



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRABAJO ESCRITO VÍA EDUCACION CONTINUA:
“REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA DE
TELMISARTAN MONOTERAPIA COMPARADO
CONTRA LA TERAPIA COMBINADA CON
AMLODIPINO EN EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

Laura Lizbeth García Meza



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora INES FUENTES NORIEGA

SECRETARIO: Profesor RAÚL SANCHEZ KOBASHI MENESES

VOCAL: Profesora KENNETH RUBIO CARRASCO

1er. SUPLENTE: Profesor HERNAN ISAAC CORTES ANDRADE

2° SUPLENTE: Profesor JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

ASESOR DEL TEMA:

MEPP RAÚL SÁNCHEZ KOBASHI MENESES

SUSTENTANTE:

LAURA LIZBETH GARCÍA MEZA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Prevalencia de la hipertensión arterial.....	7
1.2 Tratamiento para pacientes con hipertensión arterial.....	8
1.2.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).....	9
1.2.2 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII).....	12
1.2.3 β -bloqueadores.....	15
1.2.4 Diuréticos.....	16
1.2.5 Calcio antagonistas	17
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	19
3. METODOLOGÍA.....	20
3.1 REVISION SISTEMATICA.....	20
3.2 Revisión de la calidad de la evidencia en los artículos seleccionados.....	25
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
5. CONCLUSION	41
Bibliografía	43

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un trastorno, en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta. Se define como tensión arterial a la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos arteriales (arterias) al ser bombeada por el corazón (1).

Cuanta más alta sea la tensión, más esfuerzo tendrá que realizar el corazón para bombear. Los valores de tensión arterial normal en adultos es de 120 mm Hg cuando el corazón late (tensión sistólica) y de 80 mm Hg cuando el corazón se relaja (tensión diastólica). Cuando la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, la tensión arterial se considera alta o elevada (2).

Al tipo de hipertensión que es causada por alguna otra enfermedad se denomina hipertensión secundaria. Este tipo de clasificación, representa el 5% de todos los casos de hipertensión. La hipertensión que se debe a procesos patológicos complejos y mal conocidos se denomina hipertensión primaria o esencial (3). La clasificación de la presión arterial en los adultos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en los adultos (3).

Clasificación de la presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Tratamiento farmacológico
Normal	< 120	< 80	Sin tratamiento
Prehipertensión	120 – 139	80 – 89	Modificación del estilo de vida; no están indicados antihipertensivos
Hipertensión Fase I	140 – 159	90 – 99	Modificación del estilo de vida; antihipertensivos
Hipertensión Fase II	≥ 160	≥ 100	Modificación del estilo de vida; antihipertensivos

Las recomendaciones que se indican a los pacientes para controlar su presión arterial son: reducción de peso; disminución en la ingesta de la grasa en los alimentos, así como un aumento del consumo de vegetales y fruta; reducción del uso de sodio (sal) en los alimentos; realizar alguna actividad física regular, como puede ser un paseo de 30 minutos diarios, durante la mayoría de los días de la semana; así como limitar el consumo de bebidas alcohólicas (3).

En ocasiones, la hipertensión puede generar síntomas como dolor de cabeza, dificultad respiratoria, vértigo, dolores agudos en la zona torácica, palpitaciones irregulares del corazón, así como hemorragias nasales sin alguna razón aparente. Cuando los valores de presión arterial, están por encima de los valores normales y no se controla, se incrementa el riesgo de que esto provoque alguna o varias de las siguientes afectaciones (1):

- Daño al corazón, así como a los vasos sanguíneos de órganos vitales como son el cerebro y los riñones.
- Infarto de miocardio, así como el ensanchamiento de las paredes del corazón (pericarditis) y, a largo plazo, generar una insuficiencia cardiaca.
- Desarrollo de protuberancias en los vasos sanguíneos (aneurismas), así como presentar zonas débiles en las que son más susceptibles de obstruirse y romperse.
- Aumento en la probabilidad de ocasionar filtraciones de sangre al cerebro, lo que conlleva a un accidente cerebrovascular, lo que puede llevar a una afectación a nivel cognitivo, motriz e incluso puede resultar en la muerte.
- Deficiencia renal, ceguera y deterioro cognitivo.

1.1 Prevalencia de la hipertensión arterial

Actualmente, a nivel mundial, uno de cada tres adultos tiene la tensión arterial elevada, aunado a esto, este problema es el causante de aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. En 2004, la hipertensión fue considerada como la causa principal de aproximadamente 7.5 millones de defunciones, lo que representó casi el 13% de la mortalidad mundial durante ese año (2).

En casi todos los países de ingresos altos, el diagnóstico y tratamiento generalizado de esas personas con medicamentos de bajo costo ha propiciado una extraordinaria reducción de la tensión arterial media en todas las poblaciones, lo que ha contribuido a reducir la mortalidad por enfermedades del corazón. Un ejemplo de esto, y de acuerdo con datos recabados por la Organización Mundial de la Salud (OMS, por sus siglas en español), en 1980 casi un 40% de los adultos de la Región de Europa y un 31% de los adultos de la región de las Américas padecían hipertensión. Mientras que en 2008 esta cifra había caído a menos del 30% y el 23%, respectivamente. Sin embargo, en la Región Africana, se estima que en la mayoría de estos países más del 40% (e incluso hasta el 50%) de los adultos sufren hipertensión, y que esa proporción va en aumento. Este tipo de tendencia se debe a que, en la mayoría de los países en desarrollo, se tiene un porcentaje elevado de personas con problemas de hipertensión, que no han sido diagnosticados con la

enfermedad y, por lo tanto, carecen del tratamiento adecuado para la reducir los riesgos a la salud relacionados a este problema. Esto a su vez aumenta el riesgo de defunción, así como de sufrir alguna discapacidad por cardiopatía o accidente cerebrovascular (2).

1.2 Tratamiento para pacientes con hipertensión arterial

La primera forma de tratamiento que se aplica en los pacientes con hipertensión suele ser la modificación de su estilo de vida, esto con el objetivo de mitigar lo más posible los factores de riesgo relacionados con los hábitos de cada paciente. Esta modificación, puede incluir las siguientes recomendaciones por parte del médico (4):

- Interrupción del consumo de cigarrillos: Ya que la nicotina, así como otros compuestos presentes en el tabaco, son causantes del aumento de la presión.
- La moderación del consumo de alcohol, ya que, si bien una copa de vino diaria está indicada para mejorar los niveles de presión arterial, un abuso de bebidas alcohólicas conlleva a un aumento en los niveles de glucosa en sangre, lo que provoca un aumento en la presión sanguínea.
- Realizar de manera rutinaria alguna actividad física diaria, con el objetivo de disminuir el peso corporal.
- Control de la cantidad del sodio ingerido durante el día, y el buscar otras fuentes de potasio aparte de la sal yodatada, ya que

usualmente, las personas que padecen hipertensión esencial presentan un déficit de potasio.

