

Universidad de Granada

Facultad de Farmacia

Programa de Doctorado de Farmacia Asistencial



Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO)

Tesis doctoral

Miguel Ángel Rodríguez Chamorro

Granada, Diciembre de 2008



**Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del
tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con
riesgo cardiovascular.
(EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO)**

Memoria que presenta el Licenciado
Miguel Ángel Rodríguez Chamorro
para aspirar al Grado de Doctor
por la Universidad de Granada.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Prof. Dra. D^a María José FAUS DADER

Dr. D. Emilio GARCÍA JIMÉNEZ

Prof. Dr. D. Pedro AMARILES MUÑOZ

Miguel Ángel Rodríguez Chamorro,
aspirante al grado de Doctor por la Universidad de Granada.

ISBN: 978-84-691-8111-9

María José FAUS DADER. Doctora en Farmacia. Profesora titular de Bioquímica Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Emilio GARCÍA JIMÉNEZ. Doctor en Farmacia. Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Director del Centro de Atención Farmacéutica CAF Stada (Granada).

Pedro AMARILES MUÑOZ. Doctor en Farmacia. Profesor de Farmacología y Farmacia Clínica de la Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia). Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Certifican

Que el trabajo titulado “Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular”, ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia **D. Miguel Ángel Rodríguez Chamorro** bajo nuestra dirección para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide el presente certificado, en Granada a 15 de Diciembre de 2008.

Profesora Dra. D^a María José FAUS DADER

Dr. D. Emilio GARCÍA JIMÉNEZ

Profesor Dr. D. Pedro AMARILES MUÑOZ

Para mis hijos, Alicia y Miguel.

Para mi esposa, Eva María.

Agradecimientos

La realización de una Tesis Doctoral representa un desafío para cualquier universitario, más aún cuando se realiza después de un tiempo de alejamiento de este ámbito docente. Sin embargo, la realización de este trabajo de investigación ha representado un renacimiento para este farmacéutico comunitario rural, dedicado de lleno a los pacientes, y ha supuesto la culminación de una serie de trabajos de investigación realizados desde la farmacia comunitaria. La ilusión por la investigación en el ámbito de la farmacia comunitaria, surgida en los últimos años, y especialmente por el Seguimiento Farmacoterapéutico, ha propiciado la realización de la presente Tesis Doctoral. No obstante, ha requerido un enorme esfuerzo, ya que la relativa simplicidad de los principios del rigor en la investigación, enmascaran las dificultades que pueden aparecer en su realización en el ámbito de la farmacia comunitaria.

Es este trabajo el fruto del esfuerzo y generosidad de muchas personas que han colaborado y me han ayudado en la realización del ingente esfuerzo que representa escribir una Tesis Doctoral. A todos ellos, quisiera expresarles mi más sincero agradecimiento, ya que sin su colaboración este trabajo no habría sido posible.

Empezaré por todos los maestros y profesores que he tenido, por todo lo que me han enseñado y por los muchos valores que supieron inculcarme: ilusión, trabajo, esfuerzo, paciencia.

Al Dr. D. Emilio García Jiménez, director de esta Tesis Doctoral, para el cual no encuentro palabras que puedan expresar mi agradecimiento, y sin cuyo esfuerzo y dedicación no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo. Me gustaría agradecerle, su constante apoyo, sus aportes al diseño y ejecución de este proyecto, y su colaboración en el análisis y procesamiento estadístico de los datos. Quisiera que este trabajo fuera un pequeño homenaje por su encomiable labor en favor de la investigación en el ámbito de la farmacia comunitaria.

Al profesor Dr. D. Pedro Amariles Muñoz, también director de este trabajo a quien quisiera agradecer sus amplios conocimientos, su claridad de ideas y facilidad para ponerlas a mi disposición. Así como, su contribución al adecuado procesamiento y análisis estadístico de los datos.

A la profesora Dra. D^a. M^a José Faus, directora de esta Tesis Doctoral por su orientación en el diseño y realización de este trabajo. Gracias, también, por la Atención Farmacéutica, por el Seguimiento Farmacoterapéutico, por el Método Dáder y por los múltiples conocimientos aportados.

Al profesor Dr. D. Fernando Martínez Martínez, director del Programa de Doctorado en Farmacia Asistencial, por facilitar a los farmacéuticos comunitarios realizar investigación en este campo, lo cual ha permitido el acercamiento entre la universidad y el mundo de la farmacia comunitaria que, indudablemente, ha de redundar en beneficios para los pacientes.

A todos los pacientes, ellos fueron los verdaderos protagonistas de este trabajo y gracias a su colaboración se pudo llevar a cabo. Gracias, a todos, por su “paciencia” y por su confianza. Creo que nuestra profesión puede aportar mucho a su bienestar y no debemos olvidar que son nuestro objetivo principal y no los medicamentos.

A los farmacéuticos comunitarios investigadores por su participación en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, ya que sin ellos no habría sido posible la realización de este trabajo. Creo que a investigar se aprende investigando y necesitamos encarecidamente que los boticarios dediquen parte de su tiempo a esta importante labor. Estos fueron: Alfonso Rodríguez Chamorro (Alcañizo-Toledo), Cayetano Chazarra Navarro (Orihuela-Alicante), Paloma Cortijo Bringas (Santander), Pilar Cordón Villafranca (Lucena-Córdoba), Félix García-Lozano Garzas (Ciudad Real), Rocío Carrera (Ciudad Real), Alfonso Gómez Caminero (Jaén) y Ana María Díaz Musso (Lorca).

A Ana Moreno, por su amabilidad y por su colaboración en la resolución de las labores burocráticas que conlleva presentar una Tesis Doctoral.

A mi hermano, Alfonso, también farmacéutico comunitario rural, además de farmacéutico investigador en este trabajo, que comparte conmigo la inquietud investigadora, la ilusión por la farmacia clínica y que siempre me ofreció su ayuda.

A Laboratorios Stada S.A., concretamente a su Centro de Atención Farmacéutica (CAF) Stada, y en especial a Lorena González García y a Estefanía López Domínguez, por el soporte técnico y logístico para la realización del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Gracias por la labor de coordinación de los farmacéuticos que han

participado como investigadores comunitarios y por la resolución de dudas, y por los artículos suministrados, consultas, sugerencias... etc.

A los cirujanos del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres que me intervinieron durante la realización de este trabajo. Gracias por liberarme de las adherencias intestinales que padecí, para así, poder finalizar este trabajo sobre la adherencia farmacoterapéutica.

A mis padres, Miguel y Soledad, por todo lo que me han enseñado, por inculcarme la importancia del trabajo y del estudio y por estar ahí cuando los necesité.

A mis suegros, Pepe y Alicia, por su constante ayuda desinteresada a la familia, por su apoyo y por la energía que me proporcionaron el gazpacho y el cocido.

A mis hijos, Alicia y Miguel, a los cuales robé parte del tiempo que debía haberles dedicado. Ellos me dieron la energía necesaria para realizar este trabajo. Mientras la Tesis Doctoral se gestaba, Alicia aprendió a tocar la flauta travesera y a jugar al golf. Miguel aprendió a leer y a montar en bicicleta. Afortunadamente no me perdí nada.

Y finalmente, a mi esposa, Eva, eje principal de este proyecto común familiar, por darme la felicidad necesaria para acometer esta empresa, por ser mi referencia, por su constante apoyo, por su ayuda, por su confianza, por sus consejos y especialmente por su amor.

A todos ellos, una vez más, mi más sincero agradecimiento.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **AMD:** Adherencia a la Medicación Dispensada.
- **AMP:** Adherencia a la Medicación Prescrita.
- **AMPA:** Automedición de la Presión Arterial.
- **ARA-II:** Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II.
- **ASE:** Modelo conductual Attitude-Social influence-self Efficacy.
- **BMQ:** Brief Medication Questionnaire.
- **CAF- STADA:** Centro de Atención Farmacéutica del laboratorio STADA.
- **CCA:** Condición Clínica Asociada.
- **CMG:** Continuous Measure of medication Gaps.
- **CT:** Colesterol Total.
- **CUMAMPA:** Cumplimiento terapéutico Antihipertensivo en Atención Primaria medido mediante monitores electrónicos.
- **ETECUM:** Eficacia de la intervención Telefónica y postal en el Cumplimiento terapéutico.
- **DAC:** Dispositivos de Ayuda al Cumplimiento.
- **DAI:** Drug Attitude Inventory.
- **DDD:** Dosis Diaria Definida.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DM2:** Diabetes Mellitus tipo2.
- **DMA:** Adherencia a la Medicación Diaria.
- **DMH:** Historial de la Medicación Dispensada.
- **DMNID:** Diabetes Mellitus No Insulina Dependiente.
- **DMPs:** Programas de gerencia de la enfermedad realizados en Alemania.
- **DT:** Desviación Típica.
- **EAPACUM:** Eficacia de la Automedida de la Presión Arterial en el Cumplimiento Terapéutico.
- **ECV:** Enfermedad Cardiovascular.
- **EFG:** Especialidad Farmacéutica Genérica.
- **EFP:** Especialidad Farmacéutica Publicitaria.
- **EMDADER-CV:** Efecto del Método Dáder en pacientes con factores de riesgo o con enfermedad cardiovascular.
- **EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO:** Efecto del Método Dáder en la Adherencia de pacientes con factores de riesgo o con enfermedad cardiovascular.
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

- **ESPA:** Escala Simplificada para detectar Problemas de Adherencia al tratamiento antiretroviral.
- **FAME:** Federal Study of Adherente to Medications in the Elderly.
- **FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular.
- **GC:** Grupo Control.
- **GI:** Grupo Intervención.
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada A1c.
- **HDL-c:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
- **HI:** Grupo de Alta Intensidad.
- **HIV:** Hipertrofia Ventricular Izquierda.
- **HTA:** Hipertensión Arterial.
- **IAM:** Infarto Agudo de Miocardio.
- **IC:** Insuficiencia Cardíaca.
- **IC95%:** Intervalo de Confianza del 95%.
- **ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- **IECA:** Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
- **IF:** Intervención Farmacéutica.
- **ITL:** Infección Tuberculosa Latente.
- **JNC VI:** Joint Commitee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.
- **LDL-c:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
- **LI:** Grupo de Baja Intensidad.
- **MAQ:** the Medication Adherente Questionnaire.
- **MARS:** The Medication Adherence Report Scale.
- **MEMS:** Monitorización Electrónica de Adherencia a la Medicación.
- **mg/mdL:** miligramos por decilitro (100 mililitros).
- **mmHg:** milímetros de mercurio.
- **mmol/L:** milimoles por litro.
- **M-G-L:** Morisky, Green y Levine.
- **MUAH-questionnaire:** Maastrich Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire.
- **NCPIE:** Nacional Council for Patient Information and Education.
- **ND:** Neuroleptic Dysphoria.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PA:** Presión Arterial.
- **PA/CT:** Presión Arterial y Colesterol Total.
- **PAD:** Presión Arterial Diastólica.
- **PAS:** Presión Arterial Sistólica.

- **PDC:** Proportion of days covered for filled prescriptions.
- **PR:** Persistencia en la reposición de la medicación.
- **PRM:** Problemas Relacionados con Medicamentos.
- **RC:** Riesgo Coronario.
- **RCV:** Riesgo Cardiovascular.
- **RNM:** Resultados Negativos asociados a la Medicación.
- **ROMI:** Rating of Medication Influences.
- **SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation.
- **SCRIP:** Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacist.
- **SEH-LELHA:** Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.
- **SFT:** Seguimiento Farmacoterapéutico.
- **SID:** Sistemas Individualizados de Dosificación.
- **SIDA:** Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida.
- **SIDD:** Sistemas Individualizados de Dosificación de Fármacos.
- **SPP:** Sistemas Personalizados de Dosificación.
- **TAR:** Terapia Antirretroviral.
- **TBC:** Tuberculosis.
- **TOD:** Tratamiento Directamente Observado.
- **TSH:** Tirotropina u Hormona Estimulante del Tiroides.
- **VIH:** Virus de Inmuno Deficiencia Humana.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 ANTECEDENTES.....	17
1.2 DEFINICIÓN DE INCUMPLIMIENTO.....	22
1.3 TIPOS DE INCUMPLIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	27
1.4 MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO.....	34
1.4.1 Métodos directos.....	35
1.4.2 Métodos indirectos.....	39
1.4.2.A Métodos basados en el recuento de comprimidos.....	40
1.4.2.A.1 Recuento de comprimidos.....	40
1.4.2.A.2 Monitores electrónicos de control de la medicación. (MEMS).....	43
1.4.2.B Métodos basados en la entrevista clínica.....	46
1.4.2.B.1 Test de cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes-Sackett.....	47
1.4.2.B.2 Test de Morisky-Green-Levine.....	48
1.4.2.B.3 Test de la comprobación fingida o “bogus pipeline”.....	51
1.4.2.B.4 Test de Batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad).....	51
1.4.2.B.5 Test de Prochaska-Diclemente.....	52
1.4.2.B.6 Test de Hermes.....	52
1.4.2.B.7 Test de Herrera Carranza.....	53
1.4.2.B.8 Test de adherencia SMAQ.....	53
1.4.2.B.9 Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antiretroviral.....	54
1.4.2.B.10 The Medication Adherence Report Scale (MARS), (Escala informativa de adherencia a la medicación).....	54
1.4.2.B.11 Brief Medication Questionnaire (BMQ), (Breve cuestionario de la medicación).....	55
1.4.2.B.12 Otros test más específicos.....	56
1.4.2.C Otros Métodos.....	58
1.4.2.C.1 Valoración de asistencia a las citas programadas.....	58
1.4.2.C.2 Valoración de la eficacia terapéutica alcanzada.....	59
1.4.2.C.3 Valoración de efectos adversos de los medicamentos.....	59
1.4.2.C.4 Juicio del profesional sanitario sobre cumplimiento.....	59

1.4.2.C.5 Registro de dispensación en las farmacias (Bases de datos de Farmacia).....	59
1.4.2.C.6 Sistemas Personalizados de dosificación (SPD, SID, SIDD, MediPACK®).....	62
1.4.2.C.7 Proporción de días cubiertos por las prescripciones médicas realizadas. (the proportion of days covered (PDC) for filled prescriptions) (Bases de datos del Médico).....	63
1.4.2.C.8 Persistencia en la reposición de la medicación (PR).....	63
1.4.2.C.9 Diferencia del peso inicial y final en dispositivos por vía inhalatoria.....	65
1.4.2.D Validación de métodos indirectos para valorar el cumplimiento.....	66
1.5 CAUSAS DEL INCUMPLIMIENTO.....	68
1.5.1 Características del paciente.....	71
1.5.2 Características del régimen terapéutico.....	76
1.5.3 Características de la enfermedad.....	79
1.5.4 Características del entorno familiar y social.....	82
1.5.5 Características de la estructura sanitaria.....	82
1.5.6 Características del profesional de la salud.....	83
1.6 REPERCUSIONES DEL INCUMPLIMIENTO.....	84
1.6.1 Incumplimiento y Problemas Relacionados con Medicamentos- Resultados Negativos de la Mediación.....	88
1.7 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO.....	93
1.8 INCUMPLIMIENTO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	110
1.8.1 La enfermedad cardiovascular.....	110
1.8.2 El riesgo cardiovascular.....	111
1.8.3 Los factores de riesgo cardiovascular más relevantes.....	112
1.8.3.1 Hipertensión arterial (HTA).....	112
1.8.3.2 Dislipemias-Hipercolesterolemia.....	113
1.8.3.3 Diabetes Mellitus.....	114
1.8.3.4 Tabaquismo.....	114
1.8.4 El incumplimiento en pacientes con riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular.....	115
1.9 EL FARMACÉUTICO Y EL INCUMPLIMIENTO.....	129
1.10 MÉTODO DÁDER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	140
1.11 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	144

2. OBJETIVOS.....	146
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	146
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	146
3. MÉTODO.....	148
3.1 MÉTODOS.....	148
3.1.1 Tipo de estudio.....	148
3.1.2 Población del estudio.....	148
3.1.3 Criterios de inclusión.....	148
3.1.4 Criterios de exclusión.....	148
3.1.5 Muestra.....	148
3.1.6 Periodo de estudio.....	149
3.1.7 Procedimiento detallado del estudio.....	149
3.2 MATERIAL.....	153
3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LOS OBJETIVOS.....	155
3.3.1 Variables del objetivo general.....	155
3.3.2 Variables de los objetivos específicos.....	156
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	157
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	159
4. RESULTADOS.....	162
4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	162
4.2 RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	168
4.2.1 Evolución temporal de los resultados relacionados con los objetivos del estudio.....	168
4.2.2 Comparación (antes-después) de los resultados relacionados con los objetivos del estudio.....	172
4.2.3 Comparación de los resultados relacionados con los objetivos del estudio por grupos de asignación.....	189
4.2.4 Categorización de la adherencia según el grupo de asignación.....	197
4.3 INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN EL LOGRO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.....	199
4.3.1 Relación entre la adherencia cualitativa y el logro de objetivos terapéuticos.....	199

4.3.2	Relación entre ser paciente cumplidor y el logro de objetivos terapéuticos.....	201
4.3.3	Relación entre la adherencia inicial cualitativa y las características socio-demográficas y clínicas iniciales.....	203
4.3.4	Relación entre la adherencia final cualitativa y las características socio-demográficas y clínicas iniciales.....	206
5.	DISCUSIÓN.....	211
5.1	Resultados globales del estudio.....	211
5.2	Características socio-demográficas y clínicas de la población.....	214
5.3	Efecto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia.....	218
5.4	Efecto de la actuación farmacéutica en la mejora de los objetivos terapéuticos y relación con la adherencia.....	228
5.5	Relación entre la adherencia inicial y final cualitativa con las características socio-demográficas y clínicas iniciales de todos los pacientes.....	240
5.6	Diferencia entre los resultados en la mejora de la adherencia entre la semana 16 (mitad del estudio) y la semana 32 (final del estudio).....	243
5.7	Limitaciones.....	247
5.8	Sugerencias.....	249
6.	CONCLUSIONES.....	250
7.	ANEXOS.....	253
	Anexo 1: Consentimiento informado.....	253
	Anexo 2: Formato de recopilación de información inicial de pacientes.....	254
	Anexo 3: Cuestionario de conocimiento del paciente sobre el RCV.....	255
	Anexo 4: Recolección de datos. Proyecto EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO: MORISKY-GREEN-LEVINE.....	258
	Anexo 5: The Medication Adherence Report Scale (MARS) (Escala informativa de adherencia a la medicación).....	259
	Anexo 6: Muestra de items del Breve Cuestionario de Medicación (BMQ).....	261
	Anexo 7: Escala DAI-10 auto-aplicada para la evaluación de la respuesta subjetiva a los neurolépticos.....	263
	Anexo 8: Escala de evaluación del cumplimiento terapéutico Rating of Medication Influences (ROMI).....	264

Anexo 9: Escala Maastrich Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire (MUAH- questionnaire).....	268
Anexo 10: Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos.....	270
Anexo 11: Estado de situación.....	271
Anexo 12: Publicaciones realizadas durante el desarrollo de esta tesis y relacionadas con el tema del SFT, la adherencia farmacoterapéutica o la actuación farmacéutica en prevención cardiovascular.....	272
8. RESUMEN.....	275
9. ABSTRACT.....	278
10. BIBLIOGRAFÍA.....	281

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

Cuando se realiza el diagnóstico de una enfermedad por un médico, a continuación puede que se instaure un tratamiento farmacológico y, en este caso, que se proporcionen las instrucciones sanitarias adecuadas a la singularidad del paciente. El siguiente paso es retirar la medicación, pero puede ocurrir que ni siquiera se retire de la oficina de farmacia la medicación prescrita. Si esto no sucede y se acude a la farmacia, se realizará la dispensación del medicamento por el farmacéutico que, a través de la entrevista farmacéutica de la dispensación, comprueba la información del paciente e intenta aportar los conocimientos necesarios para lograr una buena cumplimentación del tratamiento. El acto de dispensación requiere un ejercicio de responsabilidad y compromiso muy elevado. Ningún paciente tendría que salir de la oficina de farmacia sin conocer a la perfección todas las características de su farmacoterapia y cómo cumplimentar el tratamiento prescrito¹. Desde este momento, y si no se ha producido un error en las etapas anteriores, le toca al paciente cumplimentar correctamente la pauta prescrita, con el fin de obtener buenos resultados en salud. Es evidente, que sólo si el paciente toma regularmente el tratamiento prescrito, sea de tipo farmacológico o no, se puede beneficiar de los resultados que de él se esperan². Pero puede ocurrir que el paciente no observe la pauta o la dosis indicada, que no respete la duración del tratamiento o incluso puede pasar que ni siquiera inicie el tratamiento, a pesar de haber comprado el fármaco, quedando éste incólume en el botiquín de la casa. En este caso, cuando un paciente decide incumplir puede que esté ejerciendo, conscientemente, la conducta que considera más adecuada desde el ejercicio de su libertad³, pero está colaborando a acrecentar la magnitud del problema que representa el incumplimiento terapéutico.

El farmacéutico comunitario va a encontrar que muchos de sus pacientes no van a tomar los medicamentos que se les dispensan, produciendo un inadecuado uso de los recursos sanitarios y lo más grave, es que esa actitud, puede conllevar la disminución del beneficio terapéutico que aportan los medicamentos. Ante este hecho, el farmacéutico comunitario, profesional de la salud y especialista en medicamentos, se encuentra en primera línea, para luchar contra este problema, ya que es un sanitario accesible, con disponibilidad y, además, la farmacia es un centro asistencial inmediato para la mayoría de los pacientes. Además, el farmacéutico suele ser el último profesional sanitario con quien el paciente mantiene contacto antes de iniciar su tratamiento “gate-keeper”, es uno de los últimos eslabones de la cadena asistencial del paciente, lo cual debe ser aprovechado⁴.

Por ello, aunque pudiera pensarse que la responsabilidad es sólo del enfermo incumplidor, la complejidad de este hecho multifactorial indica que el farmacéutico tiene su parte de responsabilidad en la detección de este tipo de pacientes y en fomentar una buena cumplimentación de los medicamentos dispensados en la oficina de farmacia. Para ello, dispone de herramientas como el seguimiento farmacoterapéutico y la dispensación, que le pueden permitir la identificación y corrección de esta conducta anómala.

Cada paciente es singular respecto al incumplimiento, con características propias y debe recibir información adecuada a estas circunstancias que eviten que el paciente desconozca las instrucciones respecto al tratamiento prescrito. La presunción de que la información sobre los tratamientos se facilita rigurosamente⁵, o no considerar el hecho de la singularidad, es el primer paso hacia la falta de adherencia al tratamiento.

El incumplimiento farmacoterapéutico, inobservancia o falta de adherencia a los tratamientos, constituye, por tanto, un importante problema que puede afectar a la salud de los pacientes, siendo una de las posibles causas del fracaso de la terapia. Cada medicamento necesita gran esfuerzo e inversión que no van a servir de nada si el enfermo, finalmente, no lo usa⁴. Así, Shope⁶ en 1981 estimó que la falta de cumplimiento terapéutico es la principal causa del fracaso de los tratamientos, cuando se ha realizado un correcto diagnóstico, prescripción y dispensación. Igualmente, Blackwell⁷, en los años 70 acuñó una frase muy importante que sensibilizó a los médicos sobre el cumplimiento de sus pacientes: *“Mucho tiempo, esfuerzo y dinero se gastan en investigar nuevos medicamentos, pero nadie se preocupa si el paciente los toma o no”*.

Por otra parte, para corroborar la importancia de este problema, hace 30 años, Haynes et al⁸ (1979), concluyeron que se cumplía lo que llamaron “la regla de los tercios” en la medicación crónica, que dice que un tercio toma regularmente la medicación, un tercio algunas veces y un tercio casi nunca. Asimismo, Roca-Cusachs⁹ ratifica esta compleja realidad conductual. Alude que la falta de observancia de la pauta terapéutica es un fenómeno común en todo proceso crónico e indica que las razones que conducen a esta conducta son complejas y se basan en el complicado proceso del comportamiento humano. Sobre este comportamiento inciden diversos estímulos que son factores moduladores que van a influir sobre la respuesta final. Estas percepciones interactúan con las creencias en salud promoviendo un modelo autorregulatorio dinámico. A los elementos sensoriales y conceptuales se debe añadir la base emocional del individuo que definirán, conjuntamente, unos rasgos de conducta personal que influirán directamente sobre el

comportamiento ante la enfermedad. De esto, se deduce, dado que los elementos influyentes son múltiples, que las intervenciones a realizar deben ser también múltiples.

Este hecho, el incumplimiento, es una de las grandes asignaturas pendientes de superar y debería requerir un mayor grado de atención por parte del profesional sanitario. En consecuencia, ha sido un tema postergado en todos los ámbitos sanitarios hasta bien avanzado el siglo XX, en los cuales, no se le ha dado la relevancia científica que realmente tenía¹⁰. Así, no es hasta la década de los años 60, cuando la investigación sobre el incumplimiento de la medicación toma relevancia a manos de la escuela canadiense de Epidemiología Clínica¹¹. En efecto, al realizar una revisión sobre estudios de investigación sobre el incumplimiento, no se encuentran las primeras citas bibliográficas hasta los años 60. En aquellas primeras investigaciones Davis¹², en 1968, ya detectó un 37% de incumplimiento de las órdenes médicas, siendo estas cifras muy similares a las que se pueden encontrar 40 años después.

El incumplimiento terapéutico ya fue considerado como problema por el mismo Hipócrates, que pudo constatar, que los pacientes mentían a menudo acerca de la toma de la medicación que les había sido prescrita¹⁰. Así, el padre de la medicina moderna, aconsejaba a sus discípulos que llevaran cuidado cuando preguntaban a sus pacientes si cumplían los tratamientos, pues ellos iban a mentir para tener contentos a sus médicos¹¹. El avance y descubrimiento de nuevos fármacos y tratamientos para enfermedades, como la tuberculosis, puso de manifiesto la importancia del cumplimiento terapéutico en el proceso de uso de los medicamentos.

Por otra parte, el progreso de la farmacología y la medicina, relegó a una serie de tratamientos o remedios inadecuados, como fueron, entre otros muchos, los baños de agua hirviendo para tratar el cólera, la medicación con venenos o sustancias tóxicas, las sangrías, que causaron daños irreparables a muchos enfermos¹³, o la aplicación de ciertos remedios empíricos, más cercanos a la brujería que a la medicina, como los que recoge el libro de Plenck¹⁴, donde, por ejemplo, cierto específico muy eficaz contra la tiña se preparaba con polvo de sapo y manteca de cerdo. Incluso, en el hospital Saint Louis de París, a principios del siglo XIX, ciertas afecciones del cuero cabelludo eran tratadas mediante “la calota”, método escalofriante, que consistía, básicamente, en la aplicación de brea sobre el cuero cabelludo y, tras vendar la cabeza y dejar endurecer el emplasto durante unos días, se tiraba violentamente del vendaje, arrastrando así pelos, parásitos y el propio cuero cabelludo, en la mayoría de los casos¹⁵. Es comprensible, por tanto, la

existencia del incumplimiento en estas épocas de la historia, pues éste se convertía en la única posibilidad de seguir viviendo o incluso de mejorar.

Actualmente, el incumplimiento del tratamiento farmacológico es la causa del fracaso de muchos tratamientos y conlleva serios problemas en la calidad de vida de los pacientes, costos para el sistema de salud y principalmente contribuye a la falta de resultados clínicos positivos. Es uno de los grandes temas olvidados por los profesionales de la salud, no se utiliza la mejor metodología para su detección y, además, se investiga poco en este campo. Por otra parte, en la práctica clínica se utilizan pocas estrategias para mejorar el cumplimiento, que si se une a la escasa formación, tanto académica, como continuada de los sanitarios en este ámbito, conlleva a la desatención de este importante problema.

En los últimos años, está cambiando esta tendencia y la magnitud del problema que representa el incumplimiento terapéutico está empezando a ser considerado. Así, el número de publicaciones ha ido aumentando, y se encuentra que al realizar una búsqueda en medline (pubmed) se pasa de 400 trabajos en 1988 a 4000 en 1998¹⁶, aumentando estas cifras hasta 21.042 en 2003¹⁷ y manteniéndose estas cifras hasta alcanzar las 31.744 publicaciones obtenidas con el mismo buscador (pubmed) con las palabras clave *compliance and drug* en Diciembre de 2008.

Aunque, como indica Machuca¹⁸ en 2000, este aumento de artículos publicados en revista científicas en las últimas décadas incluye trabajos que han intentado profundizar, describir y comprender el incumplimiento, pero no han ido acompañados de la calidad, por lo que también se han publicado evaluaciones críticas sobre la metodología practicada en la literatura de la investigación sobre cumplimiento. Sin embargo, el cambio de siglo, ha producido una mejora espectacular en la calidad de la investigación en el cumplimiento en España, como indica Gil Guillén¹⁹ (2006), con la aparición de investigaciones que aportan resultados muy relevantes. La investigación en cumplimiento ha sido muy positiva, ya que se ha pasado de unos estudios pioneros, con diseños descriptivos a estudios más grandes, multicéntricos, donde sus resultados sí pueden ser inferidos a toda la población, además de haber dado el paso al ensayo clínico, en que se han comparado estrategias mixtas para modificar el incumplimiento en condiciones de práctica real. Gran parte de estos logros se deben al Grupo de Trabajo de Cumplimiento de La Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), que realiza una importante labor docente en cumplimiento. No obstante, esta indiscutible mejora en los estudios sobre el incumplimiento, se ha dirigido, fundamentalmente, a algunas enfermedades concretas²⁰, entre las que cabría destacar la hipertensión arterial, el

SIDA, la tuberculosis, la diabetes y las dislipemias, existiendo otro grupo de enfermedades que apenas se han investigado.

La OMS considera la falta de adherencia a los tratamientos crónicos y sus consecuencias negativas clínicas y económicas un tema prioritario de la salud pública²¹. Es necesario, por tanto, asumir esta responsabilidad hacia los pacientes y aplicar todo el potencial profesional para intentar corregir la falta de adherencia a los tratamientos.

Este enorme problema que representan las altas tasas de incumplimiento y las dificultades que existen para reconducirlo, indican que el modelo asistencial está fallando en los distintos niveles, desde la prescripción médica pasando por la dispensación del farmacéutico y la administración por parte de enfermería. El incumplimiento es el reflejo de esa falta de coordinación entre los distintos colectivos, y uno de los pilares para que este problema mejore pasaría por una mejor coordinación entre los farmacéuticos comunitarios y los médicos de familia, entre los que se deben establecer flujos de comunicación estables y coordinación de actividades y experiencias conjuntas. Para ello, es fundamental que el farmacéutico pase a ofrecer un servicio generalizado en el que se preocupe tanto como el médico de la efectividad del tratamiento¹⁰.

1.2 DEFINICIÓN DE INCUMPLIMIENTO

Las primeras definiciones del incumplimiento terapéutico aparecen en los años 60, década en que se empieza a considerar este problema como un tema científico. Asimismo, empiezan a aparecer distintas palabras para denominar al incumplimiento: adherencia, cumplimiento, observancia, cumplimentación, colaboración, seguimiento, cooperación, adhesión, concordancia, persistencia, constituyendo la abundancia de todos estos términos un índice de la importancia que representa este problema. Igualmente, la terminología inglesa también dispone de diversos términos para referirse a este problema: drug defaulter, patient drop, noncompliance therapy, nonadherence, etc.

En 1976 Haynes et al⁸ elaboran una definición que, actualmente es considerada como un clásico, la cual indica que: el incumplimiento terapéutico es el grado en el cual la conducta del paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación del estilo de vida, coinciden con la prescripción médica. Asimismo, un autor español como Iñesta²², describe, en 1999, tanto el cumplimiento como el incumplimiento, respectivamente, como “el grado en el cual la conducta de los pacientes coincide con el plan terapéutico establecido y como el fallo de los pacientes en cumplir las instrucciones del médico para tratar su enfermedad”, continuando con el tipo de definición de incumplimiento que se relaciona con connotaciones paternalistas y que presentan al paciente como un simple seguidor de las instrucciones sobre su tratamiento, sin realizar ningún papel activo.

Así, se puede comprobar que, tradicionalmente, las publicaciones españolas vienen definiendo el cumplimiento como “la medida en la cual el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilos de vida recomendados como el propio tratamiento farmacológico prescrito”²³, expresándose con él, el grado de coincidencia entre las orientaciones dadas por el profesional y la realización por parte del paciente²⁴. Igualmente, García-Jiménez¹⁷ en 2003, indica que la definición más comúnmente aceptada de cumplimiento terapéutico, denominado compliance por los anglosajones es “el respeto, por parte del enfermo, de la prescripción médica o indicación farmacéutica e, incluso, como la adhesión de éste a un esquema terapéutico determinado”.

Por otra parte, se observa una evolución de la acepción del incumplimiento, así, Iñesta²², recomienda, ya en el año 1999, el término adherencia terapéutica, indicando que el cumplimiento implica un modelo de obediencia ciega, en donde el paciente es el único

responsable en seguir el plan de tratamiento prescrito sin ser consultado, teniendo el paciente un papel pasivo, y supone que la visión del prescriptor es racional y basada en una evidencia superior sobre las creencias y deseos de los pacientes, mientras que la terminología adherencia, supone un acuerdo sobre los objetivos del tratamiento y las responsabilidades. De igual manera, Machuca¹⁸ (2000), indica que el término cumplimiento continúa vigente, aunque está siendo cambiado por otros conceptos, en donde el profesional de la salud y el paciente participan conjuntamente de los objetivos de la medicación, siendo respetadas las creencias y deseos del paciente. El nuevo concepto de adherencia, rechaza la carga semántica de obediencia a las órdenes del profesional sanitario.

El cambio en la terminología implica no considerar al paciente un mero cumplidor de las prescripciones médicas, sino una persona que toma decisiones autónomas y que requiere una alianza con el médico o farmacéutico, para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos, estando, por tanto, ante un paciente que decide sobre su medicación, en base a factores personales relativos a sus creencias sobre la salud y sobre percepciones personales sobre la causa de su enfermedad o la manera que cree que debe hacerle frente²⁵. De esta forma, algunos autores^{26,27}, apuestan por el término adherencia frente a cumplimiento, al indicar la adherencia un compromiso activo del paciente y responsabilizar al profesional de la salud para crear un contexto en donde el paciente esté informado sobre sus problemas de salud y los objetivos del tratamiento prescrito. Además, el paciente va a ser participe de las decisiones sobre su régimen terapéutico para la búsqueda de la efectividad de sus tratamientos farmacológicos. Frente a esto, en el incumplimiento, la culpa va dirigida sobre el paciente, independientemente de su causa.

Cirici²⁸ indica que el término adherencia empezó a emplearse con los enfermos de VIH que no cumplían con las pautas del tratamiento antirretroviral. Con estos pacientes se observó que un plan de tratamiento negociado, más que una pauta dictada por el profesional, constituía una mayor garantía de aceptación del tratamiento. Por tanto, se acuñó este término, como un acto más amplio que el que constituía el simple cumplimiento.

La OMS²¹ en 2004, en el proyecto de adherencia a los tratamientos a largo plazo adopta una definición que fusiona las definiciones de Haynes²⁹ y Rand³⁰ definiéndola como “el grado en el cual el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida), se corresponden con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria”. Quedando claro en

la entrevista con el paciente, la relación entre éste y el agente de salud, debe ser una asociación que recurra a las capacidades de cada uno. Además, se hizo hincapié en la necesidad de diferenciar la adherencia del cumplimiento u observancia, indicando que la diferencia principal es, que la adherencia requiere la conformidad del paciente respecto de las recomendaciones. Asimismo, se indica, que es un requisito esencial para una práctica clínica efectiva, la buena comunicación entre ambos y una posición de los pacientes como socios activos con los profesionales de la salud para su propia atención. Esta definición es una de las conclusiones de la reunión sobre adherencia terapéutica de la OMS³¹ en Junio de 2001, en la cual se concluye definir la adherencia terapéutica como “el grado en que el paciente sigue las instrucciones médicas”, siendo ésta, un punto de partida útil, aunque insuficiente.

