

Modelo teórico de análisis coste-efectividad de la terapia combinada de enalapril-nitrendipino en el tratamiento de la hipertensión arterial

F. Antoñanzas^{a,b}, M. Velasco^a, I. Abbas^a, C. Pontes^c, J. Delgadillo^c y M. Terán^c

Objetivo. Análisis coste-efectividad de la terapia combinada de enalapril y nitrendipino (E/N), como terapia de segunda línea para la HTA leve o moderada.

Diseño. Modelo teórico de coste-efectividad basado en las pautas de tratamiento habituales de la HTA en atención primaria, la opinión sistematizada de un panel de expertos y los costes directos de los recursos sanitarios y la adquisición de medicación.

Emplazamiento. Sistema Nacional de Salud español.

Participantes. Simulación de 1.000 pacientes hipertensos con un horizonte temporal de un año.

Intervenciones. Tras un primer fracaso del tratamiento de primera línea con enalapril o con nitrendipino, se evalúan el incremento de la dosis del tratamiento de primera línea, el cambio de fármaco y la administración de la combinación enalapril/nitrendipino.

Mediciones principales. Probabilidades de alcanzar o no el control de la presión arterial diastólica, de abandono y de aplicar una u otra estrategia en nuestro medio. Utilización de recursos sanitarios en cada situación.

Costes asociados a la utilización de recursos y costes de adquisición de la medicación.

Resultados. El cociente coste-efectividad de la terapia combinada con enalapril/nitrendipino es consistentemente más eficiente que el aumento de dosis o el cambio a otro fármaco, tanto si se inicia el tratamiento con enalapril (301,06 euros frente a 337,97 y 588,42) como con nitrendipino (331,5 euros frente a 469,88 y 579,76).

Conclusiones. La terapia combinada (E/N) es una opción terapéutica eficiente, según los supuestos considerados en el modelo y, por tanto, recomendable para su prescripción.

Palabras clave: Hipertensión. Enalapril. Nitrendipino. Terapia combinada. Análisis coste-efectividad.

THEORETICAL MODEL OF A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF COMBINED ENALAPRIL-NITRENDIPINE THERAPY FOR TREATING HYPERTENSION

Objective. Cost-effectiveness analysis of combined enalapril-nitrendipine therapy (E/N), as second-line therapy for light or moderate hypertension.

Design. Theoretical model of cost-effectiveness, based on the norms of hypertension treatment in primary care, the considered view of a panel of experts and the direct costs of health resources and purchase of medication.

Setting. Spanish National Health system.

Participants. Simulation of 1000 patients with hypertension, with a time horizon of one year.

Interventions. After a prior failure of the first-line treatment with either enalapril or nitrendipine, an evaluation was made of the possibilities of increasing dosage of the first-line treatment, changing the drug or administering the E/N combination.

Main measurement. The likelihoods, in the primary care context, of controlling diastolic pressure, of abandonment and of using the two strategies or not were measured, as were the use of health resources in each situation, and costs of resource use and of medication.

Results. The cost-effectiveness quotient of the combined E/N treatment was consistently more efficient than the increase in dose or change to another drug. This was so, whether the treatment was started with enalapril (301.06 euros vs 337.97 euros and 588.42 euros) or with nitrendipine (331.5 euros vs 469.88 euros and 579.76 euros).

Conclusions. Combined therapy (E/N) is, on the basis of the assumptions made in the model, an efficient therapy option. Therefore, it can be recommended for prescription.

Key words: Hypertension. Enalapril. Nitrendipine. Combined therapy. Cost-effectiveness analysis.

^aSoikos, SL. Barcelona. España.

^bDepartamento de Economía y Empresa. Universidad de La Rioja. Logroño. España.

^cVita-Invest, SA. Sant Joan Despí (Barcelona). España.

