



ORIGINAL

Análisis coste-eficacia de los antihipertensivos en dosis fijas

A.J. García Ruiz^{a,*}, J.A. Divisón Garrote^b, N. García-Agua Soler^a,
F. Morata García de la Puerta^c, A.C. Montesinos Gálvez^d y L. Ávila Lachica^c

^a Cátedra de Economía de la Salud y Uso Racional del Medicamento, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^b Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Casas Ibáñez, Albacete, España. Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

^c Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Benamargosa, Consultorios de El Borge y Almachar, Málaga, España

^d Unidad Integrada de Formación, CIS (concierto instituciones sanitarias) de la Universidad de Málaga en el Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 9 de abril de 2012; aceptado el 18 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 5 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Eficiencia;
Coste-efectividad;
Uso racional;
Antihipertensivos;
Hipertensión;
Diabetes

Resumen

Objetivo: Comparar la eficiencia de las combinaciones en dosis fijas del bloqueo del SRAA con antagonistas del calcio, para que sirva como guía de ayuda a la prescripción racional del tratamiento antihipertensivo.

Metodología: La eficacia de cada uno de los medicamentos ha sido obtenida de los estudios de intervención aleatorizados, doble ciego, realizados con estas combinaciones y una modelización de coste utilidad a partir del modelo propuesto por el NICE.

La perspectiva de nuestro análisis es la del Sistema Nacional de Salud y el horizonte temporal ha sido un tiempo suficiente para alcanzar objetivos terapéuticos.

Mediciones principales: Coste por mmHg de descenso de la PA; porcentaje de descenso necesario para alcanzar los objetivos terapéuticos de control de la HTA y su coste y, finalmente, cantidad y calidad de vida ganada con estos tratamientos en pacientes hipertensos-diabéticos.

Resultados: Se estudiaron 3 combinaciones fijas: amlodipino/olmesartán, amlodipino/valsartán y manidipino/delapril. Respecto a la PAS el coste por mmHg de PA reducido osciló entre 24,93 y 12,34 €/mmHg, y para la PAD los costes fueron de 34,24 y 18,76 €/mmHg, dependiendo del fármaco empleado.

Para una cifra inicial de PAS de 165 mmHg hay 3 opciones terapéuticas que pueden alcanzar la cifra de objetivo terapéutico (< 140 mmHg), siendo la más eficiente manidipino/delapril con 67,76 €.

Estos fármacos fueron coste-efectivos respecto al no tratamiento en el control de pacientes hipertensos diabéticos. El medicamento que mostró mejor relación coste-utilidad fue manidipino/delapril (1.970 €/AVAC) seguido de amlodipino/olmesartán y amlodipino/valsartán (2.087 y 2.237 €/AVAC).

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajgr@uma.es (A.J. García Ruiz).

KEYWORDS

Efficiency;
Cost effectiveness;
Rational use;
Antihypertensive;
Hypertension;
Diabetes

Cost-effectiveness analysis of fixed dose antihypertensive drugs**Abstract**

Objective: The aim of this study is to compare the efficiency of different fixed-dose combinations of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers and calcium channel blockers, to use it as a guide to assist the rational prescribing in antihypertensive therapy.

Methods: The efficacy of each drug was obtained from intervention studies randomized, double-blind, made with these combinations and a utility-cost modeling from the model proposed and used by NICE.

The perspective of our analysis is the National Health System and the time horizon is long enough to achieve therapeutic goals.

Main outcome measures: Cost per mmHg reduction in BP, percentage of reduction necessary to achieve the therapeutic goals for hypertension control and cost, and finally quantity and quality of life gained with these treatments in patients with hypertension, diabetes.

Results: We studied three fixed-dose combinations: amlodipine/olmesartán, amlodipine/valsartan and manidipine/delapril. The cost per mmHg systolic BP ranged from 24.93 to 12.34 €/mmHg, and diastolic BP ranged from 34.24 to 18.76 €/mmHg, depending on the drug used.

For an initial value of 165 mmHg systolic BP the most efficient treatment to achieve the therapeutic goal of hypertension control (<140 mmHg) is manidipine/delapril with a cost of 67.76 €.

