

RECOMENDACIÓN 3

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas adultas con enfermedad renal crónica (etapa 1 – 4) e hipertensos, ¿Se deben usar fármacos combinados de larga duración (dosis fijas) en comparación a usar tratamiento habitual?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas adultas con enfermedad renal crónica (etapa 1 – 4) e hipertensos.

Intervención: Fármacos combinados de larga duración (dosis fijas).

Comparación: Tratamiento habitual.

Desenlace (outcome): Mortalidad, eventos cardiovasculares, control de presión arterial, adherencia, efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas que incluyen 34 estudios primarios, de los cuales 8 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Combinación fija versus comprimidos por separado para el tratamiento de la hipertensión](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	8 ensayos aleatorizados [7-14] y 26 observacionales [15-40]

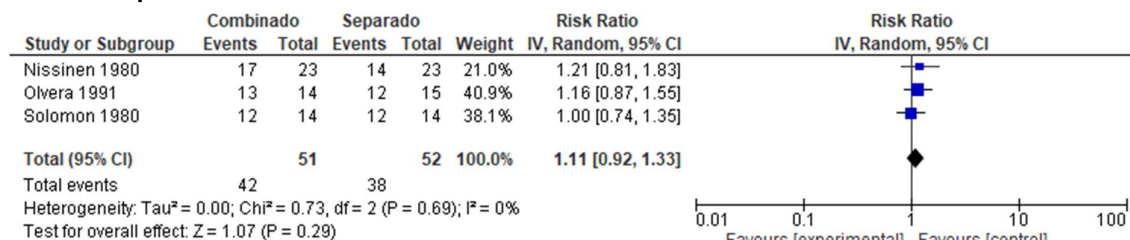
Además, se analizaron 2 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [41-42]. También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos. Sin embargo, ambos ensayos se decidieron excluir ya que evalúan la efectividad de múltiples intervenciones (incluso programas) de manejo de hipertensión, que incluye fármacos combinados o simplificación de la prescripción, pero no es la única variable del programa. Por lo cual no es posible atribuir el efecto a los fármacos combinados de forma exclusiva ni separar su efecto.

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, decidiendo excluir un ensayo [9] ya que no compara la misma combinación fija contra los medicamentos por separado. De esta forma, se identificó una revisión sistemática [4] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [7-8, 10-14], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados. El desenlace adherencia no pudo ser metanalizado, por lo cual fue presentado de forma narrativa.

