



INFORME TÉCNICO 97

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE INDAPAMIDA EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD
UAE – CRES

RESTRINGIDO - SOLO CIRCULACION INTERNA

Bogotá, D.C., Noviembre de 2011





TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
1 RESUMEN	3
2 PREGUNTA (S) DE INVESTIGACIÓN	4
3 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	6
4 REVISIONES RELACIONADAS CON LAS TECNOLOGÍAS A EVALUAR	6
4.1 INDICACIÓN INVIMA.....	6
4.2 INDICACIÓN CRES	6
5 EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN	7
5.1 BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	7
5.2 TIPOS DE ESTUDIO SELECCIONADOS	7
5.3 TIPOS DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS	7
5.4 TIPOS DE INTERVENCIONES	7
5.5 MEDIDAS RESULTADO.....	7
5.6 MÉTODOS DE BÚSQUEDA	7
5.7 RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	8
5.8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CLÍNICA	11
5.9 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LITERATURA ECONÓMICA	14
5.10 CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA	17
6 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	18
7 ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA	19
8 LIMITACIONES Y ALCANCE DE LA EVALUACIÓN	21
9 CONCLUSIONES DEL GRUPO EVALUADOR	21
10 RECOMENDACIÓN FINAL	22
11 ANEXOS	23
11.1 ANEXO 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD	23
11.2 ANEXO 1. ESTUDIOS ECONÓMICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD.....	23
11.3 ANEXO 2. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD	23
12 REFERENCIAS	24



Introducción

Para el cumplimiento de las funciones señaladas para la UAE CRES por la Ley 1122 de 2007 y la Ley 1438 de 2011, en relación con la actualización integral y sistemática del Plan Obligatorio de Salud, fue aprobada en sesión de Comisión del 02 de Junio de 2011 la Metodología para la Actualización Integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Esta metodología incluye como uno de sus procesos fundamentales la evaluación de tecnologías para las Tecnologías Incluidas en el POS Actual, para Tecnologías Potencialmente Obsoletas y Evaluación de Nuevas Tecnologías.

El presente Informe Técnico se enmarca en el procedimiento de Evaluación de nuevas tecnologías, para el cual la UAE- CRES realizó un proceso de priorización donde se estableció una lista de tecnologías agrupadas por indicaciones basadas en las necesidades de salud de la población. En consecuencia las evaluaciones se realizan para una o varias tecnologías simultáneamente frente a una indicación específica.

Este Informe Técnico realiza una revisión de la evidencia relacionada con efectividad, seguridad y costo efectividad de Indapamida en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, con el fin de aportar un concepto técnico-científico desde la evidencia encontrada que sirva de soporte a la CRES para el análisis y toma de decisiones en la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS).

1 Resumen

Objetivo: Revisar la evidencia relacionada con la eficacia, seguridad, efectividad y costo efectividad de Indapamida en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica (HTA), con el objetivo de evaluar su posible incorporación en el POS Colombiano.

Problema de investigación: Teniendo en cuenta el peso que representa en la carga de enfermedad la Hipertensión Arterial, se busca estudiar la evidencia disponible del uso de Indapamida como monoterapia eficaz, segura, efectiva y costo efectiva en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Metodología: Se realizó una revisión de literatura científica de fuentes secundarias utilizando como descriptor principal “Indapamida OR Indapamide AND hypertension”, con el fin de identificar evidencia sobre eficacia, efectividad, seguridad y evaluaciones económicas. La información recolectada fue analizada en términos de calidad y acordes a la definición metodológica para Colombia se dio concepto basado en la evidencia analizada.

Para analizar económicamente la Indapamida, desde la perspectiva del tercer pagador, se seleccionó como comparadores relevantes aquellas alternativas terapéuticas reconocidas a nivel nacional e internacional como tratamiento estándar del manejo de la hipertensión arterial sistémica y con acción similar. Una vez seleccionado el comparador y después de haber verificado su aprobación en el INVIMA, se procedió a hacer un análisis cualitativo de los costos del tratamiento a partir de la base de precios del SIMED 2010(1).

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Resultados: En la revisión de literatura realizada se encontró que la Indapamida está indicada en el tratamiento de Hipertensión Arterial Sistémica, y es en esta indicación que la evidencia presenta mayor número de estudios en las bases de datos consultadas. Con respecto a Hipertensión arterial sistémica se encontraron 55 estudios, de los cuales se excluyeron 45 publicaciones y se revisaron 10 publicaciones. De acuerdo con los estudios realizados por Cremonessi G(2), Elisaf MS(3), Radevski IV(4), Yamada H(5), Rakic D(6), Kang Sheng(7), Alici G(8), Antonopoulos S(9) y Rosei EA(10) et. al., Indapamida es una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de hipertensión arterial.

Desde la perspectiva económica no se encontró evidencia de evaluaciones fármaco-económicas en las que se analizara Indapamida como monoterapia para la HTA sistémica. Sin embargo, se realizó un análisis cualitativo de los costos de Indapamida y su comparador, en este caso Hidroclorotiazida, con el fin de aportar una idea comparativa entre las dos tecnologías.

Conclusiones:

Existe evidencia clínica de un mejor desempeño de Indapamida en comparación con Hidroclorotiazida en el control de los niveles de presión arterial Sistólica y Diastólica, aun cuando no existe evidencia estadísticamente significativa de efectos adversos graves cuando se administra Indapamida **Nivel de evidencia 2 +, Grado de recomendación B.**

Desde el punto de vista de seguridad se presentan diferentes resultados pero en los diferentes análisis no se evidencian problemas seguridad y la Indapamida sería similar o mejor en este aspecto frente a la Hidroclorotiazida. **Nivel de evidencia 2 +, Grado de recomendación B.**

No se encontraron evaluaciones económicas. De otro lado, después del análisis de los costos de cada molécula según precios mínimos, máximos y valores medianos; y las dosis mínimas y máximas con la que se trata a los pacientes con HTA sistémica, se encontró que la Indapamida es mucho más costosa que la Hidroclorotiazida en todos los escenarios evaluados

2 Pregunta (s) de Investigación

La hipertensión arterial se define como un trastorno cardiovascular de gran importancia caracterizado por el aumento de la presión arterial sistólica y diastólica mayor a 140/90 mm de Hg, fisiopatológicamente puede estar originada por factores genéticos, ambientales o la interacción entre estos.