En casos donde el cambio de hábitos y estilo de vida no sean suficientes para el control de la presión arterial, así como de la etapa en que se encuentre la enfermedad, y el estado fisiológico del paciente, se determinará el tipo de tratamiento a administrar.

Actualmente, existen varios medicamentos para el tratamiento de la hipertensión. Estos se clasifican en (5; 6):

1.2.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Este tipo de medicamentos son generalmente la primera elección para la regulación de la presión sanguínea para aquellos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca o tengan disfunción ventricular izquierda derivado de un infarto de miocardio. Estos, además ayudan a la preservación de la función renal de aquellos pacientes con nefropatía, con eficacia y tolerancia al tratamiento (6).

La enzima convertidora de angiotensina es una proteína que activa la conversión de angiotensina-I (AI), una sustancia inerte, en angiotensina-II (AII), que es un potente constrictor de arterias. La función de los inhibidores ECA, es la desactivación de esta enzima, para que con ello se logre la reducción de la cantidad de AII presente en el

torrente sanguíneo. El efecto obtenido de esta interacción es que las arterias se dilaten, lo que provocará la disminución en la presión sanguínea. Sin embargo, la efectividad de estos medicamentos, dependerá directamente en la cantidad de AII presente en sangre, lo que explica el por qué los inhibidores ECA funcionan mejor en aquellos pacientes que tienen hipertensión por alta renina (6).



Figura 1. Participación de la renina en la regulación de la presión arterial (7).

Como se puede observar en la figura 1, la renina corta por proteólisis el polipéptido angiotensinógeno de 13 residuos para generar el polipéptido angiotensina-I de 10 residuos. Luego, éste último péptido se corta por acción de la ECA para formar el polipéptido angiotensina-II de 8 residuos que, cuando se fija a su receptor, induce vasoconstricción y

retención de Na^+ y agua en los riñones, lo que aumenta la presión arterial (7).

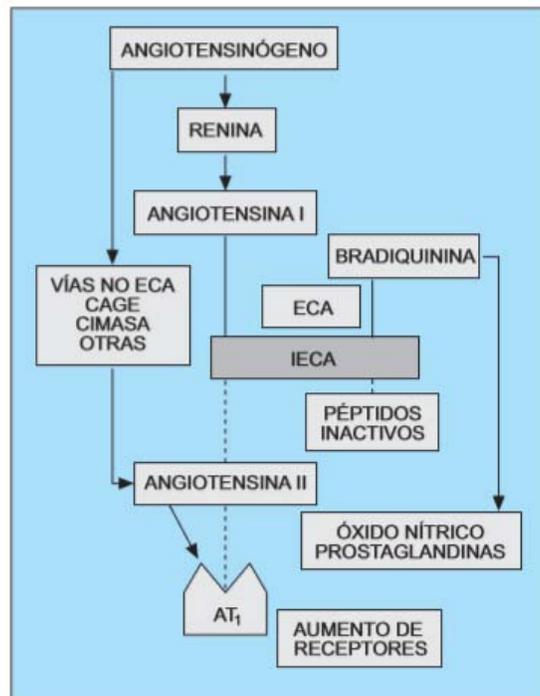


Figura 2. Mecanismo de acción dual de los fármacos IECA. IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; CAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a cimostatina; AT₁: receptor AT₁ (8).

En la figura 2 se explica de manera gráfica el mecanismo de acción dual de los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en los cuales, la disminución de la acción de angiotensina II y aumento de sustancias vasodilatadoras es mediado por bradikina. Como compensación se produce un aumento del sustrato angiotensina I y producción de angiotensina II por otras vías enzimáticas no ECA, algo que se le conoce como "fenómeno de escape", así como un aumento de los receptores AT₁ (8). Ejemplos de éstos

medicamentos son benazeprilo, captopril, cilazapril, por mencionar algunos.

1.2.2 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)

Debido a las limitantes que **presentan los medicamentos IECA's** se han desarrollado nuevas formas de interacción sobre el sistema renina-angiotensina (SRA). Fue como se generaron los medicamentos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), ya que, con ello se logró evitar la limitante de la efectividad dependiente de la concentración de AII **que presentaban los IECA's**. El primer medicamento ARAII comercializado fue el Losartán, al que le siguieron otros principios activos: irbesartán, valsartán, candesartán, telmisartán y eprosartán (8).

Tanto los medicamentos ARAII e IECA coinciden en su intervención sobre el SRA con el fin de evitar los efectos perjudiciales de la AII, sin embargo, los ARAII no dependerán de las concentraciones de AII para tener eficacia, ya que las múltiples acciones de ésta sustancia se llevan a cabo a través de su interacción con los receptores celulares de membrana específicos para AII, de los que se han descrito tres subtipos principales: AT1, AT2 y AT4 (8).

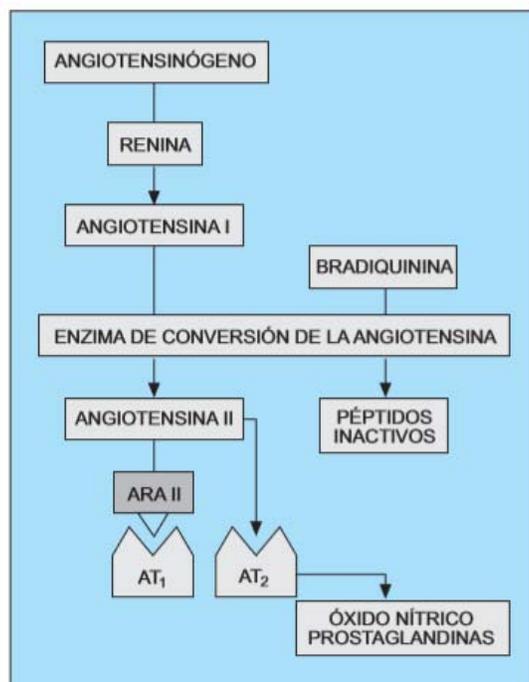


Figura 3. Mecanismo de acción de los fármacos ARA II. ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonista de los receptores de la angiotensina II, AT1: receptor AT1; AT2: receptor AT2 (8).