López San Román et al³² en 2005, estudiaron la adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal, y optaron por adhesión como término más correcto, definiéndolo como “la participación activa e informada de los pacientes en las decisiones del tratamiento, que tiene a su vez como efecto inmediato que el seguimiento de las medidas terapéuticas indicadas sea óptimo o por lo menos alcance un mínimo necesario”. Estos autores explican su elección porque adherencia procede del latín *adhaerentia*, que se refiere meramente a la cualidad de adherente³³, mientras que adhesión, del latín *adhaesio*, es un término más amplio, siendo su significado “acción o efecto de adherir o adherirse, conviniendo en un dictamen o partido, o utilizando el recurso entablado por la parte contraria”³³. La posible confusión existente entre estos dos términos, puede quedar decantada hacia adherencia, debido a que se está utilizando mas frecuentemente en la mayoría de estudios, por parecerse al término inglés *adherence*, ya que actualmente las publicaciones, generalmente, son en inglés.

Borrás Vives¹ (2005), diferencia los términos cumplimiento de adherencia, indicando que adherencia es un concepto más amplio que cumplimiento, refiriéndose la primera a un compromiso por parte del paciente con su situación clínica y su tratamiento, mientras que cumplimiento se refiere únicamente al seguimiento exacto (a veces automatizado y sin valorar el porqué) de la pauta prescrita. Este hecho, también se debe valorar, pues aunque no se consiga un compromiso del paciente, si se asegura una dosis óptima del fármaco en el organismo del paciente, el objetivo está cumplido.

En los últimos años diversos autores³⁴⁻³⁶, sobre todo norteamericanos, consideran en la valoración de la adherencia dos parámetros, como componentes separados que constituyen la adherencia, e indican que la falta de alguno de ellos o no diferenciarlos

representa una importante carencia. Estos son: la persistencia del tratamiento en el tiempo y el cumplimiento del tratamiento en los porcentajes establecidos. De esta forma, se pueden diferenciar a los pacientes que realizan un abandono total del tratamiento de los pacientes que, aunque realizando las reposiciones correspondientes de su medicación, no llegan a los límites establecidos de la buena cumplimentación, y a estos, de los pacientes que son persistentes a lo largo del tiempo y, que además, realizan una buena cumplimentación. Estas diferencias se deben a la dinámica que conlleva cualquier tratamiento con sus altibajos en la adherencia. En esta misma línea Nogués et al³⁷, amplían aún más este concepto con la forma de administración e indican que la adherencia engloba dos conceptos: el cumplimiento de la dosis y la forma de administración, y la persistencia en la duración del tratamiento previsto. Es evidente, que en las enfermedades con tratamientos largos y continuados en el tiempo, como la hipertensión, dislipemias, diabetes, osteoporosis, etc, necesitan una adecuada adherencia para evitar los diversos resultados negativos que conlleva la falta de tratamiento (complicaciones cardiovasculares, fracturas, muerte, etc), y que podrían ser evitados con una cumplimentación adecuada.

En 1997, la Royal Pharmaceutical Society³⁸ del Reino Unido, acuña el término concordancia, y establece que está basada en la noción de que el trabajo del prescriptor y paciente en la consulta, es una negociación entre iguales, y que por esto el objetivo es una alianza terapéutica entre ellos, que puede, al final, incluir un acuerdo.

La Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, definen cumplimiento con sentido de adherencia, consiguiendo de esta forma una aproximación más completa a la realidad del mismo: “La medida en la cual el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilo de vida recomendados, como del propio tratamiento farmacológico prescrito, expresándose con él, el grado de coincidencia entre las orientaciones dadas por el profesional y la realización por parte del paciente, realizadas éstas tras una decisión completamente razonada por aquél”³⁹.

Gil-Guillén et al¹¹ (2006), indican que la palabra cumplimiento tiene connotaciones negativas, ya que sugiere ceder y someterse a las prescripciones de los médicos. Además, señala que en el concepto propio de incumplimiento reside algo moral y psicológicamente imperfecto. Es definido éste, como “la decisión informada de una persona a no cumplir con un tratamiento terapéutico”. Mientras que, el eje principal del modelo de concordancia, es el paciente como aquel que toma la decisión, y la piedra angular, es la empatía del

profesional. Así, la concordancia indica el grado en el cual el paciente piensa sobre lo que se le pide, concuerda con la opinión del prestador de asistencia sanitaria, piensa que el paciente hace en realidad⁴⁰. Igualmente, Haynes et al⁴¹ pretenden que el término cumplimiento no incluya juicios de valor y que se refiera a un hecho y no a un asunto de culpabilidad de quien prescribe, del paciente o del tratamiento.

Por otra parte, Estrada⁵, apuesta por la alianza médico-paciente como el primer paso para conseguir mejorar el estado de salud, ya que se llega a partir de premisas reales y adecuadas al perfil del enfermo, indica que el cumplimiento terapéutico asegura la adherencia al tratamiento farmacológico, y puede llegar a evitar buena parte de los resultados negativos de la medicación (RNM).

No obstante, el término “incumplimiento” puede ser adecuado para referirse de forma práctica al hecho de que un paciente no se administre realmente el tratamiento que tiene instaurado.

1.3 TIPOS DE INCUMPLIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El Incumplimiento farmacoterapéutico ha sido clasificado de diversas formas, según los diferentes autores que han tratado el tema. Según Cochrane et al⁴², en 1999 éste viene condicionado por la actitud del paciente. Así, en 1995, Gil et al⁴³ y posteriormente Iñesta²² en 1999, diferencian entre el incumplimiento intencional, en el que los pacientes toman decisiones conscientes de no seguir las recomendaciones e instrucciones aportadas sobre el tratamiento farmacológico, y el incumplimiento no intencional, en el que los pacientes quieren cumplir, pero tienen una serie de razones o motivos para no hacerlo. Anteriormente, Blackwell⁴⁴ en 1972, ya realizó una clasificación del no cumplimiento, identificando los siguientes 5 tipos:

- por omisión.
- de propósito.
- en la dosificación.
- por confusión de horario.
- por uso de medicamentos no prescritos.

Fernández¹⁰ indica los siguientes tipos de incumplimiento: hipercumplimentación, hipocumplimentación, por errores de comprensión, por toma de medicación inadecuada, involuntario e intencional o razonado. Analizando que los errores de comprensión de las órdenes médicas constituyen el 25% del incumplimiento terapéutico del anciano. Asimismo, considera que no son malos cumplidores los pacientes que toman medicación inadecuada (ya sea en la indicación o prescripción de fármacos, o en su posología), aunque es evidente que la cobertura terapéutica no será adecuada para controlar la enfermedad.

Dirks, citado por García-Jiménez¹⁷, en 1982, propuso la siguiente clasificación de cumplimiento:

- Cumplimiento: uso correcto.
- Incumplimiento: abuso, omisión o uso errático.

Otra clasificación más completa es aportada por González et al⁴⁵ (1997), que encuentra 5 tipos posibles de incumplimiento:

1. El paciente no adquiere el medicamento, y por lo tanto no empieza el tratamiento. También es llamado incumplimiento primario. Algunos autores²⁸ cifran que entre el 20% y el 60% de los fármacos recetados no son retirados de la farmacia.
2. El paciente adquiere el medicamento, pero retrasa en inicio del tratamiento.

3. El paciente retrasa la adquisición del medicamento y por tanto el inicio del mismo.
4. El paciente inicia el tratamiento y lo abandona total o parcialmente antes de finalizarlo.
5. El paciente inicia el tratamiento, pero lo realiza de forma incorrecta.

En esta misma línea, atendiendo a la voluntad del enfermo para incumplir, Machuca¹⁸, diferencia:

1. Incumplimiento voluntario o intencionado: es el más frecuente y puede tener diversas causas, como creer que la medicación es excesiva o insuficiente o temer la aparición de reacciones adversas.
2. Incumplimiento involuntario o no intencionado: que puede ser consecuencia del olvido de una toma o por haber interpretado erróneamente las instrucciones del médico o del farmacéutico.

Igualmente, Rodríguez et al⁴ en 2006, clasifican el incumplimiento, también en voluntario e involuntario, aportando varias causas para cada uno de los tipos. Además, en referencia al incumplimiento intencional, al que algunos autores califican también como razonado, Montero et al⁴⁶ indican que es el más frecuente representando un 75% del incumplimiento global.

De acuerdo con el National Council for Patient Information and Education (NCPPIE)⁴⁷ las cinco formas más habituales de incumplimiento son:

1. No retirar de la farmacia la prescripción.
2. Tomar una dosis incorrecta.
3. Tomar el medicamento en pautas erróneas.
4. Olvidar una o más dosis.
5. Abandonar demasiado pronto el tratamiento.

Palop et al²⁵ concluyen en un trabajo sobre adherencia en el paciente anciano, que la adherencia es una variable binaria siendo un paciente cumplidor o no cumplidor (adherencia o no adherencia). Cuando el método utilizado permite una valoración cuantitativa, indican que se considera cumplidor si se toma el 100% de la dosis recomendada; aunque se admiten variaciones como la de observar el tratamiento por encima del 75-80%, o bien el intervalo 80-110% de la dosis prescrita, siendo incumplidores los que toman dosis por debajo del valor inferior e hipercumplidores los que toman por encima del valor superior. Esta última clasificación está basada en patrones reales de consumo, así en el cumplimiento el paciente se ajusta a la prescripción y en el

incumplimiento o no adherencia, se produce un desajuste de la prescripción por abandono total o parcial, o por abuso.

Continúan aportando una nueva clasificación basada en la existencia de un periodo de seguimiento, donde se pueden distinguir.

1. Incumplimiento parcial: en el que el paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos.
2. Incumplimiento esporádico: si es de forma ocasional.
3. Incumplimiento secuencial: el tratamiento es abandonado durante periodos de tiempo en que el paciente se encuentra bien y se restaura cuando aparecen síntomas.
4. Cumplimiento de bata blanca: en donde solo se adhiere al tratamiento cuando está cercana una visita médica.
5. Incumplimiento completo: existe un abandono indefinido del tratamiento. Es necesario que los pacientes tomen su medicación, no sólo correctamente, sino también a largo plazo cuando se trata de tratamientos crónicos. La persistencia es fundamental para alcanzar resultados óptimos en el tratamiento de las patologías crónicas.

Otra forma de clasificar la falta de adherencia es la propuesta por Márquez et al⁴⁸ (2001):

1. Primaria: que incluye tanto no llevarse la prescripción de la consulta, como llevársela pero no retirarla de la farmacia.
2. Secundaria: que incluye varias posibilidades entre las que se encuentra tomar una dosis incorrecta, a horas incorrectas, olvidarse de tomar una o varias dosis, aumentar la frecuencia de dosis y suspender el tratamiento demasiado pronto.

El Grupo de Cumplimiento de la SEH-LELHA¹⁹ indica que en la práctica clínica se han observado diferentes tipos de incumplimiento, que difieren de unos pacientes a otros, pudiendo en un mismo paciente darse diferentes tipos, e incluso se pueden encontrar cambios entre los diferentes tipos. Los tipos de incumplimiento observado son:

1. No llevarse la receta de la prescripción tras la consulta.
2. No adquirir la medicación en la farmacia por diferentes motivos.
3. No volver a la consulta para la adquisición de nuevas recetas.
4. Tomar el medicamento a una dosis no recomendada, aumentando o disminuyendo el número de dosis diaria que se debería tomar.
5. Tomar la medicación a horas diferentes a las prescritas, generalmente por retraso.

6. Modificar el medicamento prescrito por otros diferentes.
7. Falta de asistencia a las citas previstas.

La SEH-LELHA ha desarrollado una nueva clasificación, que se encuentra en estudio y discusión, de las diferentes formas de incumplir el tratamiento farmacológico y sus correspondientes patrones de incumplimiento. Esta clasificación esta basada en la monitorización electrónica de la toma de la medicación (MEMS), que no sólo permiten estudiar el porcentaje total de tomas que realiza el paciente durante el seguimiento, sino que además ofrece datos del porcentaje de dosis que ha tomado, el porcentaje de días correctos en los que ha tomado la medicación, el porcentaje de tomas que ha realizado en el horario prescrito de toma de la medicación y los diferentes patrones de cumplimiento o cobertura. La clasificación es la siguiente:

1. Cumplidor absoluto: paciente que toma el 100% de la medicación. Aunque esto es lo ideal, precisan que sucede en el 2-3% de los casos.
2. Cumplidor enmascarado: el paciente que toma entre el 80 y 100% de sus comprimidos. Y, aunque pudiera ser calificado como buen cumplidor por muchos autores que aceptan este porcentaje como de cumplidor en sus estudios, el estudio de los MEMS permite observar que el número de días en los cuales toma la medicación es inferior al 80%, por tanto es incumplidor. Lo que ocurre es que hay días que toma 2 comprimidos y muchos días que no los toma, compensando ambos. Por tanto, al contar los comprimidos puede parecer un buen cumplidor, al no tener la medicación que ya ha tomado, pero la realidad es que esta enmascarando su incorrecto cumplimiento.
3. Cumplidor con incumplimiento esporádico: es el patrón más frecuente y sucede casi en la mitad de los pacientes; es decir, se trata de pacientes cumplidores que toman entre el 80-100% de los comprimidos, pero a lo largo del mes suelen incumplir entre 1 y 6 tomas.
4. Incumplimiento absoluto: define al incumplidor que, por cualquier circunstancia, abandona el tratamiento. Esta forma es considerada por este grupo de cumplimiento como la forma más grave de incumplimiento.
5. Incumplimiento parcial: sucede cuando el paciente toma entre el 50 y el 80% de la medicación. La SEH-LELHA indica que es la forma más frecuente de incumplimiento.
6. Incumplimiento previsto.
7. Vacaciones farmacológicas: son pacientes que al menos durante 3 días seguidos no toman la medicación, coincidiendo con viajes, fines de semana, etc., lo que

ocasiona bajas coberturas terapéuticas temporales. Este patrón es observado en el 40% de los pacientes hipertensos en un seguimiento de 6 meses.

8. Cumplimiento de bata blanca: se refiere a los pacientes que en los días anteriores a la consulta médica, toman la medicación correctamente, pero entre visita y visita presentan un importante incumplimiento, lo que da como resultado escasas coberturas antihipertensivas.
9. Incumplimiento mixto.
10. Incumplimiento por sobrecumplimiento: en esta forma se toma más medicación de la prescrita.

Este Grupo concluye que no todos los pacientes incumplen el tratamiento del mismo modo, y las diferentes formas de incumplimiento de cada paciente suponen una sorpresa alarmante.

Para algunos autores¹⁰, sólo puede hablarse de incumplimiento en sentido estricto cuando el paciente ha entendido perfectamente la dosificación, la pauta, la duración del tratamiento, etc., y a pesar de todo no cumple las órdenes del profesional sanitario. Esto llevaría a no considerar incumplimiento al cumplimiento involuntario o al no intencionado. En este sentido Fernández Lisón et al⁴⁹ (2006) clasifican el incumplimiento en esporádico, secuencial o completo y detectan mediante el test de Haynes-Sackett, vía telefónica, un 44% de pacientes incumplidores siendo este incumplimiento esporádico en un 69% y secuencial en un 31%, no habiéndose detectado incumplimiento completo. En este estudio diferencian los errores de la medicación de la adherencia, y encuentran una relación positiva significativa entre tomar más de 7 medicamentos diferentes y la presencia de errores en la medicación, y entre el número de medicamentos que toma y la falta de adherencia al tratamiento. Es interesante señalar, que algunos de los errores de medicación considerados como son frecuencia de administración errónea, duplicidad terapéutica, omisión de medicamento, dosis incorrecta y duración del tratamiento incorrecta, en otros estudios son considerados incumplimiento involuntario, mientras que aquí no se les considera incumplimiento debido a la falta de voluntad para incumplir.

Aunque existen diversas variedades de incumplimiento Rigueira⁵⁰ considera como tal el descrito como incumplimiento por omisión o el incumplimiento por alteración de la dosificación. Si el método utilizado permite su cuantificación, se puede considerar incumplimiento por omisión o alteración de la dosis cuando afecta a un 100%^{18,51} de la prescripción, aunque generalmente, los límites entre buena o mala adherencia no se encuentran uniformemente definidos, se admiten límites de variación en que se considera:

cumplidor si se respeta el tratamiento por encima de 70-80%²⁰ de observancia de las tomas, de un 75%⁵² o de un 80%⁵³. Incluso, algunos autores como Jabary et al⁵⁴ utilizan un límite de un 90%, lo que le ha llevado a ser excluido de algunos meta-análisis^{24,55}, que no siguen este rango. Sin embargo lo más habitual es establecer rangos tanto superior como inferior de la dosis prescrita, como puede ser 80-110%^{4,20,24,55,56}, muy frecuente en hipertensión arterial. Este es el rango más habitualmente utilizado, aunque también se diferencia el rango 90-110%^{57,58}, ya que se cree que el intervalo 80-89% de recuento de comprimidos no consigue controlar la presión arterial y, finalmente, el intervalo 80-120% que aportan Conthe et al⁵⁹. Otra excepción la constituyen los tratamientos con antirretrovirales, donde se considera cumplidor el paciente que supera el 95% de comprimidos tomados^{5,60}. Esta discriminación, en el SIDA, es para considerar un punto conservador que asegure los resultados clínicos deseados, ya que se ha observado que el 81% de los pacientes con adherencia superior al 95% a los inhibidores de proteasa presentaban carga viral indetectable. Este valor decrecía hasta el 64% de los pacientes con adherencia entre 90-95% y al 50% de los pacientes con adherencia entre 80-90%. En todos estos casos se consideran hipocumplimentadores a los que toman las dosis por debajo del rango inferior e hipercumplimentadores a los que lo toman por encima del nivel superior. Es evidente, ante esta variabilidad de rangos, que cualquier sistema sólo supondrá en la práctica una aproximación más o menos certera, más o menos sesgada, de la cumplimentación real²⁰.

Generalmente, el rango es más estricto en los tratamientos agudos que en los crónicos, así se encuentra un predominio de un rango más amplio en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial^{24,55,56}, mientras que en procesos infecciosos, bajo prescripción de antibióticos se tiende a utilizar un rango más limitado. Así, Machuca¹⁸, en su trabajo sobre la influencia de la intervención farmacéutica en el cumplimiento de los tratamientos con antibióticos, considera que el paciente ha cumplido el tratamiento cuando ha tomado el 100% de las dosis indicadas por el médico si este indica la duración del tratamiento, o el 100% de las dosis prescritas si el médico no ha aconsejado una duración específica, debido a que son tratamientos agudos y el farmacéutico indica que se tomen todas las dosis, por lo que no hacerlo se considera que no han seguido las instrucciones de éste. De igual forma, Andrés et al⁵¹ consideran “buenos cumplidores” a los pacientes que tomaron el 100% del tratamiento en su estudio piloto sobre dosis unitaria de antibiótico.

Por otra parte, en el caso de la antibioterapia, la infracumplimentación del tratamiento supone un riesgo potencial de salud pública, al incrementarse notablemente la resistencia de los microorganismos a los antibióticos⁶¹. Además, como indica Machuca¹⁸, la diferencia

con las enfermedades crónicas, es que en éstas, el objetivo del tratamiento consiste básicamente en la mejoría de la sintomatología, la de determinados indicadores, o conseguir incrementar la calidad de vida del paciente, mientras que en las enfermedades infecciosas lo que se persigue es la curación. A pesar de ello, algunos autores²⁸, mencionan que entre el 60% y el 75% de los antibióticos recetados para patología infecciosa no son tomados correctamente.

1.4 MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO

La medición del cumplimiento en la práctica clínica no es una tarea fácil de llevar a cabo debido a las numerosas dificultades que se pueden encontrar. Actualmente, aunque se cuenta con diversos sistemas para este propósito, no existe un método ideal para la medida de la adherencia. Así, Knobel⁶² (2002) indica que éste, debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico. De igual forma, Piñeiro et al⁶³ (1997) señalan que el método ideal debería tener una sensibilidad y especificidad siempre superior al 80%.

Todos los métodos actuales presentan ventajas o inconvenientes respecto a los demás. De ellos se intenta obtener una información que sea de utilidad clínica. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre el incumplimiento terapéutico, la complejidad técnica de su evaluación ha impedido desarrollar un método tipo "patrón de oro"³. La solución que se ha recomendado para realizar una aproximación más exacta es el uso simultáneo de por lo menos dos métodos combinados para superar las carencias y limitaciones que todos presentan⁶⁴, así como conocer los indicadores de validez de cada uno, es por esto, que numerosos estudios han utilizado más de un método para medir la adhesión al tratamiento^{32,60,63-79}. Dos métodos suele ser la opción más utilizada. García Pérez et al⁷³, determinan la prevalencia del cumplimiento terapéutico de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria, mediante la valoración de la eficacia diagnóstica de tres métodos indirectos de medida del cumplimiento terapéutico. Cuatro métodos son utilizados por Viejo et al⁷⁷ en un estudio de cumplimiento en EPOC. Piñeiro et al^{63,74,75} realizan la validación de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias, en la diabetes no insulino dependiente y en la hipertensión arterial. Incluso, algún estudio⁷² ha llegado a utilizar hasta 8 métodos indirectos distintos, obteniendo porcentajes muy distintos de cumplimiento que variaban entre 49,8% y 97,3%, lo cual nos indica la dificultad que conlleva esta medición, así como la importancia de la elección de un buen método.

La identificación de los pacientes incumplidores es una tarea necesaria y fundamental, los profesionales de la salud deben aplicar estos métodos, incorporándolos a la rutina diaria; por lo tanto, conviene emplear métodos sencillos que no consuman grandes esfuerzos o tiempo⁸⁰, del cual, generalmente no disponen. Haynes et al⁸ afirman que estas actuaciones se deben dirigir a los pacientes que presenten riesgo de incumplimiento, en contra de la opinión de otros autores que piensan que se debe actuar sobre todos los

pacientes. Esta segunda opción sería la más adecuada, ya que permitiría la detección de más pacientes incumplidores, pero la falta de tiempo y la masificación de las consultas dificulta su realización.

Algo que debe ser definido *a priori* de la valoración es el criterio que define el cumplimiento⁸¹. Si se acepta que es una variable dicotómica, es decir, que señala si el paciente cumple o no cumple (valoración cualitativa), hay sólo 2 categorías, mientras que si se estima que es algo que tiene gradaciones, se pueden utilizar métodos cuantitativos. Stephenson et al⁸² (1993) establecen una secuencia de tres escalones para identificar a los posibles incumplidores:

1. Personas que no atienden las instrucciones.
2. Falta o escasa responsabilidad hacia la utilización de las dosis adecuadas del régimen terapéutico establecido.
3. Para los pacientes que estos dos primeros pasos han hecho sospechar que pueden ser incumplidores, se debe utilizar el método más apropiado para identificar el incumplimiento.

Asimismo, Cirici²⁸, cita que según la Escuela Canadiense, para que se consiga un cumplimiento adecuado deben darse una serie de prerequisites:

- El diagnóstico debe ser correcto.
- La enfermedad no debe ser trivial.
- El tratamiento debe ser eficaz.
- El paciente debe estar informado.
- El paciente debe aceptar el tratamiento.

Los métodos disponibles para medir el incumplimiento se dividen en dos grandes grupos: directos e indirectos^{5,17,18,25,73}.

1.4.1 Métodos directos: Son métodos que se basan en la cuantificación de un fármaco, de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico, frecuentemente sangre, orina, saliva o en la piel del paciente. Entre ellos se distinguen:

- Monitorización de las concentraciones de los medicamentos en la sangre.
- Medición de la eliminación en la orina de los medicamentos o sus metabolitos.
- Empleo de marcadores asociados al fármaco.
- Medición de concentraciones en saliva.
- Mediciones de concentraciones en otros fluidos biológicos.

La presencia en ellos expresa que el medicamento se ha tomado. Piñeiro et al⁶³, los caracterizan como: objetivos, específicos, fiables, costosos, complejos, limitados a ciertos fármacos, exactos y útiles en ensayos clínicos. En atención primaria tienen poca utilidad ya que son caros, se disponen para un escaso número de fármacos y necesitan de una infraestructura sofisticada²⁵. Por ello, se reservan casi en exclusiva para ensayos clínicos sobre fármacos. En general, usados adecuadamente, y sobre todo con fármacos de vida media algo larga que permiten, además de valorar el cumplimiento, ajustar la prescripción para conseguir rangos terapéuticos óptimos⁸¹.

Es evidente, que los métodos directos constituyen, en teoría, la forma perfecta e ideal de controlar la adherencia de un paciente a su medicación. Sin embargo, presentan problemas adicionales, como:

- Ser incómodos e invasivos para el paciente, por ejemplo al hacer las extracciones de sangre.
- Pueden aparecer falsos resultados debido a que se refieren a la última dosis tomada y no al régimen terapéutico, esto puede llevar a dar como buen cumplidor al incumplidor de bata blanca.
- Aparición de falsos cumplidores, ya que el paciente al sentirse vigilado puede sobreestimar el cumplimiento.
- La concentración encontrada en un fluido biológico puede variar por factores diferentes al cumplimiento (por ejemplo, la inducción del metabolismo por otros medicamentos, hábitos o diferencias genéticas).

Algunos de los fármacos que pueden detectarse mediante estos métodos son: digoxina, teofilina, derivados del gemfibrozilo, determinaciones de sodio en orina, determinaciones de metabolitos de riboflavina o bromuro sódico, determinaciones de trazadores en sangre (como el fenobarbital, que a dosis bajas no es tóxico, es fácilmente medible, no es detectado por el paciente, tiene una semivida larga y mínima variación farmacocinética interpaciente, así que se ha utilizado para determinar la adherencia al tratamiento de pacientes diabéticos y se ha demostrado que a menor número de dosis del antidiabético se produce una mejora en el cumplimiento), determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales, determinación de salicilatos en orina de pacientes en tratamiento con mesalazina, tratamientos para la tuberculosis, medida de la concentración sérica de antidepresivos como sertralina y citalopram, etc. Algunos fármacos necesitan de técnicas muy específicas como es el test del aliento para el disulfiramo.

No obstante, como indican Nogués et al³⁷, pueden existir parámetros analíticos de respuesta al fármaco que permitan la monitorización de la respuesta al tratamiento versus la enfermedad. En este sentido, algunos ejemplos de ello son los tratamientos con acenocumarol y el tiempo de protrombina, la L-tiroxina y la TSH, o en osteoporosis los marcadores bioquímicos de remodelado. En ocasiones, también se puede recurrir a la medida del efecto farmacológico del medicamento, por ejemplo: el diámetro pupilar con pilocarpina; la capacidad pulmonar con agonistas β_2 ; la frecuencia cardiaca del paciente nos señalará el cumplimiento del tratamiento con β -bloqueantes en el paciente hipertenso, etc. El resultado terapéutico, también puede emplearse como reflejo de la adherencia terapéutica. Sin embargo, como indican Gil et al⁸³ (1994), en la práctica acaba resultando poco útil, ya que atribuye al incumplimiento lo que puede ser ineficacia farmacológica.

Todos estos métodos se han venido utilizando para determinar el cumplimiento terapéutico, así en 1972, Colcher y Bass⁸⁴, ya utilizaron, como instrumento de medida, la presencia de actividad antimicrobiana en orina al noveno día de iniciado el tratamiento, y determinaron el cumplimiento antibiótico de 300 niños con faringitis estreptocócica, repartidos en 3 grupos, a los que se les había prescrito diez días de tratamiento con distintas penicilinas. El primer grupo recibió una mezcla de penicilina G procaína y penicilina G benzatina. Al segundo, se le prescribió fenoximetilpenicilina y a sus padres no se les dieron instrucciones especiales, y al tercer grupo se le realizaron prescripciones idénticas, pero los padres recibieron asesoramiento específico sobre la importancia de tomar la medicación. El resultado obtenido fue que fallaron 15 tratamientos en el primer grupo, 25 en el segundo (58% de cumplimiento), y 10 en el tercero (80% de cumplimiento), llegando a la conclusión de que la terapia oral con asesoramiento a la familia puede ser tan eficaz como la intramuscular.

Algunos autores han medido las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales y consideran este método directo el más objetivo, aunque indican que presenta numerosas limitaciones. Tuldra et al⁶⁵ (2000), documentaron niveles de fármaco inferiores en los pacientes menos cumplidores y han encontrado una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y los cuestionarios aplicados. Por otra parte, Murri et al⁶⁶ (2000) y Duran et al⁶⁷ (2000), han encontrado niveles plasmáticos considerados como adecuados en un porcentaje importante de pacientes con una baja adherencia autorreferida.

Un trabajo de Pérez-Simón et al⁸⁵ (2003), también en el campo de la terapia del SIDA, refiere que no han encontrado diferencias significativas respecto al control virológico, cuando consideran, exclusivamente, este método como criterio de adherencia. Asimismo, Duong et al⁸⁶ (2001), consideran a las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales un método con aceptable sensibilidad, pero con baja especificidad para identificar la respuesta virológica. Las distintas variables existentes en estos enfermos, afectan al comportamiento cinético de los fármacos, lo que dificulta establecer un umbral para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes⁸⁷.

En un trabajo sobre la adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal, que incluía a 40 pacientes, López San Román et al³², aplicaron una encuesta de adhesión al tratamiento donde se encontró que un 67% de los pacientes presentaba algún grado de falta involuntaria de adhesión. A su vez, un 35% presentaba algún grado de falta voluntaria de adhesión. Globalmente, un 75% presentó uno u otro tipo de falta de adhesión. El correlato objetivo, se obtuvo mediante la determinación de salicilatos en orina en el subgrupo de pacientes bajo tratamiento con mesalazina o derivados (15 casos). Dos de ellos (13%), no tenían niveles detectables, traduciendo falta absoluta de adhesión al tratamiento. Palanduz et al⁶⁹ (2003), en un estudio con 237 pacientes con tuberculosis utilizaron 2 métodos de medida del cumplimiento, una medida del tratamiento antituberculoso en orina y un Sistema de Observación Directa (TOD), encontrando que sólo el 67% de los enfermos tomaba correctamente la medicación. El 33% fueron identificados como incumplidores.

En otro estudio similar Romero Saldaña et al⁸⁸ estudiaron el cumplimiento de la quimioprofilaxis con Isoniacida de 52 internos del Centro Penitenciario de Jaén, durante el periodo de febrero a mayo de 1995, calculando la dosis de isoniacida tomada, mediante la determinación espectrofotométrica de metabolitos de isoniacida en orina, por el método de Eidus Hamilton. Los resultados indicaron que de los 52 internos, 23 (44,23%) tomaban diariamente una dosis de Isoniacida considerada como efectiva y 29 internos (55,77%) tomaban menos de la dosis de isoniacida efectiva para la quimioprofilaxis. Por tanto, el cumplimiento de la quimioprofilaxis en la población reclusa es deficiente, aunque se halla en consonancia con estudios similares realizados también sobre este tipo de pacientes.

Braam et al⁸⁹ (2006) investigaron las características farmacocinéticas del bromuro con el objetivo de utilizarlo como medida de cumplimiento terapéutico. Este anión se absorbe fácilmente en el intestino y tiene un periodo de eliminación cercano a los 12 días. En el estudio a tres grupos de 8 voluntarios sanos se les dio bromuro de potasio y magnesio 15,

24 o 30 mg, respectivamente, diariamente durante 20 semanas. Las concentraciones en suero del bromuro se midieron cada 2 semanas. Se encontró una relación lineal entre la dosificación diaria tomada y el aumento de la concentración de bromuro. En cada grupo la variabilidad interindividual fue elevada, aunque la corrección para el peso corporal dio lugar a una correlación mejorada entre la dosis diaria de bromuro y el aumento en la concentración ($r=0,78$; $p<0,01$). Concluyendo, desafortunadamente, que la variabilidad interindividual en la metabolización del bromuro fue considerable, por tanto, esto limita su uso en la determinación del cumplimiento terapéutico. Sin embargo, los autores, indican que el bromuro parece ser un marcador potencialmente útil, que podría agregarse a los fármacos para valorar el cumplimiento terapéutico individual a largo plazo.

Por su parte, Azizi et al⁹⁰, realizan en 2006 un ensayo clínico (DIABHYCAR) que compara ramipril con placebo para determinar el cumplimiento de los pacientes y los médicos. Para ello, miden en orina el biomarcador endógeno N-acetilo-Ser-ASP-Lys-Pro (AcSDKP). Se encontró que el cociente urinario AcSDKP/creatinina era 6 veces más alto para el ramipril que para el placebo. De esta forma, se definió a los pacientes con verdadera adherencia al ramipril cuando el cociente era ≥ 4 nmol/mmol y a pacientes con verdadera adherencia al placebo cuando el cociente era ≤ 4 nmol/mmol. Así, de los 597 pacientes tratados con ramipril el 27,3% tenían cocientes < 4 , lo que indicaba una baja adherencia, mientras que de los 621 pacientes con placebo el 9,7% tenían cocientes ≥ 4 , lo que indicaba el uso de un IECA no incluido en el estudio. Por tanto este método directo de detección urinaria de AcSDKP facilitó la detección de defectos de acuerdo con el tratamiento del IECA en pacientes y médicos. Además, se llega a la conclusión de que la medida urinaria de AcSDKP podía ser un biomarcador útil para determinar adherencia en los IECAs.

Estos métodos complejos y costosos no son viables en el ámbito de la farmacia comunitaria, por lo que el farmacéutico comunitario, si quiere medir el incumplimiento farmacoterapéutico, se ve obligado a utilizar otros métodos.

1.4.2 Métodos indirectos: Son métodos menos fiables que los directos, pero son más sencillos y baratos, además de reflejar la conducta de los pacientes, por lo que son muy útiles en atención primaria. Piñeiro et al⁶³ (1997) los caracteriza como no objetivos, inespecíficos, indica que son válidos para cualquier tipo de fármaco y tienden, en general, a sobreestimar el cumplimiento, con lo que sólo se identifica una parte de los incumplidores. Además no se puede cuantificar el cumplimiento, aunque se puede valorar

de forma subjetiva, utilizando una valoración cualitativa, bien nominal (buen o mal cumplidor), u ordinal en función del número de respuestas de un cuestionario, y establecer un orden de puntuación⁷³.

Otra ventaja que presentan es que sirven para investigar y valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica. Todas estas características, posibilitan que sean métodos extrapolables a la farmacia comunitaria, como indicaba Basterra¹⁶ en 1999, y que el farmacéutico debe integrar en su actividad clínica habitual.

Los métodos indirectos (objetivos o subjetivos)²⁵ más habituales están basados en el recuento de comprimidos o en la entrevista clínica, y son los siguientes:

1.4.2.A Métodos basados en el recuento de comprimidos:

1.4.2.A.1 Recuento de comprimidos: Consiste en contar la medicación que le queda al paciente en el envase, considerando el tiempo transcurrido desde la fecha de prescripción hasta la fecha de recuento. De esta forma, conociendo la pauta de administración, se puede conocer el número de comprimidos que debía haber consumido, y el de comprimidos que ha consumido, lo que permitiría conocer si el paciente es cumplidor o no. El cálculo se realiza mediante la fórmula: $(\text{número total de comprimidos consumidos} / \text{número de comprimidos que debía haber consumido}) \times 100$, de esta forma se obtiene el porcentaje de cumplimiento terapéutico. Es un método suficientemente validado^{56,91}, objetivo y fiable. Estas características permite considerar a este método como estándar para usarse en estudios de validación de métodos indirectos de medida de incumplimiento^{83,92-95}, la mayoría basados en la entrevista clínica. Algunos autores⁸¹ lo consideran el mejor método indirecto, ya que sus indicadores de validez le aproximan a los métodos directos.

Para llevarlo a cabo se debe solicitar a los pacientes que traigan todos los envases de medicamento que tengan aunque estén empezados. Anotar la fecha y contar el número de comprimidos incluyendo los que se lleva si tiene nuevas prescripciones. En este momento se puede informar al paciente que se realiza un control de su consumo o se le puede ocultar el hecho. Para ocultar el hecho se puede recurrir a diversos “trucos”, como puede ser, solicitar su colaboración para que traiga los envases con el pretexto de hacer un control de lotes, o un control de caducidades, etc. Si el paciente conoce el control que

se está realizando, se puede producir un aumento del cumplimiento, que no sería el habitual de ese paciente.