The use of these drugs to control diabetic and hypertensive patients resulted in all cases being cost-effective (more effective and lower cost compared to "no treatment"). Manidipine/delapril showed the best relation cost-utility (1,970 €/QALY (quality-adjusted life year)) followed by amlodipine/olmesartan and amlodipine/valsartan (2,087 and 2,237 €/QALY, respectively).

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) ocasiona una carga financiera importante del presupuesto mundial destinado a la salud, representa el 4,5% del total de la carga de enfermedad en el mundo. Además, es el factor de riesgo más importante de enfermedad cardiovascular, ocasionando con ello hasta 7,1 millones de muertes prematuras cada año, actualmente es responsable del 62% de los casos de enfermedad vascular cerebral y del 49% de los infartos del miocardio¹⁻⁴. En la población general de España, su prevalencia es de aproximadamente un 35% en personas mayores de 18 años y alcanza el 68% en los mayores de 60 años, observándose una tendencia al aumento en los últimos años^{5,6}.

Las más recientes guías de tratamiento de la HTA^{7,8} señalan que el objetivo principal del tratamiento del paciente hipertenso es alcanzar la máxima reducción del riesgo total de morbimortalidad cardiovascular a largo plazo, lo que requiere un tratamiento apropiado de los trastornos clínicos asociados y un descenso efectivo y mantenimiento de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) dentro de los objetivos terapéuticos requeridos para cada paciente (menor de 140/90 mmHg para la mayoría). En pacientes con mayor riesgo cardiovascular asociado a la hipertensión, como es el caso de los diabéticos, se han planteado objetivos de control más estrictos⁹⁻¹¹.

Aunque el control de la HTA en España ha evolucionado positivamente en los últimos años^{12,13}, y el porcentaje global de control óptimo a escala nacional en los hipertensos

tratados farmacológicamente se acerca al 42%¹⁴, queda aún mucho por hacer ya que seguimos teniendo más de un 50% de hipertensos mal controlados (80% en el caso de los hipertensos diabéticos).

En el estudio PRESCAP se puso de manifiesto que la mejora en el control de los hipertensos muy probablemente estaba relacionada con un mayor uso de la terapia de combinación, en concreto, el grado de control de la presión arterial fue del 36,1% en 2002 y del 41,4% en 2006, y el uso de tratamiento combinado fue del 44% en el 2002 y del 55,6% en 2006¹⁴. Por otra parte, hay estudios que han puesto de manifiesto que la terapia de combinación en dosis fija se ha relacionado con costes menores y una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁵.

La Sociedad Europea de Hipertensión en su reevaluación de 2009⁹ recomienda como terapia de combinación de elección el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bien con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), con diuréticos o con antagonistas del calcio que tienen acción sinérgica demostrada. Recientemente el estudio ACCOMPLISH¹⁶ ha puesto de manifiesto en pacientes de riesgo elevado que la combinación de un IECA con un antagonista del calcio disminuía más la morbimortalidad cardiovascular (con el mismo descenso de PA) que la combinación del IECA con un diurético.

Por otra parte, a pesar de que existen numerosas publicaciones en las que se analiza, desde la perspectiva de la Economía de la Salud (farmacoeconomía), el tratamiento con fármacos antihipertensivos en el control de la presión

Tabla 1 Costes de las combinaciones fijas de medicamentos de estudio

Fármacos	Dosis PA (mg)	N.º de comprimidos	PVP + IVA (€)	Coste anual (€)	Referencia
Amlodipino/Olmesartán	5/20	28	27,91	408,36	17
	10/40	28	40,64	529,77	
Amlodipino/Valsartán	5/160	28	37,40	487,54	
	10/160	28	40,60	529,25	
Manidipino/Delapril	10/30	28	21,07	274,66	

arterial y la disminución de la mortalidad cardiovascular, hay pocos estudios en los que se presenten recomendaciones que sirvan al especialista en medicina de familia para tomar decisiones basadas en la eficiencia y diseñar el tratamiento antihipertensivo más adecuado (menor coste y mayor efectividad) para que el paciente alcance los objetivos terapéuticos propuestos en las diversas guías clínicas.

En nuestro país existen pocas monografías que comparen coste-efectividad de tratamientos y no conocemos ninguno que compare combinaciones fijas del bloqueo del SRAA con antagonistas del calcio. El objetivo de este estudio es comparar diferentes combinaciones en dosis fijas del bloqueo del SRAA con antagonistas del calcio, para que sirva como guía de ayuda a la prescripción racional del tratamiento antihipertensivo con criterios de eficiencia.