En la población en general cerca del 90% - 95% de los individuos que la padecen no es posible identificar causas orgánicas que justifiquen la elevación anormal de la presión arterial, por tal razón en el momento de interpretar estos datos es necesario tener en cuenta la influencia de los diferentes factores genéticos, el medio en el cual se encuentra la persona y algunas características como peso, sexo, edad, hábitos, entre otros. Estas características que son propias de cada individuo pueden tener un impacto del 50% en su presión arterial. Los factores ambientales están relacionados a transductores biológicos endógenos que son regulados en el

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



sistema nervioso simpático, el riñón y la vasculatura periférica a través de mecanismos de acción inmediata, acción intermedia y acción a largo plazo (11).

Epidemiología de la Hipertensión Arterial

Se constituye en la enfermedad crónica más frecuente en el mundo, afecta al 25% de la población adulta y se encuentra distribuida en todas las regiones, atendiendo a múltiples patrones de índole económico, social, cultural, ambiental y étnico. Se estima que 691 millones de personas la padecen y se encuentra presente en los 15 millones de muertes por enfermedades circulatorias (12).

La hipertensión arterial es un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares. Su prevalencia en América Latina oscila entre 8% y 30%. Esta condición afecta aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo y sus costos en tratamiento, diagnóstico, entre otros son alrededor de 31.7 billones de dólares al año. Dos de cada tres individuos con hipertensión, es decir, el 68.4%, son diagnosticados. De este porcentaje solo el 53.6% recibe un tratamiento adecuado y solo en el 27% de estos casos se controla la presión arterial. La falta de adherencia o respuesta al tratamiento conlleva a mayor gasto para un país, disminución de calidad de vida y complicaciones graves (13).

Para Colombia los datos de prevalencia en hombres entre los 30 y 39 años corresponde al 3.3% y en edades avanzadas, es decir, mayor a 70 años es del 6.2%. En mujeres las prevalencias son 1.5% y 8.6% respectivamente (14).

La hipertensión arterial presenta una alta prevalencia en algunas comunidades; de hecho, sean descrito prevalencias entre 10% y 73%. Es, además, la primera causa de enfermedad coronaria, falla cardíaca y evento cerebro vascular, y la segunda causa de falla renal. Es así como en el 35% de los eventos cardiovasculares y en el 49% de las fallas cardíacas, se encuentra hipertensión arterial. Este evento aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, se asocia con industrialización, migración, primer grado de consanguinidad y características psicosociales como ingreso económico, hábitat y rasgos de personalidad entre otros. Para Colombia la prevalencia es del 12.3%, este valor es bajo comparado con los que se registran en otros países como Ecuador, Valencia y Estados Unidos (36, 29 y 28.7% respectivamente)(15).

La Indapamida es un diurético perteneciente a la clase de las Tiazidas, actúa sobre el túbulo contorneado distal principalmente e inhibe el transporte del NaCl ejerciendo un efecto diurético que ayuda al manejo de la tensión arterial.

Ante este panorama y que la Indapamida no está en el POS, se hace la siguiente pregunta: *¿Cuál es la evidencia científica sobre efectividad, seguridad y costo efectividad de Indapamida en el control de Hipertensión Arterial Sistémica en adultos, y que tipo de recomendación permite realizar en el proceso de actualización del plan de beneficios para Colombia (POS)?*

Tabla 1 Componentes de la metodología PECO

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes-consumidores-participantes	Adultos con diagnóstico de hipertensión arterial. Contraindicación en el embarazo. No se incluye análisis para co-morbilidades.
Exposición	Oral: 2,5 Mg una vez al día de Indapamida. Un único comprimido al día, cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad(16).
Comparación	Oral: 12.5 Mg/día – 50 Mg/día de Hidroclorotiazida(17).
Resultados (Outcomes)	Control de la presión arterial Sistólica y Diastólica.

Fuente: Elaboración propia de los autores

3 Descripción de la tecnología

Indapamida es un diurético perteneciente a la clase de las Tiazidas, actúa sobre el túbulo contorneado distal principalmente e inhibe el transporte del NaCl. Su presentación en el mercado se encuentran de 1.5 mg y 2.5 mg comprimidos para administrar oralmente. Como contraindicaciones se presenta accidentes vasculares cerebrales recientes, insuficiencia renal o hepática grave, alergia conocida a los derivados sulfamidicos.

Interacciones: Aumenta niveles de: litio, Riesgo de arritmias con: Quinidina, Hidroquinidina, Disopiramida, Amiodarona, Sotalol, Dofetilida, Ibutilida, Clorpromazina, Ciamemazina, Levomepromazina, Tioridazina, Trifluoperazina, Amisulprida, Sulpirida, Sultoprida, Tiapridal, Droperidol, Haloperidol, Bepridil, Cisaprida, Difemanil, Eritromicina IV, Halofantrina, Mizolastina, Pentamidina, Esparfloxacino, Moxifloxacino, Vincamina IV. Su efecto se disminuye por: AINE, salicilatos, Corticosteroides, Tetracosactida. Riesgo de hipotensión con: IECA.

Efecto Hipopotasémico aumentado por: Anfotericina B, corticoides sistémicos, Tetracosactida, laxantes estimulantes, diuréticos ahorradores de K. Efecto aumentado por: Baclofeno, antidepresivos Imipramínicos, neurolépticos. Aumenta toxicidad de: Digitálicos, Metformina, sales de Ca, contrastes iodados, Ciclosporina, Tacrolimús.

4 Revisiones relacionadas con las Tecnologías a Evaluar

4.1 Indicación INVIMA

Según registro INVIMA, para Colombia Indapamida tiene indicación de uso aprobado en hipertensión arterial sistémica ya que es un diurético hipertensor.

4.2 Indicación CRES

La UAE-CRES desea conocer una evaluación para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica.



5 Evidencia e interpretación

5.1 Búsqueda de evidencia científica

A continuación, se describen los pasos llevados a cabo en la búsqueda de la evidencia científica, epidemiológica y económica de la tecnología sanitaria: Indapamida.

5.2 Tipos de estudio seleccionados

Los estudios considerados en la búsqueda fueron: ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, revisiones sistemáticas y estudios económicos, los cuales fueron revisados para su inclusión en el reporte.

5.3 Tipos de participantes en los estudios

Se consideraron los estudios que evaluaron pacientes mayores de 18 años, con hipertensión arterial sistémica. No se hace análisis para co-morbilidades.

5.4 Tipos de intervenciones

Se seleccionaron estudios que evaluaran la tecnología sanitaria: Indapamida como intervención o comparador en los estudios experimentales, observacionales y económicos elegibles.

