

Revisión clínica

Medwave 2016 Sep:16(8):e6549 doi: 10.5867/medwave.2016.08.6549

Medicamentos antihipertensivos en combinación a dosis fijas versus dosis separadas: revisión de la literatura

Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review

Autores: José Luis Calleja Rivero[1], Franklin Zerpa[1], Loreto Rivera[1]

Filiación:

[1] Subdirección Médica, Servicio de Salud Araucanía Sur, Temuco, Chile

E-mail: josecallejar@hotmail.com

Citación: Calleja Rivero JL, Zerpa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. *Medwave* 2016 Sep:16(8):e6549 doi: 10.5867/medwave.2016.08.6549

Fecha de envío: 28/6/2016

Fecha de aceptación: 4/9/2016

Fecha de publicación: 27/9/2016

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: drug combinations, fixed-dose combinations, hypertension, antihypertensive drugs

Resumen

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial requiere de intervenciones efectivas para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Las terapias farmacológicas han logrado alcanzar cifras óptimas de presión arterial en los afectados. En las guías clínicas recientes se sugiere la utilización de las combinaciones de medicamentos, esto ha llevado a elaborar una diversidad de combinaciones a dosis fija.

OBJETIVO

Buscar la mejor evidencia bibliográfica disponible sobre la efectividad de los medicamentos antihipertensivos en combinaciones a dosis fija, en comparación con combinaciones a dosis separadas para controlar la presión arterial, la adherencia al tratamiento y disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura de las mejores evidencias disponibles en las bases de datos: MEDLINE/PubMed, LILACS, Cochrane y publicaciones institucionales de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

RESULTADOS

Del total de estudios encontrados, se seleccionaron dos metanálisis que compararon las dos combinaciones. En ambas se evaluó el cumplimiento de la medicación, no se evaluó el control de presión arterial o efectos en los eventos cardiovasculares. Ambos estudios son de muy baja calidad de evidencia por sus limitaciones en la búsqueda, calidad subóptima de los estudios incluidos y lo heterogéneo de las variables analizadas. En las políticas de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud no se sugiere el uso de antihipertensivos con combinaciones a dosis fijas. En Chile no están incluidos en el formulario nacional de medicamentos.

CONCLUSIÓN

Se requieren estudios bien diseñados para demostrar la efectividad de los medicamentos antihipertensivos en combinación a dosis fijas en comparación con combinaciones a dosis separadas para control de la presión arterial, la adherencia al tratamiento y disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

Abstract

INTRODUCTION

Hypertension requires effective interventions to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Drug therapies have achieved optimal blood pressure levels in affected patients. Recent clinical guidelines suggest drug combinations a fact that has led to the development of various fixed-dose combinations.

OBJECTIVE

To find the best available evidence about the effectiveness of antihypertensive drugs in fixed-dose combinations compared with separate dose combinations for blood pressure control, treatment adherence and reducing cardiovascular morbidity and mortality.

METHODS

Systematic literature search of the best evidence available in the following databases was performed: MEDLINE/PubMed, LILACS, Cochrane and institutional publications of WHO and PAHO.

RESULTS

Two meta-analyses comparing the two combinations were found, in both studies medication compliance was evaluated, no control of blood pressure or effects on cardiovascular events was assessed. Both studies are of very low quality of evidence due to limitations in search methodology, suboptimal quality of the included studies and heterogeneity of the analyzed variables. WHO drug use policies for antihypertensive drugs do not suggest fixed-drug combinations. These combinations are not included in Chile's national drug formulary.

CONCLUSION

Well-designed studies are required to demonstrate the effectiveness of antihypertensive drugs in fixed-dose combination compared with separate dose combinations for controlling blood pressure, treatment adherence and reducing cardiovascular morbidity and mortality.

Introducción

La hipertensión arterial constituye a nivel mundial y nacional, un problema de salud pública. El objetivo fundamental de su tratamiento es reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada al aumento de la misma. Es recomendable alcanzar cifras óptimas de presión arterial, especialmente en individuos jóvenes y aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes o nefropatía. El inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo debe realizarse de acuerdo con las cifras basales y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular y/o lesión en los órganos diana. Las diversas directrices de las sociedades científicas recomiendan iniciar con una dosis baja de un solo fármaco antihipertensivo, o bien la combinación de dos agentes. De igual manera estas guías recomiendan al médico hacer un uso racional de los fármacos antihipertensivos y elegir el que más se adapte a las características que presenta el paciente [1].

