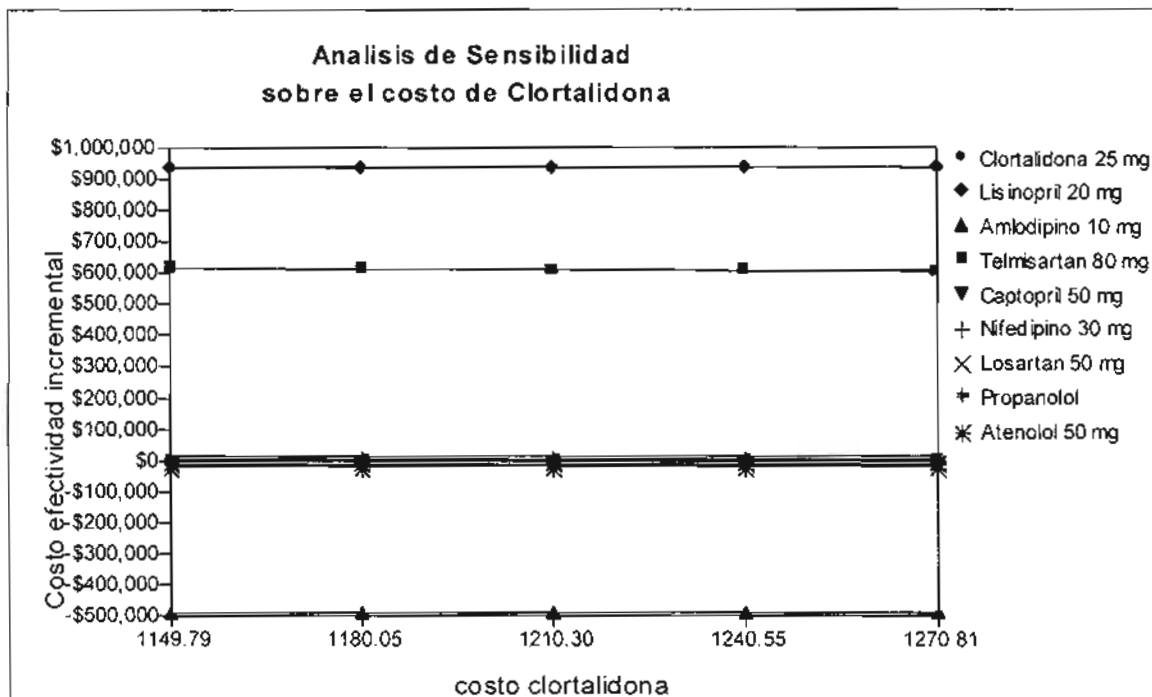
Gráfica 17: Análisis de sensibilidad a la variación del costo de atenolol con los ocho antihipertensivos restantes del estudio.

c) En la Gráfica 18, se consideró la variación de la efectividad con el tratamiento con clortalidona desde 50% hasta 70%, debido a que son los resultados mínimo y máximo reportados en los estudios clínicos controlados analizados y citados en el apartado de "probabilidades de los eventos".



Gráfica 18: Análisis de sensibilidad a la variación en la efectividad de clortalidona con los ocho antihipertensivos restantes del estudio.

d) En la Gráfica 19, Se varió el costo directo total de la terapia con clortalidona en $\pm 5\%$ (1149.79 /paciente a 1270.81/paciente). En este intervalo analizado se observa que clortalidona (Con una eficacia de 0.6 dentro del intervalo seleccionado) es una alternativa costo/efectiva.



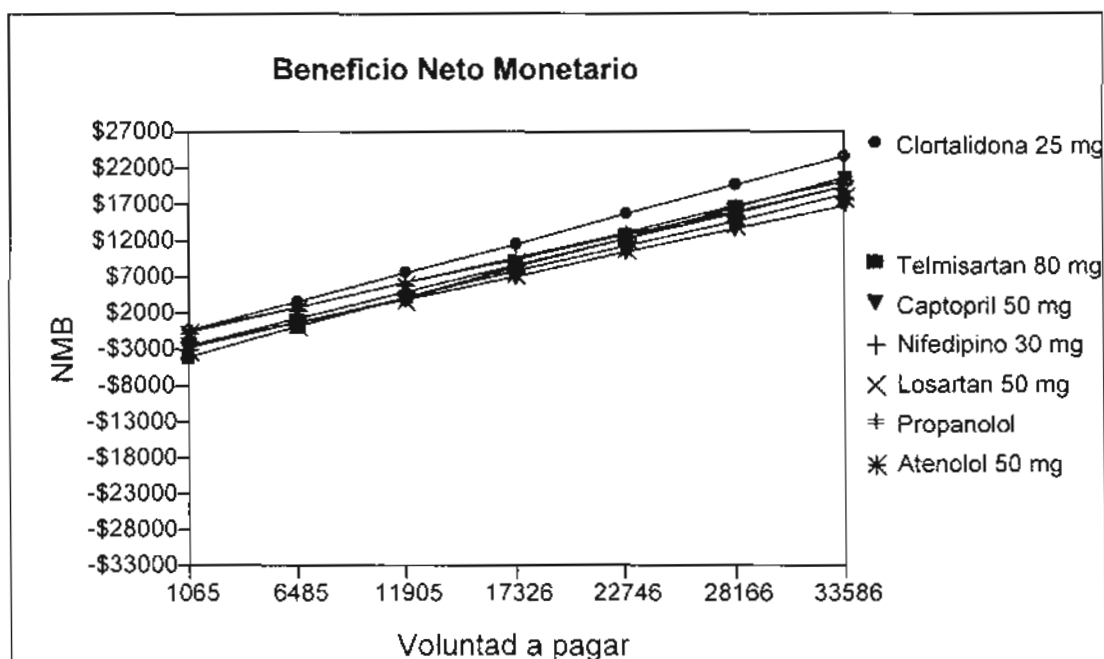
Gráfica 19: Análisis de sensibilidad a la variación del costo de clortalidona con los ocho antihipertensivos restantes del estudio.

7.2.7 Beneficio neto monetario y beneficio neto en salud

a) En la Gráfica 20 de NMB versus voluntad a pagar, se observó que cuando se contempló un intervalo de voluntad a pagar del tratamiento en HA esencial de leve a moderada de \$1,065.37 a \$33,585.73 /año/paciente.