Material y método

Una de las formas de medir la eficiencia de un tratamiento farmacológico es mediante la relación coste-efectividad (RCE). Los estudios de coste-efectividad se caracterizan porque sus resultados se expresan en las denominadas unidades naturales, es decir, los parámetros usados normalmente en medicina clínica (reducción de cifras presión arterial, de valores de colesterol, del porcentaje de HbA_{1c}, control de factores de riesgo, porcentaje de éxitos, muertes evitadas, etc.). Por esta cercanía al lenguaje médico, estos estudios son los más ampliamente utilizados en todo el mundo. Otro tipo de análisis farmacoeconómico cada vez más utilizado son los estudios de coste-utilidad en los que en vez de unidades clínicas se analiza la calidad y cantidad de vida que aporta una intervención determinada, de esta manera la eficiencia viene determinada por el coste que supone conseguir un año de vida ajustado por calidad (AVAC, o *quality-adjusted life year* [QALY]).

La perspectiva de nuestro análisis es la del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el horizonte temporal ha sido diferente dependiendo del tipo de análisis farmacoeconómico utilizado, pero siempre ha sido un tiempo suficiente para alcanzar objetivos terapéuticos y decidir si procede un cambio o un aumento de dosis con estos medicamentos.

Los costes de los medicamentos analizados son los precios para cada medicamento y presentación obtenidos del catálogo de información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia) del Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁷ y presentados en la [tabla 1](#).

La eficacia de cada uno de los medicamentos analizados ha sido obtenida de los estudios de intervención aleatorizados, doble ciego, realizados con estas combinaciones en

dosis fijas (ensayos pivotaes) que sirvieron de base para su comercialización¹⁸⁻²¹.

Análisis de coste eficacia empleados

Para nuestro trabajo se han utilizado 3 aproximaciones o abordajes diferentes para obtener los resultados de eficiencia de los tratamientos (relación coste-eficacia). En primer lugar, el coste por mmHg de descenso de la PA; en segundo lugar, conocer la relación coste-eficacia de cada medicamento teniendo en cuenta cuál sería el porcentaje de descenso necesario para alcanzar los objetivos terapéuticos de control de la HTA según las cifras iniciales de PA del paciente y, finalmente, se ha realizado una modelización de coste utilidad con estos fármacos a partir del modelo propuesto y empleado por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)²².

Para realizar el primer tipo de análisis y obtener la relación de coste-eficacia primero se extrajeron los datos de eficacia de cada estudio, es decir, disminución absoluta de mmHg en cada grupo de tratamiento. Posteriormente se divide el coste de cada tratamiento durante un año entre la eficacia en mmHg. El cociente obtenido es el que nos indica la relación de coste-efectividad. Las decisiones en salud, a través de criterios de coste-efectividad, nos indican que la mejor opción terapéutica es la del tratamiento que tiene el menor cociente (coste del tratamiento/eficacia, en mmHg).

El segundo tipo de análisis permite al médico conocer cuál es el fármaco más eficiente (mejor relación coste-eficacia), a partir de una cifra de inicio del tratamiento (PAS/PAD). En este análisis los costes empleados incluían el tratamiento farmacológico durante 3 meses (horizonte temporal), período necesario para valorar al paciente y proceder al ajuste o cambio según necesidad. Los datos de eficacia se obtienen a partir estudios publicados y se ha calculado el porcentaje de eficacia de cada fármaco para obtener el objetivo terapéutico, calculado como el porcentaje necesario para disminuir la PAS/PAD desde el valor inicial (PAS/PAD inicial) hasta valores normales (140/90 mmHg, o 130/80 mmHg en pacientes diabéticos). En nuestro análisis, se han tenido en cuenta las dosis aprobadas para el uso terapéutico de cada combinación en dosis fija comercializada en España, y se han omitido las que no alcanzan un efecto de reducción necesario para alcanzar los objetivos terapéuticos.