La justificación para recomendar la combinación de tratamientos antihipertensivos en un porcentaje elevado de pacientes, surge de los resultados de varios ensayos clínicos que evalúan control de presión arterial con el uso de dos o más medicamentos, entre ellos el *Anglo-*

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) [2], el *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD)* [3], el *Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)* [4] y el *Hypertension Optimal Treatment Study (HOT)* [5]. Sin embargo, también se ha mencionado que las combinaciones de dosis separadas traen inconvenientes en el cumplimiento del tratamiento, por ser mayor la complejidad en su administración. Por tal motivo han surgido, cada vez con más frecuencia, los medicamentos de combinaciones de dosis fijas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Más recientemente ha aparecido la combinación de dosis fijas de antihipertensivos con otros medicamentos como estatinas y antiagregantes, para control simultáneo de otros factores de riesgo cardiovascular, su objetivo es lograr mayor adherencia. No obstante, los efectos de estas terapias sobre la ocurrencia de eventos cardiovasculares aún son inciertos [6],[7].

El uso concomitante de dos o más medicamentos vuelve más complejo el ajuste individual de la farmacoterapia. Es importante adaptar la dosis de cada medicamento para lograr un beneficio óptimo. En este sentido resulta esencial

el cumplimiento del paciente, aunque sea más difícil de lograr. Para ayudar a este último problema, se venden en el mercado combinaciones de dosis fijas de medicamentos. Su uso sería ventajoso, si la proporción de las dosis fijas correspondiera a las necesidades de cada paciente [8].

Son diversos los países que han autorizado la comercialización de estos productos y no es requerimiento, según los reglamentos de cada país, que dichos estudios tengan la calidad de evidencia más alta desde el punto de vista metodológico para sustentar esa decisión. En muchas agencias existe flexibilidad en la aprobación de los medicamentos y muchos productos se aprueban fundados en los resultados de estudios rigurosos y otros sobre la base de menos estudios o menos rigurosos. Esto significa que hay diferentes niveles de certeza sobre los beneficios y riesgos de los medicamentos que se aprueban. Por lo tanto, es necesario seguir evaluándolos post comercialización [9].

En cambio, debe exigirse la mejor calidad de evidencia si se considera el incluirlos dentro de los formularios terapéuticos nacionales a ser financiados por el sistema público de salud. De aquí surge el interés de evaluar la mejor evidencia bibliográfica sobre la efectividad de los medicamentos en combinaciones de dosis fija en comparación con dosis separadas para control de la presión arterial, la adherencia al tratamiento y disminución de la morbilidad cardiovascular. Ello, para una eventual sugerencia de incorporarlo a los formularios terapéuticos nacionales.

Objetivo

Identificar la mejor evidencia bibliográfica disponible sobre la efectividad de los medicamentos antihipertensivos en combinación de dosis fijas en comparación con combinaciones de dosis separadas para control de la presión arterial, la adherencia al tratamiento y disminución de la morbilidad cardiovascular.

Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos: MEDLINE/PubMed, LILACS, Cochrane y publicaciones institucionales de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. No se consultó otra base de datos por falta de acceso. Se utilizaron los términos "*Antihypertensive Agents*", "*Fixed-dose combination*", con los filtros: metanálisis, revisión sistemática y ensayos clínicos controlados, publicados hasta junio de 2016, sin restricciones idiomáticas, geográficas o temporales. En la base de datos de la Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud, se obtuvieron publicaciones sobre política de medicamentos y adherencia terapéutica. Los criterios de exclusión fueron estudios no comparativos de los dos esquemas terapéuticos o esquemas con medicamentos combinados de dosis fijas no antihipertensivos.

Cada estudio fue analizado individualmente y en forma independiente por los investigadores, en términos de su

validez interna y de acuerdo al diseño. Se consideró para los mismos la Declaración PRISMA en las revisiones sistemáticas y/o metanálisis. Para los ensayos clínicos se tomó en cuenta diseño, método y encubrimiento de asignación, así como pérdidas de seguimiento y escala de Jadad.