La figura 3 muestra el mecanismo de acción de los fármacos ARA II, los cuales realizan un bloqueo de los receptores AT1, lo que impide la acción de la angiotensina II de cualquier procedencia (vía ECA o vía no ECA) y a su vez favorece el estímulo de los receptores AT2. El metabolismo de las quininas a péptidos inactivos parece compensarse

por una mayor estimulación de los receptores AT₂, que da lugar a óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras (8).

El Telmisartan, es un AR₁, de tipo no péptido, que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión (9).

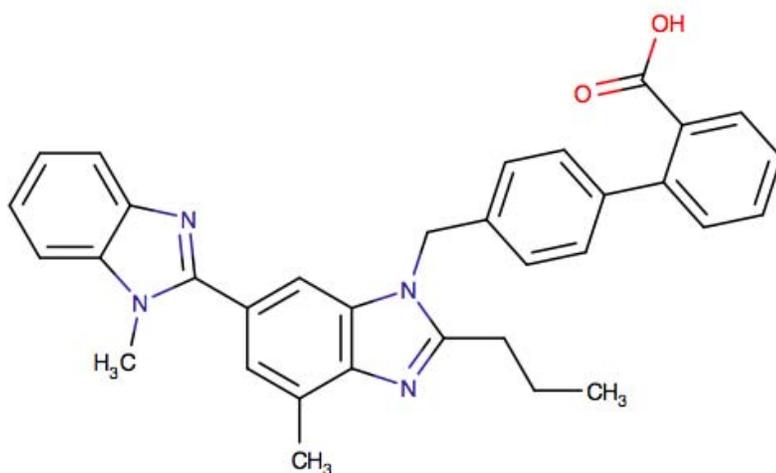


Figura 4. Estructura química del telmisartan (9)

Fue aprobado para su uso y comercialización por la agencia de alimentos y medicamentos (FDA) y la agencia europea de medicamentos (EMA) en el año de 1998 (9).

El mecanismo de acción de este medicamento, será la interferencia de los receptores AT1 con la AII, esto lo realiza por medio de una unión reversible y selectiva con los receptores presentes en la glándula suprarrenal y en el músculo liso vascular, lo que evita la acción de la angiotensina II en estos órganos, lo que generará la reducción en la presión sanguínea arterial (9).

1.2.3 β -bloqueadores

Este tipo de sustancias presentan afinidad y especificidad por los **receptores β adrenérgicos**, sin embargo, estos no activarán la enzima adenilciclase como lo hacen los agonistas adrenérgicos, por lo que disminuyen de esta forma la actividad simpática mediada por estos receptores. El tipo de inhibición provocada por estos medicamentos es de carácter competitivo y pueden ser desplazados de su lugar de unión a los receptores ya sea aumentando la actividad simpática o administrando catecolaminas exógenas (10).

Actualmente **se disponen de tres generaciones de β -bloqueadores** en el mercado, la primera generación, es la de aquellos medicamentos no selectivos, los cuales poseen una igual afinidad por los receptores β_1 y β_2 , entre las sustancias de esta generación se encuentran el propanolol, timolol, nadolol, pindolol, penbutolol y el carteolol; los medicamentos de la segunda generación presentan una mayor afinidad por los **receptores β_1** , por lo que también son conocidos como **β -bloqueadores selectivos**, estos presentan las ventajas de no alterar el tono bronquial, vascular o uterino, así como no interferir con el metabolismo de los carbohidratos, entre este tipo se encuentran el etoprolol, acebutolol,

atenolol, betaxolol y el bisoprolol. Con respecto a los pertenecientes de la tercera generación, estos muestran propiedades vasodilatadoras por disminución de la resistencia vascular periférica, ya sea mediante el bloqueo de los receptores α_1 o mediante la liberación de óxido nítrico por la activación de la vía L-arginina/ON 4, de los cuales se tiene el labetalol, carvedilol y celiprolol (5).

1.2.4 Diuréticos

Se le denomina diuréticos a toda sustancia que genere la eliminación de agua y electrolitos en el organismo, a través de la orina. Los diuréticos utilizados en el tratamiento de la hipertensión incluyen a las tiazidas y a los fármacos tiazidas-similares, como son los diuréticos de asa y los ahorradores de potasio. Las tiazidas son los fármacos que más se utilizan para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial esencial, ya que presentan un costo menor al de otro tipo de tratamientos, además de presentar una eficacia demostrada en disminuir la morbilidad y mortalidad entre los pacientes, presentar un favorable perfil de seguridad, y tener un efecto de larga duración, que en consecuencia brinda comodidad para su administración, la cual es de una vez al día. Asimismo, se tiene una buena tolerabilidad tanto en monoterapia, como usado en combinación con otro tipo de medicamentos antihipertensivos. La mayor desventaja de un uso no controlado o mal establecido de este tipo de medicamentos es la deshidratación, hipotensión, y la alcalosis hipocalémica, las cuales son potencialmente severas (11).

Los diuréticos que más se utilizan en la terapia de la hipertensión arterial dentro del grupo de las tiazidas, son la hidroclorotiazida,

bendrofluazida, clortalidona. Los diuréticos de tipo asa como la furosemida, bumetanida y ácido etacrínico, son agentes de acción corta duración, por lo que no se consideran como buenos agentes antihipertensivos, a menos que se prescriban dos o tres veces al día. Una excepción en este grupo de medicamentos es la torasemida, la cual posee una acción prolongada, de más de 12 horas, lo cual es de gran utilidad en pacientes con insuficiencia renal, en donde las tiazidas están contraindicadas (11).

1.2.5 Calcio antagonistas

Constituyen un grupo de fármacos que tienen una acción vasodilatadora, lo que los hace muy efectivos como antihipertensivos tanto en monoterapia como cuando es usado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad; generalmente se indican para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia coronaria, mostrando una eficacia marcada y alta tolerabilidad (12).

Los calcio antagonistas se clasifican en 3 grupos (12):

- Dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, felodipina, lecardipina),
- Derivados de la fenilalquilamina (verapamil)
- Derivados de la benzodiacepina (diltiazem).

La diferencia entre estos grupos consta en las diferencias en sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y sobre en nódulo AV (12).

El amlodipino es una dihidropiridina (1,4-dihidropiridina) de acción prolongada que bloquea el flujo del ión calcio hacia el interior de las células del músculo liso vascular y de las células del músculo cardíaco (13).