En las siguientes visitas se pedirá al paciente que vuelva a traer todos los envases y se contarán nuevamente los comprimidos. Si es posible, se volverá a recurrir a algún pretexto que resulte convincente y se contarán los comprimidos de forma disimulada. Se anota el número de comprimidos que trae el paciente, que son los que no ha consumido y, teniendo en cuenta la pauta, se calcula los que debería haber tomado desde la primera visita. Estos datos ya permiten el cálculo del porcentaje de cumplimiento. Otra opción es realizar el recuento de comprimidos en visitas concertadas en el domicilio del paciente, aunque no informándole del motivo real de la visita -que es el recuento de comprimidos- mientras el paciente cree que se le va a medir a casa, por ejemplo, la presión arterial, la glucemia, el colesterol u otro parámetro. Val Jiménez et al⁹², en su estudio de validación del test de Morisky-Green, para evitar el sesgo en el cumplimiento en la visita domiciliaria, al paciente se le argumentó que el control de la presión arterial se realizaba a domicilio dado que ésta podía variar respecto a la tomada en el consultorio.

Una de sus limitaciones es que aunque el método informa globalmente de cómo se ha realizado el cumplimiento en un período de tiempo dilatado, no detalla como se produce la mala cumplimentación.

Con este método se puede, en ocasiones, inducir una cierta sobreestimación del cumplimiento, que puede evitarse añadiendo elementos sorpresa¹⁷:

- Realizando el recuento de comprimidos en visitas no concertadas en el domicilio del paciente.
- Mediante llamada telefónica no prefijada y pidiendo al enfermo que sea el mismo el que cuente los comprimidos (recuento autocomunicado).

La sobreestimación del cumplimiento se puede producir por varias causas:

- Los comprimidos que faltan se supone que han sido consumidos por el paciente, hecho que puede no ser cierto, como indican algunos autores^{43,96,97}.
- Acumular en el domicilio más comprimidos de los que se necesitan, por retirada de las recetas antes de finalizar la medicación, hecho que es frecuente en los ancianos²⁵.
- Consumo de alguna pastilla por otras personas, como puede ocurrir en envases compartidos en una misma familia.
- Extravío de algún comprimido, envases repartidos en varios lugares que no se aportan para el recuento.

- Por engaño del paciente que elimina intencionalmente algunas pastillas para dar buena imagen. Este efecto es denominado *pill dumping*⁴⁶.

El método requiere que previamente se defina el porcentaje de comprimidos no tomados que definen el mal cumplimiento, estableciéndose éste, según Sackett et al⁹⁸ en el consumo de un número de comprimidos entre el 80-110%. Valores superiores o inferiores indican incumplimiento, respectivamente hipo e hiperincumplimiento. Igualmente, Márquez Contreras et al⁵⁵ en un análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico, en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005, definen como incumplidores a los que presentan un porcentaje de cumplimiento menor del 80% y mayor del 110%. Este método es muy utilizado en atención primaria, se ha utilizado con éxito en diversas patologías crónicas debido a sus ventajas: es poco costoso, permite una medida cuantitativa, es objetivo y relativamente poco sofisticado. Por tanto, aplicable en la farmacia comunitaria. García-Jiménez¹⁷, indica que es difícil llevarlo a cabo en la farmacia comunitaria, ya que puede molestar al paciente al sentirse vigilado. Este hecho puede superarse utilizando algún pretexto para que el paciente traiga los medicamentos, sin informar al paciente del verdadero motivo.

Puigventós et al⁵⁶ en un análisis sobre estudios de cumplimiento publicados en España con anterioridad a 1993 encontraron 39 artículos publicados en España sobre cumplimiento en HTA, que correspondían a 23 trabajos de investigación, en los cuales se había medido el cumplimiento mediante el recuento de comprimidos tan solo en 4 estudios. Se observó un porcentaje de cumplimiento del 53,6% al utilizar el recuento de comprimidos, mientras que cuando se utilizaron métodos indirectos como entrevistas, cuestionarios o encuestas, el porcentaje de incumplimiento fue del 44,5%. Posteriormente, Márquez Contreras et al²⁴ analizan los estudios publicados sobre cumplimiento en HTA en el periodo 1984-2001, siendo criterio de inclusión que los estudios utilizaran como método de medida el recuento de comprimidos, obteniendo un total de 19 estudios de investigación publicados en España^{54,83,92-95,99-111}.

Cuando este método se ha aplicado al cálculo de la adherencia al TAR se han puesto de manifiesto una serie de limitaciones que dificultan su aplicación rutinaria¹¹². En cualquier caso, aportar la medicación es molesto y aparatoso para el paciente, y recontarla resulta complejo para los profesionales sanitarios, por requerir tiempo y personal, debido a la gran cantidad de medicación. Sin embargo, es un método que por sus características se ha usado frecuentemente como patrón¹¹³.

1.4.2.A.2 Monitores electrónicos de control de la medicación. (MEMS) (Monitors Events Medication Systems): Los MEMS son sistemas de monitorización que utilizan un registro informatizado, de tal forma que un microchip colocado en el tapón de cierre del envase de los comprimidos, controla automáticamente la apertura de éste, registrando la hora y la fecha en que se produce la apertura del envase, por tanto, informa no sólo sobre la cuantificación del incumplimiento, sino también sobre el patrón horario del incumplimiento. Los MEMS, constan de un contenedor de diferentes tamaños, dónde se introducen los comprimidos a investigar y un tapón que contiene el chip incorporado. Posteriormente la información es procesada en un programa informático por ordenador.

Este método ofrece mayor validación que el simple recuento de comprimidos y respecto a éste, da la seguridad de que si el paciente no abre el tapón, es seguro que no ha tomado la medicación. Este método es caro¹¹⁴, por ello en la actualidad tan sólo se utiliza para ensayos clínicos. Sin embargo, su propio uso puede considerarse un método de intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico. Es posible que en el futuro, sea un método de elección para medir el incumplimiento, sin embargo, este método también puede sobrestimar el cumplimiento, ya que se ha observado en estudios a corto plazo, la apertura del envase, sin acompañarse de la toma de medicación, siendo los motivos la curiosidad o el mostrárselo a amigos y familiares. Además, puede que introduzca un mayor sesgo al sentirse el paciente vigilado. A pesar de ello, el cumplimiento obtenido mediante este método se correlaciona mejor, con los resultados de parámetros que evalúan la enfermedad, que el cumplimiento obtenido mediante el recuento simple de comprimidos. En esta misma línea, Wetzels et al¹¹⁵, realizaron un artículo de revisión cuyo objetivo era describir el cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo e investigar si los estudios pueden establecer una relación entre cumplimiento y valores de presión arterial. Los autores obtuvieron datos de estudios publicados entre 1985 y 2003 en los cuales la medición del cumplimiento se realizó mediante MEMS y concluyen que el porcentaje de cumplimiento como norma general fue muy alto. Además, que la relación entre cumplimiento y grado de control de la presión arterial aún no se ha establecido correctamente y proponen a los MEMS como metodología más idónea para medir el cumplimiento terapéutico.

Los MEMS, van a permitir estudiar el porcentaje total de tomas que realiza el paciente durante el seguimiento, ofreciendo datos del porcentaje de la dosis tomada, del porcentaje de días correctos en los que ha tomado la medicación, del porcentaje de tomas que ha realizado en el horario prescrito, además de los diferentes patrones de cumplimiento o de cobertura terapéutica¹⁹. Por lo demás, van a posibilitar diferenciar los cumplidores de su

toma diaria, de los cumplidores enmascarados, que han podido hacer algunos días la toma correspondiente a 2 días, lo que compensaría si se hiciera el recuento de comprimidos.

Los dispositivos más conocidos son los fabricados por Aprex Corporation en California (EEUU) y el de Aardes Corporation en Zurich (Suiza).

Ya en el año 1989 Cramer et al⁶⁸ utilizaron el MEMS de Aprex, frente a recuento de comprimidos y concentración de medicamento en suero, obteniendo una media de cumplimiento del 76%. Aunque para medicamentos de una sola toma diaria el cumplimiento fue del 87%, siendo del 81%, 77% y 39%, respectivamente para medicamentos de 2,3 y 4 tomas al día. Además, no se encontró relación entre la medida de medicamentos en suero y recuento de comprimidos frente al sistema de MEMS.

En el tratamiento a largo plazo del incumplimiento, Urquhart¹¹⁶ en 1991 señaló que en pacientes hipertensos y utilizando este tipo de dispositivos:

- Casi todos los enfermos dejan que pase más de un día sin tomar dosis.
- El 30% de ellos sólo toma 40-80% de las dosis prescritas.
- Entre ellos son frecuentes periodos de 2-4 días omitiendo dosis, (vacaciones terapéuticas).
- El cumplimiento es mejor en los días que preceden o siguen a una consulta, (cumplimiento de bata blanca).
- Si el intervalo entre consultas está entre 60-90 días, un 20% de los enfermos se toman al menos vacaciones de tres días al mes si siguen tratamientos de larga duración. En general estas vacaciones cesan y se inician bruscamente.

Asimismo, Márquez Contreras et al⁵⁵, deducen en 2006, en un estudio de cumplimiento mediante MEMS ofrece datos hasta ahora poco conocidos en España, entre los que destacan que el 47,9% de los individuos dejó de tomar sus dosis durante un período de 3 días seguidos durante algún momento del seguimiento. Resultado similar al aportado anteriormente por Urquhart¹¹⁶ en 1991. Por otra parte, Gil et al¹⁰⁶ observaron mediante el seguimiento de pacientes hipertensos no controlados, que el uso de MEMS para medir el recuento de comprimidos utilizado como medida de intervención, mejora el cumplimiento terapéutico. De igual forma, Liu et al¹¹⁷ en un trabajo sobre adherencia de pacientes con SIDA indica que el recuento de medicación produce una sobreestimación de la adherencia cuando se ha comparado con el sistema MEMS. Este método de medición indirecto del cumplimiento, fue probado en farmacias portuguesas para medir la adhesión en el

tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*¹¹⁸ siendo muy bien acogido por los farmacéuticos comunitarios. La utilización de dispositivos electrónicos fue factible en una muestra de clientes habituales de farmacia comunitaria, ya que en el estudio no hubo recusas de participación, tampoco abandonos y, además, no se encontraron daños en ningún dispositivo. Sin embargo los autores mencionan que este método puede haber conducido a una sobre-representación de la adhesión, ya que los pacientes sabían que su comportamiento estaba siendo observado. Concluyen los autores⁶⁴ que este estudio en tratamientos agudos podría ser más adecuado como estrategia estimulante de la adhesión que una herramienta de medición. Indicando que en terapias crónicas sería útil como método de medición cuando se asegure un adecuado período de “was-out”. La proporción media de cumplimiento fue del 56% y los indicadores de adhesión utilizados fueron: adhesión a la toma (*taking compliance*), la adhesión en la dosis (*dosing compliance*) y la adhesión en la posología (*timing compliance*), todos ellos comparados con las auto-declaraciones de los pacientes.

Este método, aunque costoso, es viable en el ámbito de la farmacia comunitaria, por lo que el farmacéutico comunitario puede utilizarlo para medir el incumplimiento farmacoterapéutico¹¹⁸.

1.4.2.B Métodos basados en la entrevista clínica: Están basados en preguntar directamente al enfermo sobre su cumplimiento. El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de cumplimiento. Son métodos muy fiables si el paciente se confiesa mal cumplidor, entonces presentan alto valor predictivo positivo. Pero al compararlo con otros métodos más exactos existe un número importante de enfermos que mienten cuando dicen que toman toda la medicación²⁵.

Realizar una entrevista al paciente es el método más utilizado para valorar el cumplimiento. Si se realizan bien, constituyen uno de los mejores métodos indirectos para identificar el incumplimiento, sin embargo, presenta algunos factores limitantes, que derivan justamente de esa aparente sencillez. Entre ellos tenemos la pericia del entrevistador al realizar las preguntas, que no debe ser agresiva, ni acusadora, para conseguir que el paciente no mienta. El entrevistador debe disponer de tiempo, aunque esto puede ser un pretexto que enmascare otras deficiencias, ya que en un solo minuto se puede realizar una actuación eficaz o ineficaz, y ambas llevan el mismo tiempo. No se deben utilizar jergas profesionales de especialista, ininteligibles para los no iniciados y se debe producir una adaptación al nivel lingüístico del paciente. Por ello, se ha de buscar la influencia en los pacientes, en el suministro de la información y en el establecimiento de una relación. De este modo, se incrementa la autoridad, reconocida y aceptada por los pacientes, para conseguir confianza y fidelidad de los mismos. Se debe intentar crear un ambiente distendido, de confianza y empatía respecto a la dificultad que representa el cumplimiento. Además, los instrumentos de medida de adherencia administrados para que el propio paciente responda tienen la tendencia a sobreestimar el cumplimiento³⁷.

Otro problema que presentan, en general, los test de incumplimiento es que no está claro que este tipo de escalas permita valorar la compleja actitud que representa el incumplimiento, ya que son escalas desarrolladas por expertos o grupos de expertos, pero sin participación de los pacientes. Algunos autores como Durán et al¹¹⁹ describieron algunas de las ventajas del cumplimiento autocomunicado, concluyendo que:

- Es un método sencillo y barato.
- Es el método indirecto que presenta resultados más fiables cuando el paciente asegura no cumplir la medicación.
- Es el método que proporciona más información sobre el origen del incumplimiento, es decir, sobre sus causas.

Entre los test más habituales se encuentran:

1.4.2.B.1 Test de cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes-Sackett: Esta técnica se basa en preguntar al enfermo sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento. Consta de 2 partes. En la primera, se evita interrogar de forma directa al paciente sobre la toma de medicación, ya que posiblemente contestaría que sí se la toma. Por tanto, se intenta crear un ambiente adecuado de conversación, donde al paciente se le comenta la dificultad que tienen los enfermos de tomar la medicación mediante la siguiente frase: *“la mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos”*, posteriormente, en la segunda parte del test se realiza la siguiente pregunta: *¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?*

Si la respuesta es afirmativa, el paciente es incumplidor, en este caso es un método fiable y se puede aplicar sobre estos pacientes las medidas o intervenciones que se consideren necesarias. Si responde que no, es posible que no diga la verdad por diversas causas. Entonces se insistirá preguntando *“¿cómo los toma?”*:

- Todos los días.
- Muchos días.
- Algunos días.
- Pocos días.
- Rara vez.

Finalmente se realiza una tercera pregunta y se recoge lo que el paciente diga: *“Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos: ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?”* Si el paciente reconoce que tiene dificultad en alguna de las 3 preguntas, se considera incumplidor.

Otra de las posibilidades es combinar dos tipos de preguntas referidas a la dificultad y a los comprimidos olvidados en el último mes³⁷:

- “¿Tiene alguna dificultad para tomar las pastillas?”
- “¿Cuántas pastillas ha olvidado en el último mes?”

El cumplimiento se valora mediante la fórmula: 30 - comprimidos olvidados X 100. También en este tipo de cuestionarios se puede indagar sobre las razones del abandono de los tratamientos mediante las siguientes preguntas³⁷:
- “¿Está usted siguiendo su tratamiento?”, y si no lo hace, se pregunta, *“¿cuál ha sido la razón para el abandono?”*

Este método es uno de los más sencillos para utilizar en atención primaria y se suele realizar presencialmente al paciente, sin embargo Fernández Lisón et al⁴⁹, realizaron la medición de la adherencia, mediante la aplicación de este cuestionario de comunicación de autocumplimiento por entrevista telefónica, al paciente o cuidador. Es necesario tener en cuenta en estos casos que existe una limitación debido a que la encuesta telefónica es un método que infravalora los errores de medicación y sobrevalora el cumplimiento.

1.4.2.B.2 Test de Morisky-Green-Levine: Este método, que está validado para la población española, fue originalmente desarrollado por Morisky, Green y Levine¹²⁰ para valorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión. Lo denominaron inicialmente “the Medication Adherent Questionnaire” (MAQ) (cuestionario de adherencia a la medicación). Desde que el test fue introducido ha sido usado en la valoración de la adherencia en diferentes patologías como la hipertensión^{72,73,75,83,92,121-125}, SIDA¹²⁶⁻¹²⁸, esquizofrenia¹²⁹, diabetes^{73,74,124,130,131}, cáncer¹³², cardiopatía¹²⁵, osteoporosis^{133,134}, enfermedad tromboembólica¹³⁵, patología infecciosa¹³⁶, tabaquismo¹³⁷, dislipemias^{63,123}, EPOC⁷⁷ y asma¹³⁸.

Consiste en una serie de cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se pretenden valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación al tratamiento para su enfermedad, se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas, mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor. Por otra parte, presenta la ventaja de que nos puede proporcionar información sobre las causas del incumplimiento, en función de las respuestas incorrectas. Las preguntas, que se deben realizar entremezcladas con la conversación y de forma cordial, son las siguientes.

- “¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?”
- “¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?”
- “Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?”
- “Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?”

Se considera cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas: No/ Sí/ No/ No. Existe otra variante en la cual se modifica la segunda pregunta para permitir que

la respuesta correcta sea “no”, y de esta forma se consigue que para ser cumplidor haya que responder a las cuatro preguntas de la misma forma: No/ No/ No/ No.

- “¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?” o “¿es descuidado con el horario de la medicación?”. Esta fórmula fue utilizada por Val Jiménez et al⁹² en la validación de la versión española del test para la hipertensión.

El test de Morisky-Green, aunque no ha sido validado específicamente para procesos agudos, sí que lo ha sido para diversas patologías crónicas como el asma¹³⁸ y la hipertensión⁹². Gil et al⁸³ en un estudio de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico observan que este test subestima al buen cumplidor y sobrestima el no cumplimiento en un 7,9%, a pesar de todo lo señalan como uno de los mejores métodos indirectos para medir el cumplimiento.

Este test fue utilizado por Gascón et al¹²¹, para identificar a los pacientes incumplidores en 2 centros de atención primaria españoles y así, reconocer los factores relacionados con el incumplimiento del tratamiento de pacientes hipertensos. Permitió identificar múltiples factores con influencia en el cumplimiento. Los datos revelaron que los pacientes tenían miedos e imágenes negativas de los fármacos antihipertensivos, además de desconocimiento de la enfermedad. Concluyendo el trabajo que la mayoría de los factores relacionados con el bajo cumplimiento tiene implicaciones para el control del paciente e, indican que conocer las prioridades de los pacientes, respecto a los aspectos más importantes del tratamiento, puede ser provechoso en la mejora de la calidad del cuidado del paciente.

Andrés et al¹³⁰ en un trabajo sobre cumplimiento en diabéticos tipo 2, administraron a los pacientes la siguiente modificación del test de Morisky-Green-Levine en las visitas inicial y final:

- “En los últimos diez días, ¿olvidó tomar el medicamento algún día?”
- “¿Toma el medicamento a las horas indicadas?”
- “¿Lo toma como se le indicó?”
- “¿Toma alguna vez una dosis mayor o menor de la que se le indicó?”
- “ Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar el medicamento?”

El test permitió establecer una relación entre el número de errores de conocimiento y el de errores de cumplimiento.

Entre las contribuciones de García Pérez⁷³, en su trabajo para valorar la eficacia diagnóstica de tres métodos indirectos de medida del cumplimiento terapéutico, encuentra que al relacionar el test de Morisky-Green-Levine con el recuento de comprimidos se pone de manifiesto que existe significación estadística entre ellos, de tal forma que los pacientes que contestaron incorrectamente el test de Morisky-Green-Levine, es decir no cumplidores del tratamiento, también resultaron no cumplidores al realizarles el recuento de comprimidos en domicilio. Por otra parte, el test presenta una alta especificidad, y debido a que ningún método por sí solo es capaz de valorar todos los aspectos del cumplimiento, se puede combinar con otros que presenten alta sensibilidad. Además, estos autores indican que el test de Morisky-Green-Levine fue el que obtuvo el más alto valor predictivo positivo, por lo cual indican que podría ser una buena alternativa para identificar grupos de riesgo de no cumplimiento en atención primaria, ya que es un cuestionario corto, de fácil aplicación, y con escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión.

Krapek et al¹³¹ en un estudio que relaciona la adherencia a la medicación con los valores de hemoglobina glicosilada en 301 diabéticos tipo 2, emplean el test de Morisky-Green-Levine, utilizando una valoración cualitativa, que asigna un ordinal en función del número de respuestas correctas, y separa a los pacientes en dos grupos: 0-2 aciertos y 3-4 aciertos, considerando con buena adherencia a los pacientes con resultado ≥ 3 y con mala a los que obtuvieron un valor ≤ 2 . Así, la media de HbA1c para los pacientes con valores para el test de Morisky-Green-Levine de 0-1, 2, 3 y 4 fueron 8,92%, 8,67%, 7,74% y 7,60%, respectivamente. Siendo el resultado del test para todos los pacientes 13%, 14%, 24,3% y 48,8% para los valores de 0-1, 2, 3 y 4, respectivamente. En consecuencia, la adherencia fue mala en el 27% de los pacientes. Por tanto, entre las conclusiones, el estudio encuentra que los pacientes con valores altos del test de Morisky-Green-Levine (test de Morisky-Green-Levine ≥ 3) presentan valores más bajos de HbA1c. Además, afirman que este test puede ser una herramienta eficiente para la identificación de pacientes con mala adherencia a la medicación, que pueden ser incluidos directamente para recibir consejos sobre adherencia.

Viejo et al⁷⁷ realizan la valoración del test, en su estudio de cumplimiento en EPOC, contabilizando el número de respuestas correctas proporcionadas por el paciente y estableciendo una estratificación cuantitativa en función del número de respuestas: ningún acierto (cumplimiento bajo: $< 50\%$), uno-dos aciertos (cumplimiento medio: 51-79%), y 3-4 aciertos (cumplimiento alto: 80-119%).

1.4.2.B.3 Test de la comprobación fingida o “bogus pipeline”: Consiste en solicitar al paciente que traiga una muestra de orina, indicándole que es para calcular en ella la cantidad del medicamento tomado. Si el paciente ofrece dificultades para su realización y manifiesta que no toma los medicamentos, entonces es un paciente incumplidor. Si el paciente accede, se le debe preguntar si cree que va a contener mucho, poco o nada del medicamento. Si el enfermo responde -que mucho-, el investigador se encuentra ante un buen cumplidor, mientras que si la respuesta es -poco o nada-, quizás sea un incumplidor. Esta técnica puede usarse cuando se sospecha que un paciente es incumplidor, para corroborar esta situación. Para algunos autores¹³⁹ da resultados fiables y válidos, pues al analizar realmente el 5-10% de las muestras obtenidas se puede comprobar la validez de las respuestas.

1.4.2.B.4 Test de Batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad):

Son cuestionarios que mediante preguntas sencillas analizan el grado de conocimiento que el paciente tiene de su enfermedad, asumiendo que un mayor conocimiento de la patología padecida representa un mayor grado de cumplimiento. En este sentido, el nivel socio-cultural, y en ancianos las funciones cognitivas son, a su vez, elementos determinantes del buen cumplimiento¹⁴⁰. El Test de Batalla para la hipertensión arterial es uno de los cuestionarios más habituales, por su buena sensibilidad, que se fundamenta en el conocimiento de la enfermedad. Se considera incumplidor al paciente que falla alguna de las respuestas y cumplidor si responde correctamente a las 3 preguntas siguientes:

- *“¿Es la hipertensión arterial una enfermedad para toda la vida?”*
- *“¿Se puede controlar con dieta y medicación?”*
- *“Cite 2 o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada”.*

Estas preguntas se pueden modificar para ser aplicado a otras enfermedades, como por ejemplo las dislipemias, diabetes, etc. Por otra parte, el test de Batalla se puede complementar con los demás test de adherencia a la medicación, lo cual va a permitir aportar más información sobre los conocimientos y creencias de los pacientes.

1.4.2.B.5 Test de Prochasca-Diclemente: Se consideran incumplidores aquellos individuos que se encuentran en las fases de precontemplación, contemplación y preparación, mientras que son cumplidores quienes se encuentran en las fases de acción y mantenimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Test de Prochasca-Diclemente para medir la adherencia a la medicación.

¿Toma los medicamentos para tratar su enfermedad?				
NO			SI	
¿Cuándo tiene pensado comenzar a tomarlos?			¿Desde cuándo?	
> 1 mes	1 mes-1 semana	< 1 semana	< 6 meses	> 6 meses
Pre-contemplación	Contemplación	Preparación	Acción	Mantenimiento
1	2	3	4	5

1.4.2.B.6 Test de Hermes: Cuestionario que consiste en las siguientes preguntas⁵⁴.

- 1. "¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para la HTA? (si/no)".
- 2. "¿Cuántos comprimidos de este medicamento debe tomar cada día? (sabe/no sabe)".
- 3. "¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos? (nunca, a veces/muchas veces, siempre)".
- 4. "En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado? (0-1/2 o más)".
- 5. "¿Toma la medicación a la hora indicada? (si/no)".
- 6. "¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (no/si)".
- 7. "Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (no/si)".
- 8. "Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (no/si)".

Son cuestiones valorables la 1,3 4 y 8. Si la respuesta es la primera de las dos opciones se sumara 1 punto, siendo incumplidores quien obtenga 0,1 ó 2 puntos, mientras que serán cumplidores los pacientes que sumen 3 ó 4 puntos.

1.4.2.B.7 Test de Herrera Carranza: Propone cuatro preguntas¹⁴¹, dirigidas a pacientes, que pueden contribuir a mejorar la vigilancia del cumplimiento terapéutico en la farmacia comunitaria. Dar respuestas acertados a estas cuestiones sitúan al paciente como cumplidor.

- *“¿Sabe para qué su médico le ha prescrito tal(es) medicamento(s)?”*
- *“Me gustaría conocer cómo se siente después de terminar por completo su tratamiento”.*
- *“¿Sabe cómo tiene que tomar su medicación?”*
- *“¿Ha puesto en conocimiento de su médico la terminación del tratamiento?”*

1.4.2.B.8 Test de adherencia SMAQ: Cuestionario validado para la población española con SIDA, que consta de seis preguntas¹²⁶:

- 1. *“Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación? (si/no)”.*
- 2. *“¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? (si/no)”.*
- 3. *“Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal? (si/no)”.*
- 4. *“¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? (si/no)”.*
- 5. *“En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?(A: ninguna, B: 1-2, C: 3-5, D: 6-10, E: más de 10.)”*
- 6. *“Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación? (Días:..)”*

Se considera incumplidor si responde en la pregunta 1: si, en la 2: no, 3: si, 4: si, 5: C, D o E y en la 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, por tanto cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera incumplidor. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa, asignándose un porcentaje de cumplimiento según la respuesta:

A: 95-100 % adhesión.

B: 85-94 %.

C: 65-84 %.

D: 30-64 %.

E: < 30 %.

1.4.2.B.9 Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antiretroviral: La ESPA⁶⁰ parece un instrumento válido para detectar problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. Debido a su comodidad es posible considerarla como una herramienta adecuada para detectar pacientes no adherentes en la práctica clínica. Esta escala ha sido validada respecto a los registros de dispensación en farmacia y presenta elevada sensibilidad, especificidad y eficiencia.

La escala consta de 6 preguntas con respuesta dicotómica (positivo o negativo).

1. El paciente acude a por medicación de acuerdo a las citas programadas o de manera justificada.
2. El paciente conoce cómo tomar sus medicamentos.
3. El paciente conoce el nombre (marca comercial o principio activo) de los medicamentos que toma.
4. El paciente toma sus medicamentos de forma adecuada respecto a los hábitos, alimentación, etc.
5. Evolución clínica adecuada y valoración subjetiva buena.
6. La cantidad de medicamento que el paciente conserva en su domicilio no supera la cantidad necesaria para 15 días de tratamiento.

Cada respuesta positiva supone 1 punto y cada respuesta negativa 0 puntos. La ESPA en conjunto se puntúa entre 1 y 6. Si todas las preguntas son positivas (grado 6), se considera que el paciente no presenta problemas relacionados con la adherencia. El peor resultado posible (grado 1) se obtiene cuando las cuestiones 1,2 ó ambas son negativas, con independencia del resto. Además, con objeto de convertir los resultados de la ESPA en una variable dicotómica, se considera a los pacientes como adherentes cuando el grado es de 5 ó 6 y no adherentes cuando el grado es inferior a 5.

Esta escala presenta muchas posibilidades y, aunque está validada únicamente para el SIDA, podría ser adaptada a otras patologías debido a su versatilidad.

1.4.2.B.10 The Medication Adherence Report Scale (MARS), (Escala informativa de adherencia a la medicación): Este cuestionario consta de 30 preguntas (Anexo 5) que comprende items sobre creencias en salud, experiencias y comportamiento. Además, permite identificar los predictores de adherencia a la medicación en pacientes con patologías crónicas y contrastar la buena adherencia autorreferida con la de los pacientes

que refieren una mala adherencia a su medicación. Una puntuación de 25 indica buena adherencia, mientras que si es menor de 25 revela una adherencia subóptima. Esta escala fue validada por Thomson et al¹²⁹ para la esquizofrenia, más concretamente para la psicosis. Posteriormente, en 2005 George et al¹⁴², la utilizaron para valorar la adherencia de una muestra de 525 pacientes ambulatorios con EPOC y encontraron una puntuación media de $23,37 \pm 2,09$. Así, de un total de 276 respuestas útiles recibidas (52,6%), 102 pacientes (51 hombres y 51 mujeres) presentaron una buena adherencia autorreferida, mientras que 164 pacientes la presentaban subóptima. Es interesante destacar que sólo 57 de los 172 pacientes que presentaban comorbilidad (33%) mostraron una buena adherencia.

Una de las limitaciones de esta escala puede ser que es excesivamente larga y puede ocurrir, como le sucedió a George et al¹⁴², que muchos de los pacientes no devuelvan el test o no lo completen adecuadamente. Así, de los 525 pacientes iniciales, sólo se recibieron 280 respuestas (53,3%), de las cuales 4 tuvieron que ser excluidas debido a que había preguntas sin responder.

1.4.2.B.11 Brief Medication Questionnaire (BMQ), (Breve cuestionario de la medicación): Este test autorreferido es una herramienta validada para la valoración de la adherencia. Fue validado por Starsvad et al⁷⁹, en 20 pacientes mediante el uso de MEMS. También ha sido utilizado en 2005 por farmacéuticos australianos⁷⁶ para medir la adherencia en pacientes diabéticos. Asimismo, en 2006 Wetzels et al⁷⁸ lo utilizaron para la validación del MUAH-questionnaire en pacientes hipertensos.

Este test consta de 3 subescalas y un complejo procedimiento de valoración (Anexo 6), en la primera incluye un análisis del régimen farmacológico de 7 preguntas que sondan al paciente sobre la toma de la medicación en la semana anterior a la realización del test, en la segunda subescala se realiza un análisis de las creencias de 2 preguntas que interrogan sobre la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos y la tercera consta de 2 preguntas que analizan la memoria y la potencial dificultad de recordar el régimen de la medicación. La validación varía según el tipo de incumplimiento, así el análisis del régimen y de las creencias tiene una sensibilidad del 80-100% para la no adherencia de repetición, mientras que el análisis de memoria tiene una sensibilidad del 90% para la no adherencia esporádica. Por tanto, este test autorreferido puede ser útil para supervisar la adherencia en los pacientes que se identifica que necesitan ayuda con su medicación. De forma que permite analizar la adherencia y sus barreras. Starsvad et al⁷⁹ indican que parece más

sensible que otros cuestionarios existentes y puede ser útil en la identificación y el diagnóstico de problemas de adherencia. Una respuesta positiva, en cualquier pregunta de cada subescala, resulta en el análisis correspondiente ser considerada como potencial no adherente. Para clasificar a un paciente como adherente debe tener una puntuación de 0, siendo 11 el valor máximo de la escala BMQ.

1.4.2.B.12 Otros test más específicos: Existen otra serie de test que son más específicos para ciertas patologías. Así, dos escalas usadas en esquizofrenia son²⁸ Neuroleptic Dysphoria (ND) y Drug Attitude Inventory (DAI). La ND fue elaborada por Van Putten y May¹⁴³ en 1978 y consistía en una entrevista semi-estructurada de cuatro preguntas:

- *“¿Cómo te encuentras con la medicación?”*
- *“¿Te afecta el pensamiento?”*
- *“¿Te hace sentir más calmado?”*
- *“¿Piensas que es una buena medicación para ti?”*

El paciente debía contestar en una valoración que iba en cada pregunta de -11 a +11, lo que implicaba un margen de respuesta de +44 a -44. Esta escala podía ser un potente predictor del resultado inmediato del tratamiento y de la cumplimentación a largo plazo. Por su parte, la DAI diseñada por Awad¹⁴⁴ es una escala auto-aplicada que consta de 30 ítems (DAI-30) y 10 ítems en su versión reducida (DAI-10) (Anexo 7), con respuesta verdadero/falso.

Pero, estas escalas no cubren el aspecto de las motivaciones de los pacientes para tomar o desechar la medicación. Por ello, se elaboró por parte de Weiden et al¹⁴⁵ otra escala de evaluación del cumplimiento terapéutico, la Rating of Medication Influences (ROMI) (Anexo 8), con el objetivo de valorar las actitudes de los pacientes ante la toma de la medicación. Consta de tres subescalas relacionadas con el cumplimiento (prevención, influencia de los demás e idoneidad de la medicación), y cinco subescalas relacionadas con el incumplimiento (negativismo/disforia, problemas logísticos, rechazo de la etiqueta, influencia familiar y alianza terapéutica negativa). Esta escala permite obtener información útil para la clínica ya que se evalúa la percepción de los pacientes sobre la toma de la medicación y su propia decisión. Existe una versión española de la escala que ha sido aplicada satisfactoriamente en un estudio piloto (Somoza-Lennon et al citado por Ciricci²⁸).

La hipertensión también cuenta con test específicos como es el Maastrich Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire (MUAH-questionnaire)⁷⁸ (Anexo 9), que presenta excelentes propiedades psicométricas y puede ser útil para identificar factores que impiden o facilitan la adherencia. Consta de 25 ítem divididos en 4 subescalas. La primera se refiere a la actitud positiva hacia la atención sanitaria y la medicación, la segunda trata de la falta de disciplina, la tercera sobre la aversión hacia la medicación y la cuarta versa sobre el comportamiento activo con los problemas de salud.

1.4.2.C Otros Métodos:

1.4.2.C.1 Valoración de asistencia a las citas programadas: Se basa en la estimación de que la ausencia a citas programadas es una de las formas más frecuentes de incumplimiento. Se entiende que quien no acude a las citas concertadas, raramente cumple con cualquier otra indicación terapéutica. Sin embargo, esto no significa que los pacientes que sí acuden a las citas sean buenos cumplidores, ni que los que no acuden sean siempre incumplidores.

Para su cálculo, se contabilizan el número de citas a las que el paciente ha faltado en los últimos 6 meses con relación al total de citas. Los cumplidores tendrían una asistencia situada entre el 80-100% de las visitas programadas. Además, es necesario disponer de la estructura necesaria para controlar las visitas y las ausencias. El método no aporta información sobre la causa de la inasistencia, hecho que suele ser importante.