Los valores de BNM para la voluntad a pagar de \$1,065.37 fueron negativos para las alternativas de amlodipino y lisinopril (-\$22,088.82 y -\$32,751.03 respectivamente) e incluso para estas alternativas los valores fueron los más bajos para la voluntad a pagar de \$33,585.73 (\$512.83 para amlodipino y \$7,287.59 para lisinopril)

Las alternativas con valores más altos de BNM con la voluntad a pagar de \$1.065.37 fueron clortalidona (\$-414.70) y atenolol (\$0.01) y para la voluntad a pagar de \$23,878.24 las alternativas con mayor BNM fueron clortalidona (\$36,139.70) y atenolol (\$21,592.32).

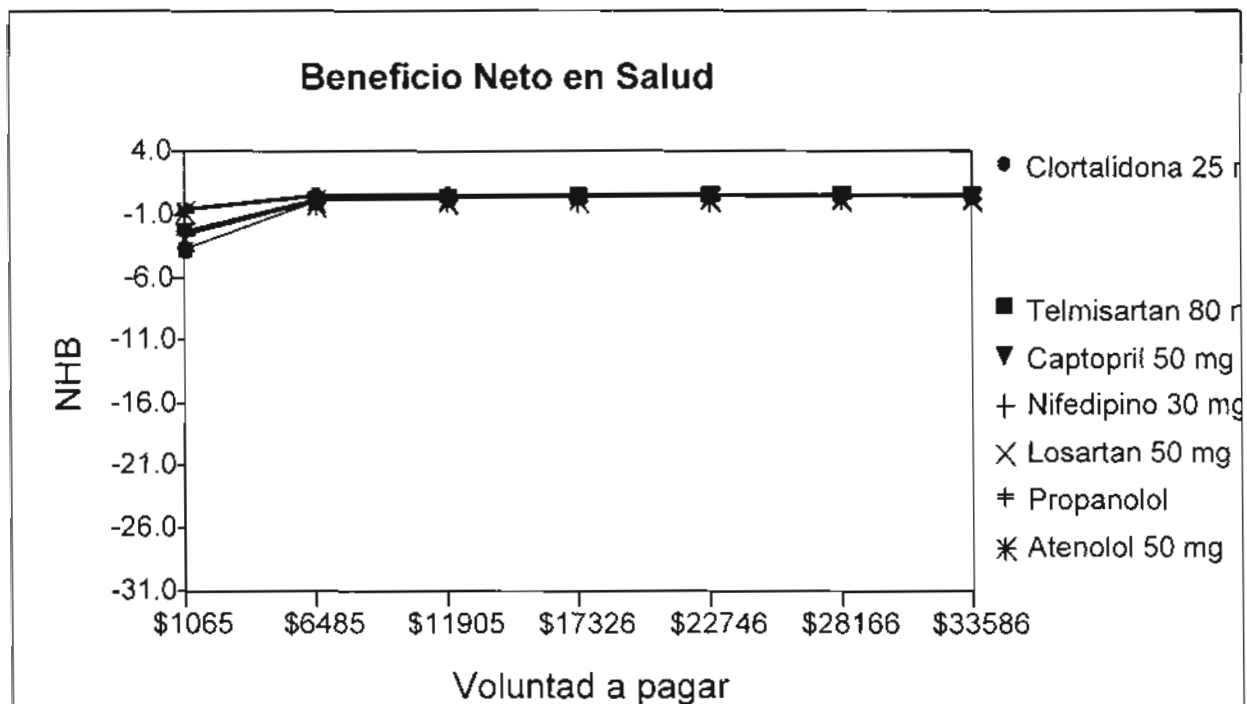


Gráfica 20: Beneficio Neto Monetario de los nueve antihipertensivos del estudio.

b) En la Gráfica 21 de BNS versus voluntad a pagar, se observan los valores generados cuando se contempló un intervalo de voluntad a pagar del tratamiento de la HA esencial de leve a moderada sin factores de riesgo asociados de \$1,065.37 a \$33,585.73 /año/paciente

Los tratamientos que presentaron en forma consistente valores bajos de BNS fueron amlodipino (para la voluntad a pagar de \$1,065.37 el valor fue de - 30.14 y para la voluntad a pagar de \$33,585.73 el valor fue -0.28) y lisinopril (para la voluntad a pagar de \$1,065.37 fue de -39.4 y para la voluntad a pagar de \$33,585.73 fue de -0.64)

Los tratamientos con mayores valores de BNS con la voluntad a pagar de \$1,065.37 fueron clortalidona (-0.774) y atenolol (-0.41) y cuando la voluntad a pagar se incremento a los \$33,585.73 los medicamentos que presentaron los valores mas altos fueron clortalidona (0.699) y Telmisartan (0.61)



Gráfica 21: Beneficio Neto en Salud de cada uno de los nueve antihipertensivos del estudio.

VIII Discusión

Apartado A

Dentro de esta evolución del mercado farmacéutico de los antihipertensivos podemos ver como algunas clases han tenido crecimientos considerables (BRA-II y BCC) mientras que otras se mantienen estables y con baja participación (Diuréticos y bloqueadores β -adrenérgicos) y en especial los IECAS pierden participación de una manera sustancial.

Los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos mantienen un nivel bajo y estable en cuanto a su prescripción mientras que los BCC y los BRA-II han ido incrementando su participación a diferencia de los IECA que en la evolución a 6 años han ido perdiendo prescripciones aunque mantienen el mayor porcentaje de prescripción en el último año (2004) a diferencia de las demás clases terapéuticas. Esto puede indicar una tendencia futura a la disminución del número de prescripciones la cual no fue calculada en el presente estudio. Los diuréticos y los bloqueadores mantienen su participación en el mercado y en cuanto al número de prescripciones la tendencia se ha sostenido desde hace varios años y que es consistente con los resultados publicados en otras investigaciones (2,10). Esto puede deberse a su probada efectividad y seguridad terapéutica (2,13-14).