5.5 Medidas resultado

Disminución de la tensión arterial, fue el desenlace elegido para el análisis epidemiológico de la eficacia y efectividad. Para el análisis de la seguridad se eligieron eventos adversos por cualquier causa en los estudios seleccionados. Para el análisis económico se valoraron los costos de tratamiento, Años de Vida Ganados (AVG), el costo incremental por año de vida ganado, costo incremental por años de vida ajustado por discapacidad (AVAD), y el costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) pero fundamentalmente costo por paciente controlado.

5.6 Métodos de búsqueda

Se utilizaron las siguientes bases de datos con descriptores generales y específicos para la búsqueda en sus distintas combinaciones, así:

("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]).

("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND effectiveness[All Fields] AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]).



("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND efficacy [All Fields] AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields])

("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND security[All Fields] AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]).

("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND adverse event[All Fields] AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]).

5.7 Recolección de datos y evaluación de la calidad

Se utilizó un formato de recolección de datos previamente diseñado en Microsoft Excel® para almacenar los resultados de la búsqueda. Se almacenaron las referencias en el paquete informático EndNote® y se verificó que no existieran duplicados en las diferentes búsquedas. La calidad de los estudios clínicos y epidemiológicos fue evaluada teniendo en cuenta los siguientes interrogantes para cada tipo de estudio:

Ensayos clínicos:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de Paciente, Intervención-comparación y Resultados (Outcomes)
- ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
- ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?
- ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto el tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
- ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
- ¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?
- ¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?
- ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inicia el estudio se incluye en el análisis? MAS DEL 80%
- ¿Está seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
- ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignado? (análisis por intención de tratar)
- Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?
- ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población objeto?



Meta-Análisis:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?
- Valorar la pregunta en términos de paciente, intervención, comparación y resultados (Outcomes)
- ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología?
- ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?
- ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?
- Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.
- ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados?
- Valorar la heterogeneidad (si existe). ¿Se intenta explicar? (análisis de sensibilidad de otros)
- Capacidad del estudio para minimizar sesgos escala++,+,ó -
- ¿El estudio le resulta útil para responder a su pregunta?



Casos y controles:

- ¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?
- ¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?
- ¿Se ha utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?
- ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?
- ¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?
- ¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?
- ¿Están claramente establecido que los controles no son casos?
- ¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?
- ¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?
- Valore además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes.
- ¿Se presenta los intervalos de confianza?

Cohortes:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en término de paciente, intervención, comparación y Resultado (Outcomes)
- ¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos o sujetos con distintos grados de exposición o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes pronósticos?
- ¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron (En cada una de las ramas)?
- ¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?
- ¿Qué porcentaje de individuos o de cohortes reclutados en cada rama abandonaron el estudio antes de finalizar?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Los resultados finales están claramente definidos?
- ¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?
- Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?
- ¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?
- ¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido fiable?

- ¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿se ha realizado un modelo de análisis multivariante?
- ¿Se presentan los intervalos de confianza?
- ¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? codifique la respuesta con ++,+,-
- Teniendo en cuenta condiciones clínicas su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?
- ¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población de estudio?

5.8 Resultados de la búsqueda de evidencia clínica

Se consultó evidencia relacionada con Indapamida en el tratamiento de hipertensión arterial en pacientes adultos, arrojando los resultados que son resumidos en la tabla y gráfico siguientes (tabla 3, gráfico 1)

Guías de manejo: Se realizó la búsqueda de las guías de medicina basada en la evidencia. Se encontraron 2 guías, las cuales fueron incluidas en la revisión.

- Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial(15).
- Guidelines For Management Of Hypertension(18).

Medline-Ebsco: MeSH aplicados effectiveness indapamide y sin límites de búsqueda. Se encontraron 5 artículos, de los cuales se excluyeron 3 por no corresponder a la indicación que se evalúa en este informe o por no aportar datos científicos relevantes.

Lilacs: MeSH de búsqueda Indapamida y sin aplicar límites a la revisión. Se hallaron en total 10 artículos, de los cuales se excluyeron 9 por no aportar datos relevantes a la investigación o no estar relacionados con la indicación solicitada.

Pubmed: la búsqueda arrojó 40 artículos, de los cuales se excluyeron 31 por no corresponder al tema objetivo de este informe, o no aportar evidencia científica justificable para permitir su inclusión en esta evaluación.

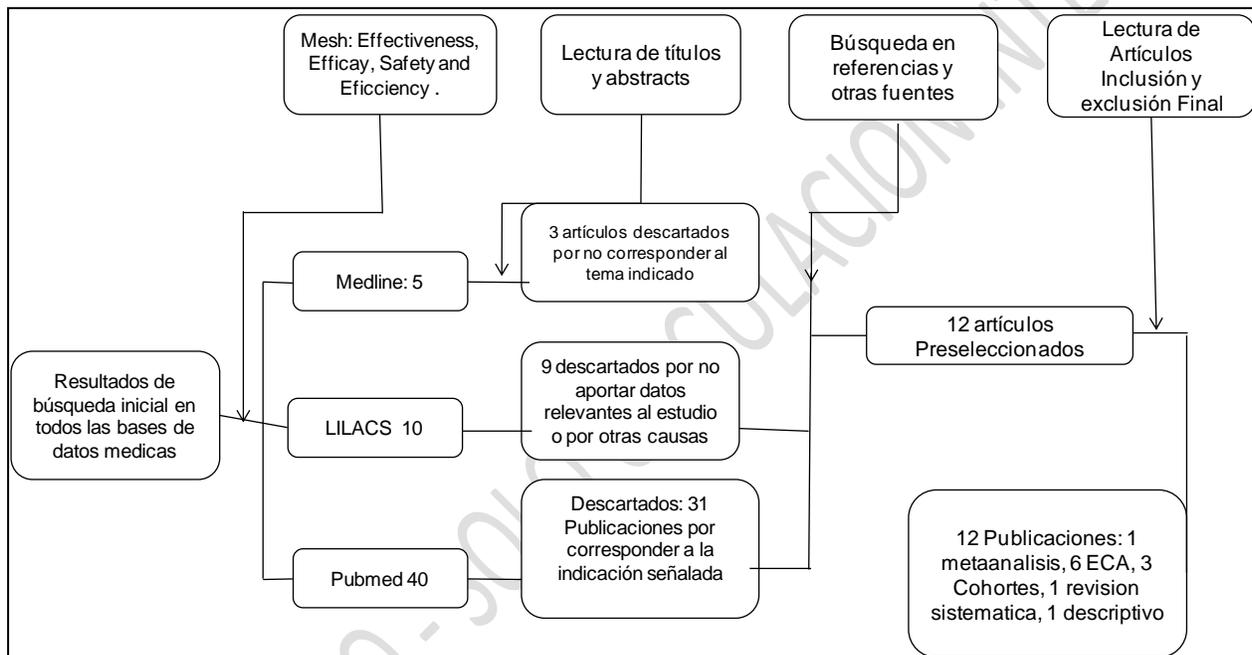
Cochrane: la búsqueda no arrojó artículos relacionados para dar respuesta al objetivo planteado para esta evaluación.

