



UTILIDAD DE LAS COMBINACIONES FIJAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Fernando Martínez García. Jefe de sección de Medicina Interna.
Profesor asociado de Medicina de la UV
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Este artículo es una revisión sistemática original de la bibliografía. Todo el contenido, incluidas tablas y figuras, están basadas en la bibliografía disponible y son originales creados por el autor.

Resumen

Las combinaciones fijas antihipertensivas pueden ser una herramienta útil para mejorar la adherencia y disminuir la carga de la enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** analizar el impacto de la adherencia con el uso de combinaciones fijas antihipertensivas (CFAs) comparado con monoterapia o con el uso de combinaciones libres (CLAs). **Métodos:** Revisión narrativa de los distintos estudios publicados durante los últimos 10 años en MEDLINE utilizando los siguientes términos MeSH: "Medication adherence", "Patient Compliance", "Drug combination", "Hypertension". **Resultados:** Catorce estudios individuales y dos meta-análisis fueron identificados. Solamente se identificó un ensayo clínico que valoraba la adherencia entre CFAs y CLAs sin diferencias entre ambas terapias a los 6 meses. Un meta-análisis de ensayos clínicos tampoco es concluyente en cuanto al beneficio de las primeras en la adherencia. La mayor parte de los estudios publicados son retrospectivos o de cohortes prospectivas en vida real, utilizando la tasa de posesión de la medicación (MPR) y la proporción de días cubierto por la medicación (PDC) como medidas de adherencia. La mayor parte de los estudios identificados demuestran un aumento de la adherencia/persistencia de entre un 10-30 % con el uso de CFAs respecto a las CLAs, siendo el uso de CFAs un factor independiente para presentar una buena adherencia en los modelos de regresión. La peor adherencia previa al cambio a CFAs parece ser un factor clave para la mejoría observada en la adherencia. La edad avanzada, el número de medicamentos al inicio y el sexo masculino parecen ser factores que favorecen la adherencia con el uso de CFAs. Si bien la adherencia disminuye a lo largo del tiempo, esta caída parece ser menor para las CFAs aunque la mayor parte de estudios evalúan la adherencia a corto-medio plazo. **Conclusión:** El uso de combinaciones fijas de antihipertensivos es una herramienta valiosa de cara a mejorar la adherencia y en último término reducir el impacto de la hipertensión arterial sobre la enfermedad cardiovascular. Se necesitan más estudios y a más largo plazo para valorar el beneficio de las CFAs sobre las CLAs e identificar aquellos subgrupos de pacientes que se beneficien más de esta estrategia terapéutica*.

Palabras clave: Adherencia terapéutica, Hipertensión Arterial; Combinaciones fijas antihipertensivas.

HTA: Hipertensión arterial; **CFAs:** Combinación fija de antihipertensivos a dosis fijas en una única pastilla; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **CLAs:** Combinación libre de antihipertensivos; **MPR:** Tasa de posesión de la medicación; **PDC:** Porcentaje de tiempo cubierto por la medicación; **ARAI:** Antagonista del receptor de angiotensina II; **PA:** Presión Arterial; **PAS:** Presión Arterial Sistólica; **PAD:** Presión Arterial Diastólica; **HR:** Hazard Ratio; **IECA:** Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; **SRAA:** Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; **OR:** Odds Ratio; **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular; **MMAS-8:** Morisky Medication Adherence Scale de 8 ítems.

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

Introducción

La hipertensión arterial continúa siendo el factor de riesgo cardiovascular más importante y contribuye de forma significativa a la morbi-mortalidad cardiovascular a nivel mundial^{1,2}. Pese a la disponibilidad de tratamientos efectivos y baratos, la HTA continúa estando infradiagnosticada e infratratada¹⁻³. Aunque su **grado de control** ha mejorado de manera significativa en los últimos años⁴, todavía hay un gran número de pacientes hipertensos que no alcanzan los objetivos de control recomendados por las guías de práctica clínica⁵⁻⁷. En este sentido, la falta de adherencia y la inercia terapéutica siguen siendo el caballo de batalla al que nos enfrentamos diariamente*.

Respecto a la adherencia terapéutica, **son múltiples los factores que pueden contribuir** a que un paciente determinado no se adhiera correctamente al tratamiento prescrito⁸. La complejidad de los tratamientos, especialmente en pacientes mayores con polifarmacia, la falta de tiempo para explicar los riesgos y beneficios de los mismos, los cambios frecuentes de medicamentos y la complejidad de

los nombres con múltiples marcas comerciales para el mismo principio activo son algunos de los problemas potenciales a analizar de cara a mejorar la adherencia. Una de las estrategias más sencillas de cara a mejorar la adherencia en pacientes con regímenes terapéuticos complejos, se basa en el **uso de combinaciones fijas de antihipertensivos** (CFAs)^{9,10} y así lo reflejan las últimas guías de hipertensión arterial tanto europeas como americanas^{5,6}. Más aún, las combinaciones fijas en hipertensión arterial, incluyendo fármacos que bloqueen el **sistema renina-angiotensina-aldosterona** junto con un **antagonista del calcio** y un **diurético tiazídico**, se han incluido en la lista de medicamentos esencial en la OMS¹² (<https://list.essentialmeds.org/>). El objetivo final es que, especialmente, los países en vía de desarrollo tengan acceso a esta medicación esencial a un precio asequible. Las principales razones para el uso de las combinaciones fijas en la hipertensión arterial se resumen en la Tabla 1. Un listado completo de las distintas combinaciones antihipertensivas disponibles en España se muestra en la Tabla 2*.

1.	Mejorar el control de la PA debido al efecto aditivo de distintas clases de medicamentos.
2.	Conseguir un control más rápido de la PA.
3.	Reducir la frecuencia de efectos adversos de los fármacos en monoterapia.
4.	Aumentar la confianza del paciente.
5.	Aumentar el grado de adherencia.
6.	Disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Tabla 1. Razones para el uso de combinaciones fijas en la hipertensión arterial.
Tabla creada por el autor

El objetivo de esta revisión narrativa es **evaluar la utilidad** de las combinaciones fijas en la adherencia terapéutica comparado con **monoterapia** o con el uso de **combinaciones libres** antihipertensivas (CLAs)*.