Apartado B

En el análisis de costo efectividad, o sea costo por años de vida ajustados (QALY) se encontró que los tratamientos más costo efectivos fueron clortalidona (diurético) y atenolol (bloqueador beta-adrenérgico) lo que es consistente con el estudio multicéntrico más reciente ALLHAT, en el que se demostró que dichos agentes son los medicamentos antihipertensivos más eficaces y seguros (13-14).

En la presente investigación, al integrar y homogenizar a través del meta-análisis de 22 ensayos clínicos que evaluaron eficacia y seguridad y modelarlos con los costos totales por tratamiento de cada agente antihipertensivo, se corrobora y justifica económicamente los resultados encontrados con otros estudios farmacoeconómicos, aunque los contextos geográficos sean diferentes a México (109-111). En este caso el contexto geográfico sólo modificó los costos totales pero no la relación C/E.

Estos resultados son consistentes con las recomendaciones de las diferentes guías terapéuticas para la HA de leve a moderada (3,15)

En relación a la utilización de los modelos de Markov, en la presente investigación cabe señalar que dicho modelo se utiliza para diferentes fenómenos, muchos de ellos en el campo biomédico-social, que presenten en una evolución que permita modelarlos según un proceso de Markov (185-195). Este es el caso de las enfermedades crónicas como la HA.

Un proceso de Markov es una serie de estados de salud en que cada uno tiene n posibles resultados intermedios R_1, R_2, R_3, \dots , y la posibilidad de cada resultado depende exclusivamente del que se haya obtenido en los estados de salud previos (88, 185-195). En este caso el control de la presión arterial puede depender de la eficacia del medicamento antihipertensivo, de los efectos adversos que puedan presentarse y del tratamiento de rescate entre otros.

Un proceso de Markov se modela mediante una matriz de transición o matriz de probabilidades, donde cada elemento, p_{ij} representa la probabilidad condicional de que el sistema pase del estado de salud actual i al siguiente estado j (185-195). Estas operaciones las realizó el programa Tree-age (Versión 3.0.18).

El modelo de Markov supone 4 estados de salud que incluyen la muerte (Gráfica 4).

Los resultados de los nueve medicamentos en los cuatro estados de salud del modelo de Markov indican que la única opción no dominada por ninguna de las otras

alternativas medicamentosas es el atenolol. Este hecho confirma y corrobora los datos obtenidos en otros estudios con medicamentos antihipertensivos previamente citados (108-110). Significa que con este medicamento existe menos probabilidades de muerte por hipertensión o sea, menos probabilidades de que los pacientes tratados con atenolol caigan dentro del estado de absorción (muerte).

En relación al análisis de costo incremental, la diferencia de costos de los distintos agentes antihipertensivos y la diferencia de efectividad resulta en el valor de C/E incremental que significa que el costo por vida salvada (en este caso, significa el costo por control de la HA dentro del intervalo de normotensión por paciente por medicamento).

Se calculó el costo-incremental efectividad y no el costo promedio-efectividad porque siempre hay una posibilidad distinta del uso del nuevo medicamento (u otra clase terapéutica como en este caso). Aún si la alternativa es realmente no hacer nada, hay costos y efectos relacionados (88).

En la presente investigación el análisis de costo incremental nuevamente corroboró que la alternativa más costo/efectiva por vida salvada de pacientes con HA esencial son el atenolol y la clortalidona (108-110).

El análisis de sensibilidad corrobora el hecho de que las variaciones a las que fueron sometidas las eficacias de atenolol y la clortalidona así como los costos de estos dos medicamentos dan como resultado una relación costo/efectividad favorable para el atenolol y no tan favorable para la clortalidona: este último medicamento no resultó sensible a esta prueba. Esto resulta un poco contradictorio en relación a su eficacia y seguridad demostrada en muchos estudios, pero es consistente en relación al costo directo total de los efectos adversos de ambos medicamentos.

Cabe señalar que este resultado esta atenuado con el hecho de que no se tomaron en cuenta el costo de las pruebas de laboratorio para medir los niveles de electrolitos (Potasio por ejemplo) en los pacientes tratados con los agentes diuréticos tiazídicos.

El tratamiento de la hipocalcemia es más caro que el de la bradicardia por que este último implica no tratamiento del efecto adverso, sino cambio del medicamento antihipertensivo (caso atenolol) por un medicamento de otra clase terapéutica (3-4,15).

Los resultados del beneficio neto monetario y beneficio neto en salud, muestran consistencia con el hecho de los medicamentos más costo/efectivos de esta investigación fueron atenolol y clortalidona. Estos valores (NMB y NHB) tienen un especial significado tanto para el gasto del bolsillo del paciente como para las aseguradoras (en caso de que se hiciera el estudio desde esa perspectiva) como para los sistemas de salud, en especial para el sector público. Se desconoce el límite inferior y superior de la voluntad a pagar por lo que solamente se establecieron supuestos.

La tasa de descuento es un valor que aplica poco para el presente estudio dado que la población elegida es hipotética y los costos no están vinculados necesariamente a un determinado presupuesto, por lo que este resultado es solamente indicativo.

IX Limitaciones del presente estudio

La utilización de ensayos clínicos realizados en diferentes contextos y en diferentes años así como el desconocimiento de datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en los mismos, como son: edad, género, raza, etc. Por estas razones no se incluyeron, entre otras, el costo de las pruebas de laboratorio. Algunas de las mencionadas limitaciones fueron atenuadas al modelar las eficacias de dichos ensayos clínicos y a través del meta-análisis.

X Conclusiones

En el mercado del sector privado mexicano, los agentes más prescritos son los IECAS y los que tienen una participación mayor en valores son los BCC. Los diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos se mantienen a un nivel mucho menor pero constante.

Los tratamientos con mejor relación costo-efectividad para el tratamiento de la HA esencial de ligera a moderada son factores de riesgo asociados fueron atenolol en primer lugar y clortalidona en segundo lugar, de acuerdo a la eficacia, los efectos adversos, los diferentes regímenes de tratamiento y costos totales,.

Lisinopril y amlodipino fueron las terapias que presentaron los valores de costo/QALY mas elevados lo que implica que son las terapias con relaciones costo efectividad menos convenientes.