Por último, para conocer el grado de eficiencia de estos antihipertensivos en pacientes hipertensos/diabéticos se ha utilizado el modelo de resultados en salud del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)²². Los datos de utilidad incluidos en dicho modelo se han obtenido a partir

Tabla 2 Costes y utilidades empleados en el análisis farmacoeconómico del modelo UKPDS para el cálculo del coste/utilidad de las combinaciones fijas de medicamentos de estudio

Modelo UKPDS	Evento inicial		Evento posterior		Referencia (coste, utilidad)
	Coste (€)	(des) Utilidad	Coste (€)	(des) utilidad	
Paciente diabético controlado	855	0,760			(a) ^a
Cardiopatía isquémica	3.796	−0,132	1.096	−0,090	23,22
Infarto de miocardio	2.760	−0,129	922	−0,078	
Insuficiencia cardíaca	6.428	−0,108	5.904	−0,108	
Accidente vascular cerebral	8.617	−0,181	2.046	−0,269	
Amputación	10.982	−0,109	1.251	−0,134	
Ceguera	3.939	−0,080	1.088	−0,074	
Insuficiencia renal	7.827	−0,263	37.115	−0,052	

(Des)Utilidad: pérdida de calidad de vida relacionada con la salud.

Utilidad: 1 = mejor estado de salud; 0 = peor estado de salud imaginable. Se mide con escalas de calidad de vida relacionadas con la salud.

^a Datos propios: cohorte de 200 pacientes diabéticos. Publicados en: Direct cost for control of Diabetes Mellitus in a rural area. En: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 9th Annual European Congress. Copenhagen, 6-8 November, 2006. Direct sanitary cost of diabetes control in a rural area. Quality of life. En: World Organisation for General Medicine (WONCA); European conference. Paris, 17-20 October, 2007.

Tabla 3 Eficacia y coste/eficacia de las combinaciones fijas analizadas durante un año de tratamiento (mmHg de descenso en la presión arterial)

Fármaco	Dosis (mg)	mmHg de descenso		Relación coste-eficacia (€/mmHg)	
		PAS	PAD	PAS	PAD
Amlodipino/Olmesartán (18)	5/20	−23,6	−14,0	15,37	25,92
	10/40	−30,1	−19,0	17,55	27,81
Amlodipino/Valsartán (19)	5/160	−19,5	−14,2	24,93	34,24
	10/160	−27,8	−17,6	18,99	29,99
Manidipino/Delapril (20,21)	10/30	−22,2	−14,6	12,34	18,76
		−21,8	−14,3	12,56	19,15

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

de una revisión amplia de la literatura médica publicada recientemente²³, siendo el objetivo principal del modelo estimar a partir de unos factores de riesgo conocidos (porcentaje de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}], HDL-colesterol y PAS) la probabilidad de ocurrencia a lo largo de la vida del paciente de 7 complicaciones (con desenlace fatal o no) relacionadas con la diabetes, como son: cardiopatía isquémica (CI), infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (ICC), accidente vascular cerebral (AVC), amputación, ceguera e insuficiencia renal.

En nuestra modelización las alternativas consideradas para evaluación han sido las diferentes combinaciones a dosis fijas de antihipertensivos utilizadas en pacientes hipertensos diabéticos, comparándose inicio y final del tratamiento. Por ello, en nuestro modelo solo se ha tenido en cuenta el cambio en la PAS producido por los medicamentos objeto de estudio, los demás parámetros (HbA_{1c} y HDL-colesterol) permanecieron estables y en el margen de cifras de control con objeto de conocer solo la influencia que tiene el control de la hipertensión en la calidad de vida de estos pacientes. Los costes se extrajeron de la literatura médica consultada y se actualizaron a euros de 2011²³ con el IPC obtenido del Instituto Nacional de Estadística.

Las medidas de resultados consideradas fueron los Años de Vida ganados Ajustados por Calidad (AVAC) y se estimaron los costes asociados a las complicaciones de la población objeto de estudio (pacientes hipertensos diabéticos). La ratio coste-utilidad incremental se expresa en coste por AVAC ganado de las alternativas. En la [tabla 2](#) se muestran los costes y las utilidades empleadas en el modelo de UKPDS realizado.

Resultados

Se han estudiado 3 combinaciones fijas de antihipertensivos utilizando diferentes perspectivas; en la [tabla 3](#) se muestra la reducción en mmHg conseguida con cada uno de estos medicamentos.