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

Terapia	Grupo Farmacológico	Principios Activos	Dosis (mg)	
Terapias dobles	IECA + Calcio Antagonista	Delapirilo/Manidipino	30/10	
		Enalapril/Lercanidipino	10/10	
		Enalapril/Lercanidipino	20/10	
		Enalapril/Lercanidipino	20/20	
		Enalapril/Nitrendipino	10/20	
		Perindopril/Amlodipino	7/5	
		Perindopril/Amlodipino	3,5/2,5	
		Ramipril/Amlodipino	5/5	
		Ramipril/Amlodipino	10/5	
		Ramipril/Amlodipino	5/10	
		Ramipril/Amlodipino	10/10	
		Ramipril/Amlodipino	5/2,5	
		Trandolapril/Verapamilo	2/180	
		IECA + Diurético	Benazeprilo/Hidroclorotiazida	10/12,5
			Benazeprilo/Hidroclorotiazida	20/25
	Captopril/Hidroclorotiazida		50/25	
	Cilazapril/Hidroclorotiazida		5/12,5	
	Enalapril/Hidroclorotiazida		20/12,5	
	Fosinopril/Hidroclorotiazida		20/12,5	
	Lisinopril/Hidroclorotiazida		20/12,5	
	Perindopril/Indapamida		2/0,625	
	Perindopril/Indapamida		4/1,25	
	Perindopril/Indapamida		8/2,5	
	Quinapril/Hidroclorotiazida		20/12,5	
	Ramipril/Hidroclorotiazida		5/25	
	Ramipril/Hidroclorotiazida		2,5/12,5	
	Ramipril/Hidroclorotiazida		2,5/12,5	
	Zofenopril/Hidroclorotiazida		30/12,5	
	ARAI + Calcio Antagonista	Olmesartan/Amlodipino	20/5	
		Olmesartan/Amlodipino	40/10	
		Olmesartan/Amlodipino	40/5	
		Telmisartan/Amlodipino	80/10	
		Telmisartan/Amlodipino	80/5	
		Valsartan/Amlodipino	10/160	
		Valsartan/Amlodipino	5/160	
		Candesartan/Hidroclorotiazida	Candesartan/Hidroclorotiazida	16/12,5
	Candesartan/Hidroclorotiazida		32/12,5	
	Candesartan/Hidroclorotiazida		32/25	
	Candesartan/Hidroclorotiazida		8/12,5	
	Eprosartan/Hidroclorotiazida		600/12,5	
	Irbesartan/Hidroclorotiazida		150/12,5	
Irbesartan/Hidroclorotiazida	300/12,5			
Irbesartan/Hidroclorotiazida	300/25			
Losartan-Hidroclorotiazida	100/25			
Losartan-Hidroclorotiazida	50/12,5			
Losartan-Hidroclorotiazida	100/12,5			

Terapias dobles	ARAI + Diurético	Losartan/Hidroclorotiazida	100/25
		Losartan/Hidroclorotiazida	50/12,5
		Losartanhidroclorotiazida	100/25
		Losartanhidroclorotiazida	50/12,5
		Olmesartan/Hidroclorotiazida	40/25
		Olmesartan/Hidroclorotiazida	20/12,5
		Olmesartan/Hidroclorotiazida	20/25
		Olmesartan/Hidroclorotiazida	40/12,5
		Olmesartan/Hidroclorotiazida	40/25
		Telmisartan/Hidroclorotiazida	40/12,5
		Telmisartan/Hidroclorotiazida	80/12,5
		Telmisartan/Hidroclorotiazida	80/25
		Valsartan/Hidroclorotiazida	160/12,5
		Valsartan/Hidroclorotiazida	160/25
		Valsartan/Hidroclorotiazida	320/12,5
		Valsartan/Hidroclorotiazida	320/25
	Valsartan/Hidroclorotiazida	80/12,5	
	Betabloqueante + Diurético	Atenolol/Bendroflumetiazida	100/5
		Atenolol/Clortalidona	100/25
		Bisoprolol/Hidroclorotiazida	10/25
		Nebivolol/Hidroclorotiazida	5/25
		Nebivolol/Hidroclorotiazida	5/12,5
	Betabloqueante + Calcio Antagonista	Metoprolol/Felodipino	5/50
	Inhibidor de la renina + Diurético	Aliskireno/Hidroclorotiazida	150/12,5
		Aliskireno/Hidroclorotiazida	150/25
		Aliskireno/Hidroclorotiazida	300/12,5
Aliskireno/Hidroclorotiazida		300/25	
Asociaciones de diuréticos	Amiloride/Hidroclorotiazida	5/50	
	Espironolactona/Altizide		
	Triamtereno/Furosemida	25/77,6	
IECA + Calcio Antagonista + Diurético	Perindopril/Amlodipino/Indapamida	7/5/2,5	
Terapias triples	ARAI + Calcio Antagonista + Diurético	Olmesartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	20/5/12,5
		Olmesartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	40/10/12,5
		Olmesartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	40/10/25
		Olmesartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	40/5/12,5
		Olmesartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	40/5/25
		Valsartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	10/160/12,5
		Valsartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	10/160/25
		Valsartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	10/320/25
		Valsartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	5/160/12,5
		Valsartan/Amlodipino/Hidroclorotiazida	5/160/25

Tabla 2. Lista de combinaciones fijas antihipertensivas disponibles en España.

Tabla creada por el autor

Materiales y métodos

Se seleccionaron artículos de los últimos 10 años publicados en MEDLINE, en inglés o en español, utilizando los siguientes términos MeSH: “Medication adherence”, “Patient Compliance”, “Drug combination”, “Hypertension” y sus distintas combinaciones. El criterio de inclusión para artículos originales fue que hubieran medido la adherencia de forma objetiva y que compararan la adherencia con el uso de CFAs frente a monoterapia o CLAs. Se excluyeron aquellos artículos con medida de adherencia tras el cambio a CFAs pero sin grupo comparador. Los mismos criterios se utilizaron para la selección de meta-análisis o de revisiones sistemáticas*.

Resultados

Selección de artículos

El diagrama de flujo de la selección de artículos se muestra en la Figura 1. De los 26 artículos seleccionados con medición de la adherencia, se eliminó un estudio por el pequeño tamaño muestral¹³ y otros ocho porque la adherencia se había determinado de forma subjetiva o no se incluyó grupo comparador¹⁴⁻²¹. Otro estudio se excluyó porque aunque evaluaba la adherencia entre dos tipos de **combinaciones fijas**, no se comparaba directamente la adherencia entre ambos regímenes terapéuticos²². Además de los estudios individuales, en la revisión, se han identificado dos meta-análisis que se adaptan al objetivo de la revisión^{23,24}. Las principales características de los 14 estudios individuales incluidos se muestran en la Tabla 3*.

Adherencia a combinaciones fijas frente a monoterapia o tratamiento libre combinado

La mayoría de los estudios que han evaluado la adherencia utilizando combinaciones fijas son retrospectivos o de

cohortes prospectivas en vida real (Tabla 3). Los parámetros más utilizados para valorar la adherencia en estudios de vida real han sido, la tasa de posesión de la medicación (MPR) y la proporción de días cubiertos por la medicación (PDC). Además, muchos estudios valoran también la persistencia, medida como la ausencia de un intervalo de más de determinados días, habitualmente 30-60, sin tratamiento*.