Las terapias basadas en atenolol y clortalidona resultaron ser las más costo-efectivas después del análisis de sensibilidad y establecer los beneficios netos monetarios y de salud.

XI Bibliografía

1. Oates J.A., Brown N.J. 2001. Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension. En: Hardman, J.G., Limbird L.E. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Edition. McGraw-Hill, New York pp. 871-900
2. Altagracia-Martinez M., Kravzov-Jinich J., Guadarrama-Atrizco M.D., Rubio-Poo C., Wertheimer A. 2006. Consumption and costs of antihypertensive drugs in México: Are diuretic agents a standing technological trajectory? *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 2: 22-37
3. World Health Organization/ International Society of Hypertension. 1999. Hypertension guidelines. <http://new.euromise.org/mgt/who1999>
4. Guidelines Subcommittee. 1999. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hipertensión. *Journal of Hypertension*, 17:151-183
5. Smith G.M., Harper I.M. 2002. A cost analysis of switching calcium channel blockers: a one-year post-formulary decision review. *P&T*, 27 (7): 344.
6. Velásquez O., Rosas M., Lara A., Pastelin G. 2002. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Archivos de Cardiología de México*, 72(1): 71-84.
7. Guigale M.M., Lafourcade O., Nguyen V.H. 2001. *A Comprehensive Agenda for The New Era*. The World Bank. Washington, DC. Pp. 409-446.
8. World Health Organization. 1996. Hypertension control. *WHO Technical report series 1996* No. 862
9. Programa Nacional de Salud 2001-2006. www.ssa.gob.mx

10. Altagracia M., Cimoli M., Kravzov J., Castillo R., Espejo O., Wertheimer A. 1975. Technical Trajectory and QWERTY methodology: an application for pharmaceutical innovations. *OMEGA, Int J Manag Sci*, 3: 630-656.
11. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S., et al. 1997. Health outcomes associated with Antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 277: 739-45.
12. World Health Organization. 2003. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. *WHO Technical report series*, 916: 30-47.
13. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J., et al. 1996. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens*, 9: 342-60.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 2000. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to Doxazosin vs Chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 283: 1967-75.
15. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*, 289 (19): 2560-2572
16. Psaty B., Manolio T., Smith N., et al. 2002. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. *Arch Intern Med*, 162: 2325-2332.
17. Staessen J., Wang J.G., et al. 2001. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*, 358: 1305-15.
18. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., et al. 2003. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 348(7):583-592.
19. Wertheimer A. 2003. Pharmacoeconomics, a business briefing. *Pharmacogenetics*, 1: 1-4
20. Altagracia M. 2000. *Estudio del impacto en la relación costo/beneficio de las modificaciones moleculares de productos farmacéuticos*. Tesis de doctorado. Facultad de química UNAM.

21. Rosas M. 2003. La Hipertensión arterial en México y su relación con otros factores de riesgo. *Archivos de Cardiología de México*, 73 supl 1.
22. Rosas M., Pastelini G., Martínez J., Herrera-Acosta J. 2004. Hipertensión arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Archivos de Cardiología de México*, 74(2): 134-157.
23. Guidelines Committee. 2003. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 21: 1011-1053.
24. Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C., Friedman R.H., Glickman M., Kader B., Moskowitz M.A. 1998. Inadequate Management of Blood Pressure in a Hypertensive Population. *N Engl J Med*, 339(27): 1957- 1963.
25. Pepine C.J. 2004. What is the Optimal Blood Pressure and Drug Therapy for Patients with Coronary Artery Disease. *JAMA*, 292(18): 2271-2273.
26. World Health Organization. 2004. Cardiovascular Diseases. www.who.int/ncd/cvd/CardioBroch.pdf.
27. Hyman D.J., Pavlik V.N. 2001. Characteristics of Patients with Uncontrolled Hipertensión in the United States. *N Engl J Med*, 345(7): 479- 486.
28. Chobanian A.V. 2001. Control of Hypertension. An Important National Priority. *N Engl J Med*, 345(7):534-535.
29. Whelton P. K., He J., Appel L.J., Cutler J.A., Havas S. 2002. Primary Prevention of Hypertension, Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288(15): 1882-1888.
30. Stevens L.M. 2002. Hypertension. *JAMA*, 287(8): 1070.
31. Mancia G., Sega R., Milesi C. 1997. Blood-Pressure control in the hypertensive population. *Lancet*, 349: 454-457.
32. Fischer M.A. 2004. Economic Implications of Evidence- Based Prescriing for Hypertension, Can Better Care Cost Less?. *JAMA*, 291(15): 1850-1856.
33. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. 1999. www.inegi.gob.mx .
34. Mora F., Dirección General de Evaluación de Desempeño. 2004. Informe Salud: México 2003. Información para la rendición de cuentas. Secretaria de Salud. México. <http://evaluacion.salud.gob.mx>

35. Secretaria de Salud. 1993. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. Secretaria de Salud, México.
36. Skromne-Kadlubik D., Rubio-Poo C., Kravzov-Jinich J., Altagracia-Martínez M. 2005. Hipertensión arterial sistémica. En: Ruesga E.A., Jáuregui R., Saturno G. (eds). *Cardiología. Manual Moderno*. México. pp. 664-676.
37. McMahon S.W., Cuttler J.A., et al. 1986. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized and controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*, 29 Suppl 1: S99-S118
38. Denus S., Ardí A.M., Olson K.L., Robinette B. 2004. Key articles and guidelines in the management of hypertension. *Pharmacotherapy*, 24 (10): 1385-1399
39. Mustone A. L. 2006. Desirable therapeutic characteristics of an optimal antihypertensive agent. *Drugs*, 66 (9): 1239-1252
40. Wright J.M., Lee C.H., Chambers G.K. 1999. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ*, 161:25-32. Available: www.cma.ca/cmaj/vol-161/issue-1/0025.htm
41. Abramowicz M. 2005. Drugs for hypertension. *Treatment Guidelines for the Medical Letter*, 3 (34): 39-48
42. Hall W.D. 1999. A rational approach to the treatment of hypertension in special populations. *Am Fam Physician*, 60: 156-16
43. Mendelson G., et al. 1999. Treatment of hypertension in primary care practice. *JCOM*, 6(7): 11-12
44. Sica D.A. 2004. Consideration of class effect in hypertension and cardiovascular disease. *Medscape/ Family Medicine/ Primary Care*, 6 (2). www.medscape.com/viewarticle/494894
45. O'Brien E., Staessen J.A. 1999. What is Hipertensión?. *LANCET*, 353: 1541-1543.
46. Brookes L. 2004. It's the Blood Pressure –Old News, but New News About Surprising New Ways That Old News. *Medscape Cardiology*, 8(2).