Resultados

De la búsqueda con las palabras claves en MEDLINE/PubMed se obtuvieron 481 estudios. Con la aplicación de los filtros metodológicos descritos quedaron 11 estudios. De éstos, sólo dos cumplían con los criterios de inclusión de evaluación, realizándose la comparación de combinación de dosis fijas versus dosis separada en hipertensión arterial. Los estudios correspondían a dos metanálisis. No se encontraron ensayos clínicos. La búsqueda en LILACS y Cochrane no arrojó nuevos resultados. Adicionalmente, se reportaron dos documentos oficiales de la Organización Mundial de la Salud en relación al tema.

El primer estudio corresponde a un metanálisis que evalúa el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo comparando medicamentos de combinaciones de dosis fija versus medicamentos de combinaciones de dosis separadas [10]. En este estudio la búsqueda en bases de datos se limita a MEDLINE/PubMed y en idioma inglés. Los estudios incluidos, un total de nueve, evalúan varias patologías: dos para tuberculosis, uno para VIH, cuatro sobre hipertensión arterial y dos para diabetes. Los estudios para VIH y tuberculosis son ensayos clínicos aleatorizados. Para hipertensión arterial y diabetes son análisis de datos retrospectivos de la industria farmacéutica. No existe reporte crítico en los estudios incluidos de hipertensión y diabetes, ni de ajuste de variables que pueden generar confusión y, por ende, sesgos en los resultados. Entre las variables se cuentan edad, grado de hipertensión arterial, estado socioeconómico y otras (relacionadas con cumplimiento). Es de observar que en dos de los estudios no hay precisión en los resultados.

Con respecto a las medidas de resultado, no se evaluó en los estudios de hipertensión arterial y diabetes la eficacia principal y relevante clínicamente. Es decir, en el control de la presión arterial o de diabetes refieren que se evalúa adherencia, pero en la descripción realmente lo que se mide es posesión de medicamentos. Los autores concluyen que combinaciones de dosis fijas disminuyen el riesgo de no cumplimiento y se debe considerar su uso en condiciones crónicas, como hipertensión, para el logro de mejores resultados clínicos.

El segundo estudio también es un metanálisis que evalúa el cumplimiento, seguridad y efectividad de tratamiento antihipertensivo comparando medicamentos de combinaciones de dosis fija versus medicamentos de combinaciones de dosis separadas [11]. La búsqueda que se realizó es más amplia (MEDLINE/PubMed, Cochrane, *Web of Science*, búsqueda manual), limitada al idioma inglés. Se incluyeron 15 estudios, nueve son ensayos

clínicos no controlados y seis retrospectivos. Esto es, estudios de calidad subóptima.

En este metanálisis se realiza una evaluación crítica de los estudios, y se describe que en algunos estudios se refieren en general a clases de drogas y no a una droga específica. Además, describe que hay variables de confusión por presencia de comorbilidades y de medicamentos concomitantes, pero que no se puede realizar el ajuste en vista del diseño del estudio y el poder limitado de los estudios.

Con respecto a las medidas de resultado, las definiciones para evaluarlas son heterogéneas, poco claras e insuficientes, específicamente en la cuantificación del cumplimiento y la medición de la presión arterial para evaluar la eficacia antihipertensiva. Se realiza medición por protocolo. Finalmente, los autores concluyen que los antihipertensivos de combinaciones de dosis fija aumentan el cumplimiento y se reportan tendencias de mejoras no significativas en la presión arterial y en efectos adversos.

Discusión

Los dos estudios reportados representan la mejor información disponible, sobre la base de evidencias. Es decir, metanálisis sobre el tema de los medicamentos antihipertensivos en combinaciones de dosis fija comparados con combinaciones de dosis separadas. Esto, porque la mayoría de los estudios publicados se refieren a comparaciones entre combinaciones de dosis fija o combinaciones de dosis separadas con monoterapias, o a comparaciones entre dos combinaciones de dosis fija, por lo tanto son excluidos. La calidad de la evidencia de los estudios que cumplieron los requisitos de la búsqueda, es muy baja. Los estudios incluidos en dichos metanálisis son de calidad subóptima, pues son de datos retrospectivos. En consecuencia, los resultados obtenidos en que describen que los medicamentos de combinaciones de dosis fija mejoran el cumplimiento de tratamiento, pueden ser substancialmente diferentes al efecto real.

Adicionalmente, los estudios encontrados no evalúan variables clínicas relevantes, como control de presión arterial y/o morbimortalidad por eventos cardiovasculares. Por tanto, no es posible concluir al respecto sobre la efectividad de antihipertensivos combinaciones de dosis fija sobre este efecto.