Coste-eficacia por mmHg descendido

En la [tabla 3](#) se muestra la relación coste-eficacia obtenida con cada combinación fija de antihipertensivo, es decir, el coste que supone cada mmHg de reducción en la PAS y PAD. Respecto a la PAS el coste por mmHg de PA reducido

Tabla 4 Relación coste/eficacia de cada antihipertensivo analizado según la presión arterial sistólica inicial del paciente y el objetivo terapéutico que deseemos alcanzar: coste para alcanzar el objetivo terapéutico

	AML/OLM		AML/VAL		MAN/DEL	
Dosis (mg)	5/20	10/40	5/160	10/160	10/30	
PVP + IVA 3 meses	89,71	130,63	120,21	130,5	67,73	
% reducción (ECA)	14,41	18,17	12,75	17,66	15,2	
PAS inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAS ≤ 140)		Relación coste/eficacia			
170	17,65	-	131,32	-	130,52	-
165	15,15	-	134,70	-	133,86	67,76
160	12,50	91,46	138,48	120,51	137,60	69,61
155	9,68	94,17	142,75	124,02	141,82	71,69
150	6,67	97,24	147,61	128,00	146,82	74,05
145	3,45	100,75	153,18	132,54	152,12	76,75
PAS inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAS ≤ 135)		Relación coste/eficacia			
165	18,18	-	130,61	-	-	-
160	15,63	-	134,04	-	133,21	67,44
155	12,90	91,08	137,89	121,02	137,02	69,32
150	10,00	93,85	142,25	124,64	141,33	71,45
145	6,90	97,00	147,23	128,75	146,24	73,86
140	3,57	100,62	152,96	133,46	151,90	76,64
PAS inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAS ≤ 130)		Relación coste/eficacia			
155	16,13	-	133,35	-	-	-
150	13,33	59,62	137,27	-	136,40	69,02
145	10,34	93,51	141,72	124,20	140,80	71,19
140	7,14	96,74	146,82	128,41	145,84	73,67
135	3,70	100,47	152,72	133,27	151,67	76,53

AML: amlodipino; DEL: delapril; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MAN: manidipino; OLM: olmesartán; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VAL: valsartán.

osciló entre 24,93 €/mmHg de la combinación amlodipino/valsartán (5/160) y 12,34 €/mmHg para la combinación manidipino/delapril. Por otro lado, para el control de la PAD los costes fueron de 34,24 €/mmHg para la combinación amlodipino/valsartán y 18,76 €/mmHg para la combinación manidipino/delapril.

Eficiencia para lograr objetivo terapéutico

En las [tablas 4 y 5](#) se muestran para cada valor inicial de PAS o PAD (en mmHg) la eficiencia de cada medicamento (expresada como RCE) según las cifras de referencia que deseemos alcanzar (objetivo terapéutico). Para cada cifra de PAS o PAD inicial se calculó el valor del coste-efectividad de cada medicamento antihipertensivo, pues para un mismo valor inicial de PAS (por ejemplo, 160 mmHg) hay diferentes alternativas posibles para alcanzar el objetivo terapéutico de PAS ≤ 140 mmHg, pero cada una de ellas nos ofrece una RCE (eficiencia) diferente. Así, para una cifra inicial de PAS de 170 mmHg hay 2 opciones que pueden alcanzar las cifras de objetivo terapéutico (PAS ≤ 140 mmHg): amlodipino/olmesartán (10/40) y amlodipino/valsartán (10/160). Sin embargo, para una cifra inicial de 165 mmHg de PAS tenemos 3 opciones terapéuticas que pueden alcanzar la

cifra de objetivo terapéutico, siendo la más eficiente manidipino/delapril con 67,76 € ([tabla 4](#)).

Igual ocurre con la PAD en la que en la [tabla 5](#) se muestra la eficiencia de cada medicamento para obtener el objetivo terapéutico deseado (PAD ≤ 90 o PAD ≤ 85 o PAD ≤ 80 mmHg).

Análisis coste-utilidad en pacientes hipertensos diabéticos

En la [tabla 6](#) se expone la relación coste-utilidad de cada combinación a dosis fija analizada para el control de pacientes hipertensos diabéticos. Para un horizonte temporal de 10 años se obtuvo una utilidad mayor de 5 AVAC y el coste del tratamiento más las complicaciones derivadas osciló entre 10.000 y 12.000 €. En todos los casos analizados el empleo de estos fármacos para el control de la PA en pacientes diabéticos fue coste-efectiva, es decir, más efectividad y menor coste que respecto al no tratamiento con estos fármacos. El medicamento que mostró mejor relación coste-utilidad fue la combinación manidipino/delapril con 1.970 €/AVAC frente a amlodipino/olmesartán y amlodipino/valsartán con 2.087 y 2.237 €/AVAC, respectivamente.