47. Pickering T.G. 1999. Advances in the treatment of Hipertensión. *JAMA*, 281(2): 114-116.
48. McAlister F., Campbell N., Zarnke K., Levine M. 2001. El manejo de la Hipertensión en Canada. The management of hypertension in Canada: a review of current guidelines, their shortcomings and implications for the future. *CMAJ*, 164(4):517-522
49. JNC. 1997. Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Inter Med*,157:2414-46
50. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., et al. 2004. British hypertension society guidelines. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 BHS IV. *Journal of Human Hypertension*, 18: 139 185
51. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. 1998. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hipertensión in the elderly? A systematic review. *JAMA*, 279: 1903-7.
52. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. 2000. Morbidity and mortality in patients randomized to doubleblind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 356:366 –72.
53. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H., et al. 2000. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 356: 1949 54.
54. Abernethy D.R., Schwartz J.B. 1999. Calcium Antagonist Drugs. *N Engl J Med*, 341 (19): 1447-1458
55. Cooperative research group. 1991. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*, 265:3255 64.
56. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. 1999. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on

- cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 353(9153): 611-616.
57. Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial NOM-030-SSA2-1999
 58. Maclure. M., Dormuth C., Naumann T., McCormack J. 1998. Influences of educational interventions and adverse news about calcium-channel blockers on first line prescribing of antihypertensive drugs to elderly people in British Columbia. *Lancet*, 352(19): 943-947
 59. Brater D.C. 2000. Pharmacology of diuretics. *The American Journal of Medical Sciences*, 319 (1): 38-56
 60. Saseen J.J., MacLaughlin E., Westfall J.M. 2003. Treatment of uncomplicated hypertension: Are ACE inhibitors and calcium channel blockers as effective as diuretics and beta-blockers. *J Am Board Fam Pract*, 16 (2): 156-164
 61. Psaty B.M. 2004. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA*, 292 (1): 43-44.
 62. Wright J.M. 2000. Choosing a first line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 1:Thiazide diuretics. *CMAJ*, 163 (1): 57-60
 63. Fuchs F.D. 2001. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2: 244-248.
 64. Sica D.A. 2004. Diuretic-related side effects: Development and treatment. *J Clin Hypertens*, 6 (9): 532-540.
 65. 2005. *Drug facts and comparisons* 59th Edition, 2005. Ed. Part of Wolters Kluwer Health. St Louis Mo. pp 555
 66. Sánchez J.A. 2006. *Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM*. 52a Edición. Ed Thompson PLM. México.
 67. Carlberg B., Samuelsson O. 2004. Atenolol in hypertension: is it a wise choice?. *Lancet*, 364: 1684-1689

68. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S., et al. 2004. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure. *Arch Intern Med*, 164: 1389-1394
69. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhager W.H., et al. 1997. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 350: 757-764
70. Pahor M., Psaty B.M., et al. 2000. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 356: 1949-1954.
71. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 355: 1955-1964.
72. Basile J. 2004. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens*, 6 (11): 621-631
73. Sica D.A. 2001. Combination Calcium Channel Blocker Therapy in the treatment of Hypertension. *J Clin Hypertens*, 3 (5): 322-327
74. Weir M. 2003. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium-channel blockers: Issues and practical significance. *J Clin Hypertens*, 5(5): 330-335.
75. Steffen H.M. 2004. Use of calcium channel antagonists for the treatment of hypertension in the elderly. *Drugs Aging*, 21 (9): 565-581.
76. Steffen H.M. 1999. Amlodipine, a third generation dihydropyridine calcium antagonist. *J Clin Basic Cardiol*, 2: 45-52
77. Solomon S.D. 2005. Anavekar N. A brief overview of inhibition of the rennin-angiotensin system: Emphasis on blockade of the angiotensin II type-1 receptor. *Medscape Cardiology*, 9 (1). www.medscape.com/viewarticle/503909
78. Gavras H., Brunner H.R., et al. 1978. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med*, 298: 991-995

79. Ramirez-Villaseñor I. 2005. Tratamiento farmacológico de la hipertension arterial en medicina familiar: segunda parte. *Archivos en Medicina Familiar*, 7(3): 99-107
80. Wright J.M. 2000. Choosing a first line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 3:Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ*, 163 (3): 293-296.
81. McInnes G.T. 2003. The differences between ACE inhibitor-treated and Calcium channel blocker-treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens*, 5(5): 337-344
82. Sica D.A. 2004. Angiotensin-converting enzyme inhibitors side effects, physiologic and non-physiologic considerations. *J Clin Hypertens*, 6 (7): 410-416.
83. Dykewicz M.S. 2004. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: New insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 4 (4): 267-270
84. Abdi R., Dong V.M., Lee C.J., Ntoso K.A. 2002. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: On the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*, 22 (9): 1173-1175.
85. Goodfriend T.L., Elliot M.E., Catt K.J. 1996. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*, 334(25): 1649-1654.
86. Dahlöf B. 2002. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 359:995-1003.
87. Lacourciere Y., et cols. 1994. Effects of modulator of the rennin-angiotensin-aldosterone system on cough. Losartan cough study group. *J Hypertens*, 12: 1387-1393.
88. Wertheimer A. 2006. *La farmacoconomía y la investigación de los resultados en salud*. Centro de investigación sobre servicios farmacéuticos. Organización Panamericana de Salud. Washigton. En prensa
89. Kravzov-Jinich J., Altagracia-Martinez M., Yamasaky-Lopez, M., Salgado-Shoelly H., Cardona-Carlin C. 2003. Price control methods in México. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy*, 12(2):151-180.