Correspondencia:
Fernando Antoñanzas.
Soikos, SL.
C/ Sardenya, 229-237.
08013 Barcelona. España.
Correo electrónico:
fantonanzas@soikos.com

Manuscrito recibido el 17 de junio de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 2 de diciembre de 2002.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) presenta una elevada prevalencia en nuestro entorno. Según los estudios epidemiológicos realizados en la población adulta de diversas regiones españolas, la prevalencia asciende al 30-40% si se consideran valores de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg¹. La HTA supone un importante problema de salud por su repercusión sobre el organismo (corazón, sistema nervioso central, riñón...) y la consiguiente morbimortalidad y costes para el sistema sanitario. Algunos estudios han evaluado las opciones terapéuticas en hipertensión desde la perspectiva económica con la idea de proporcionar información a los clínicos acerca de las prescripciones. Plans-Rubio² calculó un cociente coste-efectividad del tratamiento de la HTA leve en España para el año 1998 de 13.597-68.347 euros por año de vida ganado (AVG) en varones y de 17.413-98.297 por AVG en mujeres.

El objetivo del tratamiento de la hipertensión trasciende la reducción de los valores de presión arterial y su finalidad es la disminución del daño tisular secundario a la hipertensión arterial y la reducción del riesgo cardiovascular³. Para ello es crítico mantener las cifras de presión arterial dentro de los límites de normalidad de forma sostenida. La monoterapia se muestra insuficiente en más del 50% de las ocasiones^{4,5}; las terapias combinadas tienen el beneficio potencial de mejorar el control arterial con menos efectos secundarios y con un mejor cumplimiento⁶⁻⁹. Una combinación racional es la formada por un antagonista del calcio (AC) y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)^{10,11}. Ambos fármacos actúan por mecanismos diferentes y complementarios, de modo que pueden contrarrestar los mecanismos compensatorios que se activan cuando se administran de forma aislada y que limitan su efecto antihipertensivo³. Además, la terapia combinada de AC e IECA previene algunos efectos adversos de la monoterapia con AC, fundamentalmente la presentación de edemas en las extremidades inferiores¹²⁻¹⁴.

Así pues, dadas las nuevas pautas terapéuticas generalmente aceptadas, es de esperar un aumento en la prescripción de terapias combinadas y, por tanto, es relevante analizar cuál podría ser la terapia (monoterapia o combinada) con una razón coste-efectividad más favorable para el tratamiento de segunda línea de la HTA. La respuesta a esta pregunta podría ayudar a la hora de asignar de una manera más eficiente los recursos del sistema sanitario.

El objetivo del estudio ha sido llevar a cabo un análisis coste-efectividad de la terapia combinada de enalapril, 10 mg, y nitrendipino, 20 mg (E/N), como terapia de segunda línea para la HTA leve o moderada según clasificación del JNC VI⁸, en pacientes adultos no

diabéticos previamente tratados con alguno de los 2 fármacos en monoterapia. El estudio se refiere al tratamiento a corto plazo (un año) en el ámbito español en el año 2000. La perspectiva del presente estudio ha sido la del Sistema Nacional de Salud (SNS), tomando como medida de efectividad el número de pacientes controlados (tensión diastólica < 90 mmHg).

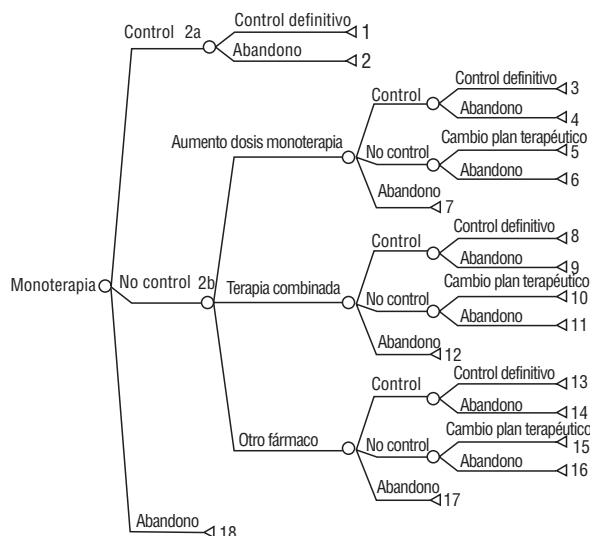
Material y métodos

A partir de la información disponible acerca del tratamiento de la HTA leve-moderada en atención primaria, se ha elaborado un modelo de árbol de decisión y se han incorporado a él las consecuencias en términos de efectos sobre la salud y sobre los recursos derivados de cada una de las alternativas consideradas. El modelo elaborado proporciona estimaciones del cociente coste-efectividad de cada una de las opciones, para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes en el horizonte temporal de un año, basándose en la terapéutica para la indicación de HTA leve o moderada en individuos adultos. La asociación de consumo de recursos y su coste para cada punto del árbol se ha llevado a cabo mediante una hoja de cálculo MS-Excel.