Como la adherencia es superior en ensayos clínicos que en la práctica clínica habitual, este tipo de estudios son relevantes de cara a analizar los **factores condicionantes** y su impacto en la **enfermedad cardiovascular**. En general, la mayor parte de los estudios identificados demuestran un aumento de la adherencia/persistencia de entre un 10-30% con el uso de CFAs respecto a las CLAs, siendo el uso de CFAs un factor independiente para presentar una buena adherencia en los modelos de regresión (Tabla 3)*. Sin embargo, estudios como el de Wang et al.²⁵, sugieren que el cambio a combinaciones fijas en términos de adherencia puede ser incluso contraproducente en aquellos pacientes con alto grado de adherencia a la terapia libre combinada, siendo el cambio significativo solo en aquellos pacientes con baja adherencia previa al cambio. Otro estudio más reciente del mismo autor tampoco encuentra diferencias significativas en la adherencia entre la triple CFA o la triple CLA²⁶. Sin embargo, es importante destacar que solo un 3,1% de los pacientes llevaban triple CFAs vs un 92,56% de pacientes con triple CLAs²⁶. El estudio italiano de Degli et al.²⁷, también encuentra que el **mayor beneficio** en términos de adherencia de cambiar de CLAs a CFAs, deriva principalmente de aquellos sujetos con un grado bajo de adherencia inicial. El estudio también sugiere que el uso de CFAs podría **asociarse a mejor control** con menor número global de fármacos antihipertensivos*.

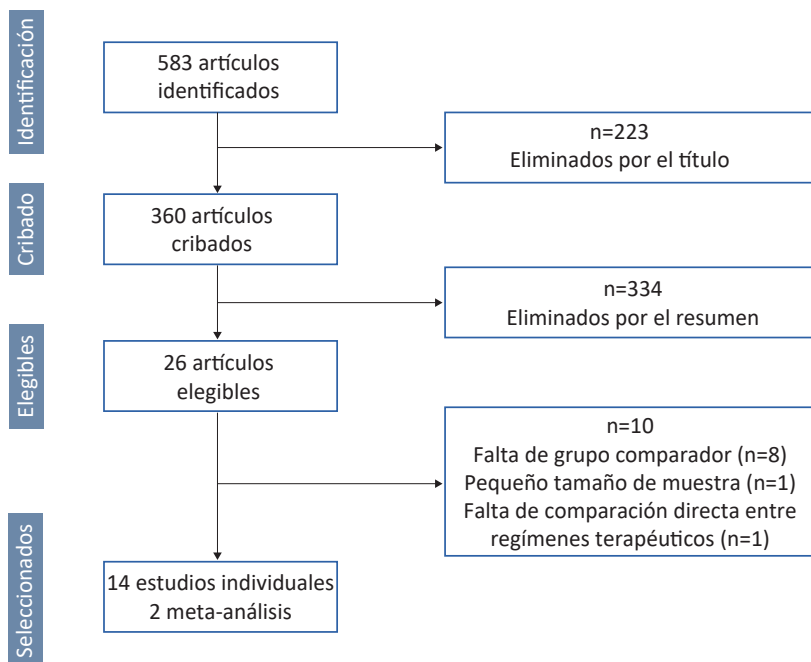


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios.

Tabla creada por el autor

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

Nº REF	AÑO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL	DURACIÓN	ESTRATEGIA	MEDIDA DE ADHERENCIA	RESULTADO
41	2012	Matsumura	EC aleatorizado	207	6 meses	CFA VS CLA	Recuento comprimidos	No diferencias en adherencia entre grupos
25	2014	Wang	Retrospectivo-vida real	896	12 meses	Antes vs después del cambio de CLA a CFA	MPR	Aumento de la adherencia de un 27%
28	2014	Bramlage	Prospectivo-vida real	14 979	6 meses	Antes vs después del cambio de CLA a CFA	MMAS-8	Aumento 0,9 en adherencia al final del periodo de estudio. El porcentaje de pacientes con alto grado de adherencia (MMAS-8>8) aumentó un 15,6%
65	2014	Xie	Retrospectivo-vida real	17 465	12 meses	Triple CFA vs doble CFA + uno de los componentes por separado vs los tres componentes por separado	PDC/Tiempo hasta la discontinuación	El porcentaje de buena adherencia fue significativamente mejor para la triple CFA (55,3% vs 32,6% para triple combinación libre). La mediana de discontinuación fue de 148 días para la triple CFA comparado con la combinación libre
66	2015	Machnicki	Retrospectivo-vida real	14 594	12 meses	Triple CFA vs CLA (los tres componentes por separado)	PDC/MDR/Persistencia intervalos y medicación superior a 30 días	72,9 % y 57,5% de los pacientes en tratamiento con CFA obtuvieron una buena adherencia por MPR ≥ 80% o PDC > 80, respectivamente vs 57,5% y 33,4% para el grupo de CLA (p > 0,0001)
29	2015	Karpov	Prospectivo-observacional	90	3 meses	Antes vs después del cambio de CLA (monoterapia o biterapia) a CFA Nota: 11% de pacientes al inicio estaban en tratamiento con CFA	Morisky-Green test	Aumento de 0,92 en la adherencia al final del periodo de estudio
33	2016	Saito	Retrospectivo-vida real	980	12 meses	Doble CFA vs CLA	PDC/Persistencia	El porcentaje de buena adherencia (PDC > 80%) fue significativamente mejor en el grupo de CFA comparado con la CLA (58,1 vs 46,5%). La tasa de NO persistencia fue significativamente más baja para la CFA que para la CLA (6,2 vs 9,8%; p = 0,0352)
34	2016	Sonawane Deshmukh	Retrospectivo-vida real	5 998	12 meses	CFA vs CLA o cambio de tratamiento o aumento o disminución del tratamiento	PDC	La probabilidad de adherencia (PDC > 80%) fue un 26% (p < 0,05) superior con las CFA respecto a la CLA o a las otras alternativas.
27	2018	Degli Esposti	Retrospectivo-vida real	24 020	12 meses	Doble CFA vs monoterapia o tratamiento libre combinado	PDC	La adherencia aumentó de 58,2 a 71,5% tras el cambio de monoterapia a CFA y de 70,9 a 79,8 tras el cambio del tratamiento libre combinado a la CFA