90. Ortega A. 2002. Farmacoeconomía. En: Banal J., Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 3ª Ed. SCM,S.L (Doyma). Madrid. www.sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-11.pdf
91. National Medicine Information Centre. 2002. An Introduction to Pharmacoeconomics. *NMIC Newsletter*, Vol 8, No. 5.
92. Sczepura A. 2002. Healthcare outcomes: Gemcitabine cost-effectiveness in treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 38: s21-s28.
93. Mauskopf J. 2001. Why study pharmacoeconomics?. *Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 1(1): 1-3
94. Bootman J.L, Townsend R.J., McGhan W.F. 1991. Introduction to Pharmacoeconomics. En: Bootman J., Raymond J. (Editores). *Principles Of Pharmacoeconomics*. Harvey Whitney Books Compañy. 1st Ed. Cincinnati OH. 1-19.
95. Freind D., Dittus R. 1992. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy, *Pharmacoecon*, 1 (1):20-29.
96. Williams A. 1991. The role of health economic in clinical decision - making: Is It ethical? *Respir Med*, 85 (Supp B, Sept):3-5.
97. Fleurence R. 2003. An introduction to health economics. *Pharmaceutical Journal*, 271: 679-681.
98. Walley T, Barton S, Cooke J, et al. 1997. Economic evaluation of drug therapy: attitudes of primary care prescribing advisors in Great Britain. *Health Policy*, 41: 67-75
99. Drummond M. 1998. A reappraisal of economic evaluation of pharmaceuticals: Science Or Marketing?. *Pharmacoeconomics*. 14 (1):8-13.
100. Sanchez L.A. 2005. Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Applications. En: *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*. Di Piro J.T., Talbert, R.L. Yee G.C. Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M. 6th edition. McGraw-Hill. New York. pp 1-15.
101. Brandys J. 2001. Drug therapy: safety, effectiveness, and economics. *Przegl'd Lekarski*, 58(4): 226-229

102. Pardell H., Tresserras R., Armario P., Hernandez del Rey R. 2000. Pharmacoeconomic considerations in the management of hypertension. *Drugs*, 59 Suppl 2: 13-20.
103. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., et al. 2003. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 348(7):583-592.
104. Schneeweiss S., Walker A.M., Glynn R.J., Maclure M., Dormuth C., Soumerai S.B. 2002. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*, 346 (11); 822-829
105. Villareal-Rios E., Matew-Quiroz A., Garza-Elizondo M.E., Nuñez-Rocha G., Salinas-Martinez A.M., Gallegos-Handal M. 2002. Cost of care of arterial hypertension and its impact on the budget assigned to health in Mexico. *Salud Publica Mex*, 44 (1): 7-13
106. Johannesson M., Jónsson B. 1992. A review of cost-effectiveness analysis of hypertension treatment. *Pharmacoeconomics*, 1:250-264.
107. Nordmann A.J., Kran M., Logan A.G., Naglie G., Detsky A.S. 2003. The cost effectiveness of ACE inhibitors as first-line antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics*, 21 (8): 573-585.
108. Soares J., Costa-Fuchs S., Anselmo M.T., Petrucci D., Baptista A.M., Macedo S. 2002. Cost-effectiveness of hypertension treatment: a population-based study. *Sao Paulo Med J*, 120 (4): 100-1004
109. Stafilas P.C., Sarafidis P.A., Lasaridis A.N., Aletras V.H. 2005. Efficacy and cost of treatment of mild-to-moderate uncomplicated hypertension in Greece. *American Journal of Hypertension*, (5) part 2: A228
110. Stafilas P.C., Sarafidis P.A., Lasaridis A.N., Aletras V.H. 2005. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive agents in Greece. *American Journal of Hypertension*,(5) part 2: A228
111. Steiner S.S., Friedhoff A.J., Wilson B.L., Wecker J.R., Santo J.P. 1990. Antihypertensive therapy and quality of life: a comparison of atenolol, captopril, enalapril and propranolol. *J Hum Hypertens* 1990, 4 (3): 217-225
112. Testa M.A., Anderson R.B., Nackley J.F., Hollenberg N.K. 1993. Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with

- enalapril. The Quality of-Life Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 328(13):907-913.
113. IMS. 1999-2004. *International Marketing Services (IMS Mexico)*; Mexican Pharmaceutical Market published by IMS AG Switzerland.
114. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J., Stamler J., Grandits G.A., Elmer P.J., et al. for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. 1993. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993, 270 (6):713-724.
115. Agabiti E., Ambrosioni E., Finardi G., Folino P., Gambassi G., Malini P., Marchesi E., Muiesan M.L., Semplicini A., Pessina A.C. 1992. Perindopril versus captopril: Efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J of Med*, 92 (4) Suppl 2: S79-S83
116. Hulley S.B., Furberg C.D., Gurland B., McDonald R., Perry H.M., Schnaper H.W., Schoenberger J.A., Smith W.M., Vogt T.M. 1985. Systolic Hypertension in the elderly program (SHEP): Antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985, 56 (15): 913-920
117. Grimm R.H., Black H., Rowen R., Lewin A., Shi H., Ghadanfar M., et al. 2002. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 15: 31-36.
118. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., Massie B.M., Freis E.D., Kochar M.S., et al. 1993. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*, 328: 914-21.
119. Philipp T., Anlauf M., Distler A., Holzgreve H., Michaelis J., Wellek S. 1997. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *BMJ*, 315:154-9.
120. Veterans Administration Cooperative Study group on Antihypertensive Agents. 1977. Propranolol in the treatment of essential hypertension. *JAMA*, 237: 2303-2310

121. Veterans Administration Cooperative Study group on Antihypertensive Agents. 1982. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. Results of long term therapy. *JAMA* 1982, 248 (16) 2004-2011.
122. Toal C.B., Mahon W.A., Barnes C., Burelle D. 1997. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) for hypertensive patients in primary care setting: results of the extended release adalat Canadian trial (EXACT). *Clin Therapeutics* 1997, 19 (5): 924-935
123. Zannad F. 1999. Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens*, 17 (1): 137-146
124. Van Der Krogt J.P., Brand R., Dawson E.C. 1996. Amlodipine versus extended-release felodipine in general practice: a randomized, parallel-group study in patients with mild-to-moderate hypertension. *Current Therapeutic Research*, 57 (3): 145-158
125. Zidek W., Spiecker C., Knaup G., Steind L., Breuer H.M. 1995. Comparison of efficacy and safety of nifedipine coat-core versus amlodipine in the treatment of patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Therapeutics*, 17 (4): 686-700
126. Chrysant S.G., Marbury T.C., Robinson T.D. 2003. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoximil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 17: 425-432
127. Wilson T.W., Lacourciere Y., Barnes C.C. 1998. The antihypertensive efficacy of losartan and amlodipine assessed with office and ambulatory blood pressure monitoring. *CMAJ*, 159: 469-476.
128. Black H.R., Graff A., Shute D., Stoltz R., Ruff D., Levine J., Shi Y., Mallows S. 1997. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens*, 11: 483-489.