En el modelo se supuso que la valoración clínica de los diferentes incrementos de dosis, adiciones o cambios de fármacos, se produciría siempre a las 6 semanas de iniciarse la nueva terapia. El modelo se elaboró inicialmente de acuerdo con las recomendaciones de los protocolos establecidas por las sociedades científicas o las administraciones públicas^{4,8,9}. Posteriormente, el modelo fue validado con la opinión de 3 clínicos de atención primaria mediante una entrevista con el apoyo de un cuestionario semiestructurado. Finalmente, el modelo se contrastó mediante la técnica de grupos focales, con un grupo de 7 médicos. Las opciones que se consideraron en el modelo fueron dos: inicio del tratamiento mediante enalapril, 10 mg, o inicio del tratamiento mediante nitrendipino, 20 mg. En ambos modelos, en caso de no control de la HTA, las opciones consideradas fueron aumento de la dosis (hasta 20 mg de enalapril o 40 mg de nitrendipino, respectivamente), cambio a la terapia combinada (E/N) o bien prescripción de otros fármacos en régimen de monoterapia. Los expertos consultados en la reunión focal indicaron que, en el caso de iniciarse el tratamiento con enalapril, 10 mg, el 70% de los prescriptores optaría por un aumento de dosis mientras que el 20% lo haría por la terapia combinada y el 10% cambiaría a otro grupo farmacológico. En el caso de iniciarse el tratamiento con nitrendipino, 20 mg, sólo el 5% de los facultativos optaría por un aumento de la dosis, el 20% lo haría por la terapia combinada y el 75% pasaría a otro grupo farmacológico. Así pues, a lo largo del estudio de la eficacia se presentan dos versiones según el inicio del tratamiento de la HTA sea con enalapril o con nitrendipino.

La opción de «otro fármaco» consideró diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas de los receptores de la angiotensina y, en caso de iniciarse el tratamiento con enalapril, antagonistas del calcio, o en caso de iniciarse el tratamiento con nitrendipino, su cambio por un IECA.

El modelo incluyó, asimismo, la posibilidad del abandono del tratamiento. En todo el modelo el «abandono» incluye tanto el incumplimiento no corregido en pacientes que continúan el seguimiento clínico, como la pérdida de pacientes en el seguimiento. La tasa de abandono se estimó a partir de estudios de utilización de medicamentos y de cumplimiento terapéutico en el

Material y métodos
Cuadro resumen


Esquema general del estudio

Árbol de decisión del modelo teórico de análisis coste-efectividad.

tratamiento antihipertensivo, publicados y referidos al ámbito español¹⁵⁻¹⁸. Esta información fue posteriormente validada por la opinión de los expertos en la reunión del grupo focal. Se consideró, en principio, una tasa de abandonos general del 50%, abandonos que afectarían por igual a pacientes de la cohorte de controlados que a la de no controlados, y a todas las alternativas terapéuticas por igual.

Estimación de los efectos sobre la salud de cada alternativa

Los datos de eficacia de las pautas de tratamiento con enalapril, 10 mg, nitrendipino, 20 mg, o la combinación de ambas consideradas en el modelo provienen de los ensayos clínicos desarrollados por Vita-Invest, SA. Para las otras opciones fue necesario acudir a información procedente de otras fuentes. El dato de eficacia de la dosis de 40 mg de nitrendipino para pacientes no controlados previamente con una dosis de 20 mg proviene de Kroning et al²⁰. La eficacia de la dosis de 20 mg de enalapril para aquellos pacientes no controlados previamente con una dosis de 10 mg del mismo fármaco procede de Prisant et al²¹. Respecto a la eficacia del heterogéneo grupo de fármacos considerado dentro del epígrafe «otros fármacos», se ha generalizado a partir de los datos ampliamente recogidos en la bibliografía sobre el grado de control de los regímenes de monoterapia en el tratamiento de la hipertensión^{4,8,9}, considerándose una eficacia global del 30%. Una vez determinada la eficacia, se estimó la efectividad incorporando al modelo la tasa de abandono propia de un contexto no experimental.