Con respecto al logro de cumplimiento de la terapéutica referido en los estudios encontrados, este no es un término intercambiable con adherencia al tratamiento. Menos aún lo es el inferir que el cumplimiento conlleva al control de presión y a otros desenlaces clínicos cardiovasculares. La adherencia a los tratamientos tiene cinco grandes dimensiones que abordar: la social y económica (ingresos, presencia de redes); la del sistema de salud (coordinación, integralidad); la relacionada con la patología (asintomática, crónica, aguda, otras); la relacionada con el paciente (instrucción, motivación,); y, por supuesto, la relacionada con la terapéutica (complejidad posológica). Abordar la

adherencia sólo desde una perspectiva reduce la visión del análisis y, por ende, las conclusiones.

La Organización Mundial de la Salud en su publicación oficial sobre adherencias a tratamientos a largo plazo, específicamente en el capítulo de hipertensión y en la dimensión terapéutica, sugiere como una intervención efectiva la simplificación de los regímenes. Esta es una estrategia diferente a suministrar antihipertensivos de combinación de dosis fija [12].

De igual manera, la Organización Mundial de la Salud en sus temas sobre política de medicamentos y elaboración de fármacos esenciales o formularios terapéuticos, no incluye como política el incorporar las combinaciones de dosis fija en hipertensión. Entre las combinaciones de dosis fija, aceptadas por validez científica y experiencia clínica avalada, se encuentran betalactámicos más inhibidores de betalactamasas, anticonceptivos orales, infección por VIH y tuberculosis [13].

En Chile existen aproximadamente 16 000 productos registrados. Se estima que se comercializan cerca de 8000, dentro de los cuales existen medicamentos con combinaciones de dosis fijas. En el formulario nacional de medicamentos para uso en las instituciones de salud pública, no se describe en el grupo de medicamentos cardiovasculares de combinaciones de dosis fija.

Las directrices de la política chilena de medicamentos promulgan al medicamento como un bien social primordial y garantizan el acceso, disponibilidad, calidad, seguridad, eficacia y costo asequible de los medicamentos, junto con la racionalidad en su uso [14]. Aún así, Chile es uno de los países con mayor gasto de bolsillo en medicamentos como fuente importante de su financiamiento [15]. Si bien existe un sistema desagregado que le asigna a los establecimientos sanitarios la libertad de elegir entre compras directas o centralizadas, éstas deben estar basadas en necesidades terapéuticas reales y medicamentos que demuestren su seguridad, calidad, efectividad y eficiencia. No deben obedecer a presiones de profesionales influenciados por un mercado farmacéutico con asimetría de información, sino que deben tomar la decisión más adecuada en beneficio del colectivo.

Conclusión

Se requieren estudios bien diseñados para demostrar la efectividad de los medicamentos antihipertensivos en combinación de dosis fijas en comparación con combinaciones de dosis separadas para el control de la presión arterial, adherencia al tratamiento y disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

Limitaciones del estudio: búsqueda en otras bases de datos por falta de acceso y evaluación de seguridad y efectos adversos.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906. | [PubMed](#) |
3. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1646-54. | [PubMed](#) |
4. Hebert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS, et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension*. 1997 Sep;30(3 Pt 1):428-35. | [PubMed](#) |
5. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl*. 1999 Feb;17(1):S9-13. | [PubMed](#) |
6. Watts G. What happened to the polypill? *BMJ*. 2008 Sep 26;337:a1822. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Huffman MD, de Cates AN, Ebrahim S. Fixed-dose combination therapy (polypill) for the prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):2030-1. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804. | [PubMed](#) |
9. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA*. 2014 Jan 22-29;311(4):368-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):713-9. | [PubMed](#) |
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo Plazo. Ginebra, Suiza: OMS; 2004. | [Link](#) |
13. Organización Mundial de la Salud. Selección de medicamentos esenciales - Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. 2002 Jun;(4):1-6 2002. | [Link](#) |
14. Vasallo C. El mercado de medicamentos en Chile: caracterización y recomendaciones para la regulación económica. Santiago, Chile: MINSAL; 2010. | [Link](#) |
15. CENAFAR. Medicamentos en Chile: Revisión de la evidencia del mercado nacional de fármacos. Santiago, Chile: MINSAL; 2013. | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Subdirección Médica
Servicio de salud Araucanía Sur
Prat 969
Temuco
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.