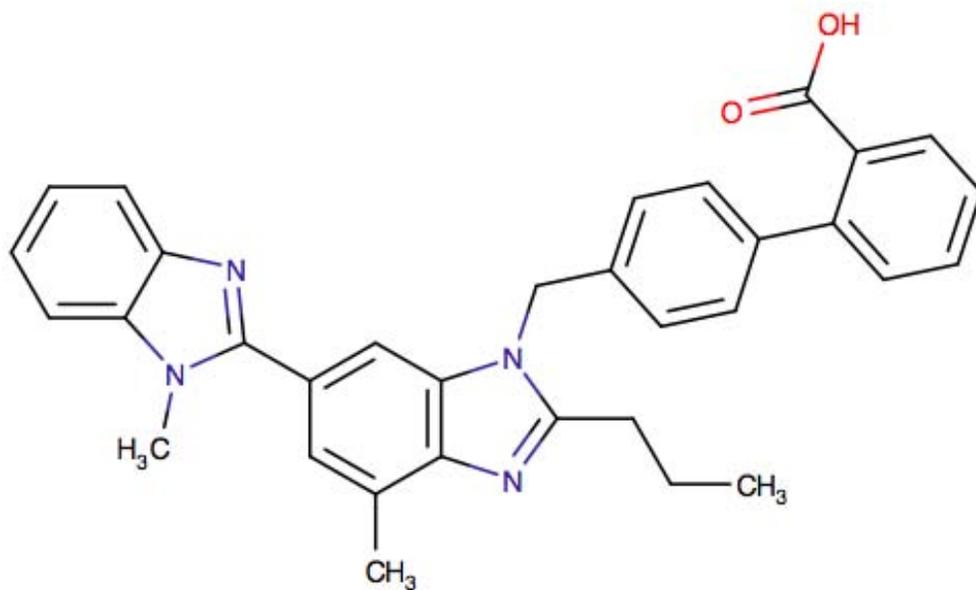


Figura 4. Estructura química del amlodipino (13).

El amlodipino se aprobó por la EMA en julio de 1989 y, en el mismo mes, pero de 1992, se aceptó oficialmente por la FDA. Actualmente se

puede encontrar en el mercado tanto en medicamentos monoterapéuticos, como en conjunto con otros tipos de sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión (telmisartan/amlodipino) (13).

El sitio de acción principal será en las células del músculo liso vascular, donde realizará la estabilización de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L en su conformación inactiva. Al restringir los canales de calcio en las células musculares lisas, el amlodipino impide la contracción de los miocitos y la vasoconstricción (13).

Algunos estudios han mostrado que amlodipino también ejerce efectos inhibidores sobre canales de calcio dependientes de voltaje tipo N; este tipo de canales se localizan en el sistema nervioso central, y pueden estar implicados en la señalización nociceptiva y la sensación de dolor, por ello, el amlodipino también se puede utilizar en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho crónica estable (13).

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Este trabajo tiene la finalidad de demostrar con base a los resultados de presión arterial obtenidos de estudios clínicos aleatorizados reportados en la literatura, la eficacia del tratamiento combinado de telmisartan con amlodipino comparado contra la monoterapia de telmisartan.

Para dicha finalidad se llevará a cabo una revisión sistemática de la literatura, en la cual además, haciendo uso del consort publicado en el año 2010, se busca determinar que la información de cada uno de los artículos seleccionados sea apropiada para el análisis de la efectividad de los tratamientos de la hipertensión arterial.

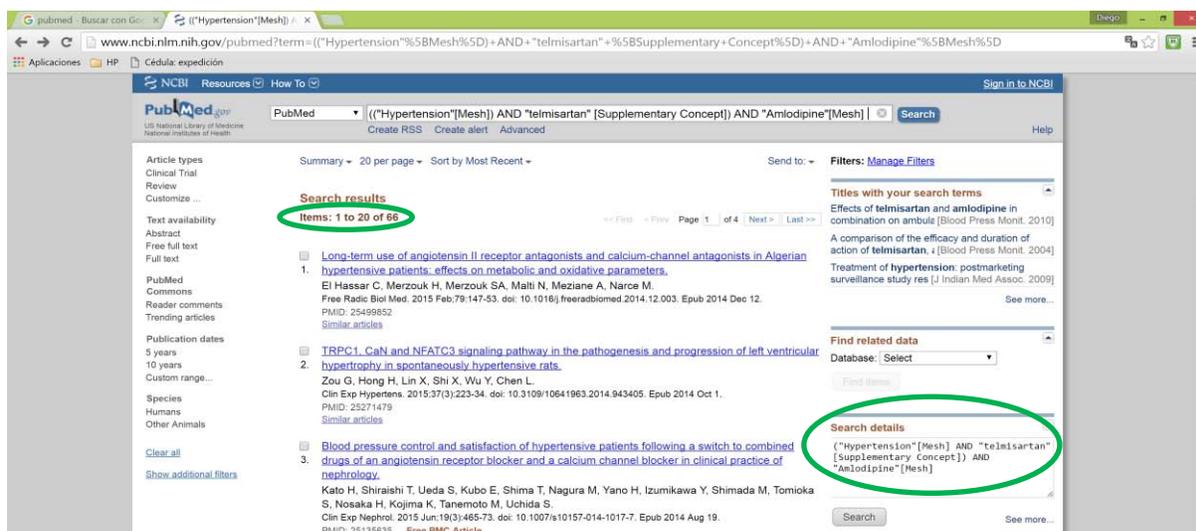
3. METODOLOGÍA

3.1 REVISION SISTEMATICA

Para la realización de este trabajo, se hizo una búsqueda de artículos relacionados con el tema, con el objetivo de poder realizar un análisis comparativo que demuestre la eficacia de la terapia combinada de amlodipino/telmisartan contra la monoterapia de telmisartan. Para ello, se efectuó la consulta de varios artículos cuyo tema estuviera relacionado con la determinación de la eficacia del uso de telmisartan y amlodipino como tratamiento para el control de la hipertensión arterial. La búsqueda de estos se realizó usando páginas electrónicas especializados en textos científicos como son Pubmed y Mendeley.