Tabla 2 Resumen de búsqueda clínica

BASE DE BÚSQUEDA	ARTICULO ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS INCLUIDOS
MEDLINE	5	3	2
LILACS	10	9	1
PUBMED	40	31	9
COCHRANE	0	0	0

Fuente: Elaboración propia de los autores

Figura 1 Diagrama de búsqueda científica



Fuente: Elaboración propia de los autores

En la tabla siguiente se muestra la calificación y resumen de los estudios clínicos seleccionados y aprobados por calidad.

Tabla 3 Estudios clínicos seleccionados

TÍTULO	CALIFICACION	RESULTADOS
Evidence-Based Diuretic Therapy for Improving Cardiovascular Prognosis in Systemic Hypertension(19)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	La Indapamida puede reducir los eventos adversos de un 40% cuando se acompaña de Perindopril y un 4% cuando solo se utiliza Perindopril sin Indapamida, la disminución de la masa ventricular con Indapamida/Perindopril vs Enalapril es estadísticamente significativa.
Fixed Combinations of Delapril Plus Indapamide vs Fosinopril	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Para la semana 12 se reportan los mejores efectos en la disminución de la presión arterial,

TÍTULO	CALIFICACION	RESULTADOS
PlusHydrochlorothiazide in Mild to Moderate Essential Hypertension(2)	B.	tanto para la presión sistólica como diastólica, (estadísticamente significativo) a favor de la combinación en donde se incluye Indapamida
Effectiveness and metabolic effects of Perindopril and diuretics combination in primary hypertension(3)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Se observaron cambios en los niveles de colesterol total para Hidroclorotiazida en 9.5% y para Indapamida 7%, colesterol LDL 7% y 8.5 % respectivamente. Se identificó que el uso de uno de los diuréticos da protección a la depleción de potasio frente al uso solo de Perindopril.
Comparison of Indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension(4)	Nivel de evidencia 2 -, grado de recomendación C.	La tasa de respuesta al tratamiento fue de 8 / 22 (36%) para Hidroclorotiazida y 13/20 (65%) de Indapamida, estadísticamente significativo. En cuanto al control de la hipertensión las tasas reportadas fueron del 32% para Hidroclorotiazida y 50% para Indapamida y esta efectividad se mantuvo por 24 horas. A los 3 meses de seguimiento comparado con el inicio del estudio, la presión arterial sistólica tomada en las horas del día se encontraba en 134 mm de Hg, y la presión arterial diastólica en 87 mm de Hg estadísticamente significativo, datos muy parecidos a los reportados por Hidroclorotiazida con 144 mm de Hg para sistólica y 94 mm de Hg para la diastólica.
Effects of Additional Administration of Low-Dose Indapamide on Patients With Hypertension Treated With Angiotensin II Receptor Blocker(5)	Nivel de evidencia 2 -, grado de recomendación C.	No hubo diferencia significativa en la reducción de la presión arterial entre los dos grupos analizados en este estudio (edad media, y ancianos). El porcentaje en reducción de la presión arterial fue del 90.3% para el grupo de mediana edad y 85.7% para los ancianos; de estos, el 45,2% para el grupo de mediana edad y el 36.7% para los de mayor edad alcanzaron una presión arterial <130/85 mmHg. En el análisis de la presión de pulso luego de administrar Indapamida, se reportó para el grupo de mediana edad y grupo de edad avanzada 65, 4 +/-10,9 vs 72.0 +/- 10,0 mm Hg respectivamente. En ambos grupos, la presión de pulso se disminuyó significativamente después de 3 meses de la administración diaria. No hubo cambios en la frecuencia cardíaca para los dos grupos luego de tomar Indapamida.
Effects of Four Antihypertensive Monotherapies on Cardiac Mass and Function in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: Randomized Prospective Study(6)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Después de 6 meses, la presión sistólica y diastólica en todos los pacientes disminuyó en promedio un 12,8% y 10,4%, respectivamente, con la disminución de la presión sistólica que van del 11,5% (en el grupo tratado con Indapamida) a 15,4% (en el grupo tratado con propanolol), y en presión diastólica de 9,5% (Indapamida) a 13,0% (Propanolol)
A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of a Fixed, Low-Dose Perindopril Indapamide	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Los estudios en este análisis demostraron de forma consistente que un fijo de dosis bajas de Perindopril-Indapamida tiene un perfil favorable de seguridad y puede ser eficaz como tratamiento de

TÍTULO	CALIFICACION	RESULTADOS
Combination as First-Line Treatment of hypertension(7)		primera línea para pacientes con insuficiencia renal leve para moderar la hipertensión esencial
Effect of seven different modalities of antihypertensive therapy on pulse pressure in patients with newly diagnosed stage I hypertension(8, 20)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Se evidenció superioridad de Lisinopril, Valsartan, y sus combinaciones con Hidroclorotiazida en comparación con Indapamida, Atenolol y Amlodipino en lo que respecta a sus efectos reductores de la presión arterial. De hecho, Lisinopril, Valsartan, y su combinación con Hidroclorotiazida reduce PAS en mayor medida que otros, mientras que los efectos de todos los agentes de la PAD fueron similares entre los grupos, es importante aclarar que el mayor efecto de efectividad puede estar influenciado por la administración de mezcla de medicamentos.
Comparison of Monotherapy Versus Combination Antihypertensive Therapy in Elderly Patients With Essential Hypertension(9)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Al comparar luego de 4 semanas cada uno de los tratamientos asignados a los pacientes se demostró que no hay una diferencia significativa en un descenso de los niveles de la presión arterial excepto al combinar Amlodipino e Indapamida que redujo un poco esos niveles en 5.70 mm de Hg, comparado con Eprosartan aunque la diferencia presenta una significancia débil.
Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination delapril plus indapamide in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a randomized, multicentre, controlled study(10)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Indapamida muestra un efecto favorable que ayuda a una mejor efectividad comparado con Hidroclorotiazida cuando se administra en conjunto con Delapril permitiendo una mayor adherencia al tratamiento y menos efectos secundarios.
Evaluación de la Eficacia y Tolerancia del cambio inmediato de Indapamida 2.5 mg a Indapamida 1.5 mg Lp (en monoterapia o en asociación con otras drogas Antihipertensivas) en hipertensos leves y moderados(21)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	La presentación en dosis que se conocía de la Indapamida era de 2.5 mg ahora hay una nueva dosis de 1.5 mg de liberación prolongada que mostró ser tan eficaz y bien tolerada como la dosis de 2.5 mg que se viene utilizando desde hace años.
Perindopril/Indapamide combination more effective than Enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study(22)	Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.	Se presenta una menor efectividad con Enalapril comparado con Perindopril Indapamida. La presencia de efectos secundarios fue mayor con Enalapril.