Tabla 5 Relación coste/eficacia de cada antihipertensivo analizado según la presión arterial diastólica inicial del paciente y el objetivo terapéutico que deseamos alcanzar

		AML/OLM		AML/VAL		MAN/DEL	
Dosis (mg)		20/5	40/10	5/160	10/160	10/30	
PVP + IVA 3 meses		89,71	130,63	120,21	130,5	67,73	
% reducción (ECA)		13,77	18,55	14,3	17,72	15,9	
PAD inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAD ≤ 90)	Relación Coste/Eficacia					
110	18,18	131,11					
105	14,30	136,45 120,23 135,14 68,84					
100	10,00	93,22	142,84	125,61	141,42	71,98	
95	5,26	98,05	150,65	132,15	149,07	75,79	
PAD inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAD ≤ 85)	Relación Coste/Eficacia					
105	19,05	129,98					
100	15,00	135,44 134,15 68,35					
95	10,53	92,72	142,03	124,92	140,62	71,58	
90	5,56	97,74	150,14	131,73	148,57	75,54	
PAD inicial (mmHg)	Objetivo terapéutico (PAD ≤ 80)	Relación Coste/Eficacia					
95	15,79	134,34 133,07 67,74					
90	11,11	92,16	141,13	124,17	139,73	71,06	
85	5,88	97,39	149,58	131,26	148,02	75,19	

ECA= ensayo clínico aleatorizado; PAD= presión arterial diastólica; PAS= presión arterial sistólica; AML= amlodipino; OLM= olmesartan; VAL= valsartan; MAN= manidipino; DEL= delapril.

Tabla 6 Relación Coste/Utilidad de cada antihipertensivo utilizado en el control de pacientes hipertensos diabéticos. Horizonte temporal 10 años

	AVAC	incremento AVACs	Coste (€)	Incremento costes	Coste/AVAC
<i>Amlodipino/Olmesartan</i>					
Inicio	5,5369		11.987		2.163
Final	5,6577	0,1208	11.831	-156	2.087
<i>Amlodipino/Valsartan</i>					
Inicio	5,3207		13.497		2.552
Final	5,3580	0,0373	12.009	-1.488	2.237
<i>Manidipino/Delapril</i>					
Inicio	5,3355		11.919		2.224
Final	5,3902	0,0547	10.631	-1.288	1.970

AVAC: años de vida ganados ajustados por calidad.

Discusión

Parece evidente que la implicación del médico (menos inercia terapéutica) y el mayor uso de la terapia de combinación supone una mejora en el control de la presión arterial¹⁴, lo que podría llevar a una disminución importante de la morbilidad cardiovascular. En el caso de la terapia de combinación a dosis fija, hay estudios que han demostrado una mayor eficacia y menos efectos secundarios²⁴ y además tiene la ventaja adicional de que puede mejorar el cumplimiento terapéutico²⁵, aspecto de interés sobre todo en pacientes polimedicados, y disminuye costes ya que es más económica que la utilización de cada uno de sus componentes por separado (cociente coste efectividad más favorable).

Un estudio reciente¹⁵ ha puesto de manifiesto que la terapia de combinación a dosis fija mejora el control terapéutico y ocasiona una reducción de costes sanitarios totales y una disminución de la morbilidad cardiovascular con todo lo que ello supone.

El médico, en su práctica clínica habitual, debe decidir qué tratamiento es más coste-efectivo para su paciente. La calidad de la prescripción en terapéutica farmacológica implica que desde un punto de vista clínico, el tratamiento farmacológico sea efectivo al menor coste posible, por ello para evaluar la calidad de la prescripción y ser eficientes es conveniente distinguir entre aspectos de racionalidad farmacológica (eficacia del medicamento) y racionalidad económica (eficiencia del fármaco), teniendo en cuenta

tanto los datos clínicos y las pruebas diagnósticas realizadas en cada paciente. La eficiencia es una obligación moral de los médicos. Los recursos que se despilfarran por ineficiencia en la prescripción no podrán utilizarse en beneficio de otros pacientes, que incluso podrían necesitarlos más, rompiéndose la equidad y generando en cierto modo una actitud injusta.