Un interesante ejemplo de este método es aportado por Rhee et al¹⁴⁶, que realizan un estudio para valorar la influencia de la asistencia a citas y la adherencia a la medicación en el control de la hemoglobina glicosilada. El estudio se realizó en 1560 pacientes con diabetes tipo 2, que fueron seguidos durante un año. La asistencia a citas fue valorada por el número de visitas de intervención programadas que fueron mantenidas y la adherencia fue valorada por el porcentaje de visitas donde el uso de la medicación para la diabetes auto-informada era la recomendada en la visita anterior. Las visitas de seguimiento rutinario programadas fueron a la semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses y 6 meses desde la visita inicial y después cada 3 meses. Durante estas visitas se ajusta la terapia farmacológica y los diabéticos participan en un programa de educación que enfatiza los auto-cuidados y la modificación de malos estilos de vida. Los resultados indican que los pacientes que asisten a más citas de intervención después de 12 meses de seguimiento presentan niveles más bajos de HbA1c (7,8% con 6-7 visitas de intervención vs 9,7% con 0 visitas), además una mejor adherencia también fue asociada con niveles menores de HbA1c (7,8% con 76%-100% de adherencia vs 10% con 0%-25%). Los autores afirman que los beneficios de la asistencia a citas y la adherencia a la medicación son significativos y contribuyen independientemente; así, la HbA1c fue 0,12% mas baja por cada cita de intervención que fue mantenida y 0,34% menor por cada cuartil de mejora de adherencia a la medicación. Las conclusiones indican que estos dos rasgos del comportamiento en relación con la adherencia - asistir a más citas y tomar la medicación para la diabetes - están directamente asociados con mejoras en la HbA1c.

1.4.2.C.2 Valoración de la eficacia terapéutica alcanzada: Método basado en los resultados de la terapia para controlar la enfermedad, ya que pueden ser la expresión del cumplimiento, por la relación directa entre cumplimiento y efectividad terapéutica. Por tanto, en el grupo de pacientes con fracaso terapéutico se debe analizar el porcentaje debido al incumplimiento. Teniendo en cuenta, que pueden existir otros factores distintos a la adherencia que puedan producir la ineffectividad del tratamiento, como puede ser, entre otros, la propia respuesta interindividual a los fármacos. Hechos que disminuyen la eficacia de este método. Sin embargo, desde un abordaje de la medicina basada en la evidencia, el método permite conocer el control terapéutico de los enfermos y orientar los esfuerzos hacia los mal controlados.

1.4.2.C.3 Valoración de efectos adversos de los medicamentos: Método basado en que muchos de los medicamentos utilizados pueden causar efectos adversos, siendo su presencia la que señalaría que el enfermo toma el medicamento. Presenta la limitación de que muchos de los medicamentos habituales no presentan efectos adversos que puedan emplearse como indicadores. Además, los efectos adversos también pueden aparecer como resultado del acto de ser medicado y no por la medicación misma (efecto nocebo)¹³⁹. Es por tanto, un método con gran imprecisión, mínima fiabilidad y subjetividad¹⁷. En algunas patologías como depresión, la esquizofrenia o la demencia es especialmente importante la frecuencia de efectos adversos y la eventual gravedad de alguno de ellos, por tanto, en muchos casos, la ausencia de estos efectos puede ser un buen indicativo de incumplimiento¹⁴⁷.

1.4.2.C.4 Juicio del profesional sanitario sobre cumplimiento: Este método se basa en la opinión del médico o farmacéutico acerca del grado de cumplimiento del enfermo, en función del conocimiento previo del paciente, características personales, impresión causada, etc. Es un método sencillo e inexacto. Diversos estudios consideran que existe una baja correlación entre el cumplimiento real y el estimado por el profesional sanitario^{43,148,149}. Gil Guillén¹³⁹ indica que existe una tendencia clara a la sobreestimación del cumplimiento, incluso cuando se conoce bien al paciente y que la fiabilidad de este juicio no suele ser superior al azar.

1.4.2.C.5 Registro de dispensación en las farmacias (Bases de datos de Farmacia): Método consistente en registrar las dispensaciones realizadas, asociándolas a un paciente debido a que las prescripciones son nominales. Esto permitirá calcular la cantidad de medicamento retirado para un paciente en un tiempo determinado, así como el inicio y final del tratamiento. Es un método muy adecuado para realizar en la oficina de farmacia.

El registro es facilitado por la actual informatización de la farmacia comunitaria. Además, este método a parte de detectar a pacientes no adherentes permite evaluar duplicidades u omisiones⁶⁰.

Para que sea fiable se necesitan 3 condiciones⁴⁶:

- El paciente tiene que ser fiel a la farmacia investigadora y, por tanto siempre retirar la medicación en la misma farmacia. Este problema es menos importante en localidades con farmacia única, lo cual permite tener un control exclusivo de las dispensaciones.
- El paciente en estudio debe tener un estricto seguimiento de todas las dispensaciones.
- Es fundamental conocer la pauta de administración de los medicamentos sobre los que queremos conocer el grado de incumplimiento, así como cualquier modificación que se produzca de ésta.

En relación a estas condiciones, Krass et al⁷⁶ en un estudio realizado en farmacias australianas denominan a este sistema como “historial de la medicación dispensada” (DMH), e indican que parece ser el método más objetivo, pero aluden que tiene varias desventajas importantes, entre las que se encuentra, que los pacientes pueden visitar más de una farmacia y por tanto no todos los medicamentos usados por el paciente serían registrados y, en consecuencia, la frecuencia de suministro no podría ser determinada con exactitud. Además, puede ocurrir que medicamentos comunes como la aspirina o la insulina (en Australia), que no necesitan prescripción médica, no sean registrados. Otro sesgo en la adherencia basada en los registros de farmacia puede ser producido por la práctica de almacenar medicación. Finalmente, indican que a veces se producen incertidumbres respecto a la dosificación por malentendidos entre médico y paciente o por no informar a tiempo de estas modificaciones.

Este sistema va a permitir, principalmente, identificar a los pacientes incumplidores, que serán aquellos cuya frecuencia de reposición no es aceptable. Presenta, sin embargo, el problema que, aunque un paciente retire la medicación en la fecha adecuada, esto no quiere decir que haya consumido la medicación de manera correcta en la dosis y la forma. Así, Rodríguez et al⁴ realizan desde 2 farmacias comunitarias la medición del cumplimiento utilizando 2 métodos que incluyen entrevista personal mediante cuestionario, y el análisis de las dispensaciones registradas del histórico de ventas mediante un programa informático. Utilizaron datos desde 2002 a 2005 de 89 pacientes en seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder, encontrando un 39% de incumplimiento.

La adherencia a la medicación dispensada (AMD) se calcularía con la siguiente fórmula: $[(\text{número total de comprimidos dispensados}/\text{número de comprimidos diarios})/\text{número total de días entre la primera y última dispensación}] \times 100 = \% \text{ de adherencia}$.

Otra fórmula para realizar su cálculo es mediante la siguiente expresión⁶⁰: $[(\text{dosis totales prescritas} - \text{dosis no dispensadas}) \times 100 / \text{dosis totales prescritas}]$. El punto de corte para diferenciar pacientes adherentes de no adherentes se puede establecer en el 80% o el 95% en el caso del SIDA.

Krigsman et al¹⁵⁰, emplearon este método en 56 pacientes con diabetes y asma/EPOC concomitante y calcularon la adherencia en base a la dosis prescrita o dosis diaria definida (DDD). Realizaron un gráfico del perfil de cada paciente que incluía la fecha de cada dispensación y el periodo cubierto por cada dispensación. De esta forma, se pudo calcular para cada paciente la adherencia, el modelo de dispensación seguido en cada patología y la persistencia del tratamiento en el tiempo. Nogués et al³⁷, indican que es un instrumento útil, sobre todo para la industria farmacéutica y la administración, pues permite conocer el número de nuevos tratamientos y la discontinuidad de los mismos, además se afirma que en España se considera una buena aproximación a los datos reales ya que la mayoría de prescripciones están incluidas dentro del Sistema Nacional de Salud, que subvenciona la totalidad del fármaco, o bien el 60% ó 70% de su precio. También, va a permitir conocer el gasto sanitario de un fármaco y, por lo tanto, hacer previsiones de mercado para el futuro.

Estos autores³⁷ piensan que esta metodología da un conocimiento global sobre la adherencia a una medicación, pero que no permite la extensión a un caso particular, y que tampoco es posible, debido a las leyes de protección y confidencialidad de datos, solicitar información de un paciente determinado para conocer si retira de la farmacia las prescripciones de los facultativos. Concluyen finalmente, que las bases de datos de farmacia o compañías aseguradoras con reembolso de precio permiten una aproximación al cumplimiento de forma poblacional y para grandes cohortes, pero no permiten extrapolar datos a cohortes pequeñas o pacientes individualizados. Es evidente, que estos autores olvidan al farmacéutico investigador, al farmacéutico que realiza seguimiento farmacoterapéutico y considera la adherencia al tratamiento un hecho fundamental para la efectividad de la medicación. Por tanto, desde esta perspectiva de la farmacia comunitaria, las bases de datos de farmacia sí que van a permitir extrapolar datos a cohortes pequeñas o pacientes individualizados. Este hecho dota de gran valor al farmacéutico comunitario que realiza seguimiento farmacoterapéutico y que puede medir la adherencia a los tratamientos con este método. Ya que el conocimiento de la adherencia a

nivel global no permite solucionar problemas concretos. Además, como indican Takiya et al¹⁵¹ en relación a las intervenciones para solventar el incumplimiento, el enfoque del paciente específico debe ser individualizado.

1.4.2.C.6 Sistemas Personalizados de dosificación (SPD, SID, SIDD, Medipack®, Dispositivos Multicompartimentales “sistema en casetes”): Diversos autores^{5,139,152} consideran a este sistema un método indirecto para la detección en farmacia del incumplimiento posológico. Pero realmente, es un dispositivo de control de la medicación desechable (blíster), de un solo uso (o no, en el caso del Medipack® y del sistema multicompartimental de “casetes”¹³⁹), con alveolos de PVC, y con una disposición ordenada según los días de la semana (vertical) y según los horarios de las tomas (horizontal), que está especialmente diseñado para facilitar la toma correcta de los medicamentos y en el cual el farmacéutico pone toda la medicación sólida que toma el paciente, según la pauta prescrita, en un contenedor que identifica mediante colores y pictogramas el día y la toma, así como algunas indicaciones especiales (ayunas, líquidos abundantes, etc.) y siguiendo unos protocolos normalizados de trabajo¹. Pero, aunque la evidencia científica sobre la eficacia del SPD no es concluyente, diversos estudios^{123,152-156} indican que este dispositivo podría ser útil para la mejora del cumplimiento y para la detección del incumplimiento en la farmacia comunitaria. Aunque, es evidente que este tipo de dosificadores constituye una gran ayuda para pacientes ancianos con necesidades especiales¹³⁹.

El sistema está basado en que el paciente debe devolver el blister usado, con los comprimidos que no se hubiesen ingerido, para recoger el nuevo, lo que permitirá el recuento de estos. Sin embargo, este sistema no está libre de engaños, ya que el paciente puede sacar comprimidos del blister y realmente no tomarlos. Otro inconveniente es la aparición de falsos cumplidores, ya que el paciente al sentirse controlado puede sobreestimar el cumplimiento.

Borras¹, indica que estos dispositivos no han de visualizarse como un elemento de ayuda “aislado”, sino como parte de una estrategia global que tiene como finalidad el compromiso del paciente con su tratamiento, el buen manejo de los efectos adversos y contraindicaciones, la confianza del paciente respecto a los beneficios de la terapia y también reforzar la creencia de que el farmacéutico es un profesional que forma parte de su equipo asistencial y adquiere un rol de responsabilidad y compromiso a través de este proyecto.

1.4.2.C.7 Proporción de días cubiertos por las prescripciones médicas realizadas. (the proportion of days covered (PDC) for filled prescriptions) (Bases de datos del Médico)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹: Método muy utilizado actualmente en investigación por su sencillez, consiste en registrar las prescripciones realizadas a un paciente, para calcular, de esta forma, los días “cubiertos por estas prescripciones”, es decir, los días que el paciente ha tenido medicación para tomar. Se consideran pacientes incumplidores cuando PDC < 80%. La adherencia a la medicación prescrita (AMP) se calcularía con la siguiente fórmula:
$$\left(\frac{\text{número total de comprimidos prescritos}}{\text{número de comprimidos diarios}} \right) \times \frac{\text{número total de días entre la primera y última dispensación}}{\text{número total de días}} \times 100 = \% \text{ de adherencia.}$$

Así, por ejemplo, el consenso clínico español sobre la adherencia terapéutica en la esquizofrenia¹⁶⁰ considera el registro de la administración de inyectables como la estrategia preferida para evaluar la adherencia, conjuntamente con la determinación de concentraciones plasmáticas.

1.4.2.C.8 Persistencia en la reposición de la medicación (PR): Este método consiste en caracterizar la adherencia a la medicación por el número de reposiciones mensuales (30 días) consecutivas, que se realizan en un periodo determinado, generalmente se suele referir a un año, a partir de la fecha de la prescripción inicial. Esta valoración se utiliza en enfermedades crónicas que requieren la administración de la terapia farmacológica durante periodos prolongados. Además, este método indirecto mide la persistencia del tratamiento sin entrar en el grado de control de la enfermedad. Por tanto, la PR nos va a permitir detectar a los pacientes que abandonan el tratamiento o que no mantienen una continuidad adecuada de éste. En este sentido, algunos autores³⁴, consideran en la valoración de la adherencia 2 parámetros:

- (1) Adherencia a la medicación diaria (DMA), y aplican para su cálculo la fórmula,
$$\left(\frac{\text{número total de comprimidos dispensados}}{\text{número total de días entre la primera y última dispensación}} \right) \times 100.$$
- (2) Persistencia en la reposición (RP) o meses consecutivos de reposición desde la prescripción inicial. De esta forma, Richard et al³⁴ calculan una adherencia a las estatinas (DMA) de 82,1% ± 26,5% y detectan que durante 12 meses, sólo el 68% de los pacientes realizan la reposición de las prescripciones de estatinas.

De igual forma, el registro de dispensaciones en las farmacias informatizadas y de las prescripciones médicas permite realizar fácilmente su cálculo, lo que facilita un mejor control de los tratamientos crónicos. Así, Pedan et al³⁵ en 2007, realizan el estudio de los datos informatizados obtenidos de 2 grandes cadenas de farmacias. Al analizar los

factores asociados con la adherencia a estatinas, encuentra que el promedio anual de reposiciones realizadas fue 4,75 por paciente, además los pacientes menores de 50 años tuvieron un promedio de 13,6% reposiciones anuales menos que los pacientes mayores de 70 años. También las mujeres fueron 4,4% menos adherentes que los hombres. La morbilidad incrementaba la adherencia, concretamente un 2,0% por cada condición de comorbilidad, de igual forma los pacientes con tratamientos para enfermedad cardiovascular fueron un 14,1% más adherentes que el resto. La adherencia fue mejor al aumentar las reposiciones, con un porcentaje de 2,1% de mejora por reposición. Los autores concluyen que debido a la variabilidad en la adherencia, es necesario fomentar la valoración de la adherencia por médicos y farmacias.

Algunos autores como Cooper et al³⁶ estudian la adherencia al tratamiento antipsicótico y afirman que aunque muchos estudios la han examinado, sin embargo, sufrían la carencia de la diferenciación entre la persistencia y el cumplimiento como dos componentes separados de la adherencia. En ese sentido, miden en una población de pacientes externos la adherencia a antipsicóticos atípicos después de 12 meses. Resultando que de 6.662 pacientes que iniciaron el tratamiento, 4.495 (67,5%) continuaban con el tratamiento después de 1 año, y 3.534 (78,6% de los que persistieron) eran cumplidores. En otro estudio realizado en Italia Poluzzi et al¹⁶¹ analizan la persistencia del tratamiento a largo plazo. El estudio incluyó 6.413 pacientes hipertensos, de los cuales se realizó un seguimiento de 3 años. El cumplimiento se midió con los datos del seguro de salud italiano y la persistencia se valoró como haber recibido, al menos, una prescripción de cualquier antihipertensivo en cada uno de los 3 años del estudio. Cumplidor fue considerado aquel paciente que retiró 300 dosis de las 365 que debía retirar en un año. La persistencia al tratamiento el primer año fue el 100%, mientras que el cumplimiento fue del 34%. Ambos valores se redujeron en el segundo año al 69% de persistencia y 24% de cumplimiento y durante el tercer año hasta el 60% y 20%, respectivamente. Es alarmante observar el gran abandono que se produce del tratamiento y el gran incumplimiento que presentan los pacientes que persisten en la terapia. Así, el 18% de los pacientes sólo recibió una prescripción a lo largo de los 3 años, el 13% recibió más de una prescripción pero abandonó el tratamiento durante el primer año. Entre los pacientes persistentes, el 41% mantenía el mismo régimen antihipertensivo a lo largo de los 3 años, el 25% añadía otros fármacos al tratamiento inicial y el 34% cambiaba de tratamiento. El estudio evidencia las dificultades de los antihipertensivos para su mantenimiento en el tiempo y el menor cumplimiento que conlleva este hecho.

1.4.2.C.9 Diferencia del peso inicial y final en dispositivos por vía inhalatoria: Este método consiste en pesar previamente, en balanza de precisión, el dispositivo inhalador objeto de estudio, el cual irá marcado con una clave para su posterior identificación. En la primera visita es entregado al paciente y será devuelto en la fecha acordada, procediéndose a una nueva pesada. Para realizar la valoración de la adherencia es necesario conocer la dosis y pauta utilizadas, así como el peso de una aplicación del dispositivo. Siendo asma y EPOC, las patologías donde se puede utilizar este método. Para que sea fiable se necesitan algunas condiciones:

-Es imprescindible que los pacientes del estudio de cumplimiento conozcan, adecuadamente, la técnica de inhalación utilizada.

-Los pacientes deben utilizar el inhalador durante un tiempo antes de la valoración. Así, en el estudio de Viejo et al⁷⁷, los pacientes ya usaban el inhalador objeto de estudio, de manera regular, durante al menos 2 meses antes de su inclusión en el mismo.

Viejo et al⁷⁷, evalúan el cumplimiento de la terapia inhalada en enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante cuatro métodos: a) diferencia del peso inicial y final para todos los dispositivos; b) contador de dosis del accuhaler®; c) información proporcionada por el paciente mediante fichas diarias (por días y por aplicaciones) y d) test de Morinsky-Green. El cumplimiento se estratificó según los siguientes valores: bajo (<50%), medio (51-79%), alto (80-119%) e "hipercumplimiento" (> 120%). El cumplimiento medido por peso de los dispositivos, a lo largo de las 12 semanas del estudio, fue alto en el 77,1% de los pacientes, medio en el 11,5%, bajo en el 1,4% y un 10% fueron hipercumplidores. Cuando se observó el cumplimiento a lo largo del estudio aunque parece existir una tendencia a un menor cumplimiento a medida que pasa el tiempo, no se encontraron diferencias importantes entre los valores obtenidos en las diferentes visitas.

1.4.2.D Validación de métodos indirectos para valorar el cumplimiento

La validación de los métodos indirectos utilizados en la valoración de la adherencia es necesaria para la obtención de un resultado fiable. Debido a que no son métodos exactos, es necesario conocer sus sensibilidades, especificidades y valores predictivos, para así poder tomar decisiones clínicas utilizando el método científico¹³⁹. El método de certeza utilizado, como indica Gil Guillén et al¹³⁹ debe ser el de mayor rendimiento posible, bien uno directo o el recuento de comprimidos en el domicilio por sorpresa o tipo MEMS, que son considerados bastante exactos. Si la validación no se realiza con estos métodos y se utilizan otras escalas, mediante comparación de la correlación de puntuaciones entre las mismas (validez concurrente), se puede llegar a ocasionar un auténtico atolladero tautológico.

Por tanto, para la validación se debe comparar la prueba diagnóstica a validar con uno de los métodos de certeza mencionados en una tabla de 2 x 2 (Tabla 2), donde se obtienen los siguientes valores¹³⁹.

Tabla 2: Tabla para validación de métodos indirectos¹³⁹.

	Método de certeza	
Prueba empleada	Incumplidores	Cumplidores
Incumplidores	A	B
Cumplidores	C	D

A: Representa los verdaderos incumplidores o verdaderos positivos. Son los pacientes candidatos a las estrategias de educación sanitaria para aumentar el cumplimiento.

B: Falsos incumplidores o falsos positivos de la prueba empleada. Pacientes que, aunque cumplen con los niveles de adhesión tolerables, no son bien valorados en la entrevista clínica o informan mal acerca de su cumplimiento.

C: Falso cumplidores o falsos negativos de la prueba, que ésta no identifica. Son los pacientes que no cumplen bien pero que sí alcanzan los niveles predeterminados en las pruebas de detección indirecta.

D: Verdaderos incumplidores o verdaderos negativos. Son los pacientes que no toman la medicación, pero dicen la verdad cuando se les pregunta sobre ello.

La validación va a permitir calcular los siguientes indicadores: prevalencia de bajo cumplimiento antes de la prueba ($A+C/A+B+C+D$), sensibilidad ($A/A+C$), especificidad ($D/B+D$), valor predictivo positivo ($A/A+B$), valor predictivo negativo ($D/D+C$), exactitud global ($A+D/A+B+C+D$) y tasa de probabilidad de la prueba de bajo o de alto cumplimiento ($A \times (B+D)/B \times (A+C)$) o ($C \times (C+D)/D \times (A+C)$).

1.5 CAUSAS DEL INCUMPLIMIENTO

Los pacientes incumplidores suelen presentar una serie de causas o barreras que dificultan la correcta cumplimentación de los tratamientos, conocer estas causas puede permitir establecer estrategias que faciliten su corrección y eviten las graves consecuencias que implica el incumplimiento. Así, Montero et al⁴⁶, indican que se han señalado más de 200 factores y variables relacionadas con el incumplimiento, que se deben tener en cuenta si se pretende modificarlo. Márquez Contreras et al apuntan que los factores más frecuentes que los pacientes presentan para incumplir son¹⁶²:

1. Los olvidos en las tomas de la medicación. Esta es la causa más frecuente de incumplimiento, y supone entre el 22,6% y el 73,2% de las causas de incumplimiento en España en hipertensión arterial.
2. Desconocer porqué se debe tomar la medicación. Si el paciente o conoce diferentes aspectos de forma amplia sobre su enfermedad y tratamiento, motiva que no tome la medicación.
3. Los efectos secundarios y el miedo a presentar efectos secundarios. Dentro de este grupo se ha propuesto la existencia del llamado “incumplimiento inteligente”, que se define como la disminución voluntaria de la terapia para no sufrir reacciones adversas. Lucena¹⁶³ justifica este tipo de incumplimiento en circunstancias como: que el paciente experimente una reacción adversa, que exista un mal diagnóstico, por la existencia de una prescripción incorrecta, o cuando en tratamientos crónicos y al avanzar la enfermedad que padece el paciente, el médico continúa prescribiendo lo mismo, temeroso de perder la confianza del paciente.
4. Un escaso soporte social, sanitario o familiar. Fundamentalmente en ancianos o discapacitados.
5. La decisión de incumplir del paciente. Actualmente existe un porcentaje de pacientes que incumplen, porque presentan una serie de motivos razonados por ellos mismos. Estos razonamientos suelen ser lógicos y de fácil resolución si el médico los conoce y tiene la capacidad para su detección. A esta filosofía se le llama la teoría del “paciente como decisor razonado”. Entre estos motivos se pueden encontrar: prescripción del medicamento en horario con actividades habituales que dificultan la toma; abandono por mejoría clínica aparente; abandono parcial por múltiples dosis de medicación; no tomar la medicación durante un viaje; creencia de que no es necesario tomarla; no estar de acuerdo con el diagnóstico; alto precio del medicamento o no poder acudir a la consulta para recoger las recetas del medicamento.

Montero et al⁴⁶ agrupa en cinco las razones principales que explican la falta de cumplimiento, algunas de ellas coincidentes con las anteriores:

1. Negación de la enfermedad. Especialmente relevante en psiquiatría.
2. Rechazo del papel pasivo del paciente.
3. Tratamiento no consistente con la causa percibida de la enfermedad. Los pacientes no seguirán las indicaciones de los sanitarios si creen que no están relacionadas con el origen de su enfermedad.
4. Énfasis excesivo por parte del clínico en la eficacia del tratamiento. Despertar excesivas expectativas en la eficacia de un tratamiento, sin que la realidad lo corrobore, puede provocar un desengaño paralelo que dé lugar al incumplimiento.
5. El paciente y el sanitario se centran en efectos diferentes. El punto de vista de clínico y paciente pueden diferir, así efectos adversos muy molestos para el paciente pueden ser menospreciados por el sanitario, lo que puede desembocar en incumplimiento.

Rand¹⁶⁴ cita entre los factores más conocidos: la complejidad del régimen terapéutico, la vía de administración, la creencia en el tratamiento y otros factores psicológicos. Por su parte, Jokisalo et al¹⁶⁵ en pacientes con un bajo control de la presión arterial y en tratamiento con antihipertensivos, concluyen que entre los factores que tenían los pacientes para incumplir estaban la frustración por estar enfermos y la percepción de que el tratamiento no bajaba la presión arterial.

Actualmente, existen pocas evidencias acerca de la asociación entre adherencia y factores sociales, psicológicos, clínicos o conductuales de los pacientes⁶⁰. Por otra parte, parece demostrado que los principales factores que influyen sobre la adherencia son el estado clínico, la percepción del paciente sobre su propia enfermedad, la relación entre el paciente y los profesionales sanitarios y el esquema terapéutico, incluyendo número de formas farmacéuticas, número de administraciones diarias y requerimientos de administración con o sin alimentos⁶⁰.

Científicos de la organización americana RAND, han descubierto una nueva razón por la cual los pacientes con menores ingresos económicos tienen más problemas de salud que los pacientes con un nivel de ingresos mayor. Estos pacientes presentan diferencias que tienen relación con el nivel educativo, así los pacientes con menor nivel cultural tienen más dificultades para cumplir un régimen terapéutico complicado. Estos investigadores demuestran que la capacidad de cumplir con regímenes sanitarios complejos difiere significativamente entre pacientes con un nivel mayor o menor de educación y que esa

diferencia es un factor crítico a la hora de determinar los resultados sobre la salud. Estos estudios se centraron en dos enfermedades con tratamientos efectivos, aunque complicados: el SIDA y la diabetes insulino dependiente. Encontraron que los pacientes con un nivel educativo más alto tienden a adherirse mejor a tratamientos complejos y por ello presentan mejores resultados que los pacientes con bajo nivel educativo. Los autores indican que los pacientes con bajo nivel cultural pueden beneficiarse de programas de seguimiento, así como de información simplificada de los tratamientos y de instrucciones más claras de cumplimentación¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Entre los factores sociales de riesgo estudiados por Anibarro et al¹⁶⁹, relacionados con la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes con tuberculosis, en Pontevedra, se encuentran: el alcoholismo, los usuarios activos de drogas por vía parenteral, la estancia en prisión, la ausencia de domicilio fijo “transeúntes”, la inadaptación social y la inmigración. Encontraron 156 pacientes que presentaban alguno de estos factores, y que representaban un 20% del total de pacientes diagnosticados de tuberculosis en el periodo 1996-2002 en Pontevedra. Los investigadores concluyen que los pacientes enfermos de tuberculosis y con alguna forma de aislamiento social presentan tasas más elevadas de abandono del tratamiento que los que no la presentan.

Silvestre Busto et al¹³⁶ evaluaron el grado de adhesión a la prescripción del tratamiento antibiótico en población infantil para determinar posibles factores asociados a dicha adhesión. El estudio se llevó a cabo a través de una encuesta telefónica a los padres de los niños en estudio, 10-15 días después de la prescripción del antibiótico, utilizando como instrumento de medida el test de Morisky-Green. Los niños incluidos en el estudio tenían entre 0 y 10 años de edad y acudieron a los centros de atención primaria por un proceso infeccioso agudo. Se les prescribió un tratamiento antibiótico oral con una dosificación de 2 o más tomas diarias. De 2.244 casos estudiados cumplieron adecuadamente el 46,5% y los factores asociados a la adhesión fueron la situación escolar de los niños, la edad de los padres o cuidadores y el número de dosis diarias, indicando que realizan un mejor seguimiento del tratamiento los niños que aún no acuden a la escuela, los que tienen padres o cuidadores mayores de 40 años y aquellos con una prescripción menor de 3 dosis diarias, por tanto los pediatras deberán tener en cuenta estos factores a la hora de prescribir un antibiótico.

Estos factores relacionados con el incumplimiento van a ser diferentes en cada paciente, y los diversos estudios^{16,35,46,50,159,162,164,170-173} analizados ofrecen un listado tan

diferente y variado de variables relacionadas con la adherencia, que no permiten generalizar para establecer un perfil que permita predecir que un paciente es incumplidor.

Las causas implicadas en el incumplimiento son clasificadas por Basterra¹⁶ en seis grandes grupos:

1.5.1 Características del paciente: Las variables que más pueden influir en el grado de cumplimiento son complejas, debido a que se refieren a la personalidad del paciente, a las actitudes y creencias del paciente respecto a la enfermedad padecida, a la motivación para mejorar su salud, a la percepción de gravedad, al conocimiento de la enfermedad y al tratamiento instaurado. Por tanto, si el paciente cree que el tratamiento mejorará su salud y le sentará bien, va a ser mejor cumplidor. Esto indica, que es necesario que el paciente conozca ampliamente la enfermedad y el tratamiento instaurado para, de esta forma, conseguir que asuma su responsabilidad. En definitiva, se puede resumir en tres niveles: educación, comunicación y motivación.

Rodríguez et al⁴ en 2006 refieren que cada paciente va a tener que realizar una autoasistencia en el cumplimiento de la medicación, que conlleva una implicación y una buena disposición de los pacientes hacia su propia salud, indicando que la pérdida de esta capacidad, debida a diversos factores puede llevar al incumplimiento terapéutico. Existen otra serie de factores sociodemográficos (edad, sexo, raza, estado civil, nivel cultural y socioeconómico, situación laboral, religión, etc.), que actualmente se acepta que su influencia es escasa¹⁷. Además, el estudio de muchos de estos factores en relación al cumplimiento no ha sido abordado en profundidad. Por otra parte, factores como el tabaquismo, el alto consumo de alcohol y la obesidad también influyen negativamente en el cumplimiento¹⁰. El nivel de educación demuestran Akpa et al¹⁷⁰, que también presenta relación con el cumplimiento al encontrar que los pacientes con educación superior eran cumplidores en el 67% de los casos, mientras que los pacientes con educación primaria sólo lo fueron el 41%.

Charles et al¹⁵⁹, en un análisis retrospectivo, analizan la adherencia en función de la raza, para la medicación cardiaca y encuentran que los afro-americanos fueron menos adherentes que los blancos para IECA (81,4% versus 87,6%; $p=0,004$), bloqueantes de canales del calcio (75,3% versus 81,7; $p=0,003$) y estatinas (59,9% versus 74,1%; $p<0,001$), pero no para beta-bloqueantes. Finalmente, entre las conclusiones, indican que ésta puede ser una de las causas que contribuye a la alta morbilidad cardiovascular entre los negros americanos. También, en relación con la raza, Morris et al¹⁷¹ encuentran que los

afro-americanos presentan una baja adherencia de reposición en el tratamiento de la hipertensión arterial y Mann¹⁷³ descubre que entre los factores socio-demográficos, ser hispano era predictor de baja adherencia a las estatinas.

En general se observa un mayor incumplimiento en edades extremas, así Palop et al²⁵, indican que aunque la edad no es un factor predictivo de la adherencia a los tratamientos, las peculiaridades que caracterizan la utilización de medicamentos en el anciano si lo son; los datos disponibles sugieren que el aumento de médicos prescriptores, la polimedicación, la complejidad de la pauta posológica, la depresión y el deterioro cognitivo son los principales determinantes de la no adherencia en el anciano.

En esta misma línea de trabajo se encuentra los 3 estudios mencionados a continuación, en primer lugar, un estudio realizado por Bedell et al¹⁷⁴, sobre las discrepancias entre lo que prescribe el médico y lo que toma el paciente, indican que son comunes entre todos los pacientes del estudio, y que engloban a toda clase de medicamentos utilizados por los pacientes, pero los pacientes más viejos y polimedicados, fueron los que presentaron más significación correlativa de discrepancia.

Así, para Fernández Lisón et al⁴⁹ la falta de adherencia en los ancianos es un problema añadido y está relacionado con el número de médicos prescriptores, la polimedicación, la complejidad de la pauta posológica, la depresión y el deterioro cognitivo. Los autores consideran importante que el médico intente establecer esquemas posológicos sencillos (1 ó 2 veces al día) del medicamento eficaz más eficiente. Además, como indican Blasco Patiño et al referenciado por Fernández Lisón⁴⁹, se debe recuperar el enfoque global del enfermo y optimizar los recursos sanitarios. Un posible camino es la gestión de un proceso que abarque desde la primera visita al médico hasta su dispensación en la farmacia, creando puntos críticos sobre la información de la medicación y la adherencia.

También, para Tuesca Molina et al¹⁷² los determinantes del incumplimiento terapéutico en los mayores de 60 años hipertensos se relacionan con la ingesta de múltiples fármacos, siendo las razones para argumentar esta situación tomar más de 3 medicamentos al día, la depresión y el olvido. Se indica que el hecho de referir la presencia de 2 enfermedades crónicas, sin incluir la HTA, supone que el sujeto debe requerir el suministro de más de 4 medicamentos al día, sin estimar el número total y la dosis. En este estudio, el incumplimiento en varones se relaciona con la hospitalización, y en las mujeres con el hecho de recibir visita médica entre 2 y 6 meses. Además, parece ser que el uso de la

visita domiciliaria mensual en mujeres mejora el cumplimiento al reforzar las indicaciones médicas y mejorar la relación médico-paciente.

Sin embargo, en referencia a las visitas de seguimiento, cuando Birtwhistle et al¹⁷⁵ comparan la influencia de la frecuencia de las visitas programadas en el grado de control, la satisfacción y el cumplimiento del tratamiento farmacológico de pacientes con HTA seguidos por sus médicos de cabecera, con controles programados cada 3 meses, frente a controles cada 6 meses, evidencian que el seguimiento de pacientes hipertensos con visitas programadas cada 6 meses es similar al que se realiza cada 3 meses. Además, la satisfacción, el cumplimiento terapéutico y el control de la HTA son iguales en ambos intervalos de seguimiento. Por tanto, se concluye en el estudio que la frecuencia de las visitas de seguimiento no puede ser el factor más importante para el control de los hipertensos.

Igualmente, en el otro extremo de la vida, parece aceptarse que los niños presentan, también, un menor cumplimiento relacionado con las propiedades organolépticas y las formas galénicas. Aunque, en niños y adolescentes deben considerarse responsables de una buena adherencia al tratamiento a sus padres o tutores⁴, lo cual indica que algunos padres no acaban de asumir sus responsabilidades. En este sentido Buck¹⁷⁶ introduce el sabor del medicamento como aspecto a tener en cuenta en la adherencia a los antibióticos en tratamientos pediátricos. Por otra parte, Rigueira⁵⁰, indica que las características personales, caso de la edad y el sexo, no parecen ser decisivas en los pacientes españoles para la observancia del tratamiento de diversos procesos patológicos como la hipertensión arterial, rinoconjuntivitis, tuberculosis, glaucoma, procesos reumatológicos o SIDA. No obstante, en estudios sobre hipertensión de más años de seguimiento, como es el caso de Gil et al¹⁷⁷ que realizó un seguimiento de 4 años de la observancia terapéutica de pacientes hipertensos, se ha constatado una mayor tasa de abandonos del tratamiento para pacientes varones jóvenes, lo cual ocurre también para la automedicación en general⁵², así como un mayor cumplimiento de la quimioprofilaxis antituberculosa en varones y en edades inferiores a los 13 años¹⁷⁸.

En una revisión sobre la prevalencia del asma en niños y adolescentes, Price y Kemp, referenciados por García¹⁷, indican que la morbilidad es alta en este último grupo de edad, debido a que muchos adolescentes con síntomas asmáticos no reciben un apropiado tratamiento. El posible incumplimiento puede estar relacionado con problemas psicosociales, aislamiento y baja autoestima. Síntomas inherentes a los adolescentes con asma, en parte debidos a lo altamente visibles que son estos síntomas y el método de

administración de la terapia inhalada. Una efectiva y bien tolerada terapia con comprimidos por vía oral, debería ser potencialmente una solución al alto nivel de incumplimiento detectado en este grupo de edad. Según estos autores, el uso de antagonistas de los receptores de leucotrienos, podría ofrecer una alternativa práctica entre otras terapias por vía oral.