Fuente: Elaboración propia de los autores

5.9 Metodología de la revisión de literatura económica

La búsqueda de evidencia económica del uso de Indapamida en el tratamiento de hipertensión arterial sistémica se llevó a cabo el 20 de Septiembre de 2011, a través de las siguientes la



bases de datos: PUBMED, EBSCO host Online Research Databases (EBSCO), Science Direct, Cochrane library, Lilacs, International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Health Technology Assessment Database (HTA o HEED) y National Health System (NHS EED).

Los términos MeSH utilizados para la búsqueda se ajustaron dependiendo de la base de datos consultada; buscando siempre maximizar los hallazgos de la evidencia económica. En particular, se buscaron artículos publicados en revistas en idioma inglés o español, sin límite de fecha, en los cuales se hiciera algún tipo de evaluación económica de la tecnología sanitaria en análisis. Los términos MeSH utilizados en la búsqueda se referencian a continuación.

ISPOR:"INDAPAMIDE".

Bajo este criterio de búsqueda se encontraron 7 artículos de carácter económico; de los cuales 5 se excluyeron por no corresponder al tema y 2 se excluyeron por ser resúmenes.

HTA-HEED: INDAPAMIDE in All Fields AND cost in All Fields AND economic in All Fields.

Bajo este criterio de búsqueda se encontraron en total 56 artículos, de los cuales ninguno calificó como evidencia económica del estudio de Indapamida como tratamiento de pacientes con Hipertensión arterial sistémica.

NHS: Indapamide AND cost AND economic.

Bajo este parámetro de búsqueda se encontraron en total 3 artículos económicos y un Health technology assessment. Estas referencias fueron excluidas del análisis, puesto que los 3 artículos económicos presentaron diferencias en los términos de objeto de estudio; y la Health technology assessment se encontraba publicado en un idioma diferente al inglés o al español.

ECONLIT: Indapamide.

Bajo este criterio de búsqueda se encontró un artículo económico duplicado, motivo por el cual se excluyó del análisis.

LILACS: indapamide cost economic.

Bajo este criterio de búsqueda no se encontró evidencia económica del análisis del Indapamida como monoterapia en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial sistémica.

EBSCO: Indapamide AND cost AND economic.

Bajo este parámetro de búsqueda se encontró 4 artículos económicos, ninguno de los cuales fue incluido en el análisis, dado que no correspondían al tema de evaluación.

COCHRANE LIBRARY: Indapamide.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Bajo este único parámetro y seleccionando como limitación la opción de evaluaciones económicas, se encontró 1 artículo, el cual fue excluido por duplicado.

PUBMED: ("indapamide"[MeSH Terms] OR "indapamide"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]).

Bajo este criterio de búsqueda se encontraron 10 artículos de los cuales solo 4 eran artículos económicos. 2 referencias se excluyeron por no corresponder al tema, 1 salió por diferencias en los términos del objeto de análisis, y finalmente uno por ser resumen con artículo no disponible.

SCIENCEDIRECT: TITLE-ABSTR-KEY (INDAPAMIDE) and cost AND economic.

Bajo este criterio de búsqueda se encontraron 2 referencias económicas, las cuales se excluyeron por no corresponder al tema de análisis.

En síntesis, en algunas de las bases de datos, aun cuando los términos de búsqueda tratan de limitar el tipo de resultados solo a evidencia económica, se produjeron hallazgos clínicos que aumentaban el número total de referencias encontradas por página. En este sentido, a partir de los criterios especificados para la búsqueda se encontraron 85 referencias, de las cuales 23 resultaron tener algún tipo de componente económico. Todos los artículos económicos se excluyeron de la investigación por no cumplir los criterios mínimos de selección para ser calificados como evaluaciones económicas referentes al uso de Indapamida en pacientes que sufren de hipertensión arterial sistémica. En la tabla 4 se resumen los resultados de la búsqueda económica después de seleccionar por página la información relevante.

Tabla 4 Resumen de búsqueda económica

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS INCLUIDOS
ISPOR	7	7	0
HTA-HEED	56	56	0
NHS	4	4	0
ECONLIT	1	1	0
LILACS	0	0	0
PUBMED	10	10	0
EBSCO	4	4	0
SCIENCEDIRECT	2	2	0
COCHRANE	1	1	0

Fuente: Elaboración propia de los autores

Las razones más importantes por las cuales se excluyeron artículos de la evidencia económica fueron conflicto por tema u objeto de estudio, evidencia duplicada y resumen de la información.



En este sentido, no se encontró evidencia económica sobre el uso de la Indapamida como tratamiento en la hipertensión arterial sistémica comparada con la Hidroclorotiazida.

5.10 Calificación de la evidencia económica

Los artículos considerados como evidencia económica son evaluados en cuanto a su calidad a partir de la calificación de los siguientes criterios:

- Identificación del problema: El problema está definido claramente, se especifica la perspectiva del análisis, la población objetivo, las intervenciones alternativas, el horizonte de tiempo y los resultados.
- Análisis de la enfermedad: El espectro de la enfermedad es claro para el análisis.
- Estructura del modelo: Un proceso formal se debe utilizar para convertir la conceptualización del problema en una estructura de modelo apropiado para asegurar que la estructura del modelo refleja la teoría actual de la enfermedad o el proceso de modelación.
- Fuentes de información: Se especifican las fuentes de los datos
- Incertidumbre: La representación conceptual del problema de decisión debe ser utilizado para identificar las principales incertidumbres en la estructura del modelo. Todos los estudios de modelos deben incluir, y hacer una valoración de la incertidumbre en lo que respecta al problema de decisión que se trate.
- Estimaciones del modelo: Todos los modelos de decisión tienen parámetros que deben estimarse.
- Análisis de sensibilidad: Para probar la robustez de los resultados obtenidos se debe realizar un análisis de sensibilidad donde cada variable input varía +/- 50%. En la elección de las distribuciones, se prefieren distribuciones continuas que proporcionan un retrato realista de la incertidumbre sobre el alcance teórico del parámetro de interés.
- Validación del modelo: La validación del modelo debe incluir una evaluación de la validez aparente de la estructura, las pruebas, la formulación de problemas, y los resultados del modelo.
- Costos: La información y la fuente relacionada con los costos de los medicamentos debe ser clara.
- Conclusiones: Las conclusiones deben ser coherentes con la pregunta de investigación.