La importancia actual de las evaluaciones económicas de los medicamentos radica en una doble faceta. De una parte, cuando dejamos de realizar intervenciones que son efectivas o se realizan de forma inadecuada, se ocasiona una pérdida importante de beneficios en términos de salud para los afectados y, además, suponen unos costes innecesarios, que en la actual situación de limitación de recursos sanitarios no debe dejar indiferentes ni a los profesionales, ni a las autoridades sanitarias, ni a los pacientes. De otra parte, el incesante incremento de los costes en un marco en el que los recursos son limitados, y la aparición nuevos medicamentos más costosos y a la vez más eficaces, justifica y hace necesaria su evaluación económica.

La idea de la evaluación económica de los medicamentos debería pasar de ser un medio para la contención del gasto farmacéutico a ser una herramienta que contribuya decisivamente a la utilización más racional de éstos, y mejorar la utilización de los recursos disponibles. Las autoridades sanitarias deberían ser las primeras interesadas en promover este tipo de evaluaciones, así como abrir los cauces para el establecimiento de una metodología que produjera análisis homogéneos y con rigor científico (no político) que sirviera de apoyo a los médicos para la toma de decisiones posteriores²⁶.

En nuestro estudio se pone de manifiesto que conocer la eficiencia de los tratamientos puede ayudar al médico a realizar un uso más racional de los medicamentos, ya que puede conseguirse más eficacia a un menor coste utilizando una combinación frente a otra, lo que en definitiva redundará en mayores beneficios tanto clínicos (para el paciente) como económicos (para la sociedad).

La combinación manidipino/delapril parece desde cualquier perspectiva analizada que es la más eficiente frente a las otras alternativas analizadas, tanto en lo referido al coste por mmHg de PA reducido, como en el coste para alcanzar el objetivo terapéutico propuesto para el paciente (a partir de unas cifras de PAS o PAD iniciales).

Una de las limitaciones de este análisis puede haber sido no tener en cuenta otros tipos de costes (directos e indirectos), pero dado que la perspectiva empleada ha sido la del SNS y que casi todas las combinaciones analizadas presentan un perfil similar de efectos adversos, sin que haya diferencias significativas entre ellos, esto es lo que justifica este análisis. Además, en cualquier caso, tanto las analíticas de control y seguimiento como las visitas al médico de familia u otros especialistas no debe diferir según el medicamento empleado, por lo que los costes serían iguales en todas las alternativas analizadas y, por tanto, no deben ser tenidos en cuenta.

En cuanto a los objetivos de control analizados es un tema de debate actual si en los pacientes de más riesgo (diabéticos, enfermedad cardiovascular previa, etc.) es necesario una mayor reducción de la PA. En este sentido, la mayoría de las sociedades científicas están de acuerdo en la valoración del riesgo cardiovascular global para tomar decisiones y en

plantear objetivos de control más estrictos en los pacientes de más riesgo. En las directrices de la ADA 2011¹⁰ se siguen manteniendo como objetivo de control en diabéticos valores menores de 130/80 mmHg y en un metaanálisis reciente¹¹ también concluyen que en pueden ser razonables objetivos de control de 130-135 mmHg. Por este motivo en nuestro análisis se han incluido los diferentes objetivos de control.

La mayor parte de los pacientes diabéticos con hipertensión necesitarán al menos 2 fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de PA¹⁻⁵. Está claramente establecido que los inhibidores del sistema renina-angiotensina son un tratamiento de primera línea útil en esta población de pacientes⁶⁻⁹. La combinación de IECA o ARA-II con un antagonista del calcio parece ser uno de los mejores enfoques en estos pacientes. Más concretamente, la combinación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina y una dihidropiridina es especialmente eficaz debido a sus mecanismos de acción complementarios que potencian la eficacia antihipertensiva al tiempo que se asocian a una baja incidencia de efectos adversos¹³. Por tanto, en nuestro análisis, examinamos la eficiencia de estas combinaciones en este tipo de pacientes mediante el modelo propuesto por el NICE (UKPDS) en el que se valora la intervención terapéutica desde una perspectiva farmacoeconómica, ya que valora los costes del tratamiento más los costes de las complicaciones relacionadas con la diabetes y de otra parte la ganancia en calidad de vida relacionada con la salud que se obtienen con los tratamientos farmacológicos.