Algunos autores¹⁰ afirman que las mujeres se tratan más y en mejor medida que los hombres. Sin embargo, en los trabajos realizado por Rodríguez et al⁴ y Pedan et al³⁵ se encuentra que el género femenino presenta mayor incumplimiento que el masculino con un porcentaje del 62,86%⁴. Por su parte, Feldman et al¹⁷⁹ y Tuesca et al¹⁷² no encontraron asociación relevante del género con el cumplimiento.

En un estudio para determinar el incumplimiento primario, que es el que se produce cuando los pacientes no recogen la medicación a pesar de haber sido prescrita Loong¹⁸⁰ detectó un 4% de incumplimiento, donde el mayor grado de incumplimiento estuvo representado por los pacientes menores de 30 años o que habían consultado para una complicación aguda. Mateos Campos et al¹⁸¹ indican que aunque este tipo de incumplimiento se ha relacionado con motivos económicos, en España este motivo no parece ser un factor determinante de la falta de adherencia al tratamiento en los ancianos, ya que la mayoría de ellos son pensionistas, y por tanto no realizan aportación económica al retirar los medicamentos. En esta misma línea, para relacionarlo con la situación laboral, estos autores describen que la compra de medicación por activos suele ser significativamente inferior, en relación a los pensionistas. A pesar, de que en España muchos tratamientos crónicos son de aportación reducida (10% hasta un máximo de 2,64 €), sin embargo, ciertas combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos, estatinas o antiagregantes como el clopidogrel presentan un alto precio al no estar financiados como de aportación reducida. En este sentido, llama la atención el estudio de García-Reyes et al¹⁸², realizan sobre pacientes con enfermedades cardiovasculares, donde se produce el mayor incumplimiento en los tratamientos con menor coste (coste diario inferior a 100 pesetas (0,60 €)), lo que permite suponer la existencia en la población estudiada de prejuicios ante los medicamentos más baratos, considerándolos probablemente menos efectivos.

Sin embargo, otros autores¹⁸³, sostienen que el elevado precio del medicamento puede ser la causa de no retirar la medicación de la farmacia en el 28% de los casos, así como el hecho de no ser medicamentos financiados por el sistema público de salud. De igual forma, un estudio realizado en los Estados Unidos³⁵ en pacientes dislipémicos indica que

la adherencia fue más baja en los pacientes con mayor copago, con un porcentaje de 2,2% de disminución de la adherencia por cada 10 dolares adicionales de copago.

En otro trabajo norteamericano, Lynch¹⁸⁴ afirma que los costes de los medicamentos son la primera causa de incumplimiento en el anciano. Muchos ancianos tienen bajos ingresos anuales y poco activo contable. Y aunque algunos reciben una ayuda especial para el pago de la medicación, muchos otros tienen gastos corrientes significativos. Por ello, esta incapacidad para pagar los medicamentos es una importante causa de falta de adherencia en los ancianos y ha sido asociada con acontecimientos adversos, hospitalizaciones agudas y admisiones en clínicas de ancianos. Se indica que los farmacéuticos deben usar técnicas para ajustar el régimen de medicación de los pacientes para reducir la carga del coste de los medicamentos, mejorar la adhesión y mantener los objetivos del tratamiento. Sin embargo, Mann et al¹⁷³ en un estudio de adherencia a estatinas, afirman que la pobre adherencia era común en la población mayor en prevención primaria, con interrupciones frecuentes de los tratamientos, a pesar, de que muchos tenían acceso a medicinas de bajo coste.

La procedencia del paciente no parece ser un factor importante en el incumplimiento como exponen Gonzalo et al¹⁸⁵ y Batalla et al⁹⁹, aunque algunos estudios concluyen que podría ser posible que el cumplimiento fuera superior en el ámbito urbano respecto al rural^{186,187}. Así, un estudio realizado en Grecia por Yiannakopoulou et al¹⁸⁸ en 2005, confirma este hecho al mostrar que el cumplimiento del tratamiento está relacionado con ser menor de 60 años, vivir en un ambiente urbano y tener un alto nivel de escolaridad. Se indica que las diferencias en el cumplimiento pueden ser explicadas por diferencias geográficas, raciales y la accesibilidad al sistema de salud.

Sin embargo, los propios resultados de Tuesca et al¹⁷², en concreto para los hombres muestran que las variables asociadas de forma independiente y estadísticamente significativa con el cumplimiento fueron: residir en área rural, o en el litoral cantábrico y la salud general, control de la presión arterial, escolaridad, morbilidad autorreportada y hospitalización previa. Por tanto, la información aportada por estos autores, observa diferencias en el cumplimiento en cuanto al lugar de residencia, sugiriendo que el consejo médico debe reforzarse en el litoral mediterráneo; además citan una posible relacionan entre las altas tasas de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, y el incumplimiento en la Comunidad Valenciana, Extremadura, Andalucía y Murcia. También Pedan et al³⁵ encuentran diferencias dependiendo del estado de residencia, así los estados americanos

del sur fueron significativamente menos adherentes que los demás, presentando 19,4% menos reposiciones anuales que los pacientes de los estados del oeste.

1.5.2. Características del régimen terapéutico: Las características del tipo de tratamiento tienen una gran influencia en el grado de cumplimiento. Entre ellas cabe considerar el número de medicamentos, ya que a mayor número de medicamentos prescritos (politerapia), menor es el cumplimiento; el número de tomas al día, ya que a mayor frecuencia en las tomas se produce mayor incumplimiento, especialmente a partir de 3 tomas al día; la mayor duración del tratamiento se correlaciona de forma directa con el incumplimiento; la complejidad del tratamiento también induce incumplimiento; la efectividad del tratamiento, ya que si no mejora el problema de salud se puede producir incumplimiento; los efectos secundarios también están muy asociados a la supresión de los tratamientos; el coste del tratamiento puede ocasionar incumplimiento, así muchos pacientes que toman por ejemplo antihipertensivos en envases de 28 comprimidos, esperan a fin de mes para comprarlos y de forma automática dejan de tomar 2 ó 3 comprimidos cada mes, aunque el resto del mes sean buenos cumplidores; también influyen otras características como la forma farmacéutica, características organolépticas, vía de administración, dificultad en el manejo de envases, etc. Incluso, algún estudio³⁵ encuentra que una mayor dosis de estatina, sin variar el número de tomas diarias ocasiona un 8,4% de disminución de la adherencia respecto a las pacientes con menor dosis.

En un estudio randomizado de doble ciego realizado por Rosenheck et al¹⁸⁹ en 2000, que medía el régimen de cumplimiento de clozapina frente a haloperidol de enfermos esquizofrénicos. Se encontró que los pacientes que habían tomado clozapina estuvieron durante 35,5 semanas, mientras que los pacientes que tomaron haloperidol lo hicieron durante 27,2 semanas. Aunque no se encontraron diferencias significativas en el régimen de cumplimiento entre ambos grupos de pacientes, la continuación de la medicación fue mayor en pacientes que tomaban clozapina, debido a la mejoría de la sintomatología respecto a haloperidol y a una reducción de los efectos adversos, que se logra con los antipsicóticos atípicos, respecto a los clásicos.

La investigación realizada por Schnitzer et al¹⁹⁰ comparaba la efectividad de una dosis de 70 mg a la semana de alendronato (n=519), de 35 mg 2 veces a la semana (n=369) y de 10 mg al día (n=370) en mujeres postmenopáusicas que presentaban osteoporosis durante un año. El aumento de la densidad mineral ósea de la cadera, cuello femoral, trocánter y total del cuerpo fue similar para los tres regímenes de dosis. Los tres tipos de tratamiento redujeron de forma similar los marcadores de la resorción del hueso y formación de hueso

dentro de la media del rango de referencia premenopáusica. Además los tres regímenes de dosis administrados fueron bien tolerados con una incidencia similar de efectos adversos gastrointestinales. Estos autores concluyeron que dar una dosis de alendronato una vez por semana parece más conveniente porque puede mejorar el cumplimiento en el tiempo de la terapia.

Una dosis fija de amlodipino-benazepril fue asociada con porcentajes de adherencia mayores que un IECA más una dihidropiridina (calcioantagonista) tomada en dos pastillas separadas, independientemente del número de medicamentos concomitantes prescritos. A estas conclusiones llegaron Gerbino et al¹⁹¹, en un análisis retrospectivo de farmacia realizado durante más de un año sobre 2.839 y 3.367 pacientes que recibieron, respectivamente, las formulaciones mencionadas. Los porcentajes de adherencia entre los pacientes que recibieron la dosis fija amlodipino-benazepril, frente a IECA más una dihidropiridina, eran el 87,9% y el 69,2%, respectivamente ($p < 0,0001$) durante un seguimiento del tratamiento de 259 y 247 días, respectivamente. Los pacientes recibieron una media de 4 medicamentos en el grupo amlodipino-benazepril y 5,2 en el grupo IECA más ACC. Por tanto, como el número de medicamentos concomitantes aumentó, la diferencia en la adherencia entre los dos grupos aumentó a favor de la dosis fija.

Batalla Martínez (2004)¹⁹² realiza un estudio de hemeroteca para analizar el cumplimiento de la prescripción en pacientes hipertensos y las causas del incumplimiento. Se incluyeron 145 pacientes que acudieron espontáneamente a la consulta, con un seguimiento promedio de 131 días. El porcentaje de cumplidores, medido mediante recuento de comprimidos, fue del 33,8% y no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre cumplimiento y variables relacionadas con las características del paciente y de la enfermedad. En cambio, el tipo de tratamiento modificó la aceptación, resultando que a mayor número de fármacos prescritos y a mayor número de tomas diarias, se observó un menor cumplimiento. Además, el tratamiento regular durante los dos últimos años mejoró el cumplimiento. Los pacientes citaron el olvido como la causa principal de incumplir. Es necesario destacar el porcentaje de incumplidores (42,7%) que afirmaba haber tomado correctamente la medicación prescrita.

La forma farmacéutica puede ser otra causa que influya en la adherencia, así en un estudio japonés realizado a 1.470 pacientes en 2007, Tamura et al¹⁹³ estudian la adherencia al tratamiento de pacientes con asma o con EPOC y comparan entre medicamentos inhalados y parches transdérmicos. Entre los pacientes asmáticos la adherencia fue del 52,7% para inhaladores y 82,3% para uso transdérmico. Entre los

pacientes con EPOC, los correspondientes valores fueron 57,4% y 86,6%, respectivamente. Se encontró una significativa diferencia ($p < 0,01$) en el cumplimiento del tratamiento, en ambos grupos, según la formulación utilizada. La razón más común de la mala adherencia fue la frecuencia de administración, y el 83,2% de los pacientes prefirieron una toma diaria. Además, los pacientes que habían usado ambos tipos de formulación, preferían la transdérmica. En las conclusiones, por tanto, se indica que los profesionales sanitarios deberían educar a sus pacientes en la cumplimentación del tratamiento con inhaladores, ya que una mala adherencia dificulta el logro de una eficacia óptima. Asimismo, los parches transdérmicos de tulobuterol, de acción lenta, que son administrados una vez al día, parecen ser útiles para el control a largo plazo de asma y EPOC.

También es sugerente que distintos grupos farmacológicos puedan presentar problemas diferentes de adherencia, ello ha quedado demostrado claramente en la hipertensión arterial, donde los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA II), muestran un alto seguimiento terapéutico al año (64%), mientras que los bloqueadores beta y diuréticos se encuentran en torno al 40% de permanencia al año de su instauración²⁰.

En algunos países de menor nivel económico que España y con sistemas sanitarios menos avanzados, el coste del tratamiento puede ser causa de incumplimiento, así, en un trabajo realizado en Perú, Enríquez et al¹⁹⁴ determinan las variables asociadas al incumplimiento farmacológico de 114 pacientes epilépticos evaluados entre Junio de 2001 y Diciembre de 2002. El grado de incumplimiento farmacológico fue del 67,2% y los incumplidores del tratamiento presentaron un menor control de sus crisis. Las variables que se asociaron significativamente con el incumplimiento fueron: falta de dinero para la medicación, no aceptación de la enfermedad, pobre respuesta al tratamiento, creencia de que el tratamiento no ayuda o no es beneficioso y factores asociados a la relación médico-paciente. Los pacientes incumplidores consideraron que el no poder cubrir el coste de la medicación era la principal causa por la que habían dejado de tomar el tratamiento.

En este mismo sentido, Ohene Buabeng et al¹⁹⁵ afirman que la hipertensión está aumentando en Ghana, país relativamente pobre, donde la dificultad de producción de fármacos y la accesibilidad de los pacientes a los mismos es importante. Se determinó mediante entrevista que el 93% de los pacientes no se consideraba cumplidor, siendo los precios excesivos de los fármacos la razón citada por el 96% de los incumplidores como la principal causa del incumplimiento. Concluyen los autores, que ha de realizarse un

esfuerzo tanto local como internacional para mejorar el acceso a las medicaciones de las enfermedades crónicas en países en vías de desarrollo.

También los efectos adversos están relacionados con el incumplimiento dependiendo del régimen terapéutico. En enfermedades como el SIDA, la frecuente aparición de efectos adversos influye directamente en la adherencia¹⁹⁶, y muchos pacientes dejan de tomar la medicación para evitar los síntomas que les producen las reacciones adversas, aunque este abandono suponga una importante relevancia clínica. Así, en el estudio APROCO¹⁹⁶ los pacientes que tuvieron un mayor número de síntomas durante los primeros meses de inicio del tratamiento con inhibidores de la proteasa presentaron, posteriormente, una peor adherencia. Méndez et al⁷² encuentran que los pacientes señalan en quinto lugar a la posibilidad de aparición de efectos secundarios (17,3%), como una desventaja a la hora de tomar la medicación y en segundo lugar (12%), entre las dificultades percibidas para tomar la medicación. También, como indican Márquez Contreras et al¹⁶² en relación a la HTA, la aparición de efectos adversos o el miedo a presentarlos debido a la medicación antihipertensiva ocasionan en España del 2 al 13,3% de los incumplimientos en HTA.

1.5.3 Características de la enfermedad: Para una misma enfermedad se pueden encontrar diferentes grados de incumplimiento, sin embargo, parece aceptado que a medida que la enfermedad es más sintomática, mayor es la adherencia. Así, parece existir una mayor adhesión al tratamiento entre pacientes con enfermedades agudas y sintomáticas que en las crónicas asintomáticas y prolongadas en el tiempo. Indudablemente, muchos pacientes no informados tienden a creer que deben tomar la medicación sólo cuando se sienten enfermos y están sintomáticos, pero creen que podrán abandonarla cuando se sientan mejor²⁰. Según Blackwell⁷ y Evans⁹⁶ la alta percepción de gravedad, también genera una mayor adherencia al tratamiento. Es el caso de enfermedades como la hipertensión arterial, en la cual muchos pacientes al no referir síntomas suponen o piensan que no necesitan tomar de forma frecuente la medicación, mientras que pacientes con angina percibían afectada su salud¹⁷².

El cumplimiento, por tanto, no va a depender tanto de la gravedad de la enfermedad, como de la percepción subjetiva de gravedad que tiene el paciente de su enfermedad. Y esta percepción estará relacionada con la sintomatología, entre la que se puede destacar el dolor o la incapacidad. Así, en enfermedades importantes, aunque silentes como la hipertensión arterial y las dislipemias, la falta de síntomas previos pueden contribuir a un alto incumplimiento. Además, la mayoría de enfermedades crónicas han evolucionado, en los últimos años, hacia la politerapia, lo cual ayuda a magnificar el alcance del

incumplimiento. También, en las enfermedades cardiovasculares, la monoterapia es poco utilizada y, por tanto, los tratamientos óptimos suelen ser complejos.

Las percepciones del personal sanitario y de los pacientes ante una patología en la que los conocimientos están en permanente cambio, como ocurre en el SIDA, son importantes. Así, en los años noventa, al inicio de la monoterapia con zidovudina, las expectativas de los pacientes eran altas y la mayoría de estudios reflejaban un grado de adherencia de alrededor del 60%-80%^{197,198}. Pasados 2-3 años, el grado de aceptación y de adherencia bajó de forma considerable al 40%-60% debido, en parte, a los continuos fracasos del tratamiento antirretroviral, con lo que las expectativas bajaron^{199,200}. Pero a partir de 1996, cuando aparecen los inhibidores de la proteasa y se inician los tratamientos con terapia combinada, los resultados se tornan optimistas y esperanzadores, las expectativas mejoran y el grado de confianza, aceptación y adherencia vuelve a recuperarse lentamente²⁰¹. Por este motivo, algunos pacientes que no eran cumplidores con la monoterapia pueden ser buenos cumplidores con las nuevas terapias más complejas.

En otro estudio realizado por Van Grunsven et al⁷⁰ se investigó el cumplimiento de la fluticasona propionato, por inhalación de polvo seco, con el dispositivo Rotadisk®, en sujetos con signos tempranos de asma y EPOC, sin haber sido establecido diagnóstico previo. Participaron 84 pacientes con síntomas tempranos de EPOC y 29 con signos de asma, en un ensayo randomizado control-placebo con flixotide® 500 microgramos/día frente a placebo, y con una duración de 2 años y 1 año respectivamente. El cumplimiento fue medido con el contador del dispositivo utilizado y mediante un cuestionario sobre efectos percibidos y efectos adversos de la medicación ensayada. Terminan su trabajo los autores⁷⁰ concluyendo que el cumplimiento estimado era relativamente alto en pacientes con síntomas de asma débil o EPOC sin un diagnóstico establecido, siendo la convicción y la importancia de usar el tratamiento muy influyente en el cumplimiento, más incluso que los propios efectos percibidos por el paciente. Estos resultados enfatizan la importancia de la educación sanitaria en pacientes cuando se instaura un tratamiento con corticoides inhalados.

La enfermedad bipolar también es una enfermedad que presenta comúnmente incumplimiento, se estima que éste puede alcanzar al 64% de los desordenes bipolares y que es la causa más frecuente de recurrencia. Muchos de los estudios realizados apuntan el desconocimiento de los factores clínicos asociados al incumplimiento, debiendo realizarse y diseñarse estrategias para conseguir mejores resultados en estos pacientes bipolares^{202,203}. Aunque la mayoría de los pacientes dejan la medicación durante el

tratamiento de mantenimiento, estudios de cumplimentación en estos pacientes son raros o escasos. Colom et al²⁰⁴ concluyen en su trabajo que los factores clínicos, especialmente comorbilidad y desordenes de la personalidad, son más relevantes en el cumplimiento del tratamiento que otras soluciones como la naturaleza del tratamiento farmacológico. El paciente cumplidor puede tener mejores resultados en términos de número de hospitalizaciones, pero no necesariamente con respecto al número de episodios. En esta misma línea Ekselius et al⁷¹ hipotetizaron que la sensación de desorientación de la personalidad que sufren los pacientes que utilizan antidepresivos, podría estar afectada con la falta de cumplimiento durante mucho tiempo de dicha medicación antidepresiva. En este estudio de doble ciego randomizado con sertralina y citalopram participaron 380 pacientes con depresión. Dichos rasgos de la personalidad fueron valorados usando la Escala de Personalidad de Karolinska, siendo el cumplimiento determinado de dos formas: recuento de comprimidos y medida de la concentración sérica de medicamentos.

La experiencia clínica de Cirici²⁸ le indica que los pacientes esquizofrénicos refieren distintos motivos por los cuales abandonan la medicación antipsicótica, entre los que se encuentran: mala relación médico-paciente, mala información sobre la enfermedad o el tratamiento, efectos secundarios molestos (acatisia, disfunciones sexuales, rigidez muscular, etc.), dificultades de memoria, pautas complejas de administración, presiones sociales para el abandono, vergüenza por el estigma social al considerar que tomar la medicación equivale a ser un enfermo mental y rechazar esta idea, abuso de alcohol u otras drogas, cansancio/aburrimiento después de tratamientos prolongados, miedo a ser percibido con impregnación de fármacos ("neuroleptizado"), embarazo, aumento de peso, confiar en medicinas alternativas y negación de la enfermedad.

Asimismo, en un trabajo realizado en 2006 por Morris et al¹⁷¹, sobre 492 pacientes hipertensos que tomaban al menos un fármaco antihipertensivo, intentan determinar las características asociadas a la adherencia a la medicación antihipertensiva, encontrando que la depresión, además de edad, sexo y raza, es un factor asociado a la falta de adherencia, presentando los pacientes con depresión una baja adherencia autocomunicada. Los pacientes adherentes presentaron valores menores de presión arterial. Krigsman et al¹⁵⁰ investigaron si pacientes con tratamientos para dos enfermedades crónicas diabetes tipo 2 y asma/EPOC mostraban el mismo tipo de adherencia, basada en la reposición de sus tratamientos, durante un periodo de 3 años. El estudio se realizó sobre 56 pacientes. La adherencia de reposición de los tratamientos para la diabetes fue el 68%, mientras que la adherencia al tratamiento de asma/EPOC registró un 42%. Aproximadamente la mitad (52%; 29/56) de los pacientes presentó el

mismo modelo de dispensación para ambos tratamientos y el 86% (25/29) de estos pacientes tenían una adherencia de reposición de la medicación satisfactoria. Sin embargo, no había ninguna correlación en cuanto al modelo de dispensación de los tratamientos para la diabetes y el asma/EPOC. Los autores que partían de una hipótesis de trabajo en la cual los pacientes con adhesión de reposición satisfactoria para los fármacos hipoglucemiantes, también la presentarían para los fármacos para el tratamiento de asma/EPOC, no vieron confirmada su teoría. Las conclusiones mostraron una mayor adherencia a la medicación antidiabética que a la del asma/EPOC en el mismo paciente.

Ross et al²⁰⁵, a pesar de los muchos años de estudio, se siguen preguntando “¿por qué los pacientes no toman la medicación?”, y “¿qué se puede hacer para cambiar su comportamiento?”. Para ello, utilizan los cuestionarios basados en el modelo “*self-regulatory*” para determinar las opiniones y creencias sobre la enfermedad y los medicamentos, y para investigar la influencia de estas creencias en el cumplimiento terapéutico. Al aplicar el cuestionario a 514 hipertensos, se encontró que los pacientes que creen en la necesidad de la medicación, tienen más probabilidad de ser cumplidores. También fueron factores predictores de buen cumplimiento la respuesta emocional ante la enfermedad y la creencia en la capacidad personal de controlar la enfermedad. En las conclusiones del trabajo, los autores afirman que las creencias sobre la enfermedad y los medicamentos se interconectan y piensan que este modelo de cuestionario es útil en la determinación de las creencias de la salud de los pacientes.

1.5.4 Características del entorno familiar y social: La familia y el entorno social puede tener influencia en el grado de cumplimiento. Cuando existe una deficiente comunicación entre sus miembros y un mal soporte social la adherencia no está favorecida. De igual forma, ciertas creencias, culturas y conductas pueden facilitar un mal cumplimiento. Se encuentra, además, que hechos como el vivir solo⁴ se relaciona con el incumplimiento. El farmacéutico debe ser capaz de identificar este tipo de situaciones y conductas, e intentar corregirlas cuando realiza la dispensación. Méndez et al⁷² en su estudio de los determinantes psicosociales relacionados con el cumplimiento antihipertensivo señalan una escasa influencia social de la familia en el cumplimiento, en concreto, pareja e hijos, que son superados por médico, enfermero y farmacéutico.

1.5.5 Características de la estructura sanitaria: Existen numerosas circunstancias ligadas a la estructura sanitaria que pueden influir en el cumplimiento terapéutico. Entre ellas se pueden enumerar los continuos cambios de médico y de los diferentes profesionales sanitarios que atienden al paciente. También la burocracia del sistema sanitario, los largos

tiempos de espera, la conveniencia con los horarios del centro y las dificultades de acceso al sistema, etc., son características que favorecen el incumplimiento. Frente a los pacientes ambulatorios, se encuentra a los pacientes hospitalizados que debido a que se encuentran más supervisados no les afectan tanto los déficit del sistema y presentan mejores valores de cumplimiento. Así, en el estudio de Méndez et al⁷², fueron percibidas como dificultades para tomar la medicación: el tiempo de espera para conseguir la receta (9,8%) y las dificultades para ir al centro de salud a por recetas (9,8%).

1.5.6 Características del profesional de la salud: La buena relación y comunicación del paciente con los profesionales sanitarios es de suma importancia y constituye un buen indicador del cumplimiento de la terapia. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen de manera favorable. El farmacéutico y el médico deben establecer una buena comunicación con el paciente que consiga la confianza y el respeto de éste y la implicación en la buena observancia de su tratamiento. Probablemente, los factores más importantes son el suministro de una información detallada, realista y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutuo^{206,207}.

Así, con el objetivo de establecer un marco de actuación para tratar la adherencia a la terapia antihipertensiva. Harmon et al²⁰⁸ en 2006, describen las investigaciones recientes que determinan el papel de los médicos y de otros profesionales de la salud en facilitar la adherencia al tratamiento, encontrando que estudios recientes destacan el papel de los proveedores de salud en mejorar la adherencia. Éstos, tienen la oportunidad de mejorar la comunicación con el paciente y detectar si el incumplimiento es intencionado o no, si existen efectos secundarios, si precisa uso de medicamentos menos costosos y proponer alternativas. Se concluye que los sanitarios deben identificar barreras a la adherencia y llegar a la toma de decisión compartida respecto a su tratamiento. De esta forma, estas actividades facilitarán la adherencia y conducirán a mejoras para los pacientes.

En relación con las características del médico y la farmacia Pedan et al³⁵ aportan una nueva perspectiva, apartándose del típico análisis desde la perspectiva de las características del paciente, e indican que la adherencia a las estatinas se incrementa en un porcentaje de 28,4% por cada 100 nuevos pacientes-clientes de esa farmacia ($p < 0,001$), mientras que decrece en un porcentaje de 6,5% por cada 10 pacientes adicionales tratados por el médico ($p < 0,001$).

1.6 REPERCUSIONES DEL INCUMPLIMIENTO

El incumplimiento terapéutico va a tener consecuencias importantes en tres aspectos básicos y fundamentales: a) en la calidad de vida del paciente, b) en los resultados clínicos obtenidos y c) en costos para el sistema sanitario y la sociedad. El incumplimiento representa un problema de salud pública que supone costes injustificados sobre los sistemas sanitarios modernos²⁵, por lo que prestigiosas instituciones científicas internacionales²¹ se han puesto a trabajar para corregirlo y evitar sus consecuencias. Las consecuencias del incumplimiento terapéutico pueden ser por abuso o por omisión de la medicación^{16,17,46}. Así, las debidas a la hipocumplimentación, según Basterra¹⁶ y Montero et al⁴⁶ pueden ocasionar una falta de respuesta terapéutica que va a provocar:

- retrasos en la curación.
- recaídas o recidivas.
- creación de resistencias a antibióticos y aparición de nuevas patologías.

Este hecho puede deberse a una interferencia en la relación sanitario-paciente probablemente por desconfianza. La valoración errónea de la efectividad real del tratamiento producirá:

- aumento innecesario de dosis.
- eliminación de fármacos seguros y eficaces,
- introducción de otros medicamentos más potentes con mayor toxicidad.

Además, el incumplimiento ocasiona el almacenamiento de los medicamentos no utilizados en los botiquines caseros, pudiendo ocasionar intoxicaciones accidentales y automedicación irresponsable. Por otra parte, la hipercumplimentación va a representar un mayor riesgo de que aparezcan efectos secundarios, toxicidad, dependencia y tolerancia a la medicación. En general, la pobre adherencia a la medicación ha sido asociada con desarrollo de complicaciones, progresión de la enfermedad, hospitalizaciones evitables, incapacidad prematura y muerte²⁰⁹.

Finalmente, las repercusiones económicas producidas son: a) absentismo laboral, b) falta de productividad y c) aumento del gasto sanitario. Así, en este terreno concreto Hughes et al²¹⁰ en una revisión realizada sobre el impacto del incumplimiento en la relación coste-efectividad de los medicamentos, consideran que el total de costes asociados con una pobre adherencia a la medicación son estimados en aproximadamente 100 billones de dólares anuales.

Estas cifras son corroboradas por Hansen et al²¹, que indican que la mala adherencia a la medicación es un problema general que socava el potencial beneficio de los medicamentos. Apuntan que el porcentaje de adherencia entre las enfermedades crónicas es de proxímadamente un 50%, y esta baja adherencia tiene un sustancial impacto económico, estimado entre 100 y 300 billones de dolares anuales. Además, comentan que el incumplimiento de los fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados es sorprendentemente frecuente y sus consecuencias son serias. Entre los trasplantados renales adultos la media del porcentaje de incumplimiento es aproximadamente 22% y está asociado a episodios de rechazo agudo y aproximadamente a un 36% de rechazo total. En los Estados Unidos el incumplimiento da lugar a 903 episodios de rechazo agudo y 1319 trasplantes malogrados anualmente, siendo los costes aproximados 15 y 100 millones de dolares, respectivamente. Se conoce el impacto en la adherencia de los regímenes de medicación complejos. Las investigaciones han demostrado la relación inversa entre frecuencia de dosis y adherencia a la mediación en varias enfermedades crónicas, así con una dosis al día la adherencia es más alta. Por tanto, la reducción de la frecuencia de dosis puede impactar positivamente, a la vez, en los resultados clínicos y en los costes de la atención sanitaria. El uso de un dosis al día puede mejorar la adherencia en aproximadamente 6%-14% entre los trasplantados renales y podría reducir sustancialmente, el número de episodios de rechazo agudo y rechazo total, aunque el impacto económico es difícil de estimar.

Palop y Martínez²⁵ indican que el impacto de la no adherencia tiene consecuencias sobre el propio paciente dependiendo de que la enfermedad sea aguda o crónica, dando lugar a falta de control de la enfermedad y a complicaciones agudas o a largo plazo. También se producen repercusiones a terceros difíciles de cuantificar como las resistencias bacterianas y la extensión de las infecciones. Estos autores²⁵, también consideran que factores como el tipo y la gravedad de la enfermedad, el tratamiento y el paciente influyen en las consecuencias del incumplimiento. Así, en la hipertensión arterial leve el incumplimiento se puede presentar como una descompensación de las cifras tensionales; sin embargo, en una hipertensión grave puede condicionar una encefalopatía hipertensiva, un accidente vascular cerebral o un infarto de miocardio, que en un paciente anticoagulado se puede manifestar como hemorragia cerebral.

En esta misma línea, García-Jiménez¹⁷ expone que en el proceso de aparición de un problema relacionado con medicamentos (PRM) van a coexistir diversas causas que van a estar relacionadas con el propio medicamento, con el paciente, con el prescriptor, con el dispensador y con el sistema sanitario. Por tanto, las consecuencias directas derivadas de

estos problemas relacionados con medicamentos van a ser la aparición de un problema de salud nuevo, el mal control de una enfermedad o la manifestación de un efecto no deseado. Este autor, también recalca la diferencia existente entre las enfermedades crónicas, en donde el objetivo del tratamiento consiste básicamente en la mejoría de la sintomatología, la de determinados indicadores o conseguir incrementar la calidad de vida del paciente, y las enfermedades agudas, donde se persigue la curación de la enfermedad y su sintomatología.

En este sentido, en el caso de un proceso agudo como puede ser la antibioterapia, Ramalle-Gomara et al⁶¹, llegan a la conclusión de que la infracomplimentación del tratamiento antibiótico supone un riesgo potencial de salud pública, al incrementarse notablemente la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, ya que la remisión de la sintomatología puede no ir acompañada de la curación bacteriológica, lo que puede originar importantes complicaciones y, sin embargo, el paciente puede pensar que está cumpliendo adecuadamente el tratamiento²¹². Para Rodríguez et al⁴ la falta de adherencia al régimen terapéutico puede afectar a la salud individual y a la salud pública, siendo en este último caso, cuando afecta a enfermedades como el SIDA, la tuberculosis o los tratamientos con antibióticos, más necesario realizar un seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes.

El incumplimiento en las enfermedades crónicas como la hipertensión afectan sobre todo a la salud individual, siendo sus consecuencias sanitarias importantes y entre otras, como señala la literatura consultada^{24,25,48,55,56,92-95,99-103,109,113} dan lugar a:

1. Aumento del número de consultas en atención primaria por falta de control de la hipertensión arterial (HTA).
2. Aumento del número de pruebas complementarias para descartar HTA secundaria.
3. Desconfianza en el médico de familia.
4. Disfunción familiar.
5. Aumento de la dosis de los antihipertensivos.
6. Adición de nuevos fármacos ante la falta de control de la HTA.
7. Crisis hipertensivas.
8. Eventos cardiovasculares, con la consiguiente morbilidad acompañante.
9. Atención en urgencias.
10. Reingresos hospitalarios por nuevos eventos cardiovasculares.
11. Aumento secundario de los costes del tratamiento de los hipertensos.

En consecuencia, el incumplimiento da lugar a una disminución de la eficacia y de la efectividad de las medidas terapéuticas y un aumento de la morbilidad cardiovascular.

En relación a las consecuencias sanitarias derivadas de un mal uso de los medicamentos por los pacientes, Espejo et al⁸⁰ las clasifica:

1. Aparición de un nuevo problema de salud.
2. Mal control de la enfermedad.
3. Aparición de un efecto no deseado.

Así, García Navarro et al¹⁰⁹, analizan la relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control de la enfermedad en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia, encontrando que el incumplimiento farmacológico es una causa fundamental del mal control de la hipertensión arterial y la diabetes, siendo menos marcada en el caso de la dislipemia. La medición del cumplimiento se realizó mediante recuento de comprimidos y los resultados apuntan que el mal cumplimiento ocasiona en los hipertensos una media de 9,3 mmHg más de PAS y de 4,7 mmHg más de PAD. En los diabéticos se encuentran con una media de 1,4 puntos más de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y 53 mg/dL más de glucemia, mientras que en los pacientes con dislipemia ocasiona una media de 15,8 mg/dL más de colesterol total y 15,9 mg/dL más de colesterol LDL. Además, de los hipertensos incumplidores el 87% tienen mal control de la presión arterial, porcentaje que era del 78% para diabetes y del 37% para dislipemia frente a esto sólo la mitad de los cumplidores están bien controlados, porcentaje que asciende al 82% para la diabetes y al 75% para la dislipemia. El estudio corrobora las importantes repercusiones del incumplimiento farmacológico al presentar que los beneficios que aportan los medicamentos se pierden si el paciente no sigue el régimen prescrito. Por tanto, en palabras de Gil et al referenciado por García Navarro¹⁰⁹, el cumplimiento terapéutico es el vínculo fundamental para que la supuesta eficacia de un fármaco, demostrada en las condiciones ideales de un ensayo clínico, se convierta en efectividad cuando se utiliza en las condiciones reales de la práctica clínica.

Pladevall et al²⁰⁹ también realizan en 2004 un análisis que relaciona los resultados clínicos y la adherencia a la medicación para la diabetes, medidos mediante datos recogidos de la prescripción de fármacos y usados para calcular una medida continua de huecos de medicación (CMG: "continuous measure of medication gaps"), este índice relaciona los días con huecos de medicación o incumplimiento con los días del periodo de observación. Un paciente es clasificado como incumplidor cuando el porcentaje de CMG es mayor del 20%. En este trabajo se mide el incumplimiento en 3 tipos de medicamentos:

metformina, estatinas e IECAs. Los resultados señalan que los pacientes incumplidores obtuvieron, tanto estadística como clínicamente, peores resultados que los pacientes cumplidores. Así, el incumplimiento fue significativamente asociado con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y LDL-colesterol. Es decir, un 10% de incremento en el incumplimiento a metformina y estatinas fue asociado con un incremento de 0,14% en hemoglobina glicosilada y de 4,9 mg/dL de LDL-colesterol, mientras que el incumplimiento del antihipertensivo no fue asociado con variación de la presión arterial. Por tanto, la medida de la adherencia basada en recogida de datos fue asociada con resultados clínicos en pacientes con diabetes y demuestra ser útil en la práctica clínica. También se anota la necesidad de que más investigaciones introduzcan esta práctica porque mejora los resultados en salud en pacientes crónicos.