Estimación de los costes

Sólo se incluyeron los costes sanitarios directos, ya que la perspectiva del estudio es la del SNS. Así, se consideró el coste de los fármacos según su pauta de dosificación, el coste de las visitas médicas, el coste de las visitas de enfermería, los costes de las pruebas analíticas y de los electrocardiogramas (ECG). Los costes de los posibles efectos secundarios no fueron estimados dada la falta de significación estadística sobre su prevalencia en los estudios clínicos consultados.

Cuantificación de los recursos

El volumen de utilización de recursos asistenciales se estimó a partir de las pautas recomendadas en los protocolos revisados^{4,8,9} y de la opinión de expertos.

Como pruebas para el diagnóstico se incluyeron un ECG y unas pruebas de laboratorio generales (creatinina, glucemia, microalbuminuria, colesterol [fracciones] e ionograma).

Durante el período de evaluación de la respuesta (6 semanas después de iniciar la pauta terapéutica), se consideró que se produciría una visita médica o una visita de enfermería, según las pautas de los centros de salud. En el caso de que el paciente alcanzara el control terapéutico y lo mantuviera a lo largo del resto del año, se calculó una media de una visita de enfermería cada 3 meses, una visita médica anual, una exploración mediante ECG cada 2 años y una analítica general anual, que incluiría un ionograma para aquellos pacientes tratados con enalapril.

En el caso de que la hipertensión del paciente no se controlase con la terapia inicial y se optara por un aumento de la pauta de dosificación, terapia combinada (E/N) o cambio de fármaco, si el paciente conseguía el control terapéutico con la terapia de segunda línea y lo mantenía a lo largo del resto del año, se siguió la pauta anteriormente descrita. Si el paciente no lograba el control, se consideró que se efectuaría una visita médica al mes, ninguna de enfermería y ninguna prueba analítica específica adicional a las que se le practicasen cada año según los protocolos para el control de la HTA.

Valoración de los costes

El coste asociado al consumo de fármacos se ajustó a las dosis de las especialidades disponibles en el mercado. La valoración de los recursos sanitarios se obtuvo de la Base de Datos de Costes Unitarios de SOIKOS, SL, referida al SNS español.

El coste de los tratamientos en monoterapia con enalapril o nitrendipino se calculó como el coste medio ponderado de sus distintas especialidades farmacéuticas. En función de las dosis incluidas en el modelo se calculó el coste de dicha dosis para cada especialidad farmacéutica cuya presentación permitiera fácilmente adaptar la posología y, posteriormente, se obtuvo el coste medio ponderado de todas las especialidades para cada principio activo, según sus ventas anuales, de acuerdo a los datos de IMS referidos al territorio español (tabla 1).

El coste de la dosis de terapia combinada enalapril-nitrendipino se calculó suponiendo un coste de adquisición (PVP + IVA) de 31,91 euros, teniendo en cuenta que la presentación incluye 30 comprimidos.

El coste de la dosis de la rama denominada «otro fármaco» se calculó como un coste medio ponderado según el volumen de ventas de los fármacos incluidos en esta categoría: diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas de los receptores de la angiotensina, IECA (en el caso de iniciarse el tratamiento con nitrendipino) y antagonistas del calcio (en el caso de iniciarse el tratamiento con enalapril). Se consideró que las presentaciones

TABLA 1
Costes incluidos en el modelo

Costes unitarios de los fármacos	Euros
Enalapril, 10 mg	0,38
Enalapril, 20 mg	0,63
Nitrendipino, 20 mg	0,56
Nitrendipino, 40 mg	1,13
Terapia combinada	1,07
OF* si se inicia con nitrendipino	0,43
OF* si se inicia con enalapril	0,46
Costes unitarios de los recursos sanitarios	Euros
Análítica general	27,08
Ionograma	4,21
ECG	18,61
Visita médica	16,86
Visita enfermería	13,41

*OF: otro fármaco.

de los fármacos considerados dentro del grupo «otro fármaco» incluían las dosis necesarias para un mes.

Los cálculos se realizaron en función de las pautas de consumo de visitas a profesionales sanitarios, y de las pruebas y análisis de laboratorio descritas en el apartado anterior, considerando la permanencia de los pacientes en el tratamiento en cada período (tabla 1).