31	2018	Bramlage	Retrospectivo-vida real	81 958	12 meses	Doble CFA (R/A o C/A) vs CLA (R + A o C + A)	MPR/Persistencia	Aunque la persistencia a los dos meses fue similar entre CFA y CLA a partir de los 3 meses fue superior para las CF (persistencia a los 12 meses de 65,7 y 55,5 para la CFA (R/A y C/A, respectivamente vs 48,6% vs 43,1 para las combinaciones libres R/A y C/A, respectivamente)
30	2018	Fleig	Prospectivo-Observacional	511	3 meses	Antes vs después del cambio desde principalmente monoterapia a CFA NOTA: De los pacientes previamente tratados con 2 o 3 fármacos no se describe si era CLA o CFA	Cuestionario de adherencia de Hill-Bone	La adherencia perfecta (contestar nunca a todos los ítems) aumentó de 20,6 a 43,5% ; p<0,0001
35	2019	Si	Retrospectivo-vida real		36 meses	CFAs vs resto de tratamientos en monoterapia o combinados	PDC/Persistencia	La proporción de adherencia perfecta (PDC>80%) en todos los intervalos semestrales hasta los 36 meses fue mejor para las CFAs de alrededor de 40-50% al final del estudio
32	2019	Kim	Retrospectivo-vida real	116 677	12 meses	CFAs vs monoterapia- CLA	MPR	La adherencia media fue significativamente superior en el grupo de CFAs vs CLA (89,7% vs 87,2%, p-valor<0.05). También fue superior que para monoterapia con ARAII (81,6%) o la monoterapia con CCB (79,7%); p<0,05
26	2019	Wang	Retrospectivo-vida real	10 836	12 meses	Triple CFAs vs triple CLAs vs doble CLAs + otro fármaco	PDC	La tasa de adherencia fue superior para la triple CFAs, seguida de la triple combinación libre y de la doble CFAs + fármaco adicional. En los modelos de regresión para adherencia (PDC>80%) no hubo diferencias significativas entre la triple CFAs y la triple CLAs

Tabla 3. Características de los estudios individuales de adherencia identificados

Tabla creada por el autor

Recientemente, Weisser et al.²⁵, han realizado un **meta-análisis** de este tipo de estudios sobre la utilidad de las combinaciones fijas en la adherencia en hipertensión y dislipemia, incluyendo pacientes en tratamiento con CFAs. Seis estudios exclusivamente en HTA, incluyendo dos de los identificados en nuestra búsqueda, fueron incluidos de cara a evaluar la utilidad de las combinaciones de una ARAII con calcio antagonista o hidroclorotiazida o bien la triple terapia combinada. Aunque no todos los estudios se han podido incluir en la evaluación de los distintos objetivos debido a la alta **heterogeneidad**, el uso de combinaciones fijas se asoció a una mejoría significativa de la persistencia y de la adherencia tanto a corto como a medio plazo²⁵. El estudio también pone de manifiesto una tendencia hacia una mejor adherencia para las combinaciones con el paso del tiempo²⁵.

Tres de los estudios identificados evaluaron la adherencia por medio de cuestionarios. Bramlage et al.²⁸, utilizando el cuestionario de adherencia de Morisky, Karpov et al.²⁹ obtuvo similares resultados, en este caso, con la doble combinación **perindopril/amlodipino** y en un periodo de tiempo más corto, de 3 meses. El estudio prospectivo observacional de Fleig et al.³⁰, en Alemania, incluyó 1814 pacientes no tratados o en los que se requería un cambio de tratamiento y evaluó también la adherencia a la doble combinación fija perindopril/amlodipino. En este caso la adherencia se evaluó a través del cuestionario de adherencia de Hill-Bone. **El porcentaje de pacientes** con un grado perfecto de adherencia según el cuestionario aumentó de forma significativa en aquellos pacientes ya previamente tratados, estando la mayoría con

monoterapia (de un 20,6% a un 43,4%; $p < 0,0001$)³⁰. En aquellos no tratados el grado perfecto de adherencia se observó en un 47,2% de los pacientes³⁰.

Bramlage et al.³¹, en un estudio más reciente en población alemana, analizan también aquellos factores que influyen en la decisión de utilizar CFAs vs CLAs. En este estudio, la presencia de enfermedad cardiovascular previa y la edad avanzada hacían decantarse por el uso de combinaciones libres sobre las **combinaciones fijas** probablemente por la mayor flexibilidad en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Curiosamente el número mayor de fármacos inicial parece hacer decantarse por CLAs en lugar de las CFAs para tratar de reducir el número de comprimidos. En el artículo de Kim et al.³², la edad avanzada y el mayor número de medicamentos fueron los principales **factores** que aumentaban las diferencias en adherencia a favor de las CFAs sobre las CLAs*.

En el estudio de Saito et al.³³, el tomar 2 o menos fármacos se asoció una mayor persistencia en la toma del tratamiento de forma global y en el grupo de CFAs y de CLAs, si bien solo fue significativa la diferencia en el grupo de las CLAs. En este sentido el número de fármacos para ver mayores diferencias en adherencia fue de 5 o más en los jóvenes y de 3 o más en los mayores de 65 años. En el estudio de Wang et al.²⁶, la edad y el sexo masculino fueron factores asociados a una mayor adherencia mientras que determinadas comorbilidades como la depresión o las **hospitalizaciones previas** empeoraban la adherencia. El estudio de Sonawane et al.³⁴, evaluó el grado de adherencia tras distintas modificaciones del tratamiento antihipertensivo y

Método	Características
Recuento de comprimidos ³⁸	Objetivo. Indirecto. Simple. Económico. Requiere colaboración del paciente. El paciente puede engañar al sistema.
Métodos basados en la prescripción electrónica: MPR: Tasa de posesión de medicación (número de días que el paciente tiene la medicación disponible en un intervalo de tiempo x 100). PDC: Porcentaje de tiempo cubierto de medicación (cociente entre el número de días que el paciente está cubierto por la medicación durante un periodo de tiempo dividido por el número de días en ese periodo de tiempo x100).	Objetivo. Indirecto. Basado en la prescripción electrónica. Utilizado en estudios con registros electrónicos de salud. Es probable que la adherencia observada no se corresponda con la real en algunos sujetos. El MPR puede sobreestimar la adherencia si el paciente recoge la prescripción antes de tiempo y dar así valores superiores a 100%. Por tanto, el PDC sería una medida más objetiva de adherencia.
Métodos de monitorización electrónica ³⁹ : (Ejemplos: Indirecto: Medication Event Monitoring System (MEMS®), Directo: Digital Pill)	Objetivos. Directos e indirectos. Información muy precisa Comprimidos digitales informan de si el fármaco ha sido o no ingerido. Caros y difíciles de aplicar en grandes muestras de pacientes Pueden ser prometedores para evaluar la adherencia en ensayos clínicos.
Medida directa de fármacos en sangre u orina	Objetivo. Directo. Caro. Difícil de aplicar en la práctica clínica o en pacientes con polifarmacia. Información puntual sobre la adherencia. No permiten estimar la adherencia en un periodo de tiempo.

Terapia directamente observada	Objetivo. Directo. Cuantitativo. Difícil de llevar a cabo de forma ambulatoria. Puede ser útil en pacientes con HTA resistente de causa no aclarada.
Apps para registrar la adherencia	Objetivo. Directo. Cuantitativo. Económico. Se puede utilizar en un gran número de pacientes. Requiere la colaboración del paciente y este puede engañar al sistema.
Herramienta de adherencia de Krousel-Wood ⁶⁷	Subjetivo. Indirecto. Simple. Económico. Amplia disponibilidad.

Tabla 4. Métodos para medir la adherencia en hipertensión arterial.

Tabla creada por el autor

encuentra que el aumento de la dosis de medicación y el uso de CFAs, se asociaban a un aumento de la adherencia*.