En el modelo de UKPDS que hemos analizado solo se ha tenido en cuenta la influencia que sobre la calidad de vida (utilidades) y los costes de las complicaciones tiene la reducción de las cifras de PAS en pacientes diabéticos tipo 2. A pesar de esta limitación, sí que puede inferirse que el control de PAS en estos pacientes resultó ser coste-efectivo con cualquier combinación empleada (tabla 6) pues en todos los casos la utilización de estos medicamentos sirvió para aumentar la calidad de vida (medida como AVAC) y disminuir el coste de las complicaciones.

Finalmente, la combinación manidipino/delapril resultó ser la más coste-efectiva (menor coste más eficacia), tanto en lo referente a coste por mmHg de PA reducido, como en el coste para alcanzar el objetivo terapéutico propuesto para el paciente (a partir de unas cifras de PAS o PAD iniciales) como en los pacientes hipertensos diabéticos, en los que la combinación referida resultó ser la más eficiente cuando medimos coste por AVAC.

Financiación

Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

A.J. García y L. Ávila han recibido ocasionalmente honorarios por su participación en conferencias o ponencias en actos científicos patrocinados por diversas firmas farmacéuticas o instituciones dependientes de las administraciones sanitarias. Igualmente, la Universidad de Málaga, a través de la OTRI ha recibido financiación de diversas firmas e instituciones para el desarrollo de actividades científicas o de difusión de resultados científicos.

Ninguno de los autores mantiene ni tiene relaciones contractuales económicas con la industria farmacéutica, o de otro tipo que pudieran ser motivo de conflicto de interés.

Bibliografía

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–23.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480–6.
- Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masía R, et al. Trends in cardiovascular risk factors prevalence (1995–2000–2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653–9.
- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin*. 2005;124:606–12.
- División JA, Massó J, Carrión L, López J, Carbayo JA, Artigao LM, et al. Evolución de la prevalencia de los factores de riesgo y del riesgo cardiovascular global en población mayor de 18 años de la provincia de Albacete (1992–94 a 2004–2006). *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:277–86.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157–64.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore BJ, Izzo JL, et al. Treatment of hipertensión in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115: 2766.
- Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–58.
- American Diabetes Association (ADA). Position Statement. *Diabetes Care*. 2011;34:S1–S102.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli F. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose. Observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–810.
- Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353–62.
- Coca A, Aranda P, Bertomeu V, Bonet A, Esmatjes E, Guillén F, et al. Estrategias para un control eficaz de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Hipertensión*. 2006;23:152–6.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou Arnal S, et al., en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin*. 2008;130:681–7.
- Sicras Mainar A, Galera Llorca J, Muñoz Ortí G, y Navarro Artieda R. Influencia del cumplimiento asociado a la incidencia de eventos cardiovasculares y los costes en combinaciones a dosis fijas en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Med Clin*. 2011;136:183–91.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med*. 2008;359:2417–28.
- Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia).[accedido 16 May 2011]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
- Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The Combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:587–604.
- Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:563–80.
- Karpati P, Alberici M, Tocci G, Musumeci MB, Cosentino F, Volpe M. Long-term tolerability and efficacy of the fixed combination of manidipine and delapril in patients with Essentials hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2003;10:81–6.
- Kohlmann O, Roca-Cusachs A, Laurent S, Schmieder RE, Wenzel RR, Fogari R. Fixed-Dose Manidipine/Delapril versus Losartan/Hydrochlorothiazide in hypertensive patients with type 3 diabetes and microalbuminuria. *Adv Ther*. 2009;26:313–24.
- Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no 68). *Diabetologia*. 2004;47:1747–59.
- García L, Vallejo S, Epstein D, Olry de Labry A, Márquez S. Modelos organizativos en la atención a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid; 2009.
- Law MR, Wald MJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Lancet*. 2001;358:1305–13.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713–9.
- García Ruiz AJ, Morata García de la Puerta F, Montesinos Gálvez AC. Uso racional y eficiente del tratamiento hipocolesterolemizante. *Med Clin*. 2008;130:263–6.