129. Neutel J., Frishman W., Oparil S., Papademitriou V., Guthrie G. 1998. A comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 11(4) part 2: 115A
130. Kasler-Taub K., Littlejohn T., Elliot W., Ruddy T., Adler E. 1998. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild.to.moderate hypertension. *Am J. Hypertens*, 11: 445-453
131. Hedner T., Oparil S., Rasmussen K., Rapelli A., Gatlin M., Kobi P., Sullivan J., Oddou-Stock P. 1999. A comparison of the angiotensin-II antagonist valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens*, 12: 414-417
132. Mallion J.M., Siche J.P., Lacourciere Y. 1999. ABPM comparison of the antihypertensive profile of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 13: 657-664
133. Manolis A., Reid J.L., Zeeuw D., Mrphy M.B., Seewaldt-Becker E., Köster J. 2004. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 and 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *J Hypertens*, 22 (5): 1033-1037.
134. McGill J.B., Reilly P.A. 2001. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Therapeutics 2001*, 23 (6): 833-850
135. Black H.R., Elliott W.J., Neaton J.D., Grandits G., Grambsch P., Grimm R.H., Hansson L., Lacourciere Y., Muller J., Sleight P., Weber M.A., White W.B., Williams G., Wittes J., Zanchetti A., Fakouhi T.D., Anders R.J. 2001. Baseline characteristics and early blood pressure control in the convince trial. *Hypertension*, 37: 12-18.
136. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A., et al. 1997. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med*, 157:638 48.

137. Fischer M.A. 2004. Economic Implications of Evidence- Based Prescribing for Hypertension, Can Better Care Cost Less?. *JAMA*, 291(15): 1850-1856.
138. Management committee. 1980. Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Report by the management committee. *Lancet*, 1:1261-7.
139. Julius S., Kjeldsen S. 2004. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*, 363 (9426):2022-2031
140. Farsang C., Kawecka-Jaszcs K., Langan J., Maritz F., Zannad F. 1997. Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil, amlodipine and their combination. *Am J Hypertens*, 10: 80A (abstract).
141. Zannad F., Matzinger A., Larché J. 1996. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*, 9: 633-43.
142. Messerli F.H. 1995. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Intern Med*, 123: 888-9.
143. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 2003. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 362: 1527-1545.
144. Langdon C. 1999. Treatment of hypertension in patients ≥ 65 years of age: experience with amlodipine. *Clin Therapeutics* 2000, 22 (12) 1473-1482
145. Black H. R., Chang P. I., Reeves R. A., Cooper W. 1999. Monotherapy treatment success rate of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, compared with lisinopril and amlodipine in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 12 (4) Suppl 1: 26A-27A
146. Stevens L.M. 2002. Hypertension. *JAMA*, 287(8): 1070.
147. Huang C.M., Greco F., Quintanilla A., Molteni A. 1981. Comparison of antihypertensive effects of captopril and propranolol in essential hypertension. *JAMA*, 245 (5): 478-482
148. Muiesan G., Agabiti-rosei E., et al. 1987. Antihypertensive efficacy and tolerability of captopril in the elderly: comparison with hydrochlorothiazide and

placebo in a multicentre double-blind study. *J Hypertens Suppl*, 5 (5): S599-602

149. Freytag F., Schelling A., Meinicke T., Deichsel G. 2001. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Therapeutics*, 23 (1): 108-123
150. Cheung B.M.Y., BChir M.B., Lau C., Wu B. 1998. Amlodipine, felodipine and isradipine in the treatment of chinese patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Therapeutics*, 20 (6): 1159-1169
151. Lee H., Kang H., Koo B., et al. 2005. Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipat and besylate, in adult korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison. *Clin Therapeutic*, 27 (6): 728-739
152. Wang J.G., Liu G., Wang X., Zhang S., Sun M., Pan X., Jian M., et al. 1996. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens*, 10 (11): 735-42
153. Coope J., Warrender T. 1986. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ*, 293: 1145-1152
154. Dahlöf B., Lindholm L., Hansson L., Schersten B., Ekblom T., Wester P. 1991. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 338: 1281-1285
155. Wright J.T., Dunn J.K., Cutler J.A., Davis B.R., Cushman W.C., Ford C.E., Haywood L.J., Leenen F.H., et al. 2005. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA*, 293: 1595-1608
156. MRC Working Party. 1992. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 304: 405- 412.
157. Tiebel R., Vahlbruch A., Stapff M. 1998. Efficacy, safety and effects on hypertension-associated symptoms of losartan, alone or in combination with

- hydrochlorothiazide, versus amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Curr Ther Research*, 59 (6): 325-340
158. Manolis A., Grossman E., Jelakovic B., Jacovides A., et al. 2000. Effects of Losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Therapeutics*, 22 (10): 1186-1203
159. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., Dahlöf B., Lanke J., et al. 1999. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*, 354: 1751-1756
160. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., et al. 1998. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 351: 1755-1762.
161. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S.E., Lindholm L.H., Syvertsen J.O., Lanke J., de Faire U., Dahlöf B., Karlberg B. 2000. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Nordic diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000, 356: 359-365.
162. Kloner R.A., Weinberger M., Pool J.L., Chrysant S.G., Prasad R., Harris S.M., Zyczynsky T.M., Leidy N.K., Michelson E.L. 2001. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 87: 727-731.
163. Elliot W.J., Calhoun D.A., De Lucca P.T., Gazdick L.P., Kerns D.E., Zeldin R. 2001. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. *Clin Therapeutics*, 23 (8): 1166-1179
164. Cifkova R., Peleska J., Hradec J., Rosolova H., Pinterova E., Zeman K., Oddou-Stock P., Tirwell J., Botteri F. 1998. Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension. *J Human Hypertens*, 12: 563-567.
165. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized

to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, 288: 2981-2997.