Cada uno de los diez criterios es calificado de 1 a 3, donde 1 hace referencia a que el artículo cumple completamente con el criterio de análisis evaluado, 2 cumple parcialmente y 3 no cumple con el criterio. En este sentido se da una calificación a la evidencia económica encontrada. La mayor calificación de calidad de un artículo se obtiene con la letra A, la cual corresponde a un artículo que cumple con los 10 criterios de análisis completamente; la letra B

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



se da a un artículo que cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente; C corresponde a un artículo económico de baja calidad con tres criterios con calificación parcial y D aquellos artículos que no se consideran de buena calidad para ser interpretados como evidencia de evaluación económica completa, al obtener una calificación de 3 en uno o más de los criterios de análisis (tabla 5).

Tabla 5 Resumen calificación artículos económicos

Calificación	Calidad del artículo
A	Excelente calidad (Cumple completamente con los 10 criterios de análisis)
B	Buena calidad (Cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente)
C	Baja calidad (Tres o más criterios con calificación parcial)
D	Mala calidad, no es evidencia económica completa (Calificación de Tres en uno o más de los criterios de análisis)

Fuente: Elaboración propia de los autores

Para el caso específico de la Indapamida como tratamiento para pacientes con hipertensión arterial sistémica, no se encontró ningún artículo para ser evaluado como evidencia económica en la que se tratara expresamente la Indapamida como monoterapia.

6 Discusión y Conclusiones de efectividad y seguridad

Según Al Badarin FJ, Abuannadi MA et al, Indapamida presenta una reducción de eventos adversos de un 40% para Indapamida/Perindopril y un 4% para Perindopril solo ($p=0.0001$). La Indapamida más Perindopril puede ejercer un mejor efecto en la reducción de mortalidad por cualquier causa (21% en relación a la reducción del riesgo).

Cremonesi G, Cavalieri L et al, en su estudio demostraron que al final del tratamiento, la tasa de normalización de presión arterial fue similar en los dos grupos tanto para el ITT (grupo intención de tratar) (87,4%, Delapril + Indapamida; 81,0%, Fosinopril + Hidroclorotiazida y (87,4% y 81,3%).

Elisaf MS, Theodorou J et al, demuestran que la adición de Hidroclorotiazida o Indapamida producen una disminución adicional en la presión arterial media de $108,2 \pm 8$ mm Hg en monoterapia para 87 ± 9 mm Hg después de 4 semanas de tratamiento con Hidroclorotiazida.

Para Radevski IV, Valtchanova ZP et al, las tasas de control y reducción de hipertensión reportadas fueron 32% para Hidroclorotiazida y 50% para Indapamida ($p<0.01$).

Yamada H, Mishiro Y et al, demuestran que el porcentaje en reducción de la presión arterial fue del 90.3% para el grupo de mediana edad y 85.7% para los ancianos.

Según Rakic D, Rumboldt Z et al, la mayor disminución en la presión sistólica se registró en el grupo de Propranolol (15,4%), mientras que los más pequeños se señala en el grupo que recibió la Indapamida (11,5%), sin embargo la reducción fue considerada como relevante clínicamente.



Kang S, Wu YF et al perindopril indapamida comparado con placebo, muestra un efecto sobre la presión arterial sistólica con una reducción en -9.03 mm de Hg (IC -9.54 a -8.52).

En la investigación realizada por Alici G, Aliyev F et al, la reducción de los niveles de presión para Indapamida de PAS: 12.05 ± 3.57 / PAD: 8.20 ± 2.37 mmHg ($P < 0.05$).

Antonopoulos S, Kokkoris S et al, concluyen que la combinación de los Amlodipino 10 mg y 2,5 Indapamida logró un mayor descenso de la PAS, así como de la PAD, en comparación con Amlodipino 10 mg o 1200 mg y Eprosartan en monoterapia ($P = 0,167$ para la PAS y $p = 0,252$ para la PAD).

Según Rosei EA, Rizzoni D et al, la respuesta al tratamiento para los 30 días luego de iniciado: 286 (72.6%) pacientes para Delapril indapamida y 246(62.9%) para captopril Hidroclorotiazida ($p=0.004$). Al grupo que se le administró Delapril Indapamida 11 (2.7%) presentaron efectos adversos, por tal razón no hubo adherencia al tratamiento y 19 pacientes (4,7%) para el grupo Captopril + Hidroclorotiazida.

Soltero Pérez IR, E; Arias, F, en su estudio demuestran que los valores de PAS (posición sentado) para las visitas 1, 5 y 9 fueron los siguientes: 140.6, 118.1, 117.6 mm de Hg PAS (posición de pie) 142.5, 114.2, 121.3 y para PDA (posición sentado) para las visitas 1, 5 y 9 fueron los siguientes: 93.8, 83.6 Y 79.2 ($p=0.0020$) ($p=0.0061$) ($P= 0.00021$) respectivamente. No se registraron grandes cambios o variaciones en los exámenes de laboratorio, excepto en la creatinina de 0.88 ($p < 0.05$).

Dahlof Ba, Gosse Pb et al, observaron que en el grupo de enalapril, 18% de los pacientes permanecieron con la dosis más baja, el 54% se mantuvieron con dosis doble, y el 28% requieren de duplicar la dosis; y para el grupo perindopril indapamida fueron respectivamente 29, 50 y 21% ($p = 0,0001$). Los cambios registrados en la disminución de los niveles de PAS para la semana 24 de estudio tuvieron una diferencia entre los dos grupos, de 4.9 (IC 2.7 - 7.1) ($p < 0.001$). En PAD para la semana 24 en ambos grupos fue de 1.2 (IC - 0.1; 2.5). La presión de pulso en la misma semana 3.0 (IC 1.5-4.6) ($P < 0.0001$). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrió en el 59 pacientes (17,3%) en el grupo de perindopril / indapamida y 53 pacientes (15,7%) en el grupo de enalapril ($P = 0,57$). El más común efecto secundario fue la tos, en 14 pacientes (4,1%) en el grupo de perindopril / indapamida y 15 pacientes (4,4%) en el grupo de enalapril ($p = 0,83$). La incidencia de trastornos en el nivel de potasio, debajo o por encima de 3,4 5,8 mmol / l fue, respectivamente, 3,5 y 0,3% en el perindopril / indapamida grupo, 1,2 y 1,8% en el grupo de enalapril.