Un fenómeno frecuentemente observado es el **descenso de la adherencia** con el paso del tiempo. Así lo demuestra el meta-análisis de Weisser²³ y un estudio australiano³⁵ en mayores de 65 años que inician tratamiento. Los autores objetivan una disminución de la adherencia a lo largo del tiempo con un marcado descenso en el primer año seguido de un descenso **muy progresivo a lo largo del tiempo** para todas las modalidades de tratamiento antihipertensivo, con una mejor adherencia para las CFAs durante todo el seguimiento³⁵. Si embargo en el estudio de Saito et al.³³, encuentran que una duración de la enfermedad de 5 años o más se asociaba un mayor grado de persistencia en el tratamiento*.

El hecho de que la adherencia al tratamiento se pueda medir de distintas maneras (Tabla 4)^{8,36-40} y que la mayor parte de ensayos clínicos con combinaciones fijas miden la adherencia como objetivo secundario, dificulta la realización de meta-análisis de ensayos clínicos. En nuestra búsqueda, solo hemos identificado un pequeño **ensayo clínico** para valorar la adherencia. En este estudio, se comparaba el tratamiento con losartán/hidroclorotiazida en una sola pastilla o en tratamiento combinado y no se objetivaron diferencias significativas en la adherencia, valorada mediante el recuento de comprimidos, a los 6 meses⁴¹. Un meta-análisis de ensayos clínicos de 2016 comparando las combinaciones fijas y la terapia combinada tampoco es concluyente en cuanto al beneficio de las primeras en la adherencia²⁴.

Discusión

La siguiente revisión pone de manifiesto una serie de puntos clave: 1) Que el uso de CFAs se asocia, en general, a un aumento de la adherencia respecto a la monoterapia o al tratamiento libre combinado; 2) Que no existe ningún método ideal para evaluar la adherencia y por tanto distintos métodos o definiciones pueden asociarse a distintos resultados; 3) Que la adherencia es un **fenómeno multifactorial** por lo que es importante identificar perfiles de paciente en los que el uso de CFAs pueda tener un mayor impacto en la adherencia y por ende en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular;

4) Que faltan estudios para evaluar la adherencia a las CFAs a largo plazo y su impacto en la enfermedad cardiovascular*.

Los resultados de la siguiente revisión concuerdan con lo observado en meta-análisis previos que demuestran un aumento de la adherencia de entre un 10-30% y de la persistencia de hasta un 50% con el uso de CFAs respecto a las CLAs^{42,43}. También, la mayoría de estudios excluidos, aunque sin grupo comparador, muestran un alto grado de adherencia tras el cambio a CFAs en la mayoría de los pacientes, al menos a corto plazo¹⁴⁻²¹.

Combinaciones antihipertensivas

Actualmente, el uso de combinaciones de antihipertensivos, fijas o libres es una herramienta indispensable de cara a conseguir los objetivos de **control terapéuticos**. La práctica totalidad de guías de práctica clínica y comités de expertos recomiendan el uso de CFAs, incluso de inicio, en la mayor parte de los pacientes, si bien, con un nivel de evidencia B^{5,6,44-47}. Por tanto, se necesitan ensayos clínicos comparando la **combinación fija de antihipertensivos** con la terapia combinada por separado en términos de adherencia, control de PA y eventos cardiovasculares. Así lo pone de manifiesto el meta-análisis de Mallat de 2016 que concluye que no se puede confirmar ni descartar que exista una diferencia entre las combinaciones fijas y la terapia combinada en términos de eficacia y seguridad²⁴. Otro meta-análisis muy reciente pone de manifiesto la disminución de los eventos cardiovasculares con el aumento del número de fármacos antihipertensivos aunque a costa de una mayor número de efectos adversos⁴⁸.

Factores que pueden ayudar a aumentar la adherencia con el uso de combinaciones. Rapidez-Eficacia-Efectividad en el control de la PA

La evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de las combinaciones fijas antihipertensivas en comparación con monoterapia o con combinaciones libres es extensa e incluye distintos **meta-análisis** que así lo corroboran. También disponemos de múltiples ensayos clínicos comparando la eficacia antihipertensiva de distintas combinaciones entre sí, pero aún faltan datos relevantes sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad con las distintas

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

combinaciones y comparando las CFAs con su equivalente en CLAs. En este sentido es esperable un **claro beneficio** del uso de varios antihipertensivos en combinación teniendo en cuenta la mejora sobre el principal marcador subrogado que es la disminución de las cifras de PA y así lo demuestra un reciente meta-análisis de Thomopoulos et al.⁴⁸. Aunque la eficacia antihipertensiva de las CFAs respecto a su equivalente en CLAs parece ser similar a corto plazo^{24,42}, sería esperable una disminución significativa de las cifras de PA con las CFAs respecto a las CLAs en base al aumento de la adherencia, si bien aún no ha sido demostrado*.

Aunque las guías recomiendan la doble o triple terapia incluyendo un antagonista del calcio, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un diurético, la evidencia científica actual pone de manifiesto que no todas las combinaciones son iguales. La mayor parte de las combinaciones disponibles en el mercado incluyen la **hidroclorotiazida**, sin embargo, los diuréticos **tiazida-like** como la clortalidona o la indapamida parecen ser más eficaces controlando la presión arterial. Así, una revisión sistemática cualitativa reciente sobre la combinación de azilsartán y clortalidona, parece indicar que esta combinación es superior a la combinación con hidroclorotiazida por separado o bien a la combinación fija de olmesartán/hidroclorotiazida, sin un claro aumento de los efectos adversos incluso en pacientes con enfermedad renal (la combinación de azilsartán y clortalidona no están comercializados en España).⁴⁹

Otra de las combinaciones más extensamente estudiadas es la combinación de valsartán con amlodipino con o sin la adición de hidroclorotiazida. De acuerdo con un análisis post-hoc incluyendo 17 ensayos clínicos con más de 6000 pacientes y 13 estudios de vida real con más de 10 000 pacientes**, la doble o triple combinación reduce de manera significativa la PA a las 12 semanas tanto en los **ensayos clínicos** como en estudios de vida real todos los niveles de dosis ($p < 0,05$), sin embargo, en vida real, la disminución de la PAS y de la PAD fue significativamente menor, de alrededor de unos 5 mmHg menos⁵⁰. Los autores discuten que uno de los posibles factores para estas diferencias es la menor adherencia al tratamiento o la inercia terapéutica en vida real⁵⁰. Como limitaciones del estudio, estos factores no fueron evaluados y tampoco se recogieron datos sobre la seguridad del tratamiento*.