1.6.1 Incumplimiento y Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)- Resultados Negativos de la Medicación (RNM)

En 1966 Donabedian²¹³ dividió en tres grandes áreas las actividades de la atención sanitaria evaluables desde el punto de vista de la calidad: estructura, proceso y resultados. El proceso se refiere a lo que se hace y los resultados hacen referencia a las consecuencias de esas acciones, es decir, de los procesos²¹⁴. Los resultados en salud básicamente son cambios en el estado de salud que pueden ser atribuidos al proceso de la atención sanitaria²¹⁵. Por otra parte, según Kane²¹⁶ es la falta de correlación entre la estructura, los procesos y los resultados lo que justifica toda investigación en resultados de salud. Por tanto, como indica Donabedian²¹⁵, la investigación clínica se diseña para tratar de establecer relaciones entre los procesos y los resultados.

En consecuencia, el incumplimiento es un claro elemento del proceso²¹⁴. Así, no tomar un medicamento, es decir incumplir puede ser causa de resultados clínicos negativos, aunque no siempre tiene porque originarlos. Lo que si es manifiesto, es que no se deben combinar en la misma clasificación elementos del proceso, que pueden ser las causas de resultados negativos de la medicación, con los propios resultados negativos. Es precisamente en este sentido como han ido evolucionando las distintas clasificaciones de PRM. Así, en 1990 Strand et al²¹⁷ publicaron la primera clasificación de problemas relacionados con medicamentos, la cual constaba de 8 categorías. De ellas, la categoría 7 era: el paciente tiene un estado de salud que resulta de no recibir el medicamento prescrito. En 1995 Tomecko et al²¹⁸ publican una nueva clasificación de 7 categorías, en la cual uno de los 4 dominios es el cumplimiento, habiendo desaparecido la categoría de interacción por ser causa de problema de salud y no problema de salud en sí mismo²¹⁹. En

España, en 1998, el Primer Consenso de Granada²²⁰ propone una tercera clasificación que elimina el incumplimiento, al considerar que también es causa de problema y no problema relacionado con medicamentos en sí. Esta clasificación agrupa las 6 principales categorías de PRM en 3 dominios: necesidad, efectividad y seguridad.

En la misma línea, Machuca y Fernández-LLimós²¹⁹, concluyen que el incumplimiento no debe ser el objetivo final, ya que si el cumplimiento es el fin, se deja de intervenir sobre pacientes que no se han curado y habían cumplido, y se interviene sobre pacientes sin problemas de salud, que no cumplen el tratamiento. En contraposición a esta idea Herrera Carranza¹⁴¹ cree que el incumplimiento de los tratamientos constituye uno de los grandes problemas de la salud pública actual y propone clasificar los PRM en cuatro necesidades básicas de la farmacoterapia: indicación, efectividad, seguridad y adherencia al tratamiento. Además sugiere la inclusión del incumplimiento como PRM diferenciado. Este autor no considera, por tanto, la separación del proceso de los resultados.

El incumplimiento, como parece obvio, no puede ser considerado como un enfermedad, por tanto no se puede aceptar que mejorar el cumplimiento sea un resultado positivo, sino una mejora en el proceso de uso de los medicamentos, que puede, o puede que no conduzca a un resultado positivo²²¹. Es indudable, por tanto, que el incumplimiento, tampoco es un resultado clínico negativo de la medicación, y por ello, no forma parte de la clasificación actual de resultados negativos de la medicación (RNM). Cuando se habla de RNM, se refiere a resultados intermedios negativos (Negative Surrogate Clinical Outcome), que constituyen lo que el Segundo Consenso de Granada²²² definió como PRM. También, es indudable que el incumplimiento, como elemento de proceso, puede ser causa de estos resultados intermedios, que cuando están relacionados con la medicación, como es el caso del incumplimiento, deben ser objetivo de la evaluación por parte del farmacéutico comunitario. Está demostrado que una estructura adecuada y un proceso correcto no tiene por qué conducir a la consecución de un resultado positivo²²³. Sin embargo, el incumplimiento, no es un proceso correcto de uso de los medicamentos, y también está demostrado que, aunque generalmente las consecuencias son resultados negativos de la medicación, a veces estos no se producen^{4,17}. La importancia del incumplimiento radica, en que también puede ser causa, en ciertas patologías como las cardiovasculares, del resultado epidemiológico final más potente que existe: la muerte (End point outcomes). Es por ello, que aunque Machuca y Fernández-LLimós²¹⁹ indican que el incumplimiento no debe ser el objetivo final, sí que debe ser un objetivo importante y fundamental, ya que constituye uno de los grandes problemas de la salud pública actual.

En 2007, se publica el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)²²⁴, donde se asume la entidad de los PRM como elementos de proceso y como causas de RNM. Así, se propone un listado de PRM donde se encuentra incluido el incumplimiento (Anexo 10). Además, se propone una clasificación para los RNM en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado: que sea necesario, efectivo y seguro. Esta nueva clasificación sustituye a la anterior de PRMs (PRM1, PRM2, PRM3, PRM4, PRM5 y PRM6) y en ella desaparece la expresión numérica para los RNM, y se recomienda su referencia con una breve definición²²⁴.

- Problema de salud no tratado (anterior PRM 1).
- Efecto de medicamento innecesario (anterior PRM 2).
- Inefectividad no cuantitativa (anterior PRM 3).
- Inefectividad cuantitativa (anterior PRM 4).
- Inseguridad no cuantitativa (anterior PRM 5).
- Inseguridad cuantitativa (anterior PRM 6).

Por otra parte, entre las aportaciones de las consecuencias sanitarias relacionadas con los medicamentos, en el estudio realizado por García-Jiménez¹⁷, es de destacar que de un total de 4.485 problemas relacionados con medicamentos, definidos en la segunda revisión del Consenso de Granada como “problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”²²², el 15,65% de los mismos, es decir 702, se corresponden con intervenciones farmacéuticas realizadas sobre la causa incumplimiento originado por los pacientes. El estudio de García-Jiménez¹⁷, identifica el incumplimiento terapéutico en los pacientes, por lo tanto se evalúan las consecuencias del incumplimiento cuando se provoca un fallo en la farmacoterapia, y determina las intervenciones realizadas por el farmacéutico en este campo. Todas las intervenciones incluidas en este estudio se han realizado sobre 496 pacientes incumplidores que se encontraban en seguimiento farmacoterapéutico. El estudio concluye que el incumplimiento terapéutico da lugar a cuatro tipos diferentes de PRM según el Segundo Consenso de Granada²²²:

- PRM tipo 1 (problema de salud no tratado).
- PRM tipo 2 (efecto de medicamento innecesario).
- PRM tipo 4 (inefectividad cuantitativa).
- PRM tipo 6 (inseguridad cuantitativa).

Siendo estos respectivamente²²⁵: problema de salud no tratado, efecto de medicamento innecesario, ineffectividad cuantitativa e inseguridad cuantitativa.

Los resultados clínicos negativos asociados a la farmacoterapia son un problema de primera índole, que han sido descritos como un problema de salud pública por Fernández-Llimós y Faus²²⁶, y dentro de ellos los derivados del incumplimiento farmacoterapéutico representan un porcentaje que se debe considerar. Entre las aportaciones del trabajo de García-Jiménez¹⁷ se encuentra que los problemas de salud crónicos están más implicados en los RNM de problema de salud no tratado y de ineffectividad cuantitativa, mientras que los problemas de salud agudos aparecen más frecuentemente en los RNM de efecto de medicamento innecesario y de inseguridad cuantitativa, en aquellos pacientes que presentan un RNM cuya causa es el incumplimiento. Además, la media del número de medicamentos que toman los pacientes cuando incumplen su tratamiento farmacológico es de 5,5 medicamentos, cantidad relativamente alta, que indica que el incumplimiento aumenta paralelamente con el número de fármacos. Asimismo, destaca que no existe ningún grupo de medicamentos más directamente implicados, sino que es una eventualidad que puede alcanzar a cualquier tipo de medicamentos, provocando tanto ineffectividades e inseguridades de tratamiento en estos pacientes.

Por su parte Rodríguez et al⁴ refrenda los resultados de García-Jiménez¹⁷, al encontrar que el 15,63% de los RNM identificados fueron debidos al incumplimiento, siendo estos los mismos y con igual frecuencia de aparición en ambos trabajos ((ineffectividad cuantitativa, problema de salud no tratado, inseguridad cuantitativa y efecto de medicamento innecesario), variando sólo el porcentaje (51,18%; 39,53%; 6,97% y 2,32% vs 61,70%; 29,70%; 5,00% y 3,60%). Los RNM no relacionados con la cantidad (ineffectividad no cuantitativa e inseguridad no cuantitativa) no se identificaron como causa del incumplimiento, al no depender, entre otros, de la cantidad del medicamento su aparición. Asimismo, los RNM ineffectividad cuantitativa y problema de salud no tratado, presentan en ambos trabajos, mayor frecuencia de aparición que los RNM inseguridad cuantitativa y efecto de medicamento innecesario, lo cual indica que los pacientes tienen una mayor tendencia al abandono de la medicación, ya sea parcial o total, produciendo respectivamente, ineffectividad cuantitativa o problemas de salud no tratados con medicamentos (incumplimiento total). Usar más cantidad o algún medicamento innecesario llevaría a una inseguridad cuantitativa o a riesgo de efectos por medicamentos innecesarios. García-Jiménez¹⁷ refiere que para los RNM efecto de medicamento innecesario e inseguridad cuantitativa en la causa de incumplimiento, la frecuencia de aparición es la inversa de cómo ocurre con el resto de causas y, que esto puede ser

debido a que los pacientes son más inteligentes de lo que se piensa y sólo en un pequeño porcentaje (3-5%), van a usar algo que no debían o más cantidad de medicamento del necesario por su cuenta, presentándose inseguridades y por consiguiente RNM o riesgo de RNM por este motivo. En este sentido, los trabajos de García Navarro et al¹⁰⁹ y Piñeiro et al²²⁷ describen en todos los casos porcentajes mucho más bajos de hipercumplimentación respecto a la hipocumplimentación. En la hipertensión arterial se observa un 35% de hipocumplidores frente a 4,8% de hipercumplidores y 31% frente a 17% para García Navarro et al¹⁰⁹ y Piñeiro et al²²⁷, respectivamente. En la diabetes describen 35% frente 9,8% y 37% frente a 15%, respectivamente. De igual forma, en la dislipemia la proporción de hipocumplidores es del 44% frente a sólo el 1% de hipercumplidores¹⁰⁹, y de 42% frente a 4,7% que obtuvo Piñeiro²²⁷. Hecho, que coincide con la hipótesis y porcentajes de García-Jiménez¹⁷ para la hipercumplimentación.

1.7 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO

Las estrategias para mejorar el cumplimiento van a pretender que haya coincidencia entre las instrucciones dadas por el profesional sanitario respecto a la medicación y la realización de éstas por parte del paciente. Por tanto el objetivo van a ser las diversas causas o barreras que dificultan el adecuado cumplimiento de la medicación. Palop y Martínez²⁵, indican que el desarrollo de estrategias para mejorar la adherencia es un proceso complejo que depende del tipo de tratamiento, de la enfermedad y del paciente, y que está condicionado por las causas reales que lo motivan.

El incumplimiento no se puede calificar con un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas. La adherencia a corto y largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo. Por tanto, las estrategias que se utilizarán deben ir dirigidas sobre estas etapas y deben tener un enfoque personalizado del paciente. Además, el papel del equipo de atención primaria, más próximo al paciente y buen conocedor de su entorno y circunstancias individuales, conjuntamente con el farmacéutico, son cruciales para asegurar la cumplimentación.

Como indican Roter et al²²⁸, en los resultados de un meta-análisis realizado en 1998 sobre la efectividad de las intervenciones para mejorar el cumplimiento, no existe ningún método de intervención superior a otros para mejorar la adherencia del paciente a cualquier tratamiento farmacológico y parece demostrado que las intervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces que los centrados en uno solo de estos aspectos.

Roca-Cusachs⁹, en esta misma línea, apunta que las intervenciones monográficas están, por definición, condenadas a una eficacia parcial. Indica que en las intervenciones deben incluirse elementos educativos, que impliquen no solo una adecuada comunicación, sino también una atención especial a la motivación, que debe ser más intensa si se pretende mantener en el tiempo el nuevo hábito. Una vez consolidada esta actitud, habrá que hacer hincapié en medidas de soporte que refuercen la base cognoscitiva y conceptual ya lograda.

Takiya et al¹⁵¹ en 2004, en un trabajo realizado para identificar las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo y determinar su efecto utilizando la técnica del meta-análisis, estudian un periodo de 30 años, entre 1970 y 2000. Se revisaron trabajos randomizados con grupo control y grupo de intervención con un mínimo de 10 sujetos por grupo, aportándose en total 24 cohortes con 2446 pacientes. Encontraron que el 58% de las intervenciones se basaron en métodos conductistas, el 29% estudió el efecto de una combinación de intervenciones conductistas y educativas y el 13% de las intervenciones fueron exclusivamente educativas. Los estudios muestran una tendencia hacia la mejora de la adherencia con las intervenciones, con un efecto medio de mejora del cumplimiento, expresado en riesgo relativo de 0,04. No se encontró ningún tipo de intervención con mayor ventaja sobre las demás. Las intervenciones incluidas en el meta-análisis no aportaban ventajas de unas sobre otras, por lo tanto, concluyen que el enfoque del paciente específico, ha de ser individualizado.

En las últimas décadas del pasado siglo se desarrollaron diversas estrategias para aumentar la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Abrahams²²⁹ señalaba ya en 1977 diversos factores que podrían incrementar la efectividad de las estrategias de intervención con pacientes, tales como establecer una relación satisfactoria entre médico y paciente, diseñar un tratamiento simple y evitar la sobreprescripción de antibióticos en pacientes que habían demostrado ser poco cumplidores. En este trabajo, se obtuvo un cumplimiento de la terapia antibiótica del 59% utilizando la visita sorpresa como instrumento de medida, encontrando una relación inversa entre el número de instrucciones dadas al paciente y el cumplimiento, estimando la autora que no deben ser más de tres las instrucciones proporcionadas al paciente. También llega a la conclusión de que los menos cumplidores son los pacientes cuya edad oscila entre los treinta y treinta y nueve años y los menores de nueve. Posteriormente en el año 1994, Feldman et al¹⁷⁹ señalaron una serie de factores que ejercen una acción positiva, negativa o sin acción respecto al cumplimiento. Entre los factores asociados positivamente a cumplir reseñaron los siguientes: percepción por parte del paciente de la gravedad de la enfermedad, susceptibilidad percibida hacia la enfermedad, efectividad percibida del tratamiento, confianza en el médico, grado de satisfacción de la relación médico-paciente, aumento del tiempo empleado con el paciente y sus familiares e instrucciones escritas.

Los factores asociados de forma negativa hacia el cumplimiento eran los siguientes: tipo de medicación, hermetismo de los recipientes donde van los medicamentos, problemas sociales, duración del tratamiento prolongada, complejidad del régimen terapéutico, efectos adversos actuales y percibidos de los medicamentos, tratamientos que

requieren una modificación de los hábitos y problemas psiquiátricos. No encontraron asociación relevante con factores como la mayoría de los grupos de edad, sexo, nivel cultural, raza, inteligencia, conocimientos sobre la enfermedad, juicio del médico y frecuencia de dosis.

En el terreno concreto de aportaciones para mejorar el cumplimiento, Cockburn²³⁰, considera que las siguientes recomendaciones son las más apropiadas para mejorar el cumplimiento:

- Realización de entrevistas hábiles.
- Investigar en las creencias del paciente y ofrecer soluciones a los inconvenientes que presente.
- Utilizar estrategias para incrementar la memoria del paciente.
- Reducir la complejidad del régimen.
- Adaptar el régimen terapéutico a la situación del paciente.
- Utilizar recordatorios, ejemplos, forzar intercambios de preguntas y respuestas: motivar.
- Obtener el apoyo familiar.
- Monitorizar al paciente cada cierto tiempo.

Por otra parte, Márquez Contreras et al¹⁶² entienden que existen cinco aspectos fundamentales que han de salvarse para poder seguir un régimen terapéutico farmacológico de forma satisfactoria, indicando que la aparición en un paciente de uno o más de estos aspectos puede dificultar el cumplimiento:

- Conocimientos y actitudes sobre la enfermedad presentada y el tratamiento prescrito.
- Recuerdo del horario de toma de la medicación.
- Efectos adversos producidos y miedo a su aparición.
- Soporte social, familiar y sanitario.
- El paciente que razona y decide.

Las estrategias a aplicar se realizarán sobre los aspectos anteriores, aunque los autores¹⁶², consideran que antes de iniciar cualquier intervención el profesional sanitario debe asegurarse de que se cumplen los siguientes condicionantes:

- El diagnóstico debe ser realizado con certeza.
- El tratamiento debe ser de reconocida eficacia y adaptables a las condiciones de la enfermedad y a las circunstancias personales del paciente.

- La intervención debe ser de reconocida efectividad.
- El paciente debe tener predisposición para cumplir.

Márquez Contreras et al¹⁶², al analizar los estudios de intervención afirman que la mayoría de estudios que aparecen en la bibliografía ofrecen resultados positivos, mientras que hay una tendencia a no publicar aquellos con resultados negativos. Exponen los autores, que las mismas medidas para mejorar el cumplimiento, en algunos estudios son eficaces y en otros no. Piensan que la misma intervención puede variar en resultados dependiendo de la población a la que vaya dirigida, por tanto indican que cada equipo sanitario deberá seleccionar aquellas intervenciones que mejor se adapten a sus características de salud.

En algunos estudios se obtiene una mejora del cumplimiento, pero no de los resultados clínicos, probablemente como indican Márquez Contreras et al¹⁶², debido a que los estudios presentan pequeñas muestras, sobre todo si parten de una población cumplidora o un tratamiento de corta evolución, donde el grupo control conseguirá un alto porcentaje de cumplimiento. Se podrá demostrar o no su eficacia en la mejora del cumplimiento, pero será difícil conseguir un resultado positivo en los resultados clínicos. Por consiguiente, para lograr un resultado exitoso de un estudio de intervención deben poseer una amplia muestra.

Entre las estrategias sobre conocimiento y actitudes sobre la enfermedad, se encuentra que Buck²³¹, en una revisión sobre trabajos que se dedican a desarrollar y difundir instrucciones escritas sobre los tratamientos a pacientes, destaca el abundante uso de materiales escritos sobre información de medicamentos para los pacientes y familiares. Llama la atención sobre la necesidad de estandarizar el contenido de la información y el nivel de lectura de los materiales escritos, frecuentemente diseñados a un nivel más alto de lo que puede leer el paciente promedio, por lo que deben tenerse en cuenta previamente las necesidades y limitaciones de la población a la que se va a proveer, a la vez que recomienda su traducción a otros idiomas.

En dos estudios realizados en hospitales nigerianos^{232,233}, llegan a la misma conclusión sobre la necesidad de educación sanitaria, la provisión de medicamentos asequibles, accesibles y apropiados, además, de un abordaje multidisciplinar para mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. Los trabajos que, respectivamente, estudian el cumplimiento en los nuevos medicamentos antiglaucoma y en la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia encontraron como las principales causas del

incumplimiento los efectos adversos (36% vs 17,6%), escasez de medicamentos (22% vs 23,5%) y alto coste de medicamentos (12,2% vs 35,5%). Aunque, en ambos casos partían de altas tasas de incumplimiento (66,1% vs 65,8%) y los efectos adversos y el alto coste de los medicamentos no se solucionan con educación sanitaria, ambos estudios apuestan como primera estrategia para aumentar el cumplimiento por una educación sanitaria adecuada en la cual los profesionales sanitarios pasen más tiempo educando a los pacientes sobre la naturaleza de la enfermedad y el objetivo del tratamiento. Además, indican que los sanitarios deberían estar formados o ser entrenados para educar a los pacientes. Las siguientes estrategias planteadas fueron: la mejora del estado socio-económico y la provisión de medicamentos más baratos.

Otra estrategia es la diseñada por Cegala et al²³⁴ para observar la relación que pudiera existir entre la utilización de técnicas de instrucción a los pacientes en habilidades de comunicación y su cumplimiento del tratamiento recomendado. Este trabajo se realizó con 150 pacientes que aleatoriamente pasaron a integrar tres grupos, uno control al que no se le informaba especialmente, otro al que dos o tres días antes de una entrevista con un médico le llegaba a su domicilio un manual de comunicación médico-paciente, y un tercer grupo que sólo recibía los puntos esenciales de dicho manual. Este trabajo partía de la conclusión a la que llegan trabajos publicados en los que los pacientes que más preguntan a los médicos y más participan son los que mejor salud disfrutan, determinando que utilizar estas técnicas constituye una forma muy efectiva de colaborar para conseguir los objetivos terapéuticos establecidos con los pacientes.

Como indican Márquez et al¹⁶², este tipo de intervenciones son fáciles de ejecutar; sin embargo, los resultados obtenidos a largo plazo son escasos si se utilizan de forma aislada, por ello deben ser utilizados en combinación con otro tipo de estrategias. Así Mata et al²³⁵, realizaron un ensayo aleatorio controlado de educación sanitaria en pacientes hipertensos en asistencia primaria. Utilizaron una técnica informativa y participativa y no observaron diferencias en el cumplimiento autocomunicado. Por otra parte, Morisky et al²³⁶ emplearon una técnica de dinámica de grupo en pacientes con tratamiento para la tuberculosis y aumentaron el cumplimiento respecto al grupo control en los primeros dos años, posteriormente se perdió el efecto cuando pasaron cinco años.

Los problemas de cumplimiento en la hipertensión refractaria fueron analizados en 2004 por Werlerman et al²³⁷, esta patología se define cuando un plan terapéutico que incluye tratamiento no farmacológico y la combinación de tres medicamentos en dosis adecuadas, incluyendo un diurético, no consigue descender la presión arterial por debajo de 140/90

mmHg. La resistencia verdadera se puede encontrar en sólo el 2-5% de todos los hipertensos.

La pseudoresistencia a la terapia antihipertensiva es frecuente y a menudo debido a un régimen subóptimo de fármacos, a interacciones con otras drogas o a formas secundarias de hipertensión. Se estima que en más de dos terceras partes de los hipertensos el bajo cumplimiento del tratamiento es parte de este problema. El bajo cumplimiento no es detectable fácilmente por los médicos. Los factores para un bajo cumplimiento son la carencia de información sobre la hipertensión y su tratamiento, efectos secundarios, carencia de enseñanza sobre automedidas de la presión arterial y la falta de aceptación de la enfermedad.

La mejora del cumplimiento puede alcanzarse con la adecuada selección de fármacos de larga duración y medicamentos en combinación. Los programas de enseñanza estructurados como pueden ser los denominados "Programas de gerencia de la enfermedad" realizados en Alemania (DMPs) pueden también mejorar el cumplimiento.

En general, las diversas estrategias consiguen un aumento del cumplimiento, si bien el efecto es mayor cuando se realiza sobre el conocimiento del régimen terapéutico, que cuando se efectúa sobre el conocimiento de la enfermedad. Así Machuca²³⁸ analiza en un trabajo experimental en pacientes que acuden a una farmacia con receta de antibióticos, la influencia de una estrategia para mejorar el cumplimiento en la salud del paciente. El estudio con 214 pacientes que lo finalizan, contempla dos grupos, uno control que recibe información verbal sobre posología del tratamiento, duración de éste, hábitos que favorezcan el restablecimiento e importancia del cumplimiento terapéutico para evitar recaídas y futuras resistencias y otra intervención que recibe la misma información verbal y además reforzada por escrito. El cumplimiento se comprueba mediante encuesta telefónica al día siguiente de haber terminado teóricamente la duración del tratamiento antibiótico. La mejora del cumplimiento del grupo intervención frente al grupo control es del 14,2%, siendo la percepción de salud igual en ambos grupos. En otro trabajo publicado por Machuca²³⁹ concluye que las herramientas que mejoran el cumplimiento, no necesariamente garantizan la mejora de la salud de los pacientes, afirmando que al trabajar sobre variables intermedias como el cumplimiento, se puede intervenir sobre pacientes que no tienen problemas de salud y no intervenir sobre pacientes que si los tienen.

Existen variadas estrategias que utilizan la educación sanitaria individual o en grupos mediante diferentes técnicas como los envíos postales, llamadas telefónicas, videos,

información verbal, información escrita, diversas técnicas de telemedicina y telefarmacia (videoconferencia, ordenadores, internet, fax, radio, televisión, teléfono y televisión), las tarjetas de control, automedición del cumplimiento, etc., siendo su aplicación, en general, positiva sobre el cumplimiento. Así, Fulmer et al²⁴⁰ realizaron un estudio para aumentar el cumplimiento de la medicación en ancianos de 65 años diagnosticados de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Se realizaron tres grupos: un grupo que recibió cuidados normales, otro grupo que además recibió llamadas telefónicas y un tercer grupo que recibió llamadas por videoconferencia. Las intervenciones telefónicas fueron efectivas al aumentar el cumplimiento de la medicación, pudiéndose establecer un mayor coste-efectividad, que la visita clínica o que los preservadores de caja de pastilla en casa. Esto permite concluir que los avances tecnológicos permiten a los médicos monitorizar y aumentar el cumplimiento de la medicación de los pacientes pudiendo reducir el coste y la estancia en el hospital de los ancianos con ICC. A la misma conclusión llegan Ramalle-Gomara et al⁶¹, usando un sistema basado en llamadas telefónicas a los diez días de haberse prescrito un tratamiento antibiótico a niños en el domicilio familiar y utilizando para valorar el cumplimiento el test de Morisky-Green.

Las intervenciones que utilizan varias estrategias suelen dar mejores resultados, así Márquez Contreras et al^{101,102}, realizaron un ensayo clínico controlado, randomizado, para estudiar la eficacia de la educación para la salud, mediante sesión grupal y con refuerzo postal. Las intervenciones sobre el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial se realizaron, en atención primaria, durante dos años. Se realizaba en el grupo de intervención una sesión de educación sanitaria inicial grupal, utilizando una combinación de la técnica de dinámica de grupo, con un claro componente informativo y un posterior refuerzo postal periódico domiciliario. El cumplimiento se valoró mediante el recuento domiciliario de comprimidos y por sorpresa. Se calculó la reducción del riesgo absoluto, relativo y el número de pacientes necesarios para evitar un incumplimiento. Hubo diferencias significativas entre ambos grupos, con mayor cumplimiento en los grupos de intervención, obteniéndose un beneficio superior al 40% en el porcentaje de cumplidores, pero del 5% en el porcentaje de cumplimiento medio. La intervención consiguió un beneficio absoluto del 40,1% y relativo del 90,3%.

Existen otro tipo de estrategias encaminadas a recordar el horario de la toma de la medicación, y de esta forma evitar los olvidos. Algunos autores^{241,242} indican que este tipo de estrategias deben estar presentes en cualquier programa que pretenda mejorar el cumplimiento de la medicación.

El olvido es una de las causas más importantes y frecuentes de incumplimiento^{4,72,162,192,243-245}, así en la hipertensión arterial, el olvido de la toma constituye la causa de incumplimiento más frecuente en España²⁴³, ocasionando entre el 22,6% y el 73,2% de las causas de incumplimiento. Siendo los olvidos más frecuentes al aumentar la complejidad del régimen terapéutico, al aumentar el número de antihipertensivos prescritos, al asociarlos a otros tratamientos, al aumentar su precio, cuando se asocian a modificaciones del estilo de vida o cuando coincide el horario de la toma con ciertas ocupaciones.

Márquez Contreras et al¹⁶² indica el tipo de intervenciones que se pueden realizar en este sentido, y que incluyen: llamadas telefónicas a través de operadores automatizados, mensajes a teléfonos móviles, mensajes postales, mecanismos con alarmas que suenan a la hora de la toma de la medicación, organizadores de medicación de diferentes formas y modelos, empaquetamiento de la medicación con blister calendarios, cartas de medicación donde se anota que se ha tomado la medicación, fomento de la autoeficacia del paciente para que sea capaz de asociar la toma a una actividad de su vida diaria o la combinación de alguno de estos métodos. Continúan los autores señalando que estas intervenciones son capaces de aumentar el cumplimiento terapéutico en un 7%.

Otro trabajo que confirma la importancia del olvido es realizado por Almas et al²⁴⁴, se trata de un estudio trasversal de 200 pacientes con hipertensión leve o moderada, que inician tratamiento farmacológico antihipertensivo. El objetivo era determinar los factores que afectan al cumplimiento de la terapia y comparar grupos de cumplidores y de incumplidores. Encontraron que el 43% de los pacientes eran incumplidores siendo el olvido la razón principal del incumplimiento con un 56,8% del total. Otros factores relacionados fueron: el 12,7%, omisión voluntaria; el 11,6%, efectos secundarios; el 10,4%, número elevado de comprimidos; el 4,6%, inadecuada información y el 3,48%, elevado coste. El estudio concluía que la presión arterial era mejor en el grupo de cumplidores.

También, los pacientes trasplantados de riñón, analizados por Orr et al²⁴⁵, sugieren que el incumplimiento fue en gran parte debido al olvido. La investigación ha demostrado que los pacientes en etapas finales de fallo renal prefieren como tratamiento el trasplante, lo cual implica medicamentos inmunosupresores a diario durante toda la vida del riñón. El rechazo supone una vuelta a la diálisis o, incluso, la muerte. A pesar de esto, más del 50% de los pacientes trasplantados no toma su medicación como le fue prescrita. Un análisis de la experiencia de estos pacientes en relación con la adherencia muestra que los motivos

para ser adherentes eran evitar el rechazo del riñón y la gratitud al equipo renal y a los donantes. Mientras que la no adhesión, fue debida a olvidos y a efectos secundarios.

En general, este tipo de estrategias mejoran el cumplimiento, sin embargo Garnett et al²⁴⁶, estimularon el cumplimiento de los pacientes mediante llamadas telefónicas, frente a la aportación de instrucciones verbales y escritas, no hallando diferencias entre ambas estrategias. Este estudio incluía 82 pacientes repartidos en cuatro grupos: uno control, otro al que se llamaba por teléfono, un tercero al que se le daba información oral y escrita y un cuarto al que se le daba dicha información y se le llamaba por teléfono. El cumplimiento fue, respectivamente del 76,6% para el primer grupo, 86,6% para el segundo, 87,5% para el tercero y 85,4% para el cuarto. La conclusión es que el seguimiento telefónico no mejora el asesoramiento verbal y escrito a la hora de mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. Frente a esto, Simkins et al²⁴⁷ encuentran que la llamada telefónica aislada mejora el cumplimiento en un 6%. También dieron resultados positivos los estudios realizados por Fulmer et al²⁴⁰ y Faulkner et al²⁴⁸ ejecutados respectivamente en insuficiencia cardiaca y dislipemias, que mediante llamadas telefónicas personalizadas de recordatorio consiguieron mejoras del cumplimiento y de ambas patologías.

Por su parte, Boswort et al²⁴⁹ en 2005, realizaron un trabajo sobre hipertensos de edad media 63 años, que fueron asignados aleatoriamente al grupo control que recibió el cuidado habitual o al grupo intervención, cuyos pacientes recibieron llamadas telefónicas 2 veces al mes durante 2 años. Las llamadas telefónicas para mejorar el cumplimiento y la presión arterial fueron realizadas por enfermeras, su duración media fue de 3,7 minutos y los resultados indican que los individuos que recibieron la intervención de la enfermera tenían un mayor cumplimiento y control de la hipertensión.

El uso de nuevas tecnologías como el SMS mediante teléfono móvil, también se ha utilizado, así, Márquez Contreras et al²⁵⁰, analizan la eficacia en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial, de una intervención informativa mediante mensajes de alerta al teléfono móvil de hipertensos en veintiséis consultas de atención primaria en España. El trabajo incluía 104 pacientes hipertensos no controlados en monoterapia. Los pacientes del grupo control recibieron la intervención habitual de su médico, mientras que los pacientes del grupo intervención recibieron mensajes de alerta al teléfono móvil dos días a la semana durante cuatro meses. Los SMS fueron del tipo: “tómese siempre la pastilla para la presión al levantarse por la mañana”, “tome siempre su pastilla para la presión, aunque esté acatarrado, durante los fines de semana o cuando vaya de viaje”, “no deje de tomar sus pastillas aunque esté tomando otra medicación”, etc. El recuento de

comprimidos y el control de la presión arterial se determinaron al inicio y en los meses 1,3 y 6. Fueron buenos cumplidores el 85,7% del grupo control y el 84,4% del grupo intervención, mientras que el porcentaje de controlados al final fue de 51,5% y 64,7% en el grupo control e intervención, respectivamente. Por tanto, la intervención mediante mensajes de alerta al teléfono móvil de hipertensos no mejoró el cumplimiento terapéutico. A pesar de todo, se debe considerar que el pequeño tamaño muestral impide sacar conclusiones sobre la relevancia clínica de esta intervención.

El teléfono móvil puede convertirse en una tecnología muy fácil de utilizar y con un coste asequible para ayudar a los pacientes en su cumplimiento farmacológico.

A los pacientes se les puede avisar de que tomen la medicación mediante dispositivos de alarma horaria que también consigue buenos resultados en cumplimiento como indica Laster et al²⁵¹ en su estudio sobre cumplimiento en pacientes que utilizan pilocarpina.

Una forma de recordar la necesidad de mantener los tratamientos y de tomar la medicación es la realización de visitas de control. El empleo de visitas de control un poco después de iniciar un tratamiento puede ser un modo eficaz de aumentar el cumplimiento de la medicación y alcanzar mejores resultados con los tratamientos. Así, en un ensayo clínico para la psoriasis, que incluía a 29 pacientes, Feldman et al²⁵² realizaron un seguimiento de 8 semanas. Es conocido que la eficacia de las medicaciones tópicas es limitada por la falta de adherencia y, además, las intervenciones para mejorar la adherencia a tratamientos tópicos no están bien caracterizadas. Los pacientes debían aplicarse ácido salicílico al 6% dos veces al día y para valorar la adherencia se usaron monitores electrónicos, resultando que los porcentajes de adherencia eran considerablemente más altos alrededor de la visita de control. La conclusión es que las frecuentes visitas de control en ensayos clínicos aumenta la adherencia de los pacientes a los medicamentos.

El tratamiento directamente observado (TOD) es otra forma de mejorar la adherencia que se ha empleado con éxito en el tratamiento de la tuberculosis, como así lo demuestran los trabajos de Zwarenstein et al²⁵³, Davidson et al²⁵⁴, Palanduz et al⁶⁹, Salar et al²⁵⁵, Ruiz²⁵⁶ y Volmink et al²⁵⁷. Este método también se se ha intentado adaptar a las características de los tratamientos antirretrovirales, habiéndose obtenido resultados favorables en diversos estudios²⁵⁸⁻²⁶⁰ a corto y largo plazo, aunque no están bien definidos los programas que mejor se adaptan al TAR, siendo necesario clarificar la duración óptima

del mismo, cuales son los mejores candidatos para ingresar en estos programas y si su relación coste-efectividad, es favorable.

Becker et al²⁶¹ no fueron capaces de mejorar el cumplimiento, ni el control de las cifras de presión arterial de hipertensos, mediante un contenedor especial de medicación, que incluía toda la medicación que tomaba el paciente por dosis y donde se anotaba el día y hora de la toma. Sin embargo, trabajos posteriores^{64,106,117,262,263} que utilizan otro tipo de dispositivos como los MEMS, comprobaron que el simple uso de este mecanismo mejoró el cumplimiento. Por otra parte, Wetzels et al²⁵⁷ en 2006, realizaron un estudio que comparaba el cumplimiento del paciente con los fármacos antihipertensivos mediante dos métodos: monitores electrónicos y control de fármacos retirados de la farmacia. Observaron que había concordancia muy pequeña entre las dos medidas. Mientras que los registros de farmacia mostraban una gama grande de valores, el cumplimiento, según lo medido por MEMS, era alto casi en todos los pacientes con estimaciones entre el 90 y el 100%. Concluyen que aunque la supervisión electrónica es un método de referencia para las medidas de cumplimiento, los resultados del estudio indican que un periodo de supervisión electrónico a corto plazo con el paciente enterado de la supervisión electrónica es probablemente escaso para obtener datos válidos de cumplimiento. Chiu et al²⁶⁴ evaluaron a un grupo de 42 pacientes en un estudio observacional con MEMS para diuréticos y cuestionarios sobre diversos aspectos de la enfermedad. En las conclusiones se confirma que un mejor conocimiento sobre la acción de este grupo de medicamentos origina una mejor adherencia a la medicación. Además, este hecho se asoció con un menor número de hospitalizaciones, directa o indirectamente relacionadas con la insuficiencia cardíaca. El uso de MEMS permitió valorar en la adherencia la importancia del horario de las tomas y su cumplimentación en el momento adecuado.