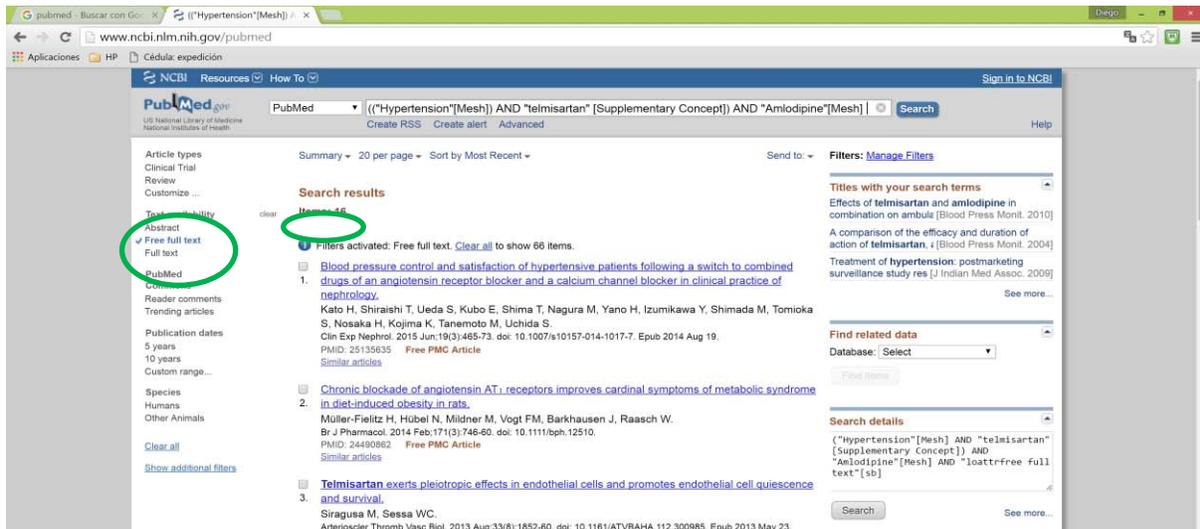
El proceso de búsqueda comenzó en los archivos de la biblioteca electrónica de Pubmed, con la categoría de términos MeSH. Las palabras claves que se utilizaron, fueron ***HYPERTENSION & TELMISARTAN &***

AMLODIPINE; 66 artículos fueron resultado de la relación con éstos términos MeSH (figura 6).



Posteriormente, el número de artículos disponibles se disminuyó a un total de 16 opciones, utilizando el filtro de "disponibilidad del contenido", debido a que la información del estudio se requería completa y sin tener que realizar un cargo monetario para poder consultar el texto (figura 7).

Figura 6. Resultados de la búsqueda de artículos con palabras MeSH.



De los 16 artículos anteriores, se tomaron en cuenta solo aquellos que mencionaron estudios y resultados obtenidos con humanos y que, además, la información no tuviera una antigüedad mayor a 5 años, quedando una lista con tan solo 6 artículos



Figura 8. Artículos con los filtros de búsqueda "resultados en humanos" y "antigüedad del estudio"

Se llevó a cabo la lectura de éstos 6 artículos y se eligieron los que presentaban información de resultados de presión arterial obtenidos con cualquier tipo de estudio clínico aleatorizado que implicara la administración de telmisartan concomitante con amlodipino y de telmisartan por sí sólo.

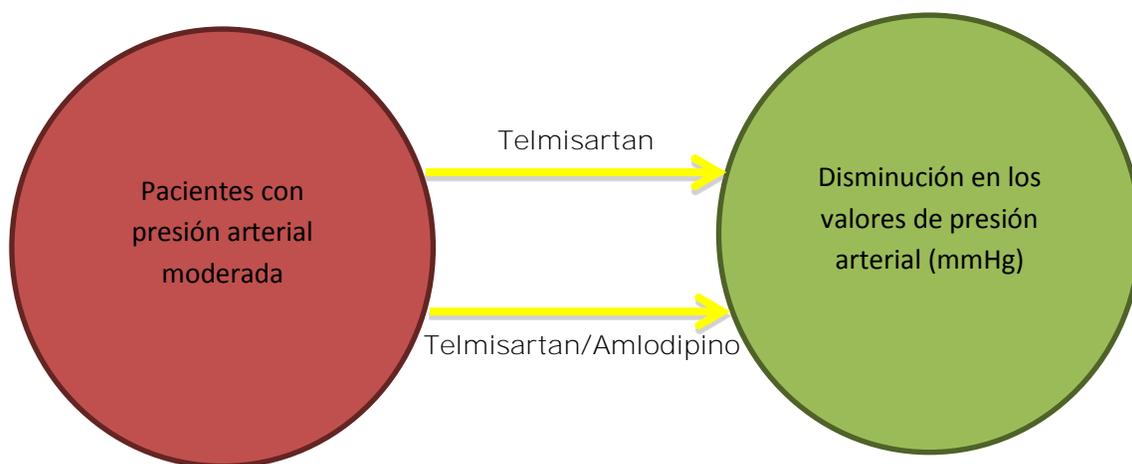
Del total de esos 6 artículos, se eligieron únicamente 2 de ellos, que tenían información de niveles de presión arterial con valores estadísticamente significativos que revelaban la eficacia de cada uno de los tratamientos y que, por lo tanto, se apegaban de manera estrecha con los objetivos de éste trabajo, para que al final se pudiera realizar la comparación entre ellos.

Para obtener más información que aportara más evidencia sobre la eficacia de cada uno de los tratamientos involucrados, se procedió a realizar la búsqueda de más artículos relacionados con el tema y, fue a través de otra fuente de archivos electrónicos (MENDELEY) que esto fue posible.

Para éste caso, desde la barra de búsqueda principal, se ingresaron las mismas palabras clave que para con los términos MeSH de PubMed (*HYPERTENSION & TELMISARTAN & AMLODIPINE*) y, al final, la mayoría de los resultados fueron los mismos a los obtenidos en la biblioteca de PubMed. Sin embargo, se halló una publicación de un estudio que buscaba demostrar las ventajas de administrar un medicamento

combinado de telmisartan con amlodipino sobre la monoterapia de cada uno de estos activos involucrados, lo que mencionamos en su momento como el objetivo de éste trabajo, y que al final fue la clave para que se añadiera a la lista de artículos que serían revisados.

La siguiente figura-10, ilustra de manera sencilla el planteamiento de la búsqueda de artículos que se realizó, con las palabras clave, para ambas bibliotecas electrónicas.



RESULTADO PRIMARIO EN SALUD OBJETO DE LA BÚSQUEDA.

Para términos de este trabajo, en caso de tener un resultado de presión arterial menor comparado contra un valor de presión arterial inicial dentro de fase I (véase Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en los adultos) como consecuencia de la intervención de la terapia combinada de telmisartan y amlodipino, se considerará como una respuesta de eficacia favorable de este tipo de tratamiento. Asimismo cuando el beneficio de la terapia combinada sea mayor a los resultados de la monoterapia de telmisartan, también se considerará como un resultado favorable.

Nada más se consideraron aquellos resultados donde hubo una diferencia estadística significativa.