7 Análisis de Evaluación Económica

Se realizó una búsqueda de evidencia económica que sustentara la hipótesis del uso de Indapamida como terapia indicada en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, bajo los criterios de investigación delimitados en la sección 5 de evidencia e interpretación (específicamente los términos MeSH registrados como evidencia económica en la sección

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



5.9). De la búsqueda realizada no se encontró ningún artículo de evaluación económica de Indapamida como monoterapia en el tratamiento de la HTA.

Solo en un estudio se hizo una evaluación económica del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial tratados con Indapamida. Sin embargo este estudio evalúa el uso de Indapamida en combinación con Perindopril, medicamento que no posee registro INVIMA en el país y que por lo tanto, imposibilita la utilización del artículo como evidencia económica de buena calidad válida para el objeto de estudio, razón por la cual se explica su exclusión del análisis.

No obstante, ante la insuficiencia de información, se halló el costo mensual del uso de Indapamida e Hidroclorotiazida como tratamiento para los pacientes con hipertensión arterial sistémica. Las dosis de tratamiento utilizadas para la evaluación se substrajeron de las fichas técnicas de las tecnologías en análisis:

- 2.5 Mg/día de Indapamida cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad(16).
- 12.5 Mg/día - 50 Mg/ día de Hidroclorotiazida(17).

Los costos de la Indapamida como los de la Hidroclorotiazida utilizados para el desarrollo de este ejercicio comparativo se sacaron de la base de datos del SISMED 2010(1) el cual fue ajustado eliminando de la base de costos el registro cuando el precio del medicamento se encuentre por fuera del rango de mínimo y máximo calculados, cuando la desviación estándar supere 1.5 veces el valor del precio o registros en los que el valor de uno o más de los costos sea igual a cero. Los costos se calcularán por la unidad mínima de presentación de cada medicamento, (miligramos, microgramos o mililitros) según corresponda. Para tal fin se dividió el costo reportado por el número de unidades de cada presentación y luego por el número de miligramos, mililitros o microgramos de la misma. Los valores reportados como ceros en la base de datos no se tuvieron en cuenta para los cálculos y debido a la alta dispersión de los datos reportados en la base de SISMED se tomarán como valores mínimo y máximo los percentiles 25 y 75 de las columnas correspondientes y como costo base la mediana de los valores reportados en la columna precio.

Las dosis fueron tomadas según se definieron en la pregunta PECO.



Tabla 6 Análisis de Costos

MEDICAMENTO		COSTO POR MES		
		MÍNIMA	MÁXIMA	MEDIANA
INDAPAMIDA	Dosis mínima	\$ 1,485.00	\$ 46,500.00	\$ 29,299.05
	Dosis máxima	\$ 1,485.00	\$ 46,500.00	\$ 29,299.05
HIDROCLOROTIAZIDA	Dosis mínima	\$ 97.50	\$ 9,000.00	\$ 300.00
	Dosis máxima	\$ 390.00	\$ 36,000.00	\$ 1,200.00

Fuente: Elaboración propia de los autores

En este orden de ideas, Indapamida es mucho más costosa que Hidroclorotiazida, independientemente de si se aplica en dosis mínima o máxima, o si los costos por mes (30 días) son mínimos, máximos o medianos. En promedio, Hidroclorotiazida corresponde tan solo al 2.56% del costo por mes de Indapamida.

8 Limitaciones y alcance de la evaluación

La evaluación se desarrolló a partir de fuentes secundarias según la información recolectada en las bases de datos consultadas y con los términos utilizados.

La naturaleza de la revisión excluye métodos estadísticos más sofisticados utilizados en revisiones sistemáticas que permiten ponderar de forma más precisa la valoración de los resultados y, por ende, lograr mayores niveles de síntesis de los mismos.

No existen estudios en América Latina ni en Colombia de evaluaciones económicas completas (ACE) en los que se valoren la eficiencia de las tecnologías en cuestión, lo que hace difícil la conclusión contundente frente a los resultados, por lo que el análisis se hace de manera cualitativa teniendo como referente los costos medianos de tratamiento.

Los costos de las moléculas fueron tomados de las bases de datos oficiales del Estado lo que implica asumir errores o debilidades en los datos por cuanto corresponden a una actividad de captura no crítica de los mismos. El proceso de comparación de precios no se hace por métodos específicos por lo que corresponde únicamente a una interpretación cualitativa. Fue necesario acudir a fuentes comerciales en el caso de Hidralazina por cuanto no se encontró registro en esas bases.

Las búsquedas podrían variar en sus resultados en función del momento de su aplicación y en algunos casos como EBSCO cambiarían en virtud del usuario que accede por cuanto son de uso privado.

9 Conclusiones del grupo evaluador

Dando respuesta a la pregunta de investigación planteada: *¿Cuál es la evidencia científica sobre efectividad, seguridad y costo efectividad de Indapamida en el control de Hipertensión Arterial Sistémica en adultos, y que tipo de recomendación permite realizar en el proceso de actualización del Plan de Beneficios para Colombia (POS)?*

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Los investigadores concluyen que:

Existe evidencia clínica de un mejor desempeño de Indapamida en comparación con Hidroclorotiazida en el control de los niveles de presión arterial Sistólica y Diastólica, aun cuando no existe evidencia estadísticamente significativa de efectos adversos graves cuando se administra Indapamida **Nivel de evidencia 2 +, Grado de recomendación B.**

Desde el punto de vista de seguridad se presentan diferentes resultados pero en los diferentes análisis no se evidencian problemas seguridad y la Indapamida sería similar o mejor en este aspecto frente a la Hidroclorotiazida. **Nivel de evidencia 2 +, Grado de recomendación B.**

No se encontraron evaluaciones económicas. De otro lado, después del análisis de los costos de cada molécula según precios mínimos, máximos y valores medianos; y las dosis mínimas y máximas con la que se trata a los pacientes con HTA sistémica, se encontró que la Indapamida es mucho más costosa que la Hidroclorotiazida en todos los escenarios evaluados

10 Recomendación Final

Según los criterios de favorabilidad definidos con la Metodología para Actualización del POS que permita recomendar o no la inclusión al POS de las tecnologías objeto de evaluación y que se encuentran descritos en la siguiente tabla:

CONCEPTO	CRITERIOS FRENTE A COMPARADOR(ES)
FAVORABLE	Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: (mínimo una de las dos opciones siguientes) Cuenta con Evaluación económica aplicable a Colombia con resultado costo/efectivo o dominante. Los costos del tratamiento con la nueva tecnología son menores, (como mínimo en el 30%) y el peso de la tecnología representa como mínimo el 80% del costo total del tratamiento en la indicación evaluada para un periodo de tiempo.
FAVORABLE CONDICIONADO	Condicionado a seguimiento posterior con evaluaciones clínicas y/o económicas (2 años). Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: No hay evaluaciones económicas aplicables a Colombia pero hay análisis económicos hechos en otros países donde los resultados son costo/efectivos o dominantes y/o los costos son menores o similares a los del tratamiento habitual. Condicionado a que se pueda establecer o regular un precio favorable para País. Seguridad: igual o mejor Efectividad: Mejor Análisis económico: No favorable por causa del precio de la tecnología.