Metanálisis

Control de presión arterial



Efectos adversos

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

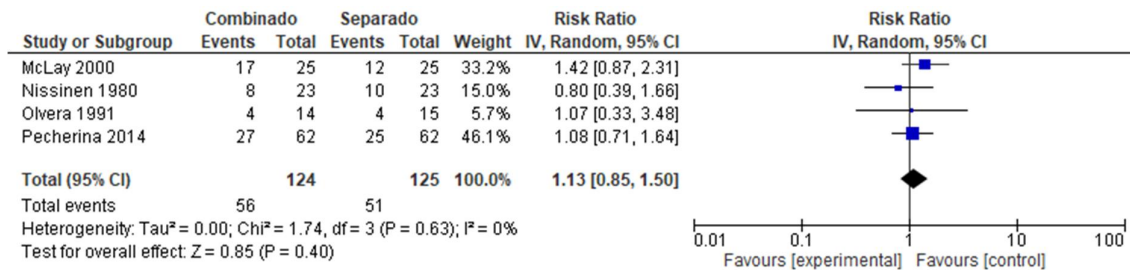


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

FÁRMACOS COMBINADOS DE LARGA DURACIÓN (DOSIS FIJAS) COMPARADO CON TRATAMIENTO HABITUAL PARA PERSONAS ADULTAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ETAPA 1-4 E HIPERTENSOS.						
Pacientes	Personas adultas con enfermedad renal crónica (etapa 1 – 4) e hipertensos.					
Intervención	Fármacos combinados de larga duración (dosis fijas).					
Comparación	Tratamiento habitual.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Combinados dosis fijas	CON Combinados dosis fijas	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	El desenlace mortalidad no fue medido o reportado.				--	--
Eventos cardiovasculares	El desenlace eventos cardiovasculares no fue medido o reportado.				--	--
Control de presión arterial	RR 1,11 (0,92 a 1,33) -- 3 ensayos / 103 pacientes [11, 12, 14]	731 por 1000	811 por 1000	Diferencia: 80 más (58 menos a 241 más)	Muy baja	El uso de dosis combinadas fijas podría mejorar el control de la presión arterial. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Adherencia	Tres ensayos reportaron adherencia, sin embargo no pudieron ser metanalizados. Dos ensayos [7, 10] reportaron que no hubo diferencias entre los grupos y uno [13] que hubo un aumento de la adherencia.				Baja	El uso de dosis combinadas fijas podría tener poco o nulo impacto en la adherencia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos	RR 1,13 (0,85 a 1,50) -- 4 ensayos / 249 pacientes [10-13]	408 por 1000	461 por 1000	Diferencia: 53 más (61 menos a 204 más)	Baja	El uso de dosis combinadas fijas podría aumentar el riesgo de efectos adversos, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El **riesgo SIN combinados dosis fijas** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON combinados dosis fijas** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en la mayoría de los ensayos no estaba clara la generación de secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta. Además, algunos ensayos no estaba claro si eran ciegos.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que corresponde a un desenlace sustituto.
³ Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente
⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que hay discrepancia entre las conclusiones de los ensayos.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2018;20(5):902-907.
2. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
3. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Archives of medical science : AMS*. 2018;14(5):1125-1136.
4. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(8):e0161285.
5. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2011;13(12):898-909.
6. van Galen KA, Nellen JF, Nieuwkerk PT. The Effect on Treatment Adherence of Administering Drugs as Fixed-Dose Combinations versus as Separate Pills: Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS research and treatment*. 2014;2014:967073.
7. Asplund J, Danielson M, Ohman P. Patients compliance in hypertension--the importance of number of tablets. *British journal of clinical pharmacology*. 1984;17(5):547-52.
8. Jäättelä A. The fixed combination of propranolol and bendrofluazide in the treatment of hypertension. *Annals of clinical research*. 1979;11(2):80-2.
9. Mancia G, Omboni S. Candesartan plus hydrochlorothiazide fixed combination vs previous monotherapy plus diuretic in poorly controlled essential hypertensive patients. *Blood pressure. Supplement*. 2004;2:11-7.
10. McLay JS, MacDonald TM, Hosie J, Elliott HL, Logimax Group. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of controlled-release formulations of felodipine and metoprolol in free and fixed combinations in elderly hypertensive patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(8):529-35.
11. Nissinen A, Tuomilehto J. Evaluation of the antihypertensive effect of atenolol in fixed or free combination with chlorthalidone. *Pharmatherapeutica*. 1981;2(7):462-8.
12. Olvera R, Moguel R, Meaney E, Gonzalez V, Sanchez S.. Use of a combination of lisinopril and hydrochlorothiazide in the treatment of arterial-hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1991;49(155):61.
13. Pecherina TB, Vedernikova AG, Evdokimov DO, Klimenkova AV, Barbarash OL. [Postregistration study of comparative assessment efficacy of the use of fixed combination of nebivolol and amlodipine for the treatment of patients with moderate and high degree of arterial hypertension]. *Kardiologiia*. 2014;54(6):21-8.
14. Solomon LR, Dawes PM. Treatment of essential hypertension with a combination of propranolol and bendrofluazide. *The Journal of international medical research*. 1980;8(1):34-7.
15. Barron JJ, Daniel G, Makin C, et al.. Treatment modifications and resource use for fixed-dose vs separate-agent antihypertensive regimens. *Drug Benefit Trends*. 2008;20(6):226-247.

16. Bengtsson C, Schroder G, Malmberg L, Abrahamsson L, Sandrstedt R.. Antihypertensive treatment with diuretics and beta-blockers in free and fixed-ratio combination: a clinical trial with oxprenolol/chlorthalidone in a fixed-ratio combination. *Clin Ther.* 1979;2(114):23.
17. Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free- and fixed-dose combinations. *Current medical research and opinion.* 2008;24(9):2597-607.
18. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, Hosokawa P, Hammermeister K. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM.* 2013;26(5):529-38.
19. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Managed care (Langhorne, Pa.).* 2000;9(9 Suppl):2-6.
20. Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions.* 2008;8(1):45-50.
21. Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethnicity & disease.* 2008;18(2):204-9.
22. Ebbutt AF, Elsdon-Dew RW. A multicentre study examining the substitution of Trasidrex for the free combination of Slow-Trasicor and Navidrex-K. *The Journal of international medical research.* 1980;7(6):524-7.
23. Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, Swindle JP. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* 2013;7(1):27-39.
24. Forrest WA. An open comparison between free and a fixed combination of diuretic and beta-blocker in the management of essential hypertension. *The Journal of international medical research.* 1980;8(2):127-31.
25. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2007;64(12):1279-83.
26. Hasford J, Schröder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *European journal of clinical pharmacology.* 2007;63(11):1055-61.
27. Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* 2008;33(11):652-66.
28. Hsu CI, Hsiao FY, Wu FL, Shen LJ. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study. *International journal of clinical practice.* 2015;69(7):729-37.

29. Jackson K, Brixner D, Oderda G, Oberg B, Sheng X, Keskinaslan A.. Compliance and persistence of fixed dose versus free dose combination therapy with valsartan and HCTZ for patients with hypertension [abstract]. *Value Health*.. 2006;9:A360.
30. Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A, Brixner DI. Adherence with multiple-combination antihypertensive pharmacotherapies in a US managed care database. *Clinical therapeutics*. 2008;30(8):1558-63.
31. Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, Nakamori S, Kitai T, Yazu T, Oota M, Ueda Y, Hiraoka N, Okamoto S, Yamada T, Dohi K, Nakamura M, Ito M. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*. 2013;35(5):355-60.a
32. Levi M, Pasqua A, Cricelli I, Cricelli C, Piccinni C, Parretti D, Lapi F. Patient Adherence to Olmesartan/Amlodipine Combinations: Fixed Versus Extemporaneous Combinations. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2016;22(3):255-62.
33. Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. *Managed care (Langhorne, Pa.)*. 2010;19(7):36-42.
34. Schweizer J, Hilsmann U, Neumann G, Handrock R, Klebs S. Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed combination in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg in free combination. *Current medical research and opinion*. 2007;23(11):2877-85.
35. Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir MR. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk medicaid population. *Journal of the National Medical Association*. 2009;101(1):34-9.
36. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*. 2003;9(6):324-32.
37. Tung YC, Lin YS, Wu LS, Chang CJ, Chu PH. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2015;17(1):51-8.
38. Ulusoy S, Ozkan G, Konca C, Kaynar K. A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2012;35(11):1111-7.
39. Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current medical research and opinion*. 2010;26(9):2065-76.
40. Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Current medical research and opinion*. 2010;26(12):2877-87.
41. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):646-53
42. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013 Aug 21;310(7):699-705