Análisis de sensibilidad

Se sometió a análisis de sensibilidad la variable «tasa de abandonos», aumentando los valores a un 60 y 70% para todas las alternativas consideradas. Esta variación, al ser común a todas las opciones, tiene poco efecto sobre las diferencias en los resultados pero permite observar cómo afecta esta variable al coste por paciente controlado. Asimismo, el precio de la terapia combinada fue objeto de un análisis de sensibilidad específico, aumentándolo en un 10% y 15%. Por último, se evaluó el efecto de incrementar todos los costes incluidos en el modelo en un 10%.

Resultados

La tabla 2 recoge los resultados en términos de coste-efectividad de las opciones terapéuticas consideradas, según los supuestos incluidos en el modelo de árbol de decisión.

Como puede observarse, los resultados del estudio son favorables a la terapia combinada (E/N) tanto en el submodelo de enalapril como en el de nitrendipino. De hecho, el cociente de coste-efectividad de la terapia combinada, tanto si se ha iniciado el tratamiento con enalapril como con nitrendipino, es significativamente más bajo que las demás opciones consideradas (327,83 euros frente a 461,88 y 572,22 en el submodelo de nitrendipino, y 297,28 euros frente a 334,44 y 578,67 en el submodelo de enalapril).

En la tabla 3 se reflejan los resultados del análisis de sensibilidad, en el que se estudió la repercusión de aumentar

TABLA 2
Análisis coste-efectividad

	Coste del tratamiento (euros)	Efectividad (número de pacientes controlados)	Cociente coste-efectividad (coste por paciente controlado en euros)
En caso de haberse iniciado la terapia con nitrendipino			
Aumento de dosis	4.258,69	9	461,88
Terapia combinada	15.939,54	49	327,83
Otro fármaco	50.297,87	88	572,22
En caso de haberse iniciado la terapia con enalapril			
Aumento de dosis	43.750,21	131	334,44
Terapia combinada	17.158,46	58	297,28
Otro fármaco	6.872,79	12	578,67

las tasas de abandono al 60% y 70%, la repercusión de incrementar el precio de la combinación un 10% y un 15%, y la repercusión de variar todos los costes del modelo en un 10% de su valor inicial, tanto para el inicio de la terapia con nitrendipino como con enalapril. Se observa que, de forma consistente en todos los escenarios, la opción más favorable continúa siendo la terapia combinada (E/N), a pesar de los cambios introducidos en el modelo.

Discusión

Para una mejor interpretación de los resultados, ha de observarse que la razón de que los resultados de coste de tratamiento para la opción de otros fármacos sea superior al resto de las opciones en el submodelo de nitrendipino se debe a que, a la hora de hacer los cálculos, se ha supuesto que el 75% de los prescriptores optaría por un cambio terapéutico, mientras que el 20% lo haría por terapia combinada y el 5% por un aumento de dosis. Por el contrario, en el submodelo de enalapril se ha supuesto que el porcentaje de pacientes tratados con monoterapia sea mucho mayor que el de los tratados en terapia combinada u otros fármacos (70% de los prescriptores optaría por un aumento de dosis, mientras que el 20% lo haría por terapia combinada y el 10% cambiaría a otro grupo farmacológico). De este modo, el número de pacientes tratados en monoterapia es mucho mayor que en terapia combinada, y de ahí los costes superiores por tratamiento. Este mismo razonamiento debe aplicarse al concepto de efectividad (número de pacientes controlados). El hecho de que una pauta terapéutica genere, en uno de los 2 submodelos, un número de pacientes controlados mucho menor no significa, ni mucho menos, que sea menos eficaz, sino que el número de pacientes tratados con esa opción es mucho menor (por las probabilidades asignadas a esa rama del árbol) y, por tanto, el número de pacientes controlados también. Los cocientes de coste-efectividad son independientes de estas

TABLA 3
Análisis de sensibilidad

	Coste por paciente controlado (euros)					
	Inicio con nitrendipino			Inicio con enalapril		
	AD	TC	OF	AD	TC	OF
Caso base	461,88	327,83	572,22	334,44	297,28	578,67
Incrementos						
Adquisición fármacos (+ 10%)	491,56	350,78	595,11	350,92	318,34	604,53
ECG (+ 10%)	463,74	329,27	575,65	336,3	298,63	582,08
VM (+ 10%)	471,34	332,7	595,1	343,89	300,54	601,53
VE (+ 10%)	463,78	329,98	574,24	336,35	299,68	580,68
AG (+ 10%)	464,59	329,93	577,22	334,86	297,59	579,44
IO (+ 10%)	—	—	—	337,15	299,25	583,64
Abandonos = 60%	529,99	374,19	677,05	383,54	337,77	680,08
Abandonos = 70%	721,05	504,49	953,81	517,97	451,53	948,9
Adquisición E/N (+ 10%)	461,88	348,82	572,22	334,44	317,12	578,67
Adquisición E/N (+ 15%)	461,88	358,37	572,22	334,44	326,13	578,67