NO FAVORABLE	Seguridad o Efectividad inferior: No se analiza económicamente. Seguridad y Efectividad similar o mejor, pero el análisis económico aplicable a Colombia no es costo/efectivo.
NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD	Opción 1 Seguridad: No se cuenta con evidencia suficiente. Efectividad: No se cuenta con evidencia suficiente. Opción 2 Seguridad y efectividad similar o mejor, pero no se puede concluir frente a los aspectos económicos.

Fuente: Elaboración propia de los autores

Para **Indapamida** se da concepto FAVORABLE CONDICIONADO en su indicación para el control de la hipertensión arterial sistémica, para regulación de precios.

11 Anexos

11.1 Anexo 1. Estudios Científicos excluidos por calidad

Ningún artículo fue excluido por calidad en esta evaluación, ya que no se registró calificación superior al 60% en respuestas C y/o D para los mismos

11.2 Anexo 1. Estudios Económicos excluidos por calidad

No se encontraron artículos económicos relacionados con la indicación a evaluar por lo tanto no se puede desarrollar el siguiente anexo.

11.3 Anexo 2. Análisis de evaluación económica de tecnologías en salud

No se encontró evidencia económica con el fin de desarrollar el siguiente anexo tomando como referencia la indicación objeto de estudio.



12 Referencias

1. de Miquel CA, Campayo JG, Florez MT, Arguelles JM, Tarrío EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(2):108-20. Epub 2011/03/03.
2. Cremonesi G, Cavalieri L, Cikes I, Dobovisek J, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. *Adv Ther.* 2002;19(3):129-37. Epub 2002/08/31.
3. Elisaf MS, Theodorou J, Pappas H, Papagalani N, Katopodis K, Kalaitzidis R, et al. Effectiveness and metabolic effects of perindopril and diuretics combination in primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13(11):787-91. Epub 1999/12/01.
4. Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, Wald AM, Ngcezula T, Sareli P. Comparison of indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension. *S Afr Med J.* 2002;92(7):532-6. Epub 2002/08/29.
5. Yamada H, Mishiroy Y, Kusunose K, Sata M. Effects of additional administration of low-dose indapamide on patients with hypertension treated with angiotensin II receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(2):145-50. Epub 2010/03/05.
6. Rakic D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polic S. Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomized prospective study. *Croat Med J.* 2002;43(6):672-9. Epub 2002/12/12.
7. Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clinical Therapeutics.* 2004;26(2):257-70.
8. Alici G, Aliyev F, Bellur G, Okcun B, Turkoglu C, Karpuz H. Effect of seven different modalities of antihypertensive therapy on pulse pressure in patients with newly diagnosed stage I hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(1):4-9. Epub 2009/02/12.
9. Antonopoulos S, Kokkoris S, Gerakari S, Mikros S, Nitsotolis T, Vikeli D, et al. Comparison of monotherapy versus combination antihypertensive therapy in elderly patients with essential hypertension. *Angiology.* 2008;59(2):230-5. Epub 2008/04/05.
10. Rosei EA, Rizzoni D. Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination delapril plus indapamide in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a randomised, multicentre, controlled study. *J Hum Hypertens.* 2003;17(2):139-46. Epub 2003/02/08.
11. Dagnovar Aristizábal Ocampo MPG, Miguel A. Urina Triana, Dagnovar Aristizábal Ocampo, Fernando Manzur Jattin. *Hipertension Arterial* p. 351-82.
12. Social MdIP. 1er informe Nacional de la Calidad de la Atención en Salud "INCAS Colombia 2009" Bogotá D.C. Colombia. 2009. 367 p.
13. Organización Panamericana de la Salud OMS. proyecto atención farmacéutica en hipertension arterial (AF/HTA). 2002.
14. Laura P. Báez MIB, Ricardo Bohórquez, Rodrigo Botero, Gina del S. Cuenca, Roberto D'Achiardi, Francisco Garrido B, Armando Gómez, Carlos Luengas, Fernando Manzur. Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista colombiana de cardiología.* 2007;13.



15. Báez P LP, Blanco de E MI, Bohórquez R R, Botero L R, Cuenca M GdS, Achiardi R RD, et al. Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Revista Colombiana de Cardiología. 2007;13(1):187-317.
16. Ministerio de sanidad psei, España. INDAPAMIDA MYLAN 2,5 mg comprimidos recubiertos EFG. 2002.
17. KERN PHARMA SL. Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50 mg comprimidos EFG. 2009; Available from: <http://www.kernpharma.com/wp-content/uploads/2011/07/2011-03-FT-Hidroclorotiazida-KP-50-mg.pdf>.
18. Ramsay L WB, Johnston G , MacGregor G ,Poston L , Potter J, Poulter N, Russell G. Guidelines For Management Of Hypertension : Report of The Third Working Party of the British Hypertension Society. 1999:569-92.
19. Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-Based Diuretic Therapy for Improving Cardiovascular Prognosis in Systemic Hypertension. The American journal of cardiology. 2011;107(8):1178-84.
20. Alici G, Aliyev F, Bellur G, Okcun B, Türkoğlu C, Karpuz H. Effect of Seven Different Modalities of Antihypertensive Therapy on Pulse Pressure in Patients with Newly Diagnosed Stage I Hypertension. Cardiovascular Therapeutics. 2009;27(1):4-9.
21. Soltero Pérez IR, E; Arias, F. Evaluación de la Eficacia y Tolerancia del cambio inmediato de Indapamida 2.5 mg a Indapamida 1.5 mg Lp (en monoterapia o en asociación con otras drogas Antihipertensivas) en hipertensos leves y moderados. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2002.
22. Dahlof Ba, Gosse Pb, Gueret Pc, Dubourg Od, de Simone Ge, Schmieder Rf, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. [Article]: Journal of Hypertension November 2005;23(11):2063-2070.