Otro tipo de mecanismos para organizar la medicación por los pacientes, sus familiares o cuidadores son los sistemas personalizados de dosificación (SPD), también llamados sistema individualizados de dosificación de fármacos (SIDD) o dispositivos de ayuda al cumplimiento (DAC), que constituyen una herramienta más²⁶⁵ para ayudar en el cumplimiento de la medicación. Son sistemas multicompartimentales que se han diseñado para facilitar la administración de medicamentos a pacientes con dificultades para cumplir una pauta posológica. Permiten el acceso del medicamento a los pacientes ambulatorios en dosis unitaria, facilitando el cumplimiento posológico, a la vez que incluye a los pacientes en un sistema de atención farmacéutica con su consiguiente seguimiento farmacoterapéutico. Aunque presentan el inconveniente de su elevado coste²⁶⁶ y el tiempo que necesitan para su preparación. Moreno²⁶⁶ indica que una farmacia que dedicara 1/3 de

su tiempo a la preparación de estos dispositivos, no podría atender a más de 30 pacientes al año. Por tanto, expone que si no se solicita remuneración por el trabajo realizado, impedirá la oferta global a la administración.

Estos sistemas deben devolverse para retirar la nueva medicación, lo que permitirá identificar el cumplimiento. Así, Estrada et al¹⁵³ miden la efectividad de la utilización de MediPACK® en 252 pacientes distribuidos en 232 farmacias de España. Después de 2 meses de utilización de este dispositivo, el 75,5% de los pacientes presentó una mejoría en algún resultado de sus patologías: control de hipertensión arterial, control de la glucemia, disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos, y disminución de la pauta prescrita. Concluye, finalmente, que la utilización de este dispositivo mejora la eficacia terapéutica del tratamiento y concretamente en este estudio ha contribuido a resolver PRM tipo 4 y tipo 5 (inefectividad cuantitativa e inseguridad no cuantitativa, respectivamente).

En la misma dirección, Marro et al¹⁵⁴ utilizaron SPD para la medicación de 60 pacientes en una farmacia, siguiendo un total de 248 tratamientos distintos con una media de 4,1 fármacos por paciente. Los autores constatan que la dosificación individualizada facilita la labor de los cuidadores de enfermos polimedicados, siendo además este sistema demandado por los médicos de familia para mejorar el cumplimiento.

Sanz¹⁵⁶ referencia a Heneghan et al por una reciente revisión sistemática de Cochrane, publicada en 2006, que analiza los resultados de ensayos aleatorizados y controlados, afirmando que la utilización de sistemas SIDD que incorporan el día o la hora de administración de cada fármaco han demostrado su efectividad en la mejora de la adherencia a los tratamientos. También, este hecho, es evidenciado por Serra-Prat et al¹⁵² en un trabajo realizado en farmacias comunitarias que incluyó a pacientes mayores de 64 años, diagnosticados de diabetes mellitus e hipertensión que tomaban 3 fármacos o más. A los pacientes asignados al grupo intervención se les preparó en farmacias comunitarias un sistema SPD (Venalink®), donde se les incluía la medicación de una semana y se les recogía el de la semana anterior con los comprimidos no ingeridos. Por otra parte, el grupo control recibía el sistema habitual de dispensación de fármacos. De esta forma, al finalizar el primer mes se observó en el grupo control un cumplimiento del 73,5%, mientras que en el grupo intervención, éste fue de 98,9%, que indica la bondad de este método al conseguir un cumplimiento cercano al 100%. Es decir, en las personas mayores polimedicadas el dispositivo SPD podría incrementar el cumplimiento terapéutico, alcanzando unos valores de cumplimiento óptimos al primer mes de seguimiento. Sin embargo, es de destacar que en este estudio, la mejoría en el cumplimiento no se traduce en una mejoría significativa en

el control de las enfermedades de base. Los autores¹⁵² explican este hecho por la limitada muestra del estudio, el limitado período de seguimiento o por la presencia de otros factores no farmacológicos, como el ejercicio o la dieta, que pueden condicionar el correcto control de la diabetes y la hipertensión.

Como indica Márquez Contreras et al¹⁶², con la utilización de diferentes combinaciones se obtuvieron mejores resultados sobre el cumplimiento, aumentándolo en un 12%, siendo la combinación más frecuentemente usada el documento escrito con el seguimiento telefónico, mientras que la más eficaz la combinación de mensaje postal con SPD.

Existen otro tipo de estrategias que intentan disminuir el miedo a los posibles efectos adversos y capacitar al paciente para actuar ante ellos debido a que los efectos adversos son una razón importante de incumplimiento^{4,46,163}, aunque, no la principal. Los pacientes deben perder el miedo a la aparición de efectos adversos, deben conocer los efectos más frecuentes y graves que pueden aparecer con la medicación, para ser capaces de reconocerlos y acudir a su médico o farmacéutico cuando aparezcan.

Tras realizar un estudio para investigar el cumplimiento de los pacientes que reciben inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), irbesartán o antagonistas del calcio, para la hipertensión esencial por un periodo de 6 meses, Koylan et al²⁶⁷, afirman que los pacientes en tratamiento con irbesartán eran más cumplidores con la medicación después de 3 y 6 meses del tratamiento. Menos pacientes que recibían irbesartan precisaron cambiar su medicación. La causa puede ser que irbesartán presentaba perceptiblemente menos acontecimientos adversos, aunque los tres tratamientos del estudio exhibieron perfiles similares de eficacia. Irbesartán es, por lo tanto, una terapia de primera línea para la hipertensión esencial en la práctica clínica diaria. De igual forma en el trabajo de Almas et al²⁴⁴ el 11,6% del incumplimiento fue debido a los efectos secundarios, también Werlerman et al²³⁷, indican que la existencia de efectos secundarios es causa de bajo cumplimiento.

La educación sanitaria enseña al paciente a entender cuando se debe o no suspender un fármaco ante un efecto adverso¹⁶², y va a ser la actuación más importante para evitar que los pacientes abandonen la medicación ante efectos adversos. Así, Edworthy et al²⁶⁸, informaron a los pacientes sobre los efectos adversos de la medicación antiinflamatoria y la actitud a tomar ante su aparición. El grupo intervención registró un significativo aumento del uso correcto de los fármacos antiinflamatorios, y el doble de pacientes consiguieron un cumplimiento superior al 80%.

La siguiente barrera que se ha de combatir es el soporte social, familiar y sanitario. Es por ello, que Márquez Contreras¹⁶² indica que un buen soporte social, el apoyo de la familia y los amigos en el control de la enfermedad y la medicación, así como la buena relación médico-paciente, tienen un impacto positivo en el cumplimiento. En este sentido, Cirici²⁸ indica que probablemente, la mejor solución para aumentar la adherencia es conseguir un mayor acercamiento a los procesos cognitivos de los pacientes, escuchando más atentamente sus motivaciones y objetivos vitales.

Los profesionales sanitarios también pueden actuar sobre otros aspectos con el fin de mejorar el cumplimiento¹⁶², mediante el uso de fármacos en monodosis, la intensa supervisión, facilitando la automonitorización de la enfermedad y su tratamiento, mediante la incentivación económica o reduciendo las citas. Así, en el terreno concreto de la disminución de dosis se han publicado muchos estudios que evidencian que la monodosis mejora el cumplimiento. Por ejemplo, Domino²⁶⁹ en 2005, publica un trabajo de metaanálisis para determinar la eficacia de intervenciones para aumentar la adherencia a la medicación antihipertensiva. Se incluyeron 38 estudios que estudiaban 58 intervenciones y que contenían datos sobre 15.519 pacientes. Los estudios fueron realizados en 9 países entre 1975 y 2000. Debido a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a intervenciones y a los métodos usados para medir la adherencia, los resultados no fueron uniformes. La simplificación de dosis de fármacos aumentó la adherencia del 8% al 19,6% en 7 de 9 estudios. El autor concluye que la reducción del número de dosis diarias parece ser eficaz en la mejora de la adherencia y debe intentarse como estrategia de primera línea, aunque también afirma que hay menos pruebas de su efecto sobre la reducción de la presión arterial.

Muchos pacientes están tomando medicaciones múltiples. La adherencia puede descender cuando el número de fármacos y la complejidad del tratamiento aumentan. Mientras que hay razones teóricas plausibles por las que los comprimidos combinados pueden mejorar el cumplimiento, sin embargo las actitudes de los pacientes son desconocidas. Ante este hecho, Williams et al²⁷⁰ en 2005, exploran las actitudes y las prácticas de los pacientes en relación con los regímenes de medicación múltiple, para determinar si un comprimido combinado sería percibido como ventajoso. Este estudio cualitativo se realizó sobre 92 sujetos mayores de 40 años que, en general, veían los fármacos como incómodos, pero necesarios. La rutina fue considerada como la clave para hacer frente a las medicaciones múltiples, aunque fue amenazada a veces por los cambios en prescripciones y circunstancias de la vida. Mientras que algunos participantes daban su

aprobación a un comprimido combinado, había incertidumbre sobre si una combinación de sus dosis actuales estaría disponible. Había también preocupaciones por el tamaño del comprimido, alergias, los efectos secundarios y la capacidad de alterar los valores de las dosis. La conclusión fue que mientras que algunos pacientes estarían dispuestos a intentar un comprimido combinado y apreciarían sus ventajas, es preciso tener en cuenta sus preocupaciones.

Brown et al²⁷¹ también corroboran que la utilización de monodosis en pacientes con dislipemia y enfermedad coronaria mejora el cumplimiento. De igual forma, Akpa et al¹⁷⁰ realizan un estudio observacional para conocer el porcentaje de cumplidores entre 100 pacientes ambulatorios con edades entre 30 y 79 años atendidos en el Hospital de Harcourt. Se les entrevistó sobre el tratamiento antihipertensivo mediante cuestionario, encontrando que el cumplimiento fue bueno en el 60% de los pacientes. Los pacientes que tomaban un solo fármaco eran cumplidores en el 74% frente al 33% de cumplidores cuando el consumo era de 4 fármacos. También afirman los autores que los pacientes que tomaban una sola dosis diaria eran cumplidores en el 70%, cuando la dosis era dos veces al día cumplían el 55% y si la dosis era 3 veces al día eran cumplidores el 17% de los pacientes. La conclusión que aporta el trabajo era que el buen cumplimiento de la terapia antihipertensiva se mejora con la monoterapia, dada con una sola dosificación.

La terapia antirretroviral también ha avanzado al realizar la coformulación de varios principios activos en una sola forma de dosificación debido a disponer de fármacos que pueden administrarse una vez al día y en dosis única diaria. No obstante, existen problemas a tener en cuenta como son: interacciones, toxicidad, efectividad, relación con la adherencia y su impacto sobre la calidad de vida. Se debe considerar la simplificación del TAR a pautas que hayan demostrado igual o mejor seguridad y eficacia.

En este mismo sentido, Roca et al¹⁶⁰ en su búsqueda de un consenso clínico español sobre la adherencia terapéutica en la esquizofrenia indican que la psicoeducación es la estrategia no farmacológica con un mayor grado de consenso en caso de necesidad de intervención y que los tratamientos con fármacos antipsicóticos atípicos inyectables de larga duración obtienen el mayor grado de acuerdo como estrategia farmacológica de primera elección en diversas situaciones clínicas para evitar o mejorar la baja adherencia terapéutica.

La automonitorización de la enfermedad es otra estrategia importante a tener en cuenta, así, Orueta²⁷² respecto a la automedicación de la presión arterial (AMPA) y su papel

en la concienciación y motivación del paciente hipertenso y, como consecuencia de ello, la presumible mejora en el cumplimiento terapéutico y en el control del proceso. Indica que la hipótesis de partida parece acertada, pero los resultados alcanzados no son todo lo positivo que pudiera desearse. Si bien en un primer momento se consigue un aumento del porcentaje de control, este efecto se diluye a corto plazo sin que se obtenga un aumento de las tasas de adhesión terapéutica y de control del proceso.

Con un enfoque similar, Dalfo et al¹²² en 2005, evalúan la efectividad de la automedición de la presión arterial en el estudio Dioampa, que incluía 1325 pacientes con HTA mal controlada. A los pacientes se les facilitaron medidores en 2 ocasiones para su utilización durante 15 días (a las semanas 6 y 14). Además se registro la PA en cada visita de seguimiento (basal, 6, 8, 14, 16 y 24 semanas). La principal variable de control de PA fue considerada como PAS/PAD < 140/90 mmHG (130/85 mmHg en pacientes diabéticos). La actitud del paciente frente al tratamiento se evaluó a las 6 y a las 14 semanas mediante los cuestionarios de Morisky-Green y Haynes-Sackett. Los pacientes se repartieron 622 en el grupo intervención y 703 en el grupo control. Inmediatamente después de la primera automedición la proporción de pacientes bien controlados fue superior en el grupo intervención, con una diferencia del 7,6%. Tras la segunda automedición esta diferencia se redujo al 4,1% y al final del estudio, la diferencia fue del 4,9%. Se observó un porcentaje de pacientes considerados cumplidores similar en ambos grupos en el caso del test de Haynes-Sackett o ligeramente superior en el grupo intervención en caso del test de Morisky-Green. Los autores concluyen que la AMPA es efectiva en el control de la PA a corto plazo, pero su efecto se amortigua con el tiempo, no observándose una mayor implicación del paciente en el cumplimiento terapéutico.

Otro estudio que intenta clarificar si la automedición domiciliaria intermitente de la PA mejora el control del hipertenso es realizado por Halme et al²⁷³. Se realizó sobre 200 hipertensos repartidos al azar en grupo control e intervención. Los resultados indicaron que al principio ambos grupos presentaban valores similares de PA. Después de 6 meses había disminuciones significativas de presiones sistólicas, diastólicas y de pulso en ambos grupos, aunque la presión sistólica y de pulso disminuyó considerablemente más en el grupo de automedición frente a la disminución de la presión diastólica que fue similar en ambos grupos. Se observó que los pacientes del grupo intervención (AMPA) alcanzaron adecuado grado de control más a menudo que en el grupo control (el 29% frente al 16%; p=0,016). Las conclusiones señalan que la presión sistólica y de pulso disminuyen con la automedición considerablemente más que con el control ordinario y se consigue mejor grado de control. Los autores piensan que esto es muy probablemente debido a la mejor

adherencia del paciente y a un tratamiento más activo de los médicos, por tanto exponen que la automedicación domiciliaria es útil en el control de la presión arterial.

La incentivación económica la realizaron Tulskey et al²⁷⁴, obteniendo buenos resultados. Analizaron la profilaxis de TBC con isoniazida y el incentivo que consiguió mejorar el cumplimiento mediante observación directa del tratamiento fueron 5 dolares bisemanales. Marquez Contreras et al¹⁶² consideran que la mejor estrategia es la combinación de diferentes intervenciones que actúen sobre diferentes aspectos, sin olvidar que la eficacia de cualquiera de ellas estará influida por las características individuales del paciente y de la población a la que van dirigidas. Igualmente Orueta²⁷² afirma que hay evidencias que constatan que la implicación del paciente en el proceso de atención contribuye a la mejora del cumplimiento, pero probablemente sea poco realista pensar que una intervención aislada podría dar solución a algo tan complejo como el incumplimiento terapéutico; éste es un problema de etiopatogenia multifactorial que representa un patrón de conducta que tiende a reproducirse en el tiempo; además, los mejores resultados para su abordaje se obtienen con técnicas combinadas y mantenidas en el tiempo, ya que el empleo de una técnica aislada tiende a ser escasamente eficaz y sus beneficios disminuyen con el tiempo. Estas afirmaciones de los distintos autores, no hacen más que refrendar la complejidad del problema y encaminan la solución del incumplimiento terapéutico en una línea de colaboración multidisciplinar a través de estrategias múltiples, de análisis individual, y sobre todo con reiteración en el tiempo²⁷⁵. La reiteración en el tiempo es sugerida por varios estudios^{25,122,156,162,236,275} que indican que son necesarios recordatorios para mantener la efectividad, ya que los beneficios de las intervenciones disminuyen con el tiempo.

Este hecho, se pone de manifiesto en un estudio americano, realizado por Lee et al¹⁵⁶, dirigido a aumentar el grado de cumplimiento terapéutico en pacientes polimedicados mayores de 65 años, que combina dos importantes estrategias, la educación al paciente y los sistemas SIDD. En el estudio se demuestra lo que ocurre cuando un programa se interrumpe. De los 2 grupos aleatorizados: continuación de la intervención o cuidado usual, los pacientes que continúan en la intervención mantienen una buena adherencia (95,52%) y mejora la PAS (124,4 mmHg), mientras que en los demás se pierde el efecto de la intervención y vuelven a las cifras iniciales (adherencia: 69,1% y PAS: 133,3 mmHg).

1.8 INCUMPLIMIENTO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1.8.1 La enfermedad cardiovascular

Cuando se habla de enfermedad cardiovascular (ECV), se refiere a una alteración vascular isquémica, caracterizada por el desarrollo sintomático de una cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable), una enfermedad cardiovascular (ictus o ataque isquémico transitorio) o una vasculopatía periférica.

En el mundo, especialmente en los países más desarrollados, la ECV es un problema de salud pública por su elevada frecuencia y mortalidad²⁷⁶. En los Estados Unidos, las ECV constituyen el mayor problema de salud y la principal causa de muerte, una de cada tres personas sufre algún tipo de ECV. Esto incluye HTA (65 millones), cardiopatía coronaria (13 millones), enfermedad cerebrovascular (5,5 millones) e ICC (5 millones). Casi 1 de cada 2,7 fallecimientos se produce como resultado de una enfermedad cardiovascular. Más de 2.400 estadounidenses mueren a diario debido a enfermedades cardiovasculares, lo que representa un promedio de una muerte cada 36 segundos. Aproximadamente un tercio (33 por ciento) de las muertes por enfermedades cardiovasculares fueron prematuras (antes de los 75 años de edad, la expectativa de vida promedio)²⁷⁷.

Por su parte, en España, en el año 2005, de las 387.355 defunciones, 126.859 (32,75%) fueron por ECV, convirtiéndose en términos generales en la primera causa de muerte²⁷⁸. En el año 2006, con resultados muy similares al anterior, hubo 371.478 muertes, de las cuales las ECV aportaron aproximadamente el 32,5%. La enfermedad cerebrovascular (32.877), el infarto agudo de miocardio (22.014) y la insuficiencia cardiaca (18.888) causaron más del 60% de la mortalidad cardiovascular total²⁷⁹. Adicionalmente, se estima que de unos 6 a 8 millones de españoles (15 al 20% de la población), entre los 35 y 64 años de edad, tienen valores de colesterolemia superiores a los 200 mg/dL o de presión arterial por encima de 140/90 mmHg y, por tanto, requieren de intervenciones tendentes a controlar dichos factores, bien sea con actividades educativas o terapia farmacológica, al igual que del seguimiento y valoración del resultado obtenido²⁸⁰.

Desde la perspectiva farmacéutica, algunos estudios muestran que la vinculación del farmacéutico en programas de educación y seguimiento de pacientes con factores de riesgo o con ECV, favorece la adquisición de conocimientos²⁸¹, la adopción y los resultados logrados en cambios de estilos y hábitos de vida²⁸², la identificación de candidatos²⁸³ y los resultados de las intervenciones en prevención primaria²⁸⁴ o secundaria²⁸⁵ y, en general,

con el aumento del porcentaje de pacientes con RCV alto en los que se alcanzan los objetivos terapéuticos relacionados con los lípidos²⁸⁶, las cifras de presión arterial²⁸⁷ y con la diabetes mellitus²⁸⁸. Por ello, la actuación del farmacéutico en programas educativos y de seguimiento farmacoterapéutico, se vislumbra como una estrategia que contribuye al logro de los objetivos terapéuticos buscados con la adopción de hábitos y estilo de vida saludables, y con las intervenciones farmacoterapéuticas, basadas en la evidencia científica.

1.8.2 El riesgo cardiovascular

El Riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de presentar un evento cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) en un periodo definido, usualmente 10 años. El factor de RCV corresponde a una característica biológica o comportamiento presente en una persona sana que está relacionada de forma independiente con el desarrollo posterior de una ECV, es decir aumenta la probabilidad de la presentación de dicha enfermedad. Por su parte, el riesgo coronario (RC) predice sólo el desarrollo de una enfermedad coronaria y puede ser total (angina estable, angina inestable, infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria), o restringido (angina inestable, infarto y muerte por enfermedad coronaria). En general, el RC se convierte en una buena aproximación del RCV, aunque algunos autores recomiendan multiplicar por 4/3 el RC para obtener el RCV²⁸⁹.

Lo importante de la valoración del RCV o del RC es que permite identificar 3 grupos de riesgo:

- bajo (si es menor al 10%).
- moderado (entre el 10 y 19%).
- alto (igual o superior a 20%).

Así como, priorizar las actividades de prevención cardiovascular (primaria o secundaria) y definir la intensidad con la que deben ser tratados los factores de riesgo cardiovascular.

En general la prevención cardiovascular se puede considerar como el conjunto de actividades e intervenciones, ya sean de carácter poblacional, comunitario, grupal e individual, que tienen como objetivo reducir la probabilidad de padecer o morir por una ECV. Existen diferentes niveles de actuación en prevención cardiovascular:

- Prevención primordial. Es el nivel más inferior “temprano” de prevención, está orientada a la población general. Las intervenciones de este tipo buscan modificar o evitar la

incorporación de los hábitos y estilos de vida que favorecen desarrollo de la enfermedad cardiovascular, como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo y los hábitos alimenticios inadecuados. Su objetivo básico es reducir el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular.

- Prevención primaria. Es el nivel intermedio de prevención, está orientada a las personas sin ECV, utilizando intervenciones que permitan el control de los factores de riesgo cardiovascular. Pretende evitar la aparición de casos nuevos de ECV.

- Prevención secundaria. Se destina a los pacientes que han sufrido un episodio cardiovascular previo, con el fin de evitar su muerte o el desarrollo de nuevos episodios de la enfermedad y , con ello, mejorar la supervivencia de los pacientes que han presentado un evento cardiovascular.

En el marco del concepto de riesgo, se consideran como factores de riesgo relevantes para el desarrollo de la ECV los siguiente²⁹⁰: hipertensión arterial, dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia), tabaquismo, diabetes mellitus y edad (hombres mayores de 55 y mujeres mayores de 65 años).

La hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la diabetes son los 4 factores de riesgo cardiovascular de mayor relevancia que son modificables o controlables. Por su parte, la obesidad o sobrepeso, el sedentarismo al igual que algunos hábitos alimentarios, incluyendo el consumo excesivo de alcohol, son otros factores considerados como modificables o controlables. La edad, el género masculino y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años) se consideran como no modificables. La microalbuminuria o una filtración glomerular inferior a 60 mL/ minuto, también se consideran factores de RCV.

1.8.3 Los factores de riesgo cardiovascular más relevantes

1.8.3.1 La hipertensión arterial (HTA)²⁹⁰.

Existe un número significativo de estudios epidemiológicos que han evidenciado que las cifras elevadas de presión arterial (sistólica y diastólica) son un factor de riesgo para la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia renal. Por su parte, diversos estudios clínicos con fármacos antihipertensivos han puesto de manifiesto que la reducción y mantenimiento de las cifras de presión arterial a valores considerados como normales (inferiores a 140/90 mmHg, en población general o

inferiores a 130/80 mmHg, en pacientes de alto riesgo: con diabetes, afectación renal, enfermedad coronaria o cerebrovascular) reducen en forma significativa el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca²⁹¹. Por otro lado, en pacientes con edades superiores a los 60 años, la reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg disminuye la mortalidad general, al igual que la cardiovascular. Las revisiones sistemáticas muestran que el beneficio del tratamiento antihipertensivo es mayor en los pacientes que tienen un RCV absoluto mayor²⁹².

Se estima que la HTA, en la población española con edad de 16 años y más, se encuentra entre los trastornos crónicos más frecuentemente diagnosticados por un médico (en el 20,7% de las personas). Por otra parte, según resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 2006²⁹³, el 84,8% de la población declara que se ha controlado la presión arterial en los últimos tres años.

1.8.3.2 Dislipemias-Hipercolesterolemia²⁹⁴.

Entre los valores de colesterol total y los de baja densidad (LDLc) existe una asociación fuerte y positiva con el riesgo de eventos cardiovasculares, en especial de enfermedad coronaria²⁹⁵. Varios estudios epidemiológicos y clínicos han evidenciado el papel etiológico del LDLc en el desarrollo de la aterosclerosis, al igual que el efecto beneficioso de la disminución del colesterol, en la incidencia y mortalidad cardiovascular. Por su parte, el colesterol de alta densidad (HDLc) cumple un papel protector para la enfermedad cardiovascular (transporta colesterol de la pared arterial al hígado para ser metabolizado)²⁹⁶, existiendo una relación inversa entre los niveles de HDLc y el riesgo de desarrollo de una ECV.

La disminución del colesterol en sangre conduce a una reducción en la tasa de eventos cardiovasculares, al igual que en la mortalidad por cardiopatía isquémica y por ECV en general, incluyendo el accidente cerebrovascular isquémico²⁹⁷. La utilización de estatinas y de ácidos grasos poliinsaturados de 3 dobles enlaces (n3) son las intervenciones, farmacoterapéutica y dietética respectivamente, de las que existe mayor evidencia de sus efectos favorables en la disminución de los niveles de lípidos. Con los fármacos integrantes de este grupo terapéutico se puede alcanzar una disminución hasta de 70 mg/dL en los niveles de LDLc, lo que se asocia con una reducción del riesgo de coronariopatía y de accidente cerebrovascular de 60 % y 17%, respectivamente²⁹¹.

Los resultados de distintos estudios respaldan la recomendación de la utilización de las estatinas como grupo farmacológico de primera opción en el tratamiento de las dislipemias.

Con este grupo de fármacos, independientemente del perfil lipídico inicial y de otras características, la reducción durante cinco años de 1 mmol/L (38,5 mg/dL) de LDLc se asocia con una disminución del 20% en la incidencia de los eventos coronarios restringidos, de la revascularización coronaria y del ictus²⁹⁷; siendo el beneficio superior en los pacientes con un RCV absoluto más elevado.

En pacientes sin otros factores de riesgo de determina el colesterol total, mientras que la identificación de otro factor de riesgo mayor, señala la necesidad de realizar el perfil lipídico completo (colesterol total, HDLc, LDLc y triglicéridos). Se considera como factor de riesgo: colesterol total ≥ 240 mg/dL, LDLc ≥ 160 mg/dL, colesterol no HDL (colesterol total menos HDLc) ≥ 190 mg/dL o HDLc < 40 mg/dL. Los niveles de colesterol total se pueden utilizar para establecer hipercolesterolemia límite (200-249 mg/dL) o definitiva (≥ 250 mg/dL).

En España, según la Encuesta Nacional de Salud de 2006²⁹³, el 77,7% de la población se ha controlado el colesterol en los últimos tres años. Además la dislipemia no aparece citada entre los trastornos crónicos más frecuentemente diagnosticados por un médico en la población española con edad de 16 años y más. Por otra parte, en la población con edades entre los 35 y 64 años, el 20% presenta valores de colesterol en sangre superiores a los 250 mg/dL, y el 57,8% mayores o iguales a los 200 mg/dL²⁹⁴.

1.8.3.3 Diabetes Mellitus²⁹⁸.

La diabetes mellitus se considera como un factor mayor o independiente para el desarrollo de la ECV. Los resultados de estudios recientes respaldan la consideración de la diabetes como equivalente a la presencia de una ECV (riesgo cardiovascular alto). En este sentido, la mayoría de los métodos de valoración del RCV asumen la presencia de diabetes tipo 1 con microalbuminuria o la diabetes tipo 2 como marcador de riesgo cardiovascular alto, independientemente de la valoración que se haga. En España, el 5,6% de la población general refiere padecer diabetes (5,2% hombres y 6,0% mujeres), porcentaje que alcanza el 16% en los mayores de 65 años²⁹³.

1.8.3.4 El Tabaquismo²⁹⁹.

Fumar es uno de los principales factores que afecta negativamente al estado de salud de las personas. En los países desarrollados alcanza la dimensión de ser la principal causa de morbilidad precoz, siendo responsable de más de la mitad de la mortalidad prevenible, especialmente de tipo cardiovascular. Para el 2025, se estima que anualmente se estarán produciendo 10 millones de muertes relacionadas con el consumo de tabaco.

Estudios observacionales han encontrado una asociación entre el consumo de tabaco y el incremento de la enfermedad isquémica vascular y de la mortalidad general²⁹⁵. Además, existe evidencia de que la eliminación del hábito de fumar disminuye el riesgo cardiovascular³⁰⁰. En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio se ha evidenciado que el abandono del tabaco reduce 3 veces la posibilidad de sufrir un nuevo infarto³⁰¹, al igual que la mortalidad general³⁰². Desde el punto de vista de la exposición al tabaco como factor de riesgo es conveniente tener presente los siguientes conceptos:

-Fumador: persona que fuma regularmente cualquier cantidad de tabaco o que lleva menos de un año de haber abandonado el hábito tabáquico. Desde la perspectiva práctica, se considera fumador a toda persona que al preguntarle: “¿usted fuma?”, responde afirmativamente.

- Exfumador: persona, quien habiendo sido considerada como fumadora, lleva más de un año sin fumar. Usualmente los fumadores que fallan en su intento de dejar el tabaco lo hacen en los 3 primeros meses; mientras que después de un año del abandono, sólo recae un 10%²⁹⁹.

- No fumador: persona que nunca ha fumado regularmente mínimo durante un mes.

En este sentido, en 2006, en España²⁹³, el 26,4% de la población fumaba (31,6% hombres y el 21,5% mujeres); el 20,5% era exfumador y sólo el 50,0% nunca había fumado, siendo el 3,1% fumadores ocasionales. Algunos estudios, realizados sólo en mujeres con edades entre 16 y 65 años, muestran una prevalencia superior del consumo de tabaco, alcanzando el 31,9%³⁰³.

1.8.4 El incumplimiento en pacientes con riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular.

Se define el incumplimiento farmacoterapéutico en los pacientes con riesgo o con enfermedad cardiovascular, como: “la incapacidad del paciente de implicarse adecuadamente en la elección, mantenimiento y control de la medicación para reducir el riesgo cardiovascular o la enfermedad cardiovascular en sus diversos aspectos, y que por lo tanto no va a permitir seguir correctamente un tratamiento que permita conseguir una apropiada disminución del riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular, evitar el desarrollo de nuevos episodios de la enfermedad o evitar una muerte prematura”.

Diversos autores han analizado el incumplimiento en la enfermedad cardiovascular, así, Simpson et al³⁰⁴ en 2006, realizaron un meta-análisis sobre la asociación de la adherencia terapéutica y la mortalidad, que incluía diversas patologías cardiovasculares, entre las que se encontraban situaciones como el post-infarto de miocardio, la insuficiencia cardiaca, el post-transplante, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la prevención primaria cardiovascular, la hipertensión arterial, etc., que demuestra que la falta de adherencia terapéutica no es simplemente un problema de indicadores clínicos intermedios, como puede ser un peor grado de control de estas patologías, sino que se relaciona con el indicador epidemiológico más potente: la muerte. En definitiva, se llega a la conclusión que los buenos cumplidores se mueren menos, lo cual proporciona un buen mensaje para trasladar a la práctica clínica. Los autores analizaron los datos de 21 estudios que habían incluido un total de 46.847 individuos. Se indica que en comparación con la falta de adherencia, una buena adherencia terapéutica se asociaba a una menor mortalidad. Igualmente, encuentran que una buena adherencia a fármacos potencialmente peligrosos, como algunos antiarrítmicos o antidiabéticos orales actualmente en desuso, se asociaba a un aumento de la mortalidad.

Un resultado interesante de este estudio es que los pacientes incluidos en ensayos clínicos controlados de morbimortalidad, que recibían placebo y eran buenos cumplidores del mismo, también tenían menos mortalidad. Estos datos han llevado a los autores³⁰⁴ del meta-análisis a proponer la existencia del efecto del “cumplidor saludable”; de manera que una buena adherencia terapéutica sería, además, un marcador indirecto de un comportamiento saludable sobre otros aspectos no farmacológicos como la dieta, ejercicio físico, etc. Por otra parte, los autores también sugieren que la detección de posibles efectos adversos en ensayos clínicos o estudios post-comercialización podría verse facilitada si se estratifica a los pacientes en función de la adherencia terapéutica.

En este sentido, Granger et al³⁰⁵ realizaron un ensayo clínico que comparaba los efectos de la adherencia a candesartan y a placebo en 7.599 pacientes con fallo cardíaco crónico, mediante un seguimiento de 38 meses. Los resultados indicaron que la buena adherencia a la medicación se asocia con un bajo riesgo de muerte en los pacientes con fallo cardíaco crónico, menor riesgo de hospitalización y con una mejor evolución de la enfermedad, y, que por esto, la conducta respecto a la adherencia afecta a los resultados. Por ello, se apunta a realizar intervenciones para mejorar la adherencia.

Igualmente, en otro estudio realizado sobre 3.998 pacientes con diabetes y con enfermedad isquémica cardiaca, Ho et al¹⁵⁷ evaluaron la relación entre la adherencia a la

medicación cardioprotectora (IECA, ARA II, betabloqueantes y estatinas) con la mortalidad. La adherencia a la medicación fue calculada en función de la proporción de días cubiertos por las prescripciones médicas realizadas. Los resultados indicaron que la mayoría de los pacientes que recibieron por lo menos un medicamento cardioprotector (92,8%) presentaron menor mortalidad comparado con los pacientes que no recibieron ninguna medicación (7,9% vs 11,5%; $p=0,03$). Además, entre los pacientes que recibieron medicación cardioprotectora, la mayoría (80,3%) fueron cumplidores. Los cuales, presentaron menor mortalidad que los no adherentes (6,7% vs 12,1%; $p<0,01$). En conclusión, se afirma que la adherencia a la medicación se asocia con la mejoría de los resultados en pacientes con diabetes y enfermedad isquémica cardíaca e indica que se necesitan intervenciones que mejoren la adherencia a la medicación para maximizar el beneficio de la medicación cardioprotectora. Este mismo autor¹⁵⁸ que afirma que la asociación entre incumplimiento y mortalidad permanece inexplorada fuera del contexto de los ensayos clínicos, en otro estudio sobre 11.532 pacientes con diabetes mellitus, en el cual la adherencia fue calculada mediante la proporción de días cubiertos por las prescripciones de antidiabéticos orales, antihipertensivos y estatinas encuentra un 21,3% de pacientes incumplidores. Durante el seguimiento los pacientes incumplidores tuvieron valores mayores de hemoglobina glicosilada, presión arterial y colesterol. Además, presentaron una mayor tasa de hospitalización (23,2% vs 19,2%; $p<0,01$) y de mortalidad (5,9% vs 4,0%; $p<0,01$). Por tanto, el análisis estadístico indicó que el incumplimiento se encuentra significativamente asociado con el incremento del riesgo de hospitalización y de mortalidad en este tipo de pacientes.

Por tanto, la importancia del cumplimiento terapéutico en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedades cardiovasculares, que son muchos en la sociedad del siglo XXI, radica en que su déficit, no sólo puede dar lugar a malos resultados clínicos intermedios, sino que puede tener consecuencias más graves, como indica estos autores^{157,158,304,305} de mortalidad. Esta es, quizás, la principal diferencia con otras patologías, ya que en éstas el incumplimiento es cuestión de morbilidad, de resultados clínicos intermedios negativos y no de mortalidad.