ECG: electrocardiograma; VE: visita enfermería; OF: otros fármacos; VM: visita médica; AG: analítica general; IO: ionograma; TA: tasa de abandono; AD: aumento de dosis; E/N: terapia combinada con enalapril/nitrendipino.

variaciones en la proporción de pacientes asignados a una u otra estrategia.

Ha de resaltarse también que los resultados de la rama denominada «otro fármaco» están sujetos a un margen de imprecisión mayor que el de las otras ramas incluidas en el modelo. Esto se debe a que «otros fármacos» incluye un conjunto de múltiples opciones adoptables por los pres-

criptores, por ejemplo, la elección de la especialidad farmacéutica, de la pauta de administración y de la dosis. Por otro lado, el horizonte temporal del análisis (un año) ha venido determinado por la disponibilidad de datos de ensayos clínicos. Los efectos a largo plazo en términos de cambios en la morbilidad cardiovascular o de años de vida ganados sólo podrían estimarse como una extrapolación de los resultados a corto plazo (control de la HTA), por lo que la posición relativa de los distintos fármacos considerados en el estudio sería, en principio, la misma a largo que a corto plazo.

Los resultados demuestran que la opción de la terapia

combinada (E/N) es una buena opción en términos de coste-efectividad. Estos resultados han demostrado, además, ser lo suficientemente consistentes en el análisis de sensibilidad. Ninguna de las variaciones introducidas en los supuestos considerados ha hecho que la terapia combinada perdiera su ventaja económica respecto a las demás opciones consideradas, ni siquiera cuando se ha introducido el supuesto de que el precio de la terapia combinada (E/N) fuera un 10% o un 15% superior al considerado (tomándose como fijos los demás datos del modelo, incluida la eficacia de los fármacos).

Los cocientes coste-efectividad de la terapia combinada (E/N) como terapia de segunda línea, en pacientes no controlados con enalapril o nitrendipino en monoterapia, son de 297,3 euros y 327,9 euros por paciente controlado, respectivamente, cifras que se ajustan e incluso resultan más ventajosas que las recogidas en otros estudios, como el de Rovira et al²², que estimó cocientes coste-efectividad de diferentes IECA superiores a 480,8 euros por paciente controlado (se consideró como control un valor de presión arterial < 90 mmHg o reducciones de la presión arterial basal ≥ 10 mmHg). Por otra parte, la comparación de los resultados del presente estudio con resultados de otros estudios de coste-efectividad en hipertensión no es fácil, ya que normalmente el cociente coste-efectividad en dichos estudios viene expresado en coste por año de vida ganado (AVG), y no en coste por paciente controlado en un año. Por ejemplo, como ya se comentó en la introducción, Plans-Rubio² estimó en 1998 un coste por AVG en el tratamiento de la hipertensión arterial leve en España de 13.597-68.347 euros en varones y de 17.413-98.297 en

Discusión

Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La HTA supone un importante problema de salud por su repercusión sobre la morbilidad y los costes para el sistema sanitario.
- Los análisis coste-efectividad permiten evaluar opciones terapéuticas desde una perspectiva económica.

Qué aporta este estudio

- Los cocientes coste-efectividad de la terapia combinada como terapia de segunda línea en pacientes no controlados con enalapril o nitrendipino en monoterapia son 297 euros y 328 euros por paciente controlado, respectivamente.
- El análisis de sensibilidad muestra la importancia de la variable del cumplimiento en el coste del tratamiento.

mujeres. Por otra parte, tanto los costes de los medicamentos como los de los recursos y su repercusión en los sistemas sanitarios varían sustancialmente de un país a otro, dificultando las comparaciones entre países. Así, por ejemplo, mientras McMurray²³ estimó un coste por AVG del tratamiento antihipertensivo en el Reino Unido de 810-2.430 euros para pacientes ancianos, Lindholm et al²⁴ estimaron un coste medio por AVG del tratamiento antihipertensivo en Suecia de 81.000 euros.