Egan et al.⁹ analizaron en 106 621 pacientes el grado de control entre pacientes en **monoterapia**, en tratamiento con combinaciones libres o con combinaciones fijas tras un año de tratamiento. De acuerdo con los datos de este estudio, es interesante señalar que la mayor parte de los pacientes al cabo del año permanecían en el grupo al que fueron asignados inicialmente, incluyendo un 57% de los que iniciaban tratamiento en monoterapia. De los pacientes con asociaciones de fármacos por separado un 91% permanecían con la medicación al cabo del año y este porcentaje era algo superior al del grupo que inició tratamiento con combinaciones fijas (86,2%). Solo un 8,6% de los pacientes inició tratamiento con combinaciones fijas. El tiempo medio para conseguir controlar al 50% de los pacientes fue significativamente más corto, 195 días, en los pacientes con combinaciones fijas

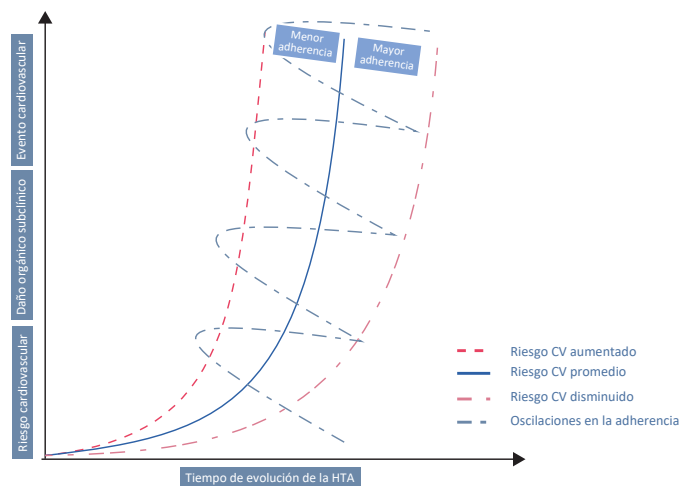


Figura 2. Representación del riesgo cardiovascular a lo largo del tiempo en base a la adherencia.

Figura creada por el autor

comparado con **combinaciones libres o monoterapia**. En el análisis multivariante, tanto las combinaciones libres como las combinaciones fijas se asociaron a un mejor porcentaje de control al año, siendo el beneficio algo superior para el caso de las combinaciones fijas (HR 1,53 vs 1,34 para combinaciones fijas y libres, respectivamente [$p < 0,001$])⁹. Este beneficio parece ser independiente de la raza y del sexo como demuestra el análisis por subgrupos⁹.

Disminución de efectos secundarios

Uno de los factores que puede contribuir a mejorar la adherencia con el uso de combinaciones, además de la eficacia antihipertensiva, es la **disminución** de los efectos adversos con el uso de combinaciones respecto al uso por separado*.

Aunque se ha sugerido por ejemplo, una reducción de la tos con el uso de combinaciones de IECAS y antagonistas del calcio dihidropiridínicos, esto no se ha corroborado en meta-análisis, con el uso individual de IECAS que con la combinación fija con antagonistas del calcio⁵¹. En cuanto a la **incidencia de edema**, un efecto habitual con el uso de dosis elevadas de amlodipino, diversos meta-análisis, aunque con limitaciones debidas a la heterogeneidad de los estudios y posibles diferencias de dosis, muestran una disminución de los edemas con el uso de un bloqueante del SRAA y de un antagonista del calcio dihidropiridínico⁵¹⁻⁵³. **Diversos ensayos clínicos** comparando combinaciones con IECAS con aquellas que incluyen un ARAII muestran un aumento significativo de la tos con el uso de IECAS entre un 8-13%^{54,55}. Este es uno de los principales motivos que ha llevado a muchos médicos a decantarse por combinaciones que incluyan ARAII debido a su buen perfil de seguridad y menor tasa de discontinuación además de su uso más extendido en combinaciones (Tabla 2)*.

Respecto a las diferencias en efectos adversos entre el uso de CFAs y CLAs aunque puede haber una tendencia a un menor número de efectos adversos con el uso de CFAs⁴².

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

**Los datos se agruparon a partir de 15 ensayos clínicos (N=5542), 8 estudios de vida real (N=1397) para valsartán/amlodipino; y 2 ensayos clínicos (N=804), 5 estudios de vida real (N=9380) para valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida.

Impacto de la adherencia en la morbimortalidad cardiovascular

La adherencia es un fenómeno dinámico a lo largo del tiempo que puede condicionar distinto riesgo cardiovascular según su grado (Figura 2). Diversos estudios confirman el impacto de la adherencia en la enfermedad cardiovascular. Así, en un estudio italiano⁵⁶ de **cohortes prospectivo** (10.1097/HJH.0b013e328342ca97), con más de 240 000 pacientes, el presentar un grado bueno de adherencia (PDC>75%) se asoció a una disminución de un 25% de eventos cardiovasculares. En el meta-análisis de Weisser et al.²³, aunque no era el objetivo principal, se evaluaron distintas variables clínicas incluyendo el número de hospitalizaciones por HTA o por otras causas, las emergencias hipertensivas y el número de visitas a consultas externas por HTA. Aunque el uso de combinaciones no parece reducir el número de consultas, sí que parece tener un impacto relevante en las hospitalizaciones por cualquier causa y en las visitas a urgencias por crisis hipertensivas (OR 0,79; p =0,001 para hospitalizaciones; OR 0,65; p <0,001 para visitas a urgencias por crisis hipertensivas)²³ siendo la adherencia uno de los posibles mecanismos. En el estudio de Degli et al., aunque no era el objetivo principal sí que se observó una tendencia a menos **eventos cardiovasculares mayores** en pacientes con alta adherencia (MPR > 80%) comparado con aquellos con baja adherencia²⁷.

Ventajas y desventajas del uso de CFAs

Entre las ventajas encontramos una tendencia beneficiosa, aunque no significativa, en la reducción de la presión arterial y de los efectos adversos⁴². De cara al paciente, la simplificación del régimen terapéutico y el conseguir un rápido control de la presión arterial sin efectos secundarios, es clave para mejorar la adherencia y aumentar la confianza del paciente en el médico*.

Entre las desventajas se encuentra principalmente el mayor coste directo respecto al uso de CLAs si bien hay varios estudios que demuestran que las CFAs pueden ser coste-efectivas⁵⁷⁻⁵⁹. Con el envejecimiento de la población, el aumento de las enfermedades crónicas no comunicables y el encarecimiento de los cuidados de salud, la sostenibilidad del sistema sanitario está en riesgo. En los últimos meses, la **COVID-19** ha sido el foco de atención y la mayor parte de los recursos se han destinado a combatirla. De acuerdo con la OMS⁶⁰ (<https://covid19.who.int>) hasta el momento han muerto más de 3 millones de personas por COVID-19, sin embargo, la mortalidad anual relacionada con la hipertensión arterial es muy superior. Por tanto, es imprescindible que estas medicaciones estén disponibles globalmente y a un precio razonable. En países de pocos recursos o en vía de desarrollo, garantizar el acceso de la población a la llamada "**polypill**", incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico, una estatina y antihipertensivos, o el uso de combinaciones fijas antihipertensivas a dosis bajas a bajo coste es una herramienta pragmática de cara a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en estos países^{61,62}. También ha demostrado ser una estrategia útil en aquellos grupos de población vulnerables que viven en países desarrollados⁶³.