3.2 Revisión de la calidad de la evidencia en los artículos seleccionados

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y correctamente ejecutados proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias, lo que conlleva a resultados que no serán afectados por estas intervenciones. En aquellos casos donde un estudio posea una metodología inadecuada o deficiente en la detección de los efectos de la intervención sanitaria, puede resultar en estimaciones sesgadas de este efecto, con los consecuentes problemas de sacar conclusiones al final del estudio, así como el tomar decisiones clínicas o sanitarias acertadas (14).

Para poder evaluar si la metodología de un ECA es adecuada, se necesita evaluarla a partir de la publicación, para ello, es necesario que

se describan detalladamente, con exactitud y transparencia, el diseño del estudio, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la información facilitada en las publicaciones es insuficiente o inexacta. Debido al problema para realizar este tipo de evaluaciones, es que se desarrolló la declaración CONSORT (acrónimo de CONSolidated Standards Of Reporting Trials) en 1996 y su posterior revisión en 2001 (14).

La declaración CONSORT 2010 consta de una lista de comprobación de 25 ítems (tabla 2) que se consideran críticos y que por tanto deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico, junto con un diagrama (fig. 1) para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del ensayo (14).

Aunque estas herramientas pueden orientar para informar cualquier ensayo clínico, se centran en el diseño más común: el de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. Otros diseños, como los ensayos con aleatorización de conglomerados (en los que se aleatorizan **grupos o “conglomerados” de** individuos), o los ensayos de no-inferioridad, pueden requerir información adicional y existen extensiones de CONSORT específicas para ellos (14).

Tabla 2. CONSORT 2010. Lista de ítems para la calificación de la información de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (14).

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n°
Título y resumen	1a 1b	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i>)	
Introducción			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a 2b	Antecedentes científicos y justificación Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a 3b	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a 4b	Criterios de selección de los participantes Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a 6b	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a 7b	Cómo se determinó el tamaño muestral Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a 8b	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a 11b	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
<i>Métodos estadísticos</i>	12a 12b	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a 13b	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
<i>Reclutamiento</i>	14a 14b	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a 17b	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%) Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>)	
Discusión			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los artículos seleccionados mediante la revisión sistemática fueron 3:

- A. Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipine in patients with poorly controlled hypertension.
- B. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients.
- C. Clinical utility of fixed-combination telmisartan-amlodipine in the treatment of hypertension

El contenido de cada uno de los artículos se resume como sigue:

A. Estudio: Hisatoshi Bekki, et. al. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 3: 5, 342-346, Septiembre/Octubre 2010

Número de pacientes (n):47 (36F, 11M)

Criterios de inclusión: Se seleccionaron aquellos pacientes que presentaran hipertensión esencial y que no alcanzaban un control adecuado de la presión sanguínea, con un tratamiento combinado de cardesartan/amlodipino (8/5 mg) o valsartan/amlodipino (80/5 mg). La medición de la presión arterial usando estos dos tipos de tratamientos, se considera como el estado y tratamiento basal.

Intervención: Para la realización de la evaluación, se sustituyó el tratamiento con cardesartan o valsartan por 40mg de telmisartan combinado con 5mg de amlodipino.

Diseño del estudio: El estudio se basa en una comparación de resultados de presión arterial de los pacientes antes-después, del cambio del tratamiento. Los niveles de presión arterial se monitorearon al inicio del estudio, así como a las 4, 8 y 12 semanas, después de iniciado el estudio.

Duración: 12 semanas.

Resultados: Al final del estudio, se observaron cambios en los valores de presión arterial durante las 12 semanas que se realizó estudio, con una disminución significativa de los niveles de presión arterial, tras el cambio del tratamiento.

En el caso de la presión arterial sistólica (SBP, por sus siglas en inglés) pasa de un valor de 143.7 ± 13.6 a 135.4 ± 14.0 mmHg; y, para la presión arterial diastólica (DBP), de un resultado inicial de 82.3 ± 9.4 se disminuye hasta 77.5 ± 9.4 mmHg.

B. Estudio: Littlejohn, Thomas, et. al. The Journal of clinical hypertension, 11:4, 207-213, 2009.

n: Se involucraron 2607 pacientes, reclutados de centros de salud de Estados Unidos de América, Sudáfrica, México, Argentina y

Brasil. 1461 de éstos pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio.

Criterios de inclusión: Pacientes con hipertensión en fase I ó II, mayores de 18 años.

Criterios de exclusión: Para poder garantizar la seguridad de los pacientes durante las 8 semanas que duró el estudio, se decidió excluir aquellos que presentaran enfermedades renales o hepáticas, insuficiencia cardíaca, arritmia aguda, enfermedades relacionadas con la arteria coronaria, diabetes no controlada, o cualquier otra condición que no permitiera al paciente finalizar el estudio de manera segura.

Además, se excluyeron del estudio a todas aquellas personas que fueran trabajadores nocturnos, así como mujeres embarazadas, en etapa de lactancia o con potencial de embarazarse (que no estuvieran utilizando algún método anticonceptivo).

De igual manera, se rechazó a las personas que en el pasado habían presentado hipersensibilidad a alguno de los medicamentos utilizados en este estudio, así como con historial de angioedemas a causa del uso de algún inhibidor ACE o ARB.

Finalmente, se omitieron a todos los pacientes que mencionaran dependencia de alcohol o alguna droga durante los 6 meses previos al inicio del estudio.

Intervención: telmisartan 20 y 40 mg, y amlodipino 2.5, 5 y 10 mg, en un diseño de estudio 4x4 factorial.

Diseño del estudio: Antes-Después, en un estudio aleatorio, doble ciego, de 4x4 factorial, en paralelo, con placebo controlado.

Duración: 8 semanas.

Resultados: Tras la exclusión de los pacientes que no cumplieran con los requisitos, se realizó el estudio, al final, un total de 1344 pacientes, completaron las 8 semanas que duró este. En general, se comprobó que la utilización de la combinación telmisartan-amlodipino, ayudó a que los valores de presión arterial disminuyeran y se controlaran; sin embargo, de todas las combinaciones evaluadas, el efecto se observó de manera más clara, en aquellos pacientes que recibieron la concentración más alta de ambos activos, telmisartan 80 mg y amlodipino 10 mg.

Cabe mencionar que se detectó una relación entre el desarrollo de edemas periféricos y la ingesta de amlodipino, ya que si bien no se conoce bien la razón exacta de la aparición de estos y el consumo

del medicamento, si se determinó que éste era un factor potencial para el desarrollo de éstos. En relación con lo mencionado, se observó que la terapia combinada de amlodipino con telmisartan, en cualquiera de las combinaciones evaluadas, logró una disminución de manera significativa la presencia de edemas periféricos, en comparación con los resultados de la monoterapia con amlodipino.

