

*Osvaldo H. Farina,
Carlos E. March, Juan Cruz Ferre*

Palabras clave

Farmacoeconomía, Costo-beneficio, Costo-efectividad, Costo-utilidad, Minimización de costos.

Abreviaturas utilizadas

ACV: accidente cerebrovascular
ARA: antagonistas del receptor de angiotensina
BB: betabloqueantes
BCC: bloqueantes cálcicos
CV: cardiovascular
DBT: diabetes
ECV: enfermedad cardiovascular
ERC: enfermedad renal crónica
ERET: enfermedad renal en estadio terminal
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICC: insuficiencia cardíaca
IECA: inhibidores de la enzima convertidora
PBI: Producto bruto interno
QALY: años de vida ganados ajustados por calidad de vida
RCV: riesgo cardiovascular
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
Tz: tiazidas

Síntesis Inicial

El tratamiento de la hipertensión ha demostrado ser claramente costo-efectivo, al ahorrar más dinero en morbi-mortalidad y costos indirectos en relación a su costo.

Si bien todos los grupos farmacológicos son costo-efectivos para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, la mejor relación costo-efectividad la poseen los tiazidas, los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes cálcicos.

Las diferencias en costos entre los diferentes medicamentos de cada grupo son importantes, siendo el enalapril y la clortalidona los más costo-efectivos.

Debido a que el costo del tratamiento impacta negativamente en la adherencia y en el control de la hipertensión arterial, la estrategia de tratamiento antihipertensivo elegida siempre debe tener en cuenta el costo, y es deseable que dicho factor se discuta con el paciente.

INTRODUCCIÓN. ¿QUÉ ES Y QUE EVALÚA LA FARMACOECONOMÍA?

La selección de un tratamiento, no solamente incluye los aspectos de eficacia, seguridad y conveniencia, sino que debe

considerarse su impacto económico. Sin embargo, el médico a menudo se siente incómodo de aplicar conceptos económicos a su práctica diaria.

La farmacoeconomía o evaluación económica de los medicamentos, estudia los costos y beneficios de los tratamien-

tos y tecnologías médicas. Realiza un análisis comparativo de las opciones disponibles en relación no solo a los costos, sino a los efectos sobre la salud. Sus resultados no solo apoyan al médico asistencial en la selección de tratamientos, sino que resultan útiles en otros niveles como la elaboración de formularios institucionales, el diseño de políticas de medicamentos y la asignación de recursos.

El objetivo es seleccionar un tratamiento de alta calidad al menor costo. Esto no implica elegir la opción menos costosa sino la que tenga el mayor valor. No es gastar menos, sino gastar mejor.

Si la eficacia y la seguridad de las opciones son equivalentes, se estudia la *minimización de costos*.

Existen distintos tres tipos de análisis principales.

El *análisis Costo/Beneficio*, compara en términos monetarios tanto el costo como el beneficio de una intervención.

Cuando la eficacia entre los dos tratamientos difiere, existen distintas formas de combinar esta diferencia con los costos.

El *análisis Costo/Efectividad* evalúa el costo monetario de una intervención con su efectividad clínica. Por ej. Costo de disminuir 1% la HbA1C, costo por año de vida salvado, etc.

El *análisis Costo/Utilidad*, compara costo monetario de una intervención con su "utilidad". Incorpora a los años de vida salvados una variable subjetiva, la calidad de vida. La principal unidad de medición son los QALY (*del inglés, quality-adjusted life years*). Si un tratamiento prolonga diez años la vida, con una calidad de vida de 0,5, dicho tratamiento logra 5 QALY. Cuando el costo del QALY ganado es entre uno y tres veces el PBI per cápita del país, la intervención es "rentable, y "muy rentable" cuando el valor del mismo es menor al PBI per cápita del país. En 2011 el PBI per cápita, según el Banco Mundial, fue de U\$S 10941 para nuestro país, similar al de Uruguay, Chile y Brasil, y de U\$S 38818 y U\$S 48442 en UK y EEUU, respectivamente.

Existen distintos tipos de costos. Los costos médicos directos hacen referencia a los costos relacionados con la atención médica, medicamentos, etc. Los no médicos directos se vinculan con el costo para recibir atención médica (ej. transporte, aporte a Obras sociales, etc.). Los intangibles refieren al sufrimiento y dolor ocasionado por la enfermedad. Los costos indirectos incluyen la morbilidad, pérdidas de días laborales, discapacidad y mortalidad ocasionada por la enfermedad o su tratamiento. Una limitación frecuente de los análisis económicos es no considerar los costos indirectos por la dificultad de su estimación, infravalorando el real costo. Cualquier estimación económica para ser completa deberá atender a todos los tipos de costos.¹

FARMACOECONOMÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las consideraciones farmacoeconómicas que discutiremos a continuación intentan responder los siguientes interrogantes:

- ¿Cuál es el impacto económico de la HTA?
- ¿Es más caro tratar la HTA o sufrir sus consecuencias?

- ¿Existe un grupo de medicamentos más costo-efectivo para iniciar el tratamiento?
- ¿Pueden minimizarse los costos seleccionando un medicamento entre distintos grupos farmacológicos y distintas marcas comerciales?
- ¿Influyen los costos en la adherencia al tratamiento?

Impacto económico de la hipertensión arterial

La alta prevalencia, el curso crónico, conjuntamente con las complicaciones fatales y no fatales asociadas a la HTA, son responsables de su alto impacto económico y social.

Costo Total de la HTA

Según la American Heart Association, en EEUU en el año 2003, el costo anual del tratamiento de la HTA superó los 50 mil millones de U\$S, representando el costo directo el 75%.²

Existe poca información en América Latina. En México en el año 2000³, y en Brasil en el 2005⁴, el costo de la HTA representó el 6,8% y 1,11 % del gasto total en salud, respectivamente.

Costos directos

El costo en medicamentos fue y sigue siendo, el principal determinante de los costos directos, representando entre el 50 y 70% de los mismos como lo confirman diversas evaluaciones realizadas en Suecia, Brasil, Italia y EEUU. Las razones son múltiples: mayor población con indicación de tratamiento antihipertensivo, aumento en el costo por inflación, nuevos medicamentos más costosos, etc.⁵

Realizamos un estudio sobre el consumo de antihipertensivos en una obra social con 20000 beneficiarios entre el mes de julio del 2010 a julio del 2012. Los antihipertensivos constituyeron el 11 % del gasto total en medicamentos, el enalapril y el losartan fueron los más prescritos, representando ellos solos el 5 % del gasto total.⁶

Costos indirectos

Los costos secundarios a la pérdida de productividad y al tratamiento de las complicaciones de la HTA, no suelen considerarse en las evaluaciones económicas, subestimándose así el costo real de la HTA.

En EEUU, la HTA afecta una tercera parte de los adultos, siendo responsable de un 50% de los IAM y del 75% de los ACV, con un gasto de U\$S 13,1 mil millones por año.^{2,5}

En Reino Unido la existencia de un 33% de los adultos, y un 58% de la población mayor de 65 años, con cifras de PA mayores o iguales a 140/90, son responsables de 58000 innecesarios eventos cardiovasculares mayores, con un costo de £ 97.2 millones anuales.⁷

¿Es más costoso tratar la hipertensión o sufrir las consecuencias?

Costo/efectividad del tratamiento de la HTA (análisis de costo-beneficio) en diferentes poblaciones y situaciones.

En 1976, Weinstein y Stason⁸, realizan el primer trabajo donde se demuestra que el tratamiento de la HTA en cualquier estadio es costo-efectivo. Observaron también que la costo/efectividad es dependiente del riesgo absoluto CV, siendo económicamente más beneficiosa cuanto mayor sea el mismo. Ambas consideraciones han sido corroboradas en diferentes estudios. Por ejemplo, si bien la costo/efectividad del tratamiento en pacientes con estadio 1 de HTA ha sido demostrada, es bastante menos rentable si la comparamos con la del tratamiento de estadios de HTA más avanzados.^{9,10} También es mayor la rentabilidad del tratamiento en hombres respecto a las mujeres.¹¹

Tomando los resultados del estudio HYVET, se analizó la *costo/efectividad del tratamiento en mayores de 80 años*. Tras dos años, el grupo de tratamiento activo tuvo mayores costos debido al tratamiento, pero un ahorro significativo, 37 francos suizos por paciente, por una menor incidencia de ACV, IAM e ICC.¹¹

En *pacientes diabéticos* diversos estudios confirmaron una adecuada costo-efectividad del tratamiento antihipertensivo. Utilizando los datos y el diseño del UKPDS 38, el tratamiento antihipertensivo intensivo vs el moderado, generó un ahorro de 777 U\$S por paciente de por vida. El UKPDS 40 mostró similares resultados, con un costo por año de vida sin complicaciones diabéticas de 1049 £, y de 720 £ por año de vida salvado. Otros estudios confirmaron que el control intensivo de la presión arterial reduce complicaciones, aumenta la esperanza de vida y disminuye los costos totales en sujetos diabéticos.^{5,12,13}

En *pacientes con ERC*, la adición de losartan a la terapia convencional en el estudio RENAAL redujo los días de ERET, representando un ahorro neto de 3522 U\$S por paciente en 3,5 años. En diabéticos con microalbuminuria, la adición de 300 mg de irbesartan aumentó la esperanza de vida en 0,84 años, y disminuyó la ERET 0,88 años, disminuyendo en 11082 € el costo por paciente. El análisis económico del IDNT, y otros estudios confirman la favorable relación costo-efectividad del tratamiento antihipertensivo con bloqueantes del SRAA en pacientes con ERC.^{5,12,13}

En los *prehipertensos*, el beneficio en términos de eventos duros del tratamiento farmacológico sigue siendo incierto y los costos son altos, por lo que no resulta costo-efectivo, aun en individuos con alto riesgo.¹⁴

Recientemente en Canadá, se evaluó la costo/efectividad del tratamiento de ser aplicado en todos los individuos entre 40 a 74 años sin DBT ni ECV según las normas canadienses de tratamiento de la HTA. El tratamiento resulta económicamente adecuado con una razón de costo/efectividad promedio de U\$S 37,100 por año de vida salvado (PBI por cápita en Canada U\$S 39400 para 2011). No obstante

los resultados varían en forma considerable en los diferentes subgrupos, siendo el tratamiento menos costo-efectivo a medida que desciende la edad, y en las mujeres.¹⁵

La reducción de la ingesta de sodio a través de campañas es una de las herramientas más útiles y costo-efectivas en salud pública.¹⁶ Un estudio realizado en nuestro país mostró un costo de sólo \$ 151 por año de vida ganado sin discapacidad, mientras que en EEUU se estima un ahorro de U\$S 18 millones en costos de salud por año mediante la *reducción de la ingesta de sodio* a 2300 mg/día. Dos estrategias dirigidas a reducir el consumo de sodio en la población estadounidense de entre 40 y 85 años, como el cobro de un impuesto al sodio de los alimentos, y la solicitud a la industria una reducción voluntaria del contenido de sodio de los alimentos, redujeron sustancialmente la incidencia de ACV e IAM, incrementaron QALYs, significando un ahorro medio de 25 U\$S billones en gastos médicos.¹⁷

El mal control de la HTA es un factor que incrementa significativamente el costo económico y social de la misma, debido a un mayor número de eventos vasculares. El objetivo de un mayor control debe ser una de las prioridades en todo programa sanitario de HTA, particularmente en países como el nuestro, donde la tasa de control de la HTA es en el mejor de los escenarios del 18%.

¿Puede identificarse un medicamento más costo-efectivo para iniciar el tratamiento? Consideraciones fármaco-epidemiológicas en la selección de medicamentos antihipertensivos. Costo/efectividad y costo/utilidad de los diferentes grupos de medicamentos.

Existen varias dificultades para estimar la relación de costo/efectividad de los diferentes grupos terapéuticos en el manejo de la HTA.

Costo

Existe una tendencia clara y manifiesta de costos *diferentes para cada grupo*, pero existen superposiciones importantes porque los precios de los distintos medicamentos que integran cada grupo varían significativamente. Esto es particularmente manifiesto entre los IECA, donde el ramipril es casi siete veces más costoso que el enalapril.

En la tabla 136-1, se muestran los diferentes costos de los principales medicamentos antihipertensivos, según el precio de venta al público publicado en el manual farmacéutico de junio de 2012, considerando la dosis estándar equivalente para el tratamiento de la HTA.s

Eficacia-Efectividad

El metaanálisis de Law¹⁸ demostró que los principales grupos de agentes antihipertensivos (Tz, BB, IECA, ARA y

Tabla 136-1. Costos diarios del tratamiento antihipertensivo para diferentes medicamentos: promedio, mediana, menor valor y mayor valor. Manual Farmacéutico, junio de 2012

Medicamento	Potencia mg	Promedio	Mediana	Costo mínimo	Costo Máximo
ATENOLOL	50	0,59	0,56	0,30	1,15
CLORTALIDONA	25	1,04	1,04	1,04	1,04
ENALAPRIL	10	1,12	1,18	0,53	1,49
HIDROCLOROTIAZIDA	25	1,19	1,19	0,86	1,51
AMLODIPINA	5	1,63	1,44	0,73	3,67
LISINOPRIL	5	1,99	1,99	1,74	2,24
CARVEDILOL	25	2,07	2,17	1,04	2,53
LISINOPRIL	10	2,39	2,21	2,19	2,75
BISOPROLOL	10	3,04	3,06	2,94	3,21
LOSARTAN	50	3,50	3,47	1,60	5,30
PERINDOPRIL	5	3,68	3,68	3,68	3,68
NEBIVOLOL	5	3,83	3,94	3,25	4,08
CANDESARTAN	8	5,29	5,91	4,35	5,97
RAMIPRIL	5	5,69	5,89	4,60	6,59
VERAPAMILO	240	5,96	5,96	4,99	6,93
DILTIAZEM	240	5,99	5,68	5,45	6,39
TELMISARTAN	40	6,27	6,27	6,21	6,34
ALISKIREN	150	8,39	8,39	8,39	8,39

BCC) son equivalentes en su capacidad de reducir la PA. Sin embargo varios metaanálisis y ensayos clínicos han mostrado resultados divergentes en la capacidad de los distintos grupos para lograr diferentes objetivos clínicos (mortalidad, riesgo de IAM, IC, ACV, diabetes, etc.).

Los metaanálisis de Law¹⁸ y del NICE¹⁹ resaltan que los resultados sobre las variables clínicas no muestran diferencias importantes entre diferentes medicamentos, en la medida que disminuyan la PA en forma equivalente.

Sin embargo, otros metaanálisis y ensayos clínicos muestran algunas diferencias. Los diuréticos han sido equivalentes a los BCC en cuanto a reducción del riesgo de IAM, ACV o muerte, son más efectivos para evitar la ICC, pero aumentan el riesgo de diabetes. Los IECA son más efectivos que los BCC para reducir el riesgo de ICC y diabetes, pero tienen más riesgo de ACV. Los diuréticos son más efectivos que los IECA para disminuir el riesgo de ACV, pero tienen más riesgo de diabetes. Los BB comparados con Tz, BCC, IECA, tuvieron similar eficacia sobre la mortalidad, pero fueron menos efectivos para disminuir el ACV y la enfermedad coronaria.

Costo-efectividad

Son pocos los estudios que han evaluado la relación costo-efectividad, y presentan varios problemas como: la selección de distintas variables clínicas que impactaran marcadamente en la relación beneficio-riesgo, la complejidad de los proto-

colos, las diferentes poblaciones de pacientes con distintas características de evolución y respuestas y los importantes sesgos.

Las guías NICE 2011²¹ incluyen un modelo de análisis costo-efectividad. Por las dificultades antes mencionadas, el mismo solo es aplicable a pacientes de 65 años de ambos sexos, con un RCV del 2%, un riesgo de ICC del 1% y un riesgo de diabetes del 1.1%. Los resultados indican que el tratamiento de la HTA en este contexto es claramente costo-efectivo para todos los grupos de medicamentos. Cuando analizan el costo incremental por QALY, señalan al grupo de los BCC como el más costo-efectivo para iniciar el tratamiento, ya que comparado con los diuréticos el costo incremental es de 1520-1960 libras por año de vida ganado (consideran accesible un costo incremental de hasta 20000-30000 libras por año de vida ganado). No obstante las diferencias absolutas entre diuréticos, IECA y BCC son pequeñas.

En otros subgrupos con distintos riesgos los resultados son diferentes. Si el RCV planteado en el modelo fuera del 0.5%, los IECA serían la opción preferida. De igual forma los IECA serían costo-efectivos si el paciente tiene alto riesgo de diabetes o intermedio de ICC.

En cuanto a personas menores de 45 años, los datos son tan escasos, que se utilizan proyecciones del metaanálisis de estudios de pacientes de mayor edad. En el caso que resultados esperados fueran iguales al metaanálisis, para pacientes con un RCV anual 2%, de ICC del 1% y de diabetes del 1.1%, las Tz dieron el mejor resultado. Sin embargo si se

considera un resultado 1% mejor que los resultados del metaanálisis, los IECA pasan a ser costo-efectivos (menos de 20000 libras por año de vida ganado).

En suma, todos los grupos farmacológicos son costo-efectivos para el tratamiento de pacientes con HTA. De acuerdo a las evidencias de eficacia las Tz, los BCC y los IECA pueden ser considerados los preferidos en la mayoría de las situaciones clínicas, con mínimas diferencias entre ellos. Sin embargo las diferencias en costos entre los diferentes grupos son importantes.

En este escenario los medicamentos más costo-efectivos son el enalapril y la clortalidona, con costos incrementales de los distintos medicamentos que alcanzan el 700% (tabla 136-2).

¿Pueden minimizarse los costos seleccionando un medicamento entre los distintos grupos y las distintas marcas comerciales?

Impacto de los costos diferenciales de las diferentes marcas comerciales.

Existen importantes diferencias en los valores de precios de venta al público fijados por los distintos laboratorios que comercializan la misma monodroga.

En el estudio que realizamos, se incluyeron los laboratorios que participaban al menos en un 10 % de las prescripciones realizadas en los últimos dos años. La diferencia

en el valor comercial entre el producto más económico y el más costoso se muestran en la tabla 136-3 y en la fig. 136-1. Debe señalarse que para algunos medicamentos como el telmisartán solo fueron del 8%, pero en amlodipina alcanzó el 211% y en losartán el 282%.⁶

¿Influyen los costos del tratamiento antihipertensivo en la adherencia al tratamiento?

La baja adherencia al tratamiento antihipertensivo resulta un problema importante. Aspectos económicos como el costo de tratamiento, el copago a cargo del paciente, etc. son predictores mayores de la adherencia.²² Junto con las tramitaciones para la cobertura de tratamientos costosos constituyen una barrera para un significativo número de pacientes.

Existen pruebas de que el mayor copago para el paciente, determina una disminución del uso de medicamentos. En el escenario de medicamentos de dudosa o discutible eficacia no resulta problemático, pero en medicamentos esenciales es un problema muy importante.^{23,24}

En un estudio en 157000 beneficiarios del Medicare+Choice, disminuyó la adherencia a los antihipertensivos en un 30% y aumentó un 5% la prevalencia de valores de presión arterial >140 mm Hg en quienes se les limitó la cobertura a u\$s 1000 por año. También disminuyó la adherencia a hipolipemiantes e hipoglucemiantes y aumentaron las visitas a los servicios de emergencia, las hospitalizaciones y las muertes. El costo médico total no se modificó.²⁵

Tabla 136-2. Costos incrementales de los distintos medicamentos en relación a la clortalidona. Manual Farmacéutico, junio de 2012

Medicamento	Potencia	% vs clortalidona
ATENOLOL	50	-44
CLORTALIDONA	25	0
ENALAPRIL	10	8
HIDROCLOROTIAZIDA	25	14
AMLODIPINA	5	57
LISINOPRIL	5	92
CARVEDILOL	25	99
LISINOPRIL	10	129
BISOPROLOL	10	192
LOSARTAN	50	237
PERINDOPRIL	5	253
NEBIVOLOL	5	268
CANDESARTAN	8	409
RAMIPRIL	5	447
VERAPAMILO	240	473
DILTIAZEM	240	476
TELMISARTAN	40	503
ALISKIREN	150	706

Tabla 136-3. Diferencias de valor comercial entre el producto de menor y el de mayor valor, expresado en porcentaje

Medicamento	Diferencia entre valor comercial del producto de menor y mayor valor (en %)
Telmisartán	8
Bisoprolol	16
Diltiazem	23
Nebivolol	26
Ramipril	35
Verapamilo	35
Clortalidona	42
Carvedilol	50
Candesartan	59
Hidroclorotiazida	82
Lisinopril	96
Enalapril	111
Valsartán	134
Amlodipina	211
Atenolol	234
Losartán	282

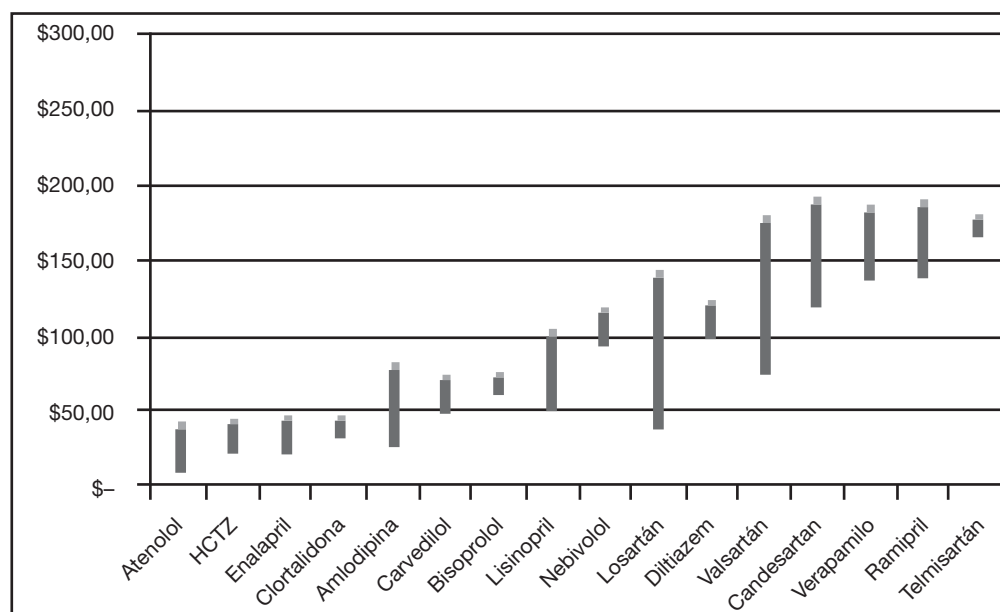


Figura 136-1. Rango de costos del tratamiento mensual entre productos comerciales compuestos por el mismo medicamento

En un estudio reciente en pacientes post IAM, se evaluó la eliminación del copago para IECA, BB y estatinas. Se observó aumento de la adherencia en un 4-6% (sobre el 36-49% del grupo control), y disminuyó la incidencia eventos vasculares totales (11%), el tiempo para el primer evento (11%), sin que se modifiquen los gastos totales en salud.²⁶

Finalmente, hay que recordar que la adherencia es un elemento crítico para lograr el control de la presión arterial en hipertensos tratados, de manera que la baja adherencia afecta negativa y significativamente la costo-efectividad del tratamiento antihipertensivo.

Bibliografía sugerida

- Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RC y col. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361:717-725.
- Thom T, Haase N, Rosamond W y col. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113:e85-151.
- Arredondo A, Zuñiga A. Epidemiologic changes and economic burden of hypertension in Latin America: evidence from Mexico. *Am J Hypertens* 2006; 19:553-559.
- Dib MW, Riera R, Ferraz MB. Estimated annual cost of arterial hypertension treatment in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 27:125-131.
- Elliot WJ. The Economic Impact of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:3-13.
- Farina OH, March C, Ferre JC. Consideraciones farmacoeconómicas del consumo de antihipertensivos en una obra social. Aceptado para su publicación el Cuadernillo de la Sociedad Argentina de Farmacología y Terapéutica. Asociación Médica Argentina. Agosto de 2012.
- Lloyd A, Schmieder C, Marchant N. Financial and Health Costs of Uncontrolled Blood Pressure in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:33-41.
- Weinstein MC, Stason WB. *Hypertension. A policy perspective.* Cambridge, MA: Harvard University Press, 1976.
- Nuckols TK, Aledort JE, Adams J y col. Cost implications of improving blood pressure management among U.S. adults. *Health Serv Res* 2011; 46:1124-1157.
- Athanasakis K, Souliotis K, Tountas Y, Kyriopoulos J, Hatzakis A. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. *J Hypertens* 2012; 30:227-234.
- Szucs TD, Waeber B, Tomonaga Y. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment in patients 80 years of age or older in Switzerland: an analysis of the HYVET study from a Swiss perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24, 117-123
- Stason W. Hypertension: a policy perspective, 1976-2008. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 113-118.
- Pardell H, Tresserras R, Armario P, Hernández del Rey R. Pharmacoeconomic Considerations in the Management of Hypertension. *Drugs* 2000; 59: 13-20.
- McInnes G. Pre-hypertension: how low to go and do drugs have a role? *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:187-193.
- Grover S, Coupal L, Lowensteyn I. Preventing cardiovascular disease among Canadians: Is the treatment of hypertension or dyslipidemia cost-effective? *Can J Cardiol* 2008; 24:891-898.
- Wang G, Labarthe D. The cost-effectiveness of interventions designed to reduce sodium intake. *J Hypertens* 2011; 29:1693-1699.
- Smith-Spangler CM, Juusola JL, Enns EA, Owens DK, Garber AM. Population Strategies to Decrease Sodium Intake and the Burden of Cardiovascular Disease. A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2010; 152:481-487.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009, 338:b 1665.
- Hypertension: Management in adults in primary care: pharmacological update. NICE Clinical Guideline, 34, June 2006. En <http://www.nice.org.uk/guidance/CG34>.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg C y col. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003, 289:2534-2544.

21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)-British Hypertension Society (BHS). CG127 Hypertension: full guideline appendix I - cost-effectiveness analysis - pharmacological treatment. 2011. En: <http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/Appendices/1/pdf/English>.
22. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence. It's Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2009; 119:3028-3035.
23. Ho PM, Maddox TM, Shetterly SM, Rumsfeld JS, Magid DJ. The costs of healthcare associated with medication non-adherence. *Circulation*. 2008; 117:e460. Abstract.
24. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy*. 2006; 26:1157-1164.
25. Hsu J, Price M, Huang J y col. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med* 2006; 354: 2349-2359.
26. Choudhry NT, Avorn J, Glynn RJ y col. Full Coverage for Preventive Medications after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2011;365:2088-2097.