Otras barreras que pueden dificultar el uso de CFAs incluyen el **mayor coste directo** para el paciente, la menor flexibilidad y el menor grado de seguimiento de las guías de práctica clínica por parte del facultativo, por citar algunos³¹.

Estrategias para mejorar la adherencia con el uso de combinaciones

La adherencia es un tema fundamental que se debe analizar o plantear en todo contacto del enfermo con el sistema sanitario.

En el siglo XXI, cada vez se habla más del empoderamiento del paciente y de la figura del paciente experto capaz de tomar decisiones sobre su tratamiento. A la vista del **resultado de los distintos estudios analizados**, es probable que haya pacientes, especialmente aquellos en edad laboral y que estén tomando poca medicación, donde se pueda conseguir una adherencia similar con el uso de CLAs, especialmente debido al menor coste del tratamiento para el paciente, que con el uso de CFAs. Por tanto, es importante discutir todos estos aspectos con el paciente tanto a la hora de iniciar como a la hora de modificar los tratamientos. También, en pacientes con importante variabilidad de la PA, principalmente estacional, las combinaciones libres tienen la ventaja de la mayor flexibilidad y se pueden evitar la aparición de efectos adversos indeseables*.

Los pacientes complejos con HTA resistente, aquellos en **prevención secundaria o ancianos con polifarmacia**, muchos de ellos con déficit sensoriales, son probablemente los que más se beneficien del uso de alguna combinación para mejorar la adherencia³². Por otro lado, son grupos en los que se necesita titular la medicación frecuentemente para controlar los distintos FRCV y en ellos se utilizan muchas veces CLAs. Utilizar una CFA a dosis bajas junto con alguno de los componentes por separado y darle instrucciones al paciente o cuidador para ajuste de la medicación puede ser una **estrategia efectiva** en muchos de estos pacientes. Una vez tenemos claro el número y dosis de antihipertensivos, se puede ajustar la dosis de la combinación de cara a la simplificación del tratamiento y conseguir la deseada mejora en la adherencia*. De cualquier manera, está claro que a mayor número de fármacos antihipertensivos, ya sea CFAs o CLAs, mayor tasa de efectos secundarios, lo que en último término puede disminuir la adherencia y contrarrestar los beneficios cardiovasculares⁴⁸.

Fortalezas y limitaciones de la siguiente revisión

La siguiente revisión tiene ciertas limitaciones. Al tratarse de una revisión no sistemática y dado el volumen de publicaciones relacionadas, es probable que algún artículo de relevancia no se haya mencionado. También hay que tener en cuenta el sesgo de publicación que favorece la publicación de artículos con resultados favorables y que la mayor parte de los ensayos clínicos publicados no son independientes, sino que han sido financiados por la industria farmacéutica. Se han **excluido** de la siguiente revisión las combinaciones de antihipertensivos con estatinas o aquellos artículos con referencia a la "polypill". De la misma manera, debido a que de momento no está aprobada para la hipertensión y por limitaciones de espacio, se han excluido aquellos estudios sobre la combinación de un ARAII con un inhibidor de la neprilisina. Esta combinación, utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con **fracción de eyección reducida**, es una de las combinaciones prometedoras en la hipertensión arterial y podría jugar algún papel en la hipertensión refractaria⁶⁴. Finalmente, aunque la información se ha recogido y redactado de la manera más objetiva posible, algunos comentarios y recomendaciones reflejan exclusivamente la opinión personal del autor en base a su experiencia clínica y los resultados de la revisión*.

Entre las fortalezas de esta revisión destacar que se ha incluido la información más reciente sobre este tema, centrándose principalmente en aquellos estudios en los que se midiera la adherencia con el uso de CFAs **comparado con monoterapia** y/o CLAs como objetivo principal, excluyéndose todos los artículos en los que se media la adherencia con las CFAs, pero sin grupo comparador*.

*Estas afirmaciones corresponden a la opinión y experiencia propia del autor

Conclusión*

El uso de combinaciones fijas de antihipertensivos es una herramienta valiosa de cara a mejorar la adherencia y en último término reducir el impacto de la hipertensión arterial sobre la enfermedad cardiovascular. Dados sus efectos beneficiosos sobre la adherencia es fundamental identificar las barreras, que pueden variar de país a país, de cara a favorecer la generalización de esta estrategia terapéutica. El arsenal de combinaciones del que disponemos, al **menos a nivel europeo**, aunque extenso, probablemente no sea suficiente para dar respuesta a toda tipología de pacientes. La utilización de CFAs es esencial para controlar a la mayor parte de nuestros pacientes hipertensos reduciendo la carga de polifarmacia y por ende mejorando la adherencia. Como no todas las combinaciones son iguales, se necesitan más estudios que evalúen el impacto de distintas combinaciones sobre el daño orgánico asociado a la HTA y sobre la morbimortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ga. Olsen MH, Angell SY, Asma S, *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2665-2712.
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):223-237.
3. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, *et al.* May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e736-e743.
4. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, *et al.* Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. 2015 Jan;65(1):54-61.
5. Williams B, Mancia G, Spiering Wet *al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. Jun;71(6):1269-1324.
7. Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, *et al.* Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):690-700.
8. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124-1140.
9. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, *et al.* Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012 Jun;59(6):1124-31.
10. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017 Jun;32(6):619-625.
11. Sinnott SJ, Smeeth L, Williamson E, *et al.* Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995-2015. *BMJ*. 2017 Sep 22;358:j3984.
12. World Health Organization. Model List of Essential Medicines. Disponible en: <https://list.essentialmeds.org/>. (Último acceso: septiembre 2021)
13. Kreutz R, Scholze J, Douros A. Single-Pill Triple Fixed Dose Combination Therapy with Single Component Drug Monitoring in Treatment-Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 Jan 26;16(2):197-203.
14. Kato H, Shiraishi T, Ueda S, *et al.* Blood pressure control and satisfaction of hypertensive patients following a switch to combined drugs of an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker in clinical practice of nephrology. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jun;19(3):465-73.
15. Sison J, Assaad-Khalil SH, Najem R, *et al.* Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Oct;30(10):1937-45. 15. Sison J, Assaad-Khalil SH, Najem R, *et al.* Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Oct;30(10):1937-45.
16. Czarnecka D, Koch EM, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. *Curr Med Res Opin*. 2015 May;31(5):875-81.
17. Vlachopoulos C, Grammatikou V, Kallistratos M, *et al.* Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed dose combination in everyday clinical practice: results from the EMERALD study. *Curr Med Res Opin*. 2016 Sep;32(9):1605-10.
18. Liakos CI, Papadopoulos DP, Kotsis VT. Adherence to Treatment, Safety, Tolerance, and Effectiveness of Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Greek Patients with Hypertension and Stable Coronary Artery Disease: A Pan-Hellenic Prospective Observational Study of Daily Clinical Practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Oct;17(5):391-398.
19. Uchiwa H, Kai H, Iwamoto Y, *et al.* Losartan/hydrochlorothiazide combination is safe and effective for morning hypertension in Very-Elderly patients. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(3):267-273.
20. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, *et al.* Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin Drug Investig*. 2019 Apr;39(4):385-393.
21. Huo Y, Gu Y, Ma G, *et al.* China Study of valsartan/amlodipine fixed-dose combination-based long-Term blood pressure management in Hypertensive patients: a one-year registry (China STATUS III). *Curr Med Res Opin*. 2019 Aug;35(8):1441-1449.
22. Hsiao FC, Tung YC, Chou SH, *et al.* Fixed-Dose Combinations of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension: A Comparison of Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(51):e2355.

23. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, *et al.* Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Apr;27(2):157-164.
24. Mallat SC, Tanius BY, Itani HS, *et al.* Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Aug 22;11(8):e0161285.
25. Wang TD, Chen YH, Huang CH, *et al.* Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs. *Hypertension.* 2014 May;63(5):958-67.
26. Wang X, Chen H, Essien E, *et al.* Medication Adherence to Antihypertensive Triple-Combination Therapy Among Patients Enrolled in a Medicare Advantage Plan. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Jun;25(6):678-686.
27. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, *et al.* Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr Med Res Opin.* 2018 Sep;34(9):1571-1577.
28. Bramlage P, Ketelhut R, Fronk EM, *et al.* Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. *Clin Drug Investig.* 2014 Jun;34(6):403-11.
29. Karpov YA, Gorbunov VM, Deev AD. Effectiveness of Fixed-Dose Perindopril/Amlodipine on Clinic, Ambulatory and Self-Monitored Blood Pressure and Blood Pressure Variability: An Open-Label, Non-Comparative Study in the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015 Dec;22(4):417-25.
30. Fleig SV, Weger B, Haller H, *et al.* Effectiveness of a Fixed-Dose, Single-Pill Combination of Perindopril and Amlodipine in Patients with Hypertension: A Non-Interventional Study. *Adv Ther.* 2018 Mar;35(3):353-366.
31. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2018 Apr;20(4):705-15.
32. Kim SJ, Kwon OD, Cho B, *et al.* Effects of combination drugs on antihypertensive medication adherence in a real-world setting: a Korean Nationwide Study. *BMJ Open.* 2019 Jun 22;9(6):e029862.
33. Saito I, Kushiro T, Matsushita Y, *et al.* Medication-taking behavior in hypertensive patients with a single-tablet, fixed-dose combination in Japan. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):131-6.
34. Sonawane Deshmukh KB, Qian J, Garza KB, *et al.* Achieving Adherence After First-Line Antihypertensive Treatment: Should Fixed-Dose Combinations Receive Priority? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016 Sep;18(9):934-41.
35. Si S, Ofori-Asenso R, Briffa T, *et al.* Dispensing Patterns of Blood Pressure Lowering Agents in Older Australians From 2006 to 2016. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019 May;24(3):242-250.
36. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, *et al.* Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013 Aug;62(2):218-25.
37. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am.* 2017 Jan;101(1):229-245
38. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm Internet.* 2018 Sep 14;59(3):163-72.
39. Hawkshead J, Krousel-Wood MA. Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings: Advantages and Limitations. *Dis Manag Health Outcomes.* 2007;15(2):109-18.
40. DiCarlo L, Moon G, Intondi A, *et al.* A Digital Health Solution for Using and Managing Medications: Wirelessly Observed Therapy. *IEEE Pulse.* 2012 Sep;3(5):23-6.
41. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, *et al.* Does a combination pill of antihypertensive drugs improve medication adherence in Japanese? A randomized controlled trial. *Circ J.* 2012;76(6):1415-22.
42. 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.
43. Sherrill B, Halpern M, Khan S, *et al.* Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence: Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2011 Dec;13(12):898-909.
44. Abdul Rahman AR, Reyes EB, Sritara P, *et al.* Combination therapy in hypertension: an Asia-Pacific consensus viewpoint. *Curr Med Res Opin.* 2015 May;31(5):865-74.
45. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, *et al.* Single-pill combinations (SPCs) and treatment of arterial hypertension in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol Pol.* 2017;75(12):1357-67.
46. López-Jaramillo P, Barbosa E, Molina DI, *et al.* Latin American Consensus on the management of hypertension in the patient with diabetes and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2019 Jun;37(6):1126-47.
47. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, *et al.* 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens.* 2013 Mar;20(1):45-52.

48. Thomopoulos C, Bazoukis G, Grassi G, *et al.* Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2021 May 1;39(5):846-855.
49. Kwon A, Kim G-H. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clin Ther.* 2020 Jul;42(7):1390-403.
50. Sison J, Vega RMR, Dayi H, *et al.* Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized controlled versus observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2018 Mar;34(3):501-15.
51. Makani H, Bangalore S, Romero J, *et al.* Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *Am J Med.* 2011 Feb;124(2):128-35.
52. Makani H, Bangalore S, Romero J, *et al.* Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate - a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011 Jul;29(7):1270-80.
53. Elliott WJ, Bistrika EA. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Feb;17(2):207-16.
54. Lee IT, Hung YJ, Chen JF, *et al.* Comparison of the efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2012 Aug;34(8):1735-50.
55. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med.* 2010 Nov;123(11):1016-30.
56. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2011 Mar;29(3):610-8.
57. Kawalec P, Holko P, Stawowczyk E, *et al.* Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. *Kardiol Pol.* 2015;73(9):768-80.
58. Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, *et al.* Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* 2011 Jun;12(3):253-61.
59. Schäfer HH, Scheunert U. Costs of current antihypertensive therapy in Switzerland: an economic evaluation of 3,489 patients in primary care. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13854.
60. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int>. (Último acceso septiembre 2021)
61. Chrysant SG. Single-pill triple-combination therapy: an alternative to multiple-drug treatment of hypertension. *Postgrad Med.* 2011 Nov;123(6):21-31.
62. Chrysant SG, Chrysant GS. Usefulness of the Polypill for the Prevention of Cardiovascular Disease and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016 Feb;18(2):14.
63. Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, *et al.* Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population. *N Engl J Med.* 2019 Sep 19;381(12):1114-23.
64. Wehland M, Simonsen U, Buus NH, *et al.* An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Jul;21(10):1133-43.
65. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, *et al.* A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin.* 2014 Dec;30(12):2415-22.
66. Machnicki G, Ong SH, Chen W, *et al.* Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: adherence, persistence, healthcare utilization and costs. *Curr Med Res Opin.* 2015 Dec;31(12):2287-96.
67. Krousel-Wood M, Peacock E, Joyce C, *et al.* A hybrid 4-item Krousel-Wood Medication Adherence Scale predicts cardiovascular events in older hypertensive adults. *J Hypertens.* 2019 Apr;37(4):851-9.
68. Kim MT, Hill MN, Bone LR, *et al.* Development and Testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000 Jun;15(3):90-6.