Conthe et al²⁰ reconocen que la irregularidad en el cumplimiento terapéutico es uno de los factores principales de desestabilización e ingreso hospitalario en el paciente con insuficiencia cardíaca (IC). En esta revisión se alude específicamente a la adhesión terapéutica farmacológica en el paciente con IC, y en especial a los problemas de adherencia relacionados con los fármacos que han mostrado capacidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad. El impacto de una deficiente adherencia terapéutica

farmacológica compromete la eficiencia terapéutica de los nuevos fármacos inhibidores neurohormonales (bloqueadores beta, supresores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, etc.), que han mostrado beneficio en el contexto de amplios y costosos ensayos clínicos. Es preciso disponer de mayor información sobre la adherencia, desarrollar habilidades y métodos de identificación de pacientes no cumplidores, así como mejorar, en la práctica, las acciones que han mostrado algún efecto positivo frente al incumplimiento. Algunos problemas relacionados con la deficiente adherencia pueden venir de la mano de regímenes terapéuticos inadecuados, efectos adversos, privación social, escasa comunicación con el médico y de una educación sanitaria inadecuada. Los pacientes no informados tienden a creer que deben tomar la medicación sólo cuando se sienten enfermos y están sintomáticos, pero creen que podrán abandonarla cuando se sientan mejor. Distintos grupos farmacológicos pueden presentar problemas diferentes de adhesión en la IC. Se estima que las intervenciones dirigidas a mejorar la adhesión son eficientes en la reducción de costes sanitarios y posiblemente más efectivas aún que los efectos producidos por la elección terapéutica concreta. El método de elección para valorar fielmente la adherencia en la práctica es el recuento de comprimidos combinado con una encuesta de cumplimentación. El tiempo dedicado a mejorar la adhesión no sólo puede mejorarla, sino también disminuir el tiempo total consumido por el médico en la atención evolutiva de estos pacientes.

Otro punto importante del incumplimiento terapéutico en las enfermedades cardiovasculares es su magnitud. Así, Navarro et al³⁰⁶ indican respecto al incumplimiento farmacológico, en la enfermedad crónica cardiovascular, que varía entre el 40 y el 60%, y el no farmacológico oscila entre el 70 y el 95%, lo que da a entender la dificultad que lleva consigo tomar la medicación de forma continua en el tratamiento farmacológico, realizar los cambios en el estilo de vida y el abandono de los hábitos tóxicos en el tratamiento no farmacológico.

En la misma línea, Merino y Gil²⁷⁵, consideran que probablemente más del 50% de los enfermos con enfermedades cardiovasculares siguen mal las indicaciones de la terapéutica farmacológica prescrita, y esa cifra puede elevarse al 60-70% en hábitos de vida saludable. Cirici²⁸ coincide con esta valoración, cuando alude que en patologías graves de tipo crónico cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, etc.) el incumplimiento varía entre el 40% y el 60%. Además, el conocimiento de los factores de riesgo en enfermedades cardíacas, como apuntan Alm-Roijer et al³⁰⁷ se correlaciona con el comportamiento del paciente respecto a algunos factores de riesgo y

en cambios en su estilo de vida para lograr metas y adherencia al tratamiento farmacológico.

Márquez y Casado⁴⁸ también creen que el incumplimiento terapéutico en el tratamiento farmacológico de los diferentes FRCV sigue siendo relevante. La evolución de la prevalencia en España del incumplimiento en la HTA a través de 3 metaanálisis que abarcan desde 1984 a 2005 es del 53,6%⁵⁶, 44,5%²⁴ y 32,78%⁵⁵, que nos indican que el porcentaje de incumplimiento en el tratamiento farmacológico de la HTA en España ha descendido en los últimos años, aunque sigue siendo elevado. También en las dislipemias^{34,35,63,173,227,308,309} y en diabetes^{109,209,227} los diferentes estudios indican prevalencias importantes de incumplimiento. Aunque, García Navarro et al¹⁰⁹ encuentran que el incumplimiento farmacológico es una causa fundamental del mal control de la hipertensión arterial y la diabetes, estando esta relación menos marcada en el caso de la dislipemia.

Pladevall et al²⁰⁹ apuntan que la falta de adherencia a la medicación es un problema común, especialmente entre pacientes con enfermedades con condiciones crónicas asintomáticas como es la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia. Refieren estos autores²⁰⁹ un meta-análisis de Di Mateo que muestra que el promedio de adherencia en pacientes con diabetes es el 67,5%, que es más bajo que los encontrados entre otras enfermedades. En esta línea de trabajo se encuentra una reciente revisión sistemática sobre la adherencia a la medicación en diabetes realizada por Cramer³¹⁰ que muestra que el promedio de adherencia a los antidiabéticos orales esta situado entre el 36% y 93%. Además, afirman que, a pesar, de que son conocidas las consecuencias negativas que produce el incumplimiento, el porcentaje de incumplimiento a quedado inalterado desde los años setenta.

Todos estos estudios nos marcan la importancia del incumplimiento terapéutico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Así, en relación con la importancia del incumplimiento en los FRCV, Chapman et al³¹¹ afirman en 2005, que la adherencia al tratamiento es especialmente importante en los pacientes que presentan alto riesgo de enfermedad cardiovascular, como son los pacientes con hipertensión y dislipemia concomitante. El riesgo cardiovascular se puede atenuar considerablemente con un tratamiento adecuadamente cumplimentado. El estudio describe los patrones y los predictores de la adherencia con terapia concomitante antihipertensiva e hipolipemiente, y se trata de una cohorte retrospectiva de 8.406 pacientes que iniciaron el tratamiento concomitante. Se consideraba que un paciente era adherente si había consumido las

prescripciones suficientes para cubrir por lo menos el 80% de los días con ambas clases de medicaciones, asimismo, un modelo de regresión multivariante evaluó predictores potenciales de la adherencia. Los resultados mostraban que el porcentaje de pacientes adherentes con ambas terapias declinó gradualmente después de la iniciación del tratamiento, con 44,7%, 35,9% y 35,8% de los pacientes cumplidores a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Después del ajuste por edad, el sexo y otros predictores potenciales, se vió que los pacientes eran más probablemente cumplidores si habían iniciado terapia antihipertensiva e hipolipemiente conjunta, tenían una historia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca, o tomaban pocos fármacos. Los autores concluyen que la adherencia con terapia concomitante antihipertensiva e hipolipemiente es pobre, y solamente 1 de cada 3 pacientes son cumplidores a ambas medicaciones a los 6 meses. Piensan que los médicos pueden mejorar perceptiblemente la adherencia iniciando terapia antihipertensiva e hipolipemiente concomitante, y reduciendo el número de comprimidos.

En relación con la importancia del riesgo temprano de interrupción de la terapia antihipertensiva, Burke et al³¹², en un estudio de cohortes de seguimiento, evalúan la discontinuidad de la terapia en pacientes diagnosticados de novo. Los pacientes incluidos abarcaron 109.454 y fueron diagnosticados de hipertensión entre 1991 y 2001, siendo posteriormente tratados con 223.228 fármacos. Se consideró interrupción del tratamiento cuando no se constató una nueva prescripción en el plazo de 90 días tras la expiración de la prescripción más reciente. En estas condiciones, la interrupción total del fármaco fue del 20,3% a los 6 meses y del 28,5% al primer año. El tiempo medio de discontinuación por grupo terapéutico fue más largo para los ARA-II (2,9 años) seguido por los IECAs (2,24), los antagonistas del calcio (1,86), los bloqueadores beta (1,35) y los diuréticos ahorradores de potasio (0,40). La interrupción anual se situó entre el 29,4% y el 64,1% para los ARA-II y los diuréticos ahorradores de potasio, respectivamente. De este estudio se deduce la necesidad de que tanto los médicos como los farmacéuticos deben supervisar a los pacientes en el inicio de los tratamientos, por el riesgo que existe de interrupción total. En este sentido los ARA-II seguidos por los IECA y los antagonistas del calcio fueron los fármacos con un riesgo más bajo de interrupción. Con todo, en el estudio no se profundiza en las causas de este orden en el tiempo de interrupción.

Para Caetano et al³¹³, la utilización a largo plazo de fármacos en enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, dislipemia) es una realidad para millones de individuos, pero ocurre que los tratamientos pueden interrumpirse antes de que ejerzan su efecto beneficioso. Es por ello, que varios estudios han medido la duración inadecuada del

tratamiento (es lo que se conoce como persistencia), usando bases de datos administrativas de salud. Este artículo de revisión identifica 31 artículos, que generalmente no definen la persistencia utilizada, y que utilizan 5 modelos para medirla. La aplicación de estos modelos indicó que la persistencia total con terapia farmacológica se situó en un rango entre 7 días y más de un año. El estudio indica que continúa siendo inconsistente la definición de persistencia y los métodos por la que se mide. Además, se indica que una definición operacional estándar de la persistencia debe tener 2 dimensiones y cuantificar no sólo la duración total de la terapia, sino también la cantidad medicación que se debe tomar dentro de este intervalo.

Por su parte, Roca-Cusachs⁹ afirma que un motivo habitual del abandono terapéutico es el concepto erróneo de la limitación en el tiempo del uso de los fármacos, indicando que debe informarse claramente de que en los tratamientos crónicos, como por ejemplo la medicación antihipertensiva, a diferencia de otros tratamientos, no consiguen la curación del proceso, por tanto no tienen un uso temporal, sino que, simplemente corrigen una alteración mientras se consume, lo que obliga a su uso continuado, concepto que debe transmitirse no sólo a los pacientes, sino también a sus familiares. Es evidente que el paso del tiempo produce una disminución de la adherencia, este hecho es analizado por Blackburn et al³¹⁴ en un estudio de adhesión a las estatinas, bloqueadores-beta e IECA después de un primer episodio cardiovascular. Así, la adherencia a las estatinas de 1.221 pacientes al final del primer año fue 60,3% y 48,8% a los 5 años. La disminución de la proporción de la adherencia fue más importante durante los dos primeros años (100% hasta 53,7%). De igual forma, la adherencia a beta-bloqueantes e IECA fue muy similar a las estatinas en cada año de seguimiento. Entre los factores asociados a la adherencia a las estatinas se encontraron la edad, el número de visitas al médico, los test en las enfermedades crónicas, la adherencia al beta-bloqueante y la adherencia al IECA. Entre las conclusiones se expone que los pacientes que presentaron adherencia óptima 2 años después del acontecimiento cardiocascular inicial, generalmente permanecen adherentes los años siguientes. Además, se pudo asociar la adherencia a bloqueadores-beta e IECA con la adherencia a estatinas en un grupo de pacientes. Sin embargo, la adhesión total a los 3 fármacos fue de modo similar pobre.

Merino y Gil²⁷⁵ reflexionan sobre por qué determinadas enfermedades muy prevalentes, como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia, no consiguen un buen control a pesar de disponer de medidas eficaces para ello. Una de las respuestas que aportan es la existencia del incumplimiento de las medidas indicadas para controlar la enfermedad. Además, indican que en el terreno de las enfermedades cardiovasculares este hallazgo es

clave, porque se ha comprobado que los fármacos disponibles desde hace unas décadas han aportado un considerable beneficio en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular que puede cifrarse en un 40% de la reducción de la mortalidad por ictus y un 20% la de causa coronaria.

Como se ha visto no puede señalarse un método único como ideal para valorar el cumplimiento. Esto también ocurre en las enfermedades cardiovasculares. Por tanto, se han realizado estudios para intentar buscar cual sería el mejor método, y para ello se han diseñado nuevos sistemas de validación para conocer sus limitaciones. Surge así el cálculo de los indicadores de validez que ayudan a conocer su utilidad en la práctica clínica.

Merino et al⁸¹ realizan una tabla que señala los indicadores de validez de varios métodos indirectos en la valoración del cumplimiento, utilizando como prueba estándar el recuento de comprimidos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, de las dislipemias y de la diabetes mellitus no insulino dependiente. En ella se pueden apreciar que para valorar el cumplimiento en la HTA, la comunicación de autocumplimiento obtiene la mayor especificidad (97%), exactitud (73%) y valor predictivo positivo (88%). El test de Morisky-Green presenta mayor sensibilidad para la dislipemia (68%) frente a HTA (52%) y DMNID (67%), mientras que es más específico para la HTA (55%). Para valorar el cumplimiento de la diabetes la asistencia a citas presenta la mayor especificidad (94%) y probabilidad de bajo cumplimiento (84%), mientras que el grado de control de la enfermedad es el que tiene la mayor sensibilidad (82%) y la mayor probabilidad de alto cumplimiento (61%), respecto al valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c). En cuanto a la dislipemia la mayor sensibilidad la presenta el grado de control de la enfermedad (88%), la mayor especificidad el juicio del médico y la asistencia a citas, ambos con el 91%, y la exactitud mayor es aportada por el juicio del médico (62%). Estos mismos autores⁸¹, también proponen un esquema para identificar a los no cumplidores en las enfermedades cardiovasculares. Si es posible, se realizará a todos los enfermos cardiovasculares el test de comunicación del autocumplimiento. Los enfermos no controlados o que faltan a las citas concertadas, probablemente son incumplidores y, por tanto, se debe intervenir. Si el resultado del test dice no cumplir, también se debe intervenir. Si el resultado es que cumple, se aplicará el grado de control de la enfermedad. Cuando éste es malo se verificará la asistencia a citas, que cuando no acude muy probablemente es incumplidor y si acude quizás sea cumplidor, pero si no es posible verificarlo se puede realizar recuento de comprimidos. Si se obtiene un buen grado de control se aplicará recuento de

comprimidos y se calificará de buen cumplidor un resultado entre 80%-110% y mal cumplidor cuando se obtiene <80% ó >110%.

Conocer la magnitud del problema es muy importante, pero también se deben buscar las causas para poder aplicar medidas que eviten las graves consecuencias del incumplimiento cardiovascular.

Diversos autores coinciden en que las consecuencias sanitarias derivadas del incumplimiento en las enfermedades cardiovasculares son graves e importantes, así Gil et al³¹⁵ hablan de un aumento de dosis o adición de nuevos fármacos, reingresos, episodios cardiovasculares, aumento de los costes; en consecuencia una disminución de la eficacia y de la efectividad de las medidas terapéuticas, un aumento de la morbimortalidad cardiovascular y reducción de la eficiencia sanitaria. También Merino et al⁸¹ advierten que en las enfermedades cardiovasculares no se reduce su riesgo o el de sus complicaciones y, por tanto, no se reduce su morbilidad ni la mortalidad, o ello se hace en una medida mucho menor de la que podría conseguirse.

De igual forma, García-Reyes Ramos et al¹⁸² citan, también, como consecuencia un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, que interfiere en la consecución del objetivo terapéutico, un agravamiento y retraso en la curación de la enfermedad, y la presentación de recaídas. Por otra parte, exponen que el incumplimiento terapéutico tiene importantes consecuencias económicas y sociales, incluidas las derivadas del absentismo laboral y la pérdida de productividad, así como un incremento del número de consultas, prescripciones, hospitalizaciones y urgencias.

También Hope et al³¹⁶ realizan un estudio sobre la asociación de adherencia a la medicación y mayor conocimiento de la medicación con visitas a urgencias de mayores de 50 años con fallo cardíaco congestivo. Los resultados del estudio indicaron que la baja adherencia a la medicación y la falta de habilidad para leer las prescripciones y etiquetas de los fármacos, fueron asociadas a un aumento del número de visitas relacionadas con problemas cardiovasculares, mientras que un mayor conocimiento de la medicación y una buena adherencia fueron asociados con menos visitas a urgencias en un centro médico de Jackson (USA).

En relación con la elevación de los gastos sanitarios ocasionados por el incumplimiento, Sokol et al³¹⁷ evalúan el impacto de la adherencia a la medicación en el coste para 4 enfermedades crónicas cardiovasculares: diabetes, HTA, hipercolesterolemia e

insuficiencia cardiaca. Para ello, analizan una cohorte retrospectiva de 137. 277 pacientes menores de 65 años. Además, se identificaron las demandas del paciente en servicio de urgencias, hospitalizaciones, consumo de medicamentos y adherencia a la medicación durante un período de 12 meses para cada paciente. Para cada enfermedad se calcularon los costes médicos, los costes de los fármacos y el riesgo de hospitalización. Mediante el uso de un análisis de regresión, estas medidas fueron relacionadas con los niveles de adherencia a la medicación. Los resultados indicaban que para la diabetes y la hipercolesterolemia, un alto nivel de adherencia a la medicación se asoció a costes médicos más bajos. Para estas condiciones, los costes más altos de la medicación eran compensados por las reducciones de costes médicos, produciendo una reducción neta del gasto. Se encontró que para diabetes, hipercolesterolemia e HTA, las compensaciones del coste se observaron con altos niveles de adherencia a la medicación. Así, para las 4 condiciones, los costes de hospitalización eran perceptiblemente más bajos para los pacientes con alta adherencia a la medicación, ya que se ha observado que el riesgo de hospitalizaciones puede reducirse a la mitad si existe una buena adherencia. Las conclusiones aportadas indican que para algunas enfermedades crónicas la utilización creciente de fármacos puede proporcionar un ahorro económico neto cuando se acompaña de un alto nivel de adherencia al tratamiento.

La sustitución de marcas por especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) es una forma importante de reducir los costes del tratamiento farmacológico. Sin embargo, los farmacéuticos y los médicos encuentran a menudo que los pacientes tienen dudas sobre la equivalencia del fármaco sustituido, hecho que puede influir en la adherencia al tratamiento. Ante esta situación, en un interesante estudio de seguimiento, Van Wijk et al³¹⁸ intentaron determinar la asociación entre la sustitución por fármacos antihipertensivos genéricos y la no adherencia al tratamiento. Los datos fueron obtenidos de Pharmo, que es un sistema de registro que contiene expedientes de fármacos que dispensan las farmacias de la comunidad, asociados a las historias clínicas del hospital de aproximadamente 950.000 personas en los Países Bajos. Para ello, se determinó la adherencia al tratamiento antihipertensivo después de la sustitución de un genérico, estableciendo el límite del 80%. Se identificaron a 463 pacientes con una sustitución en la terapia y 565 controles, emparejados por edad, sexo, fecha de comienzo de la terapia, duración y código del producto genérico. De los pacientes que cambiaron de marca a genérico, el 13,6% eran incumplidores, y de los pacientes control (que no cambiaron a genérico), el 18,7% eran no adherentes. Además no se observó ninguna diferencia en las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en los 6 meses posteriores a la sustitución. Por tanto, las conclusiones indican que la sustitución por genéricos de los fármacos antihipertensivos no

disminuye la adherencia ni produce más hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular. Recomiendan, en consecuencia, que cuando un equivalente genérico del antihipertensivo menos costoso está disponible, se debe considerar la sustitución genérica para alcanzar ventajas económicas.

En la línea de establecer, mediante análisis de supervivencia, la duración del cumplimiento terapéutico y la probabilidad de abandono de la medicación en pacientes con enfermedades cardiovasculares, así como los factores pronósticos que los determinan, García-Reyes et al¹⁸², en un estudio observacional seleccionaron a 493 pacientes que iniciaron tratamiento cardiovascular. A lo largo de 6 observaciones periódicas se constató el consumo o abandono de la medicación prescrita, resultando que se abandonó la toma del 39,4% de los fármacos prescritos por el médico general, frente al 22,4% de los recetados por el especialista. Dichos abandonos fueron significativamente superiores entre los consumidores de vasodilatadores periféricos y vasoprotectores, mientras que los glucosidos cardíacos e IECA fueron los subgrupos terapéuticos en los que se observó un mayor tiempo de continuidad de toma de medicamentos. Además, se comprobó que el riesgo de abandono fue superior en los que tomaban dos o más dosis del fármaco al día, en consumidores de medicamentos con un coste diario inferior a 0,6 € y en sujetos de edad inferior a 65 años. La conclusión es que se produce un mayor abandono de los tratamientos cardiovasculares originados en atención primaria, siendo casi dos veces inferior (22,4% vs 39,4%), en relación con una mayor prescripción en dicho nivel de fármacos de utilidad terapéutica baja. Posiblemente, el menor abandono de los tratamientos del especialista podría ser por la mayor consideración que el paciente otorga a este nivel de atención, demostrando mayor confianza en el tratamiento y procurando un mejor cumplimiento. En este sentido Buitrago³¹⁹ manifiesta que la prescripción del especialista tiene un reconocimiento social y que la capacidad de éste para inducir la adherencia del paciente a sus tratamientos es mayor.

También indican los autores¹⁸², que en el abandono de la medicación intervienen tanto las variables sociodemográficas de los pacientes como las características del tratamiento. En relación a estas causas de abandono, la mejoría o ausencia de síntomas, unidas a la consideración de un consumo excesivo de fármacos y a la dificultad en la administración, constituyeron el 59,8% de los casos, mientras que la presencia de efectos adversos fue la causa en el 17,2% de las ocasiones.

En relación con la presencia de efectos adversos Rottlaender et al⁸¹ al analizar la polimedicación, el cumplimiento y la utilización de especialidades farmacéuticas

publicitarias (EFP), en pacientes con enfermedad cardiovascular, encontraron que el 78% de los pacientes recibían más de 4 comprimidos al día. Además, sólo el 52% de los pacientes conocían las indicaciones de su medicación y aunque el 83% indicó ser cumplidores el estudio reveló que sólo lo eran el 52%. El trabajo indica que el cumplimiento decrece significativamente cuando se incrementa el número de medicamentos prescritos por encima de 4 comprimidos al día. Asimismo, el 48% de los pacientes toma regularmente EFP y el 35% más de 3 productos adicionales a diario. Sin embargo no afecta al cumplimiento de los pacientes. Esta medicación no prescrita es ampliamente usada y puede ser considerada causa de potenciales efectos adversos e interacciones. Conthe et al²⁰ indica que algunos efectos adversos comunes en los fármacos cardiovasculares (tos, disgeunesia, calambres o bradicardia) no suelen relacionarse por parte del paciente con la introducción de nuevos fármacos y, que por tanto, la accesibilidad inmediata para consultar a su médico de atención primaria o farmacéutico puede tener una importancia capital.

En otro reciente estudio Sicras Mainar et al³²⁰, indican que el incumplimiento es un importante factor causante de las diferencias entre los resultados de ensayos clínicos y la eficacia en la práctica médica, que contribuye a un escaso control a los factores de riesgo cardiovascular. Por esto, debido a que el conocimiento de los factores asociados al incumplimiento es limitado se plantearon como objetivo determinar indirectamente el nivel de cumplimiento en pacientes con hipertensión y/o dislipemia y determinar los factores asociados al incumplimiento. Partiendo de 9.001 pacientes dislipémicos y/o hipertensos estiman el cumplimiento por la relación entre la cantidad de comprimidos dispensados y prescritos, resultando que el cumplimiento fue del 79% en dislipémicos no hipertensos, 81,2% en dislipémicos e hipertensos y 82,4% en hipertensos no dislipémicos. Por tanto, las conclusiones indican que los pacientes con dislipemia muestran peor cumplimiento que los hipertensos, y la dislipemia empeoró el cumplimiento global en los hipertensos. Además, en este estudio observacional encontraron que los factores que se relacionaban con el cumplimiento fueron: las características del paciente, la actitud del médico, la existencia de cartas recordatorias, el tipo de fármaco y la simplicidad del tratamiento.

Los médicos deberían ser conscientes de que el empleo de estatinas es dinámico y que muchos pacientes tienen periodos largos de incumplimiento. Las visitas de seguimiento al médico que prescribió la estatina y realizar análisis de colesterol pueden promover el reinicio de la terapia. Los resultados de Brookhart et al³⁰⁹ sugieren que la continuidad en la atención combinada con un incremento del seguimiento y la realización de análisis de colesterol pudieran promover la adherencia a largo plazo, acortando o eliminando los periodos de incumplimiento en la toma de las estatinas. Estas conclusiones están basadas

en el estudio realizado sobre 239.211 nuevos usuarios de estatinas, de los cuales 129.167 (53,8%) tuvieron periodos de incumplimiento que duraron al menos 90 días. De estos pacientes, el 48% comenzaron de nuevo el tratamiento durante el primer año y el 60% en los 2 primeros años. Los acontecimientos asociados con la vuelta a la adherencia fueron: visitas con el médico que inició el régimen de estatinas, una visita con otro médico, análisis de colesterol, infarto de miocardio y otras hospitalizaciones cardiovasculares relacionadas con la enfermedad.

Mann et al¹⁷³ diseñaron un estudio para identificar los factores potencialmente modificables respecto a la medicación, la enfermedad y la dieta relacionada con la adherencia a estatinas. Indican que su eficacia para reducir el colesterol y la enfermedad cardiovascular esta limitada y comprometida por la pobre adherencia. Por ello, 71 pacientes que recibieron su primera dispensación de estatinas para prevención primaria fueron entrevistados al comienzo, 3 meses y 6 meses. Los resultados indicaban que a los 6 meses de seguimiento el 55% eran incumplidores, habiendo un 10% que nunca había comenzado su tratamiento, además el 50% tenía ideas falsas sobre la duración del tratamiento con una media de interrupción del tratamiento menor de 2 meses. Por tanto los predictores de incumplimiento y de corta duración del tratamiento fueron: bajo riesgo percibido de infarto de miocardio, la preocupación por el potencial daño de las estatinas, ser hispano o edad joven.

A continuación se exponen, algunos de los resultados de revisiones bibliográficas en que se evalúan diversas intervenciones para mejorar la adherencia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular. Así, en el trabajo de Schedlbauer et al³²¹, se indica que la pobre adherencia es un factor principal en la carencia de éxito de los hipolipemiantes. En esta revisión se enfoca hacia intervenciones que animan a pacientes con enfermedad cardíaca a tomar la medicación con regularidad, tanto en prevención primaria como secundaria de enfermedad cardiovascular, en un ajuste ambulatorio. Se encontraron ocho estudios con datos de 5.943 pacientes y las intervenciones se estratificaron en cuatro categorías: 1) simplificación del régimen farmacológico, 2) información/educación al paciente, 3) intensificación de los cuidados al paciente así como los recordatorios y, 4) intervenciones complejas conductuales como sesiones de grupo. Las variaciones en la adherencia que se produjeron oscilaron entre disminuciones del 3% hasta aumentos del 25%. Algunos estudios apuntaban mejoras importantes en la adherencia, principalmente, con las tres primeras categorías. Además, se indica que centrarse y aumentar el énfasis en la perspectiva del paciente, conjuntamente con compartir la toma de decisiones podría conducir a respuestas más

concluyentes en la búsqueda de instrumentos que animen a tomar la medicación hipolipemiente. En el trabajo de Fahey et al³²², se determina la eficacia de intervenciones para mejorar el control de la tensión arterial en pacientes con hipertensión, mediante la evaluación de las siguientes intervenciones: 1) auto-monitorización, 2) intervenciones educativas dirigidas al paciente, 3) intervenciones educativas dirigidas al profesional sanitario, 4) atención dirigida por enfermera o farmacéutico, 5) intervenciones en la organización que aspiran a mejorar la atención y 6) sistemas de recordatorios de citas. Siendo los resultados evaluados: 1) media de la presión sistólica y diastólica, 2) control de la presión arterial, 3) proporción de pacientes seguidos. La auto-monitarización fue asociada con una reducción moderada de la presión arterial diastólica. Los recoratorios de cita aumentaron el número de individuos en seguimiento. Las intervenciones educativas dirigidas a pacientes o profesionales presentaron resultados heterogéneos y no se pueden asociar con reducciones grandes de la presión arterial. Sin embargo, la atención dirigida por enfermeras o farmacéuticos fue muy prometedora en sus resultados, al ser asociado con un mejora del control de la presión arterial. En otra revisión de Schedlbauer et al³²³, que incluía nueve ensayos aleatorios controlados. Cuatro de los nueve ensayos presentaron porcentajes de adherencia considerablemente mejorados, siendo las intervenciones asociadas con la mejora de la adherencia, la simplificación del régimen farmacológico (incremento absoluto del 11%), informar y educar a los pacientes (13%) y la atención intensificada del paciente (8,6% y 24%). La duración del seguimiento fue corta (2-24 meses). En definitiva, no se encontró ningún modelo ideal para mejorar la adherencia a los medicamentos hipolipemiantes.

1.9 EL FARMACÉUTICO Y EL INCUMPLIMIENTO

La profesión farmacéutica, a finales del siglo XIX y principios del XX se estaba adaptando a la gran cantidad de descubrimientos científicos aportados por la ciencia. En ese momento el boticario era el elaborador de los fármacos, disponía de un auténtico laboratorio químico-farmacéutico, donde realizaba con toda solvencia sus preparaciones, e intentaba sintetizar nuevos medicamentos, además de realizar numerosos preparados a base de plantas medicinales. Se puede considerar esta etapa como pionera desde el punto de vista del farmacéutico comunitario como investigador. El desarrollo de la industria farmacéutica a lo largo del siglo XX, fue propiciando la desaparición de estos laboratorios anejos y la consiguiente disminución de la actividad de la Oficina de Farmacia como centro científico³²⁴.

Durante el siglo XX el farmacéutico pasó a ser principalmente un dispensador de medicamentos que no elabora, y este servicio de dispensación es el que, generalmente, se constituye en el centro de la actividad del farmacéutico y representa la principal demanda del consumidor. Así, encontramos que Shommer et al³²⁵ en un estudio en farmacias comunitarias americanas en el año 2000, encontraron que los farmacéuticos destinaban el 56% del tiempo a la dispensación.

A mediados de los años 60 comienza a surgir la farmacia clínica y los farmacéuticos empiezan a desarrollar toda su capacidad profesional, produciéndose una reprofesionalización del farmacéutico que, mediante la Atención Farmacéutica, va a intentar la búsqueda de resultados en salud de sus pacientes. Se produce un cambio en el papel del farmacéutico pasando, como indican Fernández-Limós et al²²¹, de mirar a los problemas de utilización de los medicamentos en cada paciente, a lo que se ha dado en llamar el “nuevo paradigma”, o mirar a los problemas de salud de los pacientes cuando utilizan medicamentos, porque esos son los resultados de la farmacoterapia.

El farmacéutico comunitario mediante la dispensación informada y el seguimiento farmacoterapéutico, procesos englobados ambos en la Atención Farmacéutica, puede actuar sobre el proceso y los resultados de la atención sanitaria para intentar mejorar la adherencia a los tratamientos. Podrá realizar una labor prospectiva para averiguar los conocimientos del paciente sobre su enfermedad, causa del tratamiento, conocimiento del régimen terapéutico, dosis, pautas, forma de administración, se debe asegurar que el paciente lleva a cabo las técnicas de correcta administración y las recomendaciones

asociadas y debe comprobar que el paciente conoce la duración del tratamiento, condiciones de conservación, precauciones y efectos adversos. Una buena dispensación puede proporcionar, por tanto, el conocimiento necesario al paciente del uso de sus medicamentos, esto puede llegar a evitar el incumplimiento involuntario y esta dispensación debe promover la utilización de la medicación, intentar cambiar la actitud del paciente para que tome la medicación e impedir el posible incumplimiento voluntario⁴. Desde la oficina de farmacia, también, se puede conocer el estilo de vida de los pacientes, horarios, actividades y trabajos que realiza habitualmente, para poder ajustar la administración de fármacos a sus necesidades, además, la Atención Farmacéutica va a permitir conocer el resto de medicamentos que toman los pacientes, lo que permitirá detectar los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia.

García-Jiménez¹⁷ indica que a la hora de identificar el incumplimiento de los tratamientos farmacológicos en los pacientes, el farmacéutico dispone de la entrevista farmacéutica como herramienta que va a permitir obtener información relevante sobre los problemas con la medicación que presenta el paciente. En este sentido, Barris³²⁶, establece que en la relación con los pacientes, no es aconsejable pensar que el problema del incumplimiento únicamente se encuentra en el paciente, sino que este problema puede residir también en la habilidad del entrevistador; ya que en la entrevista se suelen emplear métodos indirectos como el de autocumplimiento, basado en preguntar directa o indirectamente al paciente sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento. Además, el autor puntualiza que el momento adecuado para calificar el incumplimiento radica en las visitas posteriores que hace el paciente a la farmacia una vez que ha entrado en seguimiento farmacoterapéutico. A modo de conclusión, Barris³²⁶ afirma que prácticamente todas las estrategias o técnicas utilizadas en la farmacia comunitaria para mejorar el cumplimiento de los pacientes están enmarcadas dentro del complejo campo de las relaciones humanas y de las decisiones personales. Por ende, la relación farmacéutico-paciente debe seguir una estrategia de cooperación, respetando a los pacientes que no consiguen seguir adecuadamente sus tratamientos sin realizar juicios de valor. El farmacéutico se debe adaptar a las necesidades de sus pacientes, debido a que se trata de una relación que puede modificarse a medida que se profundiza en la interacción terapéutica que se establece en las actividades de atención farmacéutica.

Desde la farmacia, mediante información verbal y/o escrita, se deben aportar a los pacientes la educación sanitaria y los conocimientos suficientes que permitan una correcta utilización de los medicamentos, para así, obtener el máximo beneficio de éstos. Información sobre los hábitos adecuados para su enfermedad, régimen terapéutico (dosis,

pauta y duración del tratamiento), consejos y normas de administración, e información sobre efectos adversos más relevantes. Además, de resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento. El farmacéutico, por otra parte, presenta una serie de ventajas que pueden facilitar la mejora del cumplimiento¹⁰, como es la proximidad al paciente y a su entorno familiar y social, la facilidad de comunicación entre farmacéutico-paciente y su entorno, mayor sinceridad en las respuestas, poder supervisar más fácilmente a pacientes poco cooperadores, conocimiento más rápido de todo el arsenal terapéutico disponible y conocimiento de toda la medicación que toma el paciente.

Estrada⁵ indica que algunos de los factores que influyen en el incumplimiento pueden modificarse desde la farmacia, así durante la dispensación activa, el farmacéutico puede intervenir para evitar o corregir aquellos problemas relacionados con la coordinación entre profesionales, como pueden ser errores de prescripción o de dispensación, además de incidir en aquellos factores relacionados con los pacientes que pueden ser causa de PRM y posteriormente de RNM. La autora afirma que en la entrevista farmacéutica de la dispensación activa se pone en evidencia la falta de información del paciente respecto a la posología, y ante la expectativa de unos resultados se evidencia el fracaso terapéutico que origina el no observar correctamente las instrucciones clínicas. Esta misma autora ofrece un listado de las posibilidades de la intervención farmacéutica que incluyen: analizar las causas y determinar el tipo de incumplidor que es el paciente, buscar la alianza terapéutica con el paciente, y preguntarle si se ve capaz de cumplirlo (lo que denomina autoeficacia o coste/esfuerzo percibido), establecer objetivos terapéuticos, adaptar la información y la pauta al perfil característico del paciente, establecer un esquema individualizado para el paciente según su estilo de vida, horarios, actividades cotidianas y laborales, adaptar el envasado y etiquetado del medicamento (como pueden ser los pictogramas adheridos en el cortonaje), transmitir la información por escrito, utilizando un registro que mejore la comprensión, entrenar al paciente para el uso de formas farmacéuticas complejas, evitar dispensaciones para periodos muy largos, implantar sistemas individualizados de dispensación (SPD) y abordar la comorbilidad que pueda darse.

El incumplimiento terapéutico representa un nuevo desafío para el farmacéutico comunitario, por tanto debe aprender a identificarlo y a cuantificarlo en los pacientes. Así, Valbona et al³²⁷ reflexionan que es más importante trabajar para reconocer el incumplimiento que ignorarlo y asumir las consecuencias. El farmacéutico debe incorporar esta valoración a la práctica habitual de la oficina de farmacia y una vez identificado debe intervenir para corregirlo mediante estrategias múltiples y multidisciplinarias. Además, debe prevenir su aparición con actuaciones concretas de intervenciones preventivas que

impliquen y responsabilicen al paciente. Los tratamientos deben adaptarse a las características de los pacientes con baja adherencia. Se realizará el seguimiento de estos pacientes, especialmente al inicio de las terapias, y se seguirá su evolución clínica mediante el seguimiento farmacoterapéutico. Los pacientes que lo necesiten pