



Combinaciones a dosis fijas: ¿son racionales ?

Profa. Adj. Dra. Stephanie Viroga

Los medicamentos con combinaciones a dosis fijas son aquellos medicamentos compuestos por cualquier combinación de fármacos o productos biológicos. Las combinaciones a dosis fija (CDF) deben emplearse sólo cuando se ha demostrado que ofrecen más beneficios que los compuestos administrados por separado, en efecto terapéutico, en seguridad y/o en conveniencia y adherencia. Para que la asociación de fármacos sea adecuada del punto de vista farmacológico, deben actuar por diferentes mecanismos de acción, la farmacocinética de cada compuesto no debe variar significativamente y la combinación no debe tener toxicidad aditiva (1).

Sin duda la principal ventaja de este tipo de medicamentos es la adherencia, sin embargo presenta desventajas como que no es posible cambiar la dosificación de uno solo de los compuestos, que las diferencias farmacocinéticas entre ellos puede generar un problema en la frecuencia de administración del medicamento, y aumentar las posibilidades de efectos adversos y de interacciones medicamentosas.

En el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se incluyen como ejemplos racionales de CDF algunos antibióticos (TMP-SMX, amoxicilina clavulánico, antituberculosos), antirretrovirales, antiparkinsonianos, anticonceptivos orales y hierro asociado con ácido fólico (2)

En el mercado existen muchos más medicamentos en CFD, y la racionalidad de su uso del punto de vista farmacoterapéutico debería, por lo menos, cuestionarse. Es decir, no alcanza solo con que cumplan con un criterio de "compatibilidad farmacológica" entre los fármacos de la combinación, sino que debe justificarse su asociación por un valor terapéutico adecuado (mayor beneficio clínico que el uso de cada uno por separado) y que supere las desventajas recientemente comentadas (3)

Algunas CDF han sido intensamente estudiadas, como por ejemplo las CDF cardíacas. Como es sabido las enfermedades cardiovasculares son la principal muerte a nivel mundial, y los pacientes de este grupo reciben múltiples principios activos para su control, con baja adherencia en un alto porcentaje, por lo que conseguir un único comprimido que incluye las múltiples fármacos utilizados para estas patologías ha sido tentador sobre todo para la industria farmacéutica. Incluso para esta CDF, se le ha dado un nombre particular como es la "polipíldora", siendo la CDF con múltiples principios activos para el control de factores de



riesgo cardiovasculares modificables. Incluso en el año 2023 el listado de medicamentos esenciales de la OMS agrega un ejemplo de esto (4).

La idea de la polipíldora cardiaca surgió hace más de 20 años , con la idea de un único comprimido diario que tuviera un beta bloqueante, un IECA, una estatina y ácido acetilsalicílico . Las evidencias han sido contradictorias en estos años , una revisión Cochrane del año 2017 tuvo como objetivo valorar el beneficio de estas CDF en variables duras como mortalidad o eventos cardiovasculares mayores. Se encontró que los estudios con estas variables primarias fueron pocos, y que la mayoría valorarán cambios en los niveles de factores de riesgo cardiovasculares a la espera de estudios a más largo plazo con variables más duras (5)

El listado de medicamentos esenciales de la OMS recomienda tres CDF (ácido acetilsalicílico + simvastatina + ramipril + atenolol + hidroclorotiazida; aas + atorvastatina + ramipril; atorvastatina + perindopril + amlodipina) tanto en prevención primaria como secundaria. Para esta recomendación se basa en nuevos ensayos clínicos que indican que el uso de estas combinaciones se asocia con menores riesgos de eventos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales, y la necesidad de revascularización en entornos de prevención primaria y secundaria. Aclara además que se evidenció una mejor adherencia y calidad de vida, a precios iguales o inferiores a los de las monoterapias de múltiples componentes. A pesar de esta recomendación, el Comité de la OMS destacó que la disponibilidad continua de medicamentos cardiovasculares de un solo agente era fundamental para permitir la modificación del tratamiento cuando fuera necesario, y que los productos combinados no deberían desplazar a los componentes individuales a nivel de país. Recomienda también que se debería orientar sobre el uso más apropiado de estas combinaciones de fármacos para diferentes indicaciones (6).

Si bien las polipíldoras podrían ser beneficiosas, también presentan ciertas limitaciones, como la dificultad para titular la dosis según las necesidades del pacientes, la preocupación por el consumo de medicamentos innecesarios y el manejo de niveles demasiado bajos de presión arterial o colesterol LDL. Así también el riesgo de efectos adversos en poblaciones sanas cuando se indica como prevención primaria .

Otro tema no menor es el costo y el balance costo efectividad . Un metanálisis publicado recientemente, tuvo como objetivo valorar la costo efectividad según los países clasificados en sus ingresos (ingresos medianos- bajos, ingresos medianos altos, ingresos altos). Concluye que en los países de altos ingresos la costo-efectividad es neutral, y en los países de menor ingreso deberán valorarlo individualmente (7). En nuestro país no hay disponible este



tipo de combinaciones y será necesario antes de su comercialización un estudio de costo-efectividad nacional.

Otra CDF ampliamente utilizada son las combinaciones de analgésicos. La analgesia multimodal es una realidad que ha mejorado sin duda el manejo del dolor, dentro de esta se conocen dos estrategias: las combinaciones a dosis fijas o las combinaciones flexibles (dos o más principios activos tomados juntos pero como agentes individuales). El uso de opioides más no opioides puede resultar en un menor consumo de opioides sin sacrificar los beneficios analgésicos. Las combinaciones de fármacos pueden ofrecer beneficios aditivos o sinérgicos. Recordar que hay analgésicos con múltiples mecanismos de acción que apoyan el manejo multimodal del dolor como el tramadol (8).

Algunas combinaciones de analgésicos han sido estudiadas, en indicaciones específicas y no en todos los tipos de dolor con posibles beneficios sobre todo cuando se combinan con mecanismos de acción diferentes (AINES y opioides). Sin embargo, no se debe olvidar el riesgo de efectos adversos. Así por ejemplo en el año 2022 se emitió una alerta por la combinación de ibuprofeno y codeína. Esta alerta surgió dado al reporte de casos graves de toxicidad renal, gastrointestinal y metabólica, algunos con desenlace mortal, así como en relación al abuso y dependencia a la codeína. Se recomienda así que el uso de esta combinación esté limitado a un máximo de 3 días y se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos y signos de abuso y dependencia, y de sus posibles efectos clínicos. El hecho de que el uso de ibuprofeno sea tan amplio muchas veces como automedicación lleva al consumo indiscriminado de codeína (9).

En el caso de los analgésicos también se combinan con otros principios como cafeína, antialérgicos, y vitamina C entre otros, creando una categoría comercialmente denominada "antigripales", en la siguiente tabla se enumeran las combinaciones disponibles en nuestro país.

Tabla 1. CDF disponibles en nuestro país denominadas antigripales

| | | | |
|-------------|------------|----------------|------------|
| Paracetamol | cafeína | clorfeniramina | vitamina c |
| | | loratadina | vitamina c |
| | | fenilefrina | loratadina |
| Ibuprofeno | cafeína | vitamina c | |
| Aas | vitamina c | | |



La gripe o el resfrío son enfermedades virales de resolución espontánea, muchas veces muy sintomáticas por lo que llevan a la necesidad de un tratamiento del manejo de estos síntomas. No existe un analgesico, antipirético o antialérgico que haya demostrado ser mejor que otros en esta situación. Esto ha llevado a la combinación de principios activos como antitérmicos y analgésicos sumado a otros principios activos. No existe clara evidencia de estas combinaciones, así como tampoco de los diferentes principios activos por separado en estos cuadros. El uso de antihistamínicos podría mejorar modestamente los síntomas, pero los que carecen de efectos sedantes parecieran no mejorar la tos, y siempre debe valorarse el riesgo de efectos adversos. Los beneficios del uso de vitamina C también parecen ser modestos, y sobre todo se vieron en forma profiláctica y no terapéutica, pero incluso su uso a largo plazo no demostró evitar el resfrío o la gripe (10) En el año 2012 en nuestro país se determinó que efedrina y pseudoefedrina representan un potencial riesgo para la salud, y no deberían estar en este tipo de preparados (antigripales), el Ministerio de Salud Pública decretó que todas aquellas especialidades farmacéuticas que contengan en su formulación estas sustancias se clasifican con la condición de medicamento psicofármaco o estupefaciente (11).

Otros ejemplos que se abordarán en otros números del Boletín muestran el escaso impacto de la combinación de vitaminas o de CDF de la esfera digestiva (con objetivo antiespasmódico, sedante, descongestivo, etc.) (12, 13)

Como conclusiones, las CDF pueden ser presentaciones muy tentadoras, sobre todo con la ventaja de mejorar la adherencia de múltiples principios activos en patologías crónicas, pero siempre deberá valorarse que cumplan con principios mínimos como haber demostrado su compatibilidad farmacocinética y farmacéutica así como haber demostrado ser superiores o al menos no inferiores en eficacia a los principios activos por separado, con un análisis minucioso de sus riesgos y la adición de los mismos.



Cómo citar este artículo: Viroga S. Combinaciones a dosis fijas: ¿son racionales? Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024; 15(2).

Bibliografía

1. Shenfield GM. Fixed combination drug therapy. *Drugs*. 1982 Jun;23(6):462-80. doi: 10.2165/00003495-198223060-00003. PMID: 7049658.
2. World Health Organization. (2002). Selección de medicamentos esenciales. Organización Mundial de la Salud. <https://iris.who.int/handle/10665/67377>
3. Córdoba García R, Hernández Moreno A. Utilidad de las asociaciones farmacológicas a dosis fijas [Usefulness of fixed-dose drug combinations]. *Aten Primaria*. 1998 Mar 15;21(4):240-4. Spanish. PMID: 9607253.
4. OMS . Comunicado de prensa Disponible en : <https://www.who.int/es/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis>
5. Bahiru E, de Cates AN, Farr MRB, Jarvis MC, Palla M, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD009868. DOI: [10.1002/14651858.CD009868.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3).
6. OMS. The selection and use of essential medicines 2023. Disponible en <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371291/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01-eng.pdf>
7. Lamy A, Tong W, Joseph P, Gao P, Huffman MD, Roshandel G, Malekzadeh R, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Xavier D, Avezum A, Dans AL, Gamra H, Yusuf S. Cost effectiveness analysis of a fixed dose combination pill for primary prevention of cardiovascular disease from an individual participant data meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2024 May 27;73:102651. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102651. PMID: 38841710; PMCID: PMC11152900.
8. Pergolizzi J, Varrassi G, LeQuang JAK, Breve F, Magnusson P. Fixed Dose Versus Loose Dose: Analgesic Combinations. *Cureus*. 2023 Jan 3;15(1):e33320. doi: 10.7759/cureus.33320. PMID: 36741676; PMCID: PMC9894647.
9. Inthamoussu M , Galarraga F. Codeína e ibuprofeno: recomendaciones de uso. Disponible en : https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ALERTAS/2022/Alerta_AEMPS_-_Ibuprofeno_-_codeina_oct_2022.pdf
10. Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub2. PMID: 10796569.
11. MSP. Uruguay Efedrina pseudoefedrina Disponible en: <https://www.gub.uy/presidencia/comunicacion/noticias/msp-limito-venta-dos-sustancias-para-evitar-produccion-drogas-sinteticas>
12. Loftfield E, O'Connell CP, Abnet CC, et al. Multivitamin Use and Mortality Risk in 3 Prospective US Cohorts. *JAMA Network Open*. 2024;7(6):e2418729. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.18729
13. Janczura M, Kobus-Moryson M, Sip S, Żarowski M, Wareńczak A, Cielecka-Piontek J. Fixed-Dose Combination of NSAIDs and Spasmolytic Agents in the Treatment of Different Types of Pain-A Practical Review. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3118. doi: 10.3390/jcm10143118. PMID: 34300284.