Los resultados del presente estudio, meramente económicos, se ven fortalecidos si se considera que la nueva asociación terapéutica tiene el valor añadido de poder mejorar la tasa de cumplimiento de los pacientes. La bibliografía consultada⁶⁻⁹ permite establecer dicha suposición justificadamente. Por otra parte, el análisis de sensibilidad demuestra la importancia de la variable del cumplimiento en el coste del tratamiento, por lo que dicha mejora tiene una importancia evidente que va más allá de la comodidad de una posología simplificada.

Por todo lo anterior, según se deriva del modelo empleado para el análisis y de los supuestos considerados, la terapia combinada (E/N) es una opción terapéutica eficiente y, por tanto, recomendable también desde la perspectiva económica.

Bibliografía

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Guallar-Castillon P, De la Cruz J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Prevalencia, conocimiento y control. *Hipertensión* 1999;16:315-22.
2. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention program in Spain. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14:320-30.
3. González J, Llinás M, Rodríguez F, Salazar F. Efectos de la administración de un IECA y un antagonista del calcio en hipertensión. *Hipertensión* 1997;14:137-40.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
5. Skolnik NS, Beck JD, Clark M. Combination antihypertensive drugs: recommendation for use. *Am Fam Phys* 2000;61:3049-56.
6. Latts L. Impact of combination therapy on managed care. *Am J Manag Care* 1999;5(Suppl 7):456-62.
7. Hillerman D. Cost effectiveness of combination therapy. *Am J Manag Care* 1999;5(Suppl 7):449-55.
8. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
9. Reverte-Cejudo D, Moreno Palomares JJ, Ferreira Pasos EM. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:81-94.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised doubled-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
11. Staessen J, Thijs L, Fagard RH, Birkenhager WH, Arabidze G, Babeanu S, et al. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the european trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1998;32:410-6.
12. Wenzel UO, Helmchen U, Schoeppe W, Schwietzer G. Combination treatment of enalapril with nitrendipine in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1994;1:114-22.
13. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens* 2001;14:963-8.
14. Pool J, Kaihlanen P, Lewis G, Ginsberg D, Oparil S, Glazer R, et al. Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone. *J Hum Hypertens* 2001;15:495-8.
15. González C, Sanz P, Álvarez S, Bermejo F, Gallego P, La Torre del Carmen L. Does the system of prescription insurance the therapy compliance of hypertensive patients? *Aten Prim* 1999;24:281-4.
16. Mar J, Rodríguez-Artalejo F. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *J Hypertens* 2001;19:149-55.
17. Márquez-Contreras E, Casado J, Ramos J, Sáenz S, Moreno JP, Celotti B, et al. Influencia del cumplimiento terapéutico en los niveles de presión arterial en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 1998;15:133-9.
18. Puigventos F, Llodra V, Vilanova M, Delgado O, Ferreruela M, Forteza-Rey J, et al. Compliance with hypertension treatment: 10 years of publications in Spain. *Med Clin (Barc)* 1997;109:702-6.
19. Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M, Ríos J, Calvo G, Delgadillo J, et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:840-9.
20. Kroning B, Pittrow DB, Kirch W, Wezel D, Weidinger G. Different concepts in first-line treatment of essential hypertension. Comparison of low-dose reserpine-thiazide combination with Nitrendipine monotherapy. German Reserpine in Hypertension study Group. *Hypertension* 1997;29:651-8.
21. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, Weber MA, Adegbile IA, Alemayehu D, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995;130:359-66.
22. Rovira J, Segú JL, Figueras M, Brosa M, Artés M, Ollé A, et al. Estudio coste-efectividad del tratamiento de la hipertensión ligera-moderada con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. *Hipertensión* 1996;13:322-30.
23. McMurray J. The health economics of the treatment of hyperlipidemia and hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(10 Pt 2):99-104.
24. Lindholm L, Hallgren CG, Boman K, Margren K, Weinehall L, Ogren JE. Cost-effectiveness analysis with defined budget: how to distribute resources for prevention of cardiovascular disease? *Health Policy* 1999;48:155-70.