Los resultados que arrojaron cada uno de los pacientes, para cada una de las regiones, no reflejan una diferencia significativa en los valores de presión arterial que representan la eficacia del tratamiento combinado, por lo que, los factores étnicos no influyen de manera directa sobre el efecto de los medicamentos evaluados, más bien, es un efecto de idiosincrasia que involucra la condición del paciente en una estadio de la enfermedad.

C. Estudio: Segura, J. et. al. Integrate Blood Pressure Control, 4, 27-34, 2011.

n: 1423 pacientes.

Criterios de inclusión: Pacientes con hipertensión moderada a severa.

Intervención: Cuatro grupos de telmisartan (0, 20, 40 y 80 mg) combinados con cuatro grupos de amlodipino (0, 2.5, 5 y 10 mg) para cada una de las concentraciones del bloqueador AT1.

Diseño del estudio: Antes-Después, estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

Duración: 8 semanas.

Resultados: Se observa una disminución de los valores de la presión arterial para todas las intervenciones, destacando una mejoría con el tratamiento combinado de telmisartan-amlodipino en su presentación de mayor concentración, para ambos activos.

Para valorar el contenido de la información de cada uno de los artículos consultados, éstos se analizaron con los criterios de la "**checklist de CONSORT 2010**" (Ver Tabla 2), que incluye elementos que unifican la información de los artículos que reporten resultados de un ensayo clínico de actualización, para que estos puedan utilizarse con métricas que conlleven a la construcción de un meta-análisis acerca del tema.

La información de los artículos seleccionados, muestran resultados de la eficacia de ambos tratamientos, la monoterapia de telmisartan y su versión combinada. Haciendo una comparación entre los valores de presión arterial obtenidos con cada una de las intervenciones, se reflejan resultados aún más bajos con la intervención que involucra los dos principios activos: telmisartan y amlodipino que, además de ser clasificados en valores de presión normales, existen comentarios acerca de que este tipo de tratamiento puede mantener una presión arterial controlada, dentro de un estilo de vida cotidiano.

La tabla 3, es un ejemplo que engloba el comportamiento de todos los resultados que se obtuvieron, a través de cada uno de los ensayos analizados, en sus intervalos de estudio. Se puede observar una respuesta favorable para ambos tipos de tratamiento, sin embargo, es evidente que la terapia que brinda una respuesta con mejores resultados es la que involucra la combinación de dos principios activos.

Tabla 3. Resultados obtenidos en cada uno de los ensayos clínicos revisados.

Estudio	Comparadores	Resultados
A	<p>Tratamiento combinado de C/A (8/5 mg) o V/A (80/5 mg) = tratamiento basal.</p> <p>Se sustituyó el tratamiento con C o V por 40mg de T combinado con 5mg de A. ±</p>	<p>4 semanas después: SBP: -7.1 mmHg ($P<0.01$) DBP: -6.5 mmHg ($P<0.01$)</p> <p>8 semanas después: SBP: -6.9 mmHg ($P<0.001$) DBP: -5.0 mmHg ($P<0.001$).</p> <p>12 semanas después: SBP: -10.5 mmHg ($P<0.001$) DBP: -7.0 mmHg ($P<0.001$).</p>
B	Cuatro grupos de T: 0, 20, 40	8 semanas después:

	y 80 mg combinados con cuatro grupos de A: 0, 2.5, 5 y 10 mg en un diseño de estudio factorial 4x4.	Todas las combinaciones de T/A, ofrecen una disminución de los niveles de presión arterial, sin embargo, T80/A10 muestra los valores de reducción más altos (SBP/DBP -26.4/-20.1 mmHg, $P<0.05$)
C	T40, T80, T120 y T160 mg, combinados con A2.5, A5, A7.5 y A10 mg.	Después de 8 semanas: T0, T20, T40 y T80 mg SBP/DBP se redujo 16/10 mmHg ($P<0.01$), 24/21 mmHg, 23/21 mmHg, 24/21 mmHg (todos $P<0.001$) A2.5, A5, A7.5 y A10 mg SBP/DBP se redujo 16/10 mmHg ($P<0.01$), 25/22 mmHg, 25/21 mmHg, 25/22 mmHg (todos $P<0.001$)

C= candesartán, A= amlodipino, V= valsartán, T= telmisartán, DBP= presión arterial diastólica (por sus siglas en Inglés) al igual que, SBP= presión arterial sistólica, mmHg= milímetros de mercurio, $P<0.005$ = estadísticamente significativos (hay diferencias entre los tratamientos).

Toda la información analizada, se enfoca en poblaciones diferentes, pero no es una limitante para sostener que los resultados de la presión arterial presentan un comportamiento a ir disminuyendo través del tiempo, desde un valor de presión arterial basal clasificada en hipertensión tipo I hasta resultados de presión arterial normales (presión sistólica <120 mmHg, presión diastólica <80 mmHg, ver tabla de clasificación de la presión arterial), en un intervalo desde las 8 hasta 12 semanas de intervención, de acuerdo con los intervalos de estudio que cada artículo presentó.

Por otro lado, los resultados concernientes a la evaluación de la información, de acuerdo con el CONSORT 2010, se muestran resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 4. Record del cumplimiento con los ítems del CONSORT 2010, para la calificación de un ECA.

ítem	Artículo 1	Artículo 2	Artículo 3
1a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

4b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
11b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
13b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
17a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
17b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ver descripción de los puntos de evaluación de un ECA en la **Tabla 2 CONSORT 2010**. Lista de ítems para la calificación de la información de un ensayo clínico aleatorizado.

A pesar de que todos los artículos no tienen mención en el título de que se hayan realizado como parte de una investigación, basada en un protocolo de ensayo clínico aleatorizado, la manera en que cada uno de estos trabajos desarrolla su información, permite a los lectores, cuyo objetivo sea el consultar archivos de este tipo, ir detectando puntos que relacionan a los artículos con un ECA, como los antecedentes y la justificación del trabajo, que nos brindan un panorama general acerca del tema de investigación.

En todos los artículos seleccionados, se menciona la zona geográfica de donde se reclutaron a los participantes de los estudios, aunque en ninguno se señalan más detalles, como nombres de ciudades o regiones

del país de donde salieron los participantes, ni de las instituciones involucradas. Todo esto se puede relacionar con los acuerdos de privacidad que muchas instituciones manejan, así como las cartas de consentimiento firmadas por los pacientes, previo al inicio del estudio. La importancia de mencionar detalles como el origen étnico del paciente o instituciones que participan, puede generar una ampliación o centralización del campo de estudio de investigaciones posteriores. Al poder facilitar la detección de grupos raciales/ género/ edades susceptibles a algún problema relacionado con la administración del(los) tratamiento(s) a evaluar en un estudio, se pueden delimitar criterios de exclusión, con el objetivo de disminuir el riesgo de afectación de la salud e integridad del paciente.

Además de conocer las características de los pacientes involucrados, es importante que los artículos presenten todos los detalles de la ejecución del protocolo de estudio, con el objetivo de efectuar ensayos futuros que obtengan resultados repetibles, en condiciones similares, y con los que se pueda hacer una comparación entre éstos y datos previos, que permitan explicar la eficacia de un tratamiento farmacológico, con un sesgo de error muy pequeño.

En general, cada uno de los ítems mencionan de 1 a 3 características por cubrir, lo que podría complicar la toma de decisión para definir un incumplimiento total del punto valorado, ya que solo se trata de un cumplimiento parcial que no involucra todos los puntos de la descripción del ítem que se esté evaluando. Considerando que existen subtipos del ítem (a y b, para todos los casos) se sugiere desglosar todas las características que se pretenden calificar para ese punto, de manera

individual, para evitarle confusiones a la persona que está llevando a cabo la evaluación de un ensayo clínico aleatorizado.

Tomando en cuenta el registro de cumplimiento, para con cada uno de los ítems mencionados en el CONSORT de la última actualización del año 2010, se puede observar en la tabla 3 que el trabajo que se apega más a estos acuerdos, es el artículo que escribió Thomas Littlejohn y colaboradores, de la revista *The Journal of clinical hypertension*, con tan sólo 4 faltas de los 37 ítems señalados, debido a que éstos 4 elementos no aplicaron para el tipo de estudio que el autor realizó y no como consecuencia de que el autor hubiera olvidado considerarlos.

Para los otros artículos que señalamos como trabajo 1 (de Hisatoshi Bekki y colaboradores) y trabajo 3 (de Segura, J. y su equipo de trabajo), coincidieron con el número de ítems registrados, 14 de 37, aunque estos no fueron los mismos casos para ambos ensayos. La similitud de la evaluación dicotómica que nos permite realizar el CONSORT, no significa que ambos artículos tienen la misma relevancia en la información ofrecida. Esto último es porque, retomando el punto donde se discutía sobre el cumplimiento parcial del ítem, solo porque éste no involucra todos los requisitos del mismo, nos conlleva a ser más críticos al momento de analizar lo estrecho de la relación entre los subtipos del ítem, para considerar si es crítico o no rechazar uno de ellos. Con esto se podría determinar la importancia de cada uno de los 14 ítems que cumple cada artículo, para terminar de evaluar la calidad de la información, que es la finalidad de la creación del CONSORT.

Debido a que no se tiene una regla consensuada con relación al número de ítems para dictaminar si la calidad de la evidencia es buena o mala con el CONSORT, no queda más que poder concluir que algunos artículos cumplen más que otros con los requisitos enlistados en dicho instrumento.

5. CONCLUSION

Con la revisión sistemática desarrollada en este trabajo se puede llegar a concluir que la combinación de telmisartan y amlodipino es más efectiva que la monoterapia de telmisartan, para la disminución y el control de los niveles de presión arterial. Esto último es debido a los diferentes resultados observados donde se demostró una mayor disminución estadísticamente significativa en la presión arterial con la terapia combinada.

De acuerdo con los criterios del CONSORT 2010, para la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados, los tres artículos no cumplen con el total de ítem mencionados, y aunque no hay establecido un mínimo de ítems con los que se pueda rechazar la información, lo más a lo que se puede concluir es que los artículos no cumplen con todos los requisitos de dicho instrumento.

Por lo tanto, se sugiere que éste tipo de instrumentos sea más específico con relación al número de ítems que se tenga que cumplir y cuáles, para poder realizar una evaluación más objetiva de los ECA.

Por ello, se sugiere el fomentar y mejorar más el uso de instrumentos para evaluación de la evidencia que vaya acorde con las metodologías más robustas. Mejorar la manera de reportar la información proveniente de diversos tipos de estudios es importante porque a partir de ello se puede demostrar la capacidad de cada diseño de estudio para obtener resultados. Esto al mismo tiempo debe considerar que, aunque con sus limitaciones, la mejor evidencia siempre será la disponible hasta que se siga desarrollando mayor investigación sobre un tema.

Bibliografía

1. **Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.** Medline Plus. [En línea] Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU., 10 de Octubre de 1993. [Citado el: 8 de Abril de 2015.] <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000468.htm>.
2. **Salud, Organización Mundial de la.** <http://www.who.int>. [En línea] Septiembre de 2015. <http://www.who.int/features/qa/82/es/>.
3. **National Heart, Lung, and Blood Institute.** *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* U.S. : Journal of the American Medical Association, 2004.
4. **Fox, Stuart Ira.** *Fisiología Humana.* España : Mc Graw Hill, 2014.
5. *Fármacos para la hipertensión. Farmacodivulgación.* 2, Cuba : Rev Cubana Farm, 2000, Vol. 34.
6. **Pickering, Thomas G.** *Buenas noticias sobre hipertensión arterial.* España : GRANICA, 2000.
7. **Voet, Donald.** *Bioquímica.* Buenos Aires : Panamericana, 2006.
8. *Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica.* **M. Gorostidi Pérez, et al.** 3, Asturias : ELSEVIER, 2002, Vol. 19.
9. **Drugbank V4.5. Drug & Drug Target Database.** [En línea] Canadian Institutes of Health Research, Alberta Innovates-Health Solutions and The Metabolomics Innovation Center (TMIC), 1 de Enero de 2006. [Citado el: 22 de Abril de 2015.] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00966>.
10. *Rol actual de los beta-bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial.* Rosalba Cammarata, et al. 5, Venezuela : redalyc.org, 2007, Vol. 2.
11. *Uso de diuréticos en la hipertensión.* María Cristina Armas Padilla, et al. 1, Venezuela : redalyc.org, 2006, Vol. 1.
12. *Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial.* Morr, Igor, Morr, Carlos García. 2, Carabobo : redalyc.org, 2007, Vol. 2.

13. Drugbank V4.5. *Drug & Drug Target Database*. [En línea] Canadian Institutes of Health Research, Alberta -Innovates- Health Solutions and The Metabolomics Innovation Center (TMIC), 1 de Enero de 2006. [Citado el: 28 de Mayo de 2015.] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00381>.

14. *Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos*. Augustovski, Albert Cobos-Carbó y Federico. 5, Barcelona : ELSEVIER, 2011, Vol. 137.