

Coste-efectividad de las terapias combinadas

César Lozano Suárez

Médico de familia. Técnico de Salud. Unidad de Formación, Docencia e Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Ciudad Real

El objetivo de la evaluación económica es mejorar la asignación de los recursos, estimulando la adopción de intervenciones coste-efectivas. Debe considerarse como beneficio sanitario la ganancia en la salud y esto requiere medir la efectividad de los tratamientos sanitarios. El análisis coste-efectividad (ACE) es la forma más común de llevar a cabo la evaluación económica de las intervenciones sanitarias, y en él se determina cuál es la relación entre los costes de una intervención dada en unidades monetarias y las consecuencias de ésta, evaluándolas en las mismas unidades naturales que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual, como años de vida ganados, número de vidas salvadas o, el más comúnmente utilizado, años de vida ajustados por calidad (AVAC), cuyo objetivo es unir en una medida la supervivencia y la calidad de vida¹. El coste-efectividad incremental (CEI) es el coste que supone conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud al cambiar de una alternativa a otra, es decir, el coste del incremento de efectividad cuando se pasa de una alternativa (b) que queremos evaluar a otra (a) considerada de referencia. Se considera que una intervención es coste-efectiva si su CEI se encuentra por debajo de un umbral social de «disposición a pagar», que en un estudio publicado en España se situó por debajo de 30.000 euros por año de vida ganado² (año 2002), cifra similar a la del National Health Service británico (2009) y menor que los 50.000 dólares usados como referencia en los estudios norteamericanos.

Las fuentes para realizar la evaluación son los ensayos clínicos, los estudios observacionales y las evaluaciones económicas mediante modelización. Los modelos económicos sanitarios son representaciones de la realidad con las que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación de las intervenciones sanitarias que se comparan a partir de los datos disponibles de eficacia, seguridad y costes.

La gran mayoría de las evaluaciones económicas que aparecen en revistas médicas son modelizaciones. El ACE de una intervención farmacológica en el tratamiento de una enfermedad crónica en la que la morbilidad asociada tarda muchos años en desarrollarse es complejo, ya que, si bien re-

sulta fácil conocer los costes directos, es muy complicado tener una idea aproximada de lo que representan los costes indirectos y, aún más, los intangibles, ambos más cuantiosos.

Por otra parte, los ensayos clínicos suelen proporcionar resultados intermedios, como la disminución de la presión arterial o la hemoglobina glicada. La modelización facilita la relación entre criterios de valoración biológicos intermedios y los resultados en salud a largo plazo necesarios para la evaluación económica. El uso de resultados intermedios será legítimo siempre que exista cierta evidencia de su relación con los resultados finales, como disminución de la morbilidad³.

Sabemos que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia es coste-efectivo^{4,5} y se sitúa por debajo del umbral de los 30.000 euros, debido a la reducción de complicaciones a largo plazo y de hospitalizaciones. La mayoría de los análisis farmacoeconómicos han confirmado la mejor relación coste-eficacia de los tratamientos antihipertensivos convencionales, sobre todo en monoterapia con diuréticos o betabloqueantes, en comparación con otras estrategias. La terapia combinada con dos antihipertensivos también parece tener un consistente perfil coste-efectividad favorable⁶⁻⁸, así como la combinación de amlodipino con atorvastatina⁹. En todo caso, el tratamiento combinado con un solo comprimido en dosis fijas ha demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico¹⁰, y también conseguir con más rapidez los objetivos de control, con efecto aditivo y menos efectos secundarios¹¹, lo que favorece la adherencia al tratamiento, disminuyendo a largo plazo el uso y consumo de recursos sanitarios¹² y los eventos cardiovasculares¹³. Otras combinaciones de fármacos con datos favorables de coste-efectividad para las indicaciones aprobadas son pioglitazona¹⁴ e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 asociados a metformina, y clopidogrel asociado a aspirina¹⁵.

En general, las combinaciones fijas tienen un precio igual o inferior a la suma de los fármacos por separado, con excepciones que suelen estar relacionadas con la caducidad de las patentes. Con pro-

pósito informativo, en las tablas 1-6 se muestran los precios menores (precio de venta al público, en euros). No se ha optado por la dosis diaria definida a efectos de comparación, porque se trata de la dosis media diaria de mantenimiento supuesta de un fármaco cuando se usa en su indicación principal en adultos, y es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando se comparan combinaciones en dosis fijas de dos o más principios activos.

Fuente:

- Nomenclator de facturación (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Enero 2011). Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>.
- BOT PLUS. Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (enero de 2011).