166. Novo S., Abrignani M.G., Longo B., Liguori M., Strano A. 1993. Long-term treatment with the ACE inhibitor captopril, alone or in combination with hydrochlorothiazide, in elderly hypertensives: effects on blood pressure and quality of life. *Curr Ther Reserarch*, 54 (3): 161-171
167. Dahlöf B., Keller S., Makris L., Goldberg A.I., Sweet C.S., Lim N.Y. 1995. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens*, 8: 578-583.
168. Townsend R., Haggert B., Liss C., Edelman J. 1995. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Therapeutics*, 17 (5): 911-923
169. Chowta K.N., Chowta M.N., Bhat P., Adhikari P. 2002. An open comparative clinical trial to assess the efficacy and safety of losartan versus enalapril in mild to moderate hypertension. *J Assoc Physicians India*, 50: 1236-1239
170. Glasser S.P., Jain A., Allenby K.S., Shannon T., Pride K., Pettis P.P., Schwartz L.A., Mac Carty E.P. 1999. The efficacy and safety of once-daily nifedipine: the coat-core formulation compared with the gastrointestinal therapeutic system formulation in patients with mild-to-moderate diastolic hypertension. *Clin Therapeutics*, 17 (1): 12-29
171. Rodriguez de Roa E., Octavio A., de Mayorca E., Castro P., Miranda R., Valecillo E., Gonzalez M. 2002. Comparison of the efficacy, tolerability and smoothness indexes of two nifedipine formulations: a randomized, double-dummy, double-blind, controlled trial. *Curr Ther Res*, 63 (5): 305-315
172. Lacourciere Y., Poirier L. 2001. Comparison of a fixed-dose combination of telmisartan 40 mg + hydrochlorothiazide 12.5 mg with telmisartan 40 mg in the control of mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 14 (4) part 2: 107 A.
173. Palatini P., Malacco E., Fogari R., Carretta R., Bonaduce D., Bertocchi F., Mann J., Condorelli M. 2001. A multicenter, randomized, double-blind study

- of valsartan/hydrochlorothiazide combination versus amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens*, 19: 1691-1696.
174. Gradman A.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I., Ikeda L.S., Nelson E.B., Snively D.B., Sweet C.S. 1995. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 25: 1345-135
175. Mounier-Vehier C., Bernaud C., Carre A., Lequeuche B., Hotton J.M., Charpentier J.C. 1998. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am J Hypertens*, 11: 478-486
176. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A., Gargiulo A., Spagnuolo V., Bertocci F., Palatini P. 2004. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with diuretic, for the treatment of hypertension: the blood pressure reduction and tolerability of valsartan in comparison with lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Therapeutics*, 26 (6): 855-865
177. Brookes L. 2005. ASCOT and other study results show some surprising causes of hypertension. *Medscape Cardiology*, 9 (1) www.medscape.com/viewarticle/501272
178. Cappuccio F., Markandu N.D., Carney C. 1997. Double-blind, randomized trial of modest salt restriction in older people. *Lancet*, 350: 850-854
179. Fagard R.H. 2006. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the action trial. *J Hypertens*, 23: 489-491
180. Taverner D., Marley J., Tonkin A.L. 1999. Cross-over comparison of nifedipine OROS and felodipine extended release with blind 24h ambulatory blood pressure assessments. *Clin and Exp Pharmacol and Physiol*, 26: 909-913
181. Pfeffer M.A., Domanski M., Verter J., et al. 2001. The continuation of prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (PEACE) trial. *Am Heart J*, 142: 375-377

182. Halpern S.D., Ubel P.A., Berlin J.A., Townsend R.R., Asch D.A. 2002. Physicians preferences for active-controlled versus placebo-controlled trials of new antihypertensive drugs. *J Gen Intern Med*, 17: 689-695
183. Taddei S., Omboni S., Ghiadoni L., Calazza A., Fogari R., Innoceti P., Porcellati C., Giovannetti R., Corradi L., Mancia G., Salvetti A. 2003. Combination of lisinopril and nifedipine GITS increases blood pressure control compared with single drugs in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41: 579-585
184. Weir M.R., Elkins M., Liss C., Vrecenak A.J., Barr E., Edelman J. 1996. Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. *Clin Therapeutics*, 18 (3): 411-428
185. Selke B., Marquis P., Lebrun T. Les repercussions socio.economiques et de qualite de vie de l'hypertension arterielle. *Drugs*, 56 Suppl 2: 45-53.
186. Jackson P. 2003. The influence of absolute cardiovascular risk, patient utilities and cost on decision to treat hypertension: a Markov decision analysis. *J of Hypertens*, 21: 1631-1634
187. Revicki A., Frank L. 1999. Pharmacoeconomic evaluation in the real world, effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics*, 15 (5): 423-434.
188. Baio G., Jansen J. Introduction to decision-theoretic networks for pharmacoeconomics. Submitted to *Value in Health*. Pp 1-19. www.statistica.it/gianluca/BaioJansen.pdf
189. Schulper M., Fenwick E. 2000. Assessing Quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics*, 17 (5): 461-477.
190. Nuijten M. 1999. Measuring sensitivity in pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics*, 16 (1): 33-41
191. Briggs A., Schulper M. 1998. An introduction to Markov Modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13 (4): 397-403.
192. Bala M., Mauskopf J. 2006. Optimal assignment of treatments to health states using a Markov decision model. An introduction to basic concepts. *Pharmacoeconomics*, 24 (4): 345-354

193. Liljas B. 1998. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 13 (1): 1-7
194. Gyrd-Hansen D. 2005. Willingness to pay for a QALY. Theoretical and methodological issues. *Pharmacoeconomics*, 23 (5): 423-432
195. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L., Debensason D. 2005. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*, 5 (2): 131-140