Tabla 1: Combinaciones de dos antihipertensivos

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
IECA + diuréticos	Captopril 50 mg 30 comp	3,53	Captopril 50 mg/HCTZ 25 mg 30 comp	7,38
	Benazepril 10 mg 28 comp	10,69	Benazepril 10 mg/12,5 mg 28 comp	13,94
	Benazepril 20 mg 28 comp	16,92	Benazepril 20 mg/25 mg 28 comp	22,09
	Cilazapril 5 mg 28 comp	11,43	Cilazapril 5 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	16,24
	Enalapril 10 mg 28 comp	3,12	Enalapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	3,12
	Enalapril 20 mg 28 comp	2,9	Enalapril 20 mg/HCTZ 6 mg 28 comp	4,54
	Fosinopril 20 mg 28 comp	9,48	Fosinopril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	9,82
	Lisinopril 20 mg 28 comp	6,49	Lisinopril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	7,45
	Quinapril 20 mg 28 comp	4,65	Quinapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	6,03
	Ramipril 2,5 mg 28 comp	3,12	Ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg	3,47
	Ramipril 5 mg 28 comp	5,32	Ramipril 5 mg/HCTZ 25 mg	6,92
	Ramipril 10 mg 28 comp	10,63		
	Perindopril 2 mg 30 comp	5,40*	Perindopril 2 mg/Indapamida 0,625 30 comp	11,74
	Perindopril 4 mg 30 comp + Indapamida 1,5 mg 30 comp	7,52	Perindopril 4 mg/Indapamida 1,25 30 comp	17,78
	Candesartán 16 mg 28 comp	3,12	Candesartán 16 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	25,93
	Candesartán 32 mg 28 comp	25,93	Candesartán 32 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	34,95
		Candesartán 32 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	34,95	
ARA II + diuréticos	Eprosartán 600 mg 28 comp	23,78	Eprosartán 600 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,82
	Losartán 50 mg 28 comp	7,65	Losartán 50 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	7,09
	Losartán 100 mg 28 comp	15,3	Losartán 100 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	14,22
	Olmesartán 20 mg 28 comp	24,82	Olmesartán 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,82
			Olmesartán 20 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	24,82
	Olmesartán 40 mg 28 comp	33,64	Olmesartán 40 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	33,64
			Olmesartán 40 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	33,64
	Irbesartán 150 mg 28 comp	7,96	Irbesartán 150 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,26
	Irbesartán 300 mg 28 comp	15,92	Irbesartán 300 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	32,58
			Irbesartán 300 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	32,58
	Telmisartán 40 mg 28 comp	23,78	Telmisartán 40 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	23,78
			Telmisartán 40 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	32,28
	Telmisartán 80 mg 28 comp	32,28	Telmisartán 80 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	32,28
			Telmisartán 80 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	33,28
	Valsartán 80 mg 28 comp	23,78	Valsartán 80 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	23,78
	Valsartán 160 mg 28 comp	34,25	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	35,75
		Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	36,48	
Valsartán 320 mg 28 comp	54,79	Valsartán 320 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	39,99	
		Valsartán 320 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	41,63	
BB + diuréticos	Atenolol 100 mg 30 comp	4,93	Atenolol 100 mg/Clortalidona 25 mg 28 comp	6,54
			Atenolol 100 mg/bendroflumetiazida* 5 mg 28 comp	6,96
	Bisoprolol 10 mg 30 comp	3,65	Bisoprolol 10 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	4,42
	Bisoprolol 10 mg 60 comp	7,31	Bisoprolol 10 mg/HCTZ 25 mg 56 comp	9,1
	Oxprenolol 160 mg 28 comp	5,73	Oxprenolol 160 mg/Clortalidona 20 mg 28 comp	6,99
	Lercanidipino 10 mg 28 comp	7,71	Lercanidipino 10 mg/Enalapril 10 mg 28 comp	18,5
Lercanidipino 20 mg 28 comp	12,88	Lercanidipino 10 mg/Enalapril 20 mg 28 comp	18,73	
CA + IECA	Manidipino 10 mg 28 comp	14,78	Manidipino 10 mg/Delapril *30 mg 28 comp	21,07
	Nitrendipino 20 mg 30 comp	10,1	Nitrendipino 20 mg/Enalapril 10 mg 30 comp	23,59
	Felodipino 5 mg 30 comp	8,85	Felodipino 5 mg/Ramipril 5 mg 28 comp	24,9
	Verapamilo 240 mg 30 comp + Trandolapril 2 mg 28 comp	10,26	Verapamilo 180 mg/Trandolapril 2 mg 28 comp	22,25
		7,82		
			Amlodipino 5 mg/Valsartán 160 mg 28 comp	41,52
CA + ARA II	Amlodipino 5 mg 30 comp	3,39	Amlodipino 5 mg/Olmesartán 20 mg 28 comp	27,91
			Amlodipino 5 mg/Olmesartán 40 mg 28 comp	36,28
		Amlodipino 10 mg/Olmesartán 40 mg 28 comp	40,64	
		Amlodipino 10 mg/Valsartán 160 mg 28 comp	44,15	
BB + CA	Metoprolol 100 mg 30 comp	9,93	Felodipino 5 mg/Metoprolol 50 mg 30 comp	17,58
Diuréticos entre sí	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34	Hidroclorotiazida 50 mg/Amilorida *5 mg 20 comp	2,62
	Hidroclorotiazida 50 mg 20 comp	2,34		
	Espironolactona 25 mg 20 comp	2,29	Espironolactona 25 mg/Clortalidona 50 mg 20 comp	4,09
	Clortalidona 50 mg 30 comp	2,54		

* No disponibles en monoterapia. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas; HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 2: Combinación de antihipertensivos y estatinas

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
CA + estatinas	Amlodipino 10 mg 28 comp		Amlodipino 5 mg/Atorvastatina 10 mg 28 comp	26,44
	Atorvastatina 10 mg 28 comp	4,71	Amlodipino 10 mg/Atorvastatina 10 mg 28 comp	34

CA: calcioantagonistas.

Tabla 3: Combinación de antiagregantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Clopidogrel + AAS	Clopidogrel 75 mg 28 comp	27,3	Clopidogrel 75 mg/AAS 100 mg 28 comp	31,17
	AAS 100 mg 30 comp	2,34		

AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla 4: Combinaciones de tres antihipertensivos

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
BB + diuréticos	Atenolol 50 mg 30 comp	2,53	Atenolol 50 mg/Hidroclorotiazida 25 mg/Amilorida* 2,5 mg	3,37
	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34		
ARA II + diuréticos + CA	Valsartán 160 mg 28 comp	34,25	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg/Amlodipino 5 mg 28 comp	37,4
	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg/Amlodipino 10 mg 28 comp	40,6
	Amlodipino 5 mg 30 comp	3,39	Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg/Amlodipino 5 mg 28 comp	37,4
	Amlodipino 10 mg 30 comp	6,81	Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg/Amlodipino 10 mg 28 comp	40,6

BB: betabloqueantes; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CA: calcioantagonistas; HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 5: Combinaciones de hipoglucemiantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Metformina + pioglitazona	Pioglitazona 15 mg 56 comp	72,98	Pioglitazona 15 mg/Metformina 850 mg 56 comp	59,88
	Metformina 850 mg 50 comp	2,28		
Pioglitazona + glimepirida	Pioglitazona 30 mg 28 comp	55,76	Pioglitazona 15 mg/Glimepirida 2 mg 28 comp	56,46
	Glimepirida 2 mg 30 comp	3,12	Pioglitazona 15 mg/Glimepirida 4 mg 28 comp	59,95
	Glimepirida 4 mg 30 comp	5,15		
Metformina + inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina 100 mg 56 comp	111,9	Sitagliptina 100 mg/Metformina 1.000 mg 56 comp	61,19
	Metformina 1.000 mg 30 sobres	2,19		
	Vildagliptina 50 mg 56 comp	55,95		

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 6: Combinaciones de hipolipemiantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Simvastatina + ezetimiba	Simvastatina 20 mg 28 comp	3,12	Simvastatina 20 mg/Ezetimiba 10 mg 28 comp	54,53
	Simvastatina 40 mg 28 comp	5,14		
	Ezetimiba 10 mg 28 comp	51,41	Simvastatina 40 mg/Ezetimiba 10 mg 28 comp	56,54

El tratamiento de la hipertensión arterial requiere desarrollar estrategias basadas en el ACE para reducir los costes sanitarios y maximizar los resultados con los recursos disponibles. El Documento de Consenso *Hipertensión arterial y política de salud en España*¹⁶ así lo recoge, incluyendo entre sus propuestas la investigación en evaluación económica en el ámbito nacional y local, y la elección de estrate-

gias terapéuticas adecuadas y coste-efectivas que aseguren el cumplimiento a largo plazo. Simplificar las pautas, los recordatorios y el material educativo en el marco de la gestión de la consulta de enfermería y la colaboración de las oficinas de farmacia son posiblemente las mejores intervenciones relacionadas con medicamentos para mejorar el cumplimiento terapéutico y la eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J; Grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de la intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10.
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16(4):334-43.
- Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El análisis coste-efectividad en sanidad. *Aten Primaria* 2001;27(4):275-8.
- CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287(19):2542-51.
- Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48(5):868-77.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368(9536):679-86.
- Glasziou PP, Clarke P, Alexander J, Rajmohan M, Beller E, Woodward M, et al. Cost-effectiveness of lowering blood pressure with a fixed combination of perindopril and indapamide in type 2 diabetes mellitus: an ADVANCE trial-based analysis. *Med J Aust* 2010;193(6):320-4.
- Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens* 2008;22(12):845-55.
- Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, et al. The lifetime cost effectiveness of amlodipine-based therapy plus atorvastatin compared with atenolol plus atorvastatin, amlodipine-based therapy alone and atenolol-based therapy alone: results from ASCOT1. *Pharmacoeconomics* 2009;27(3):221-30.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.
- Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2065-76.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-605.
- Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008;10 Suppl 1:43-55.
- Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142(4):251-9.
- Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión y política de salud en España. *Med Clin (Barc)* 2009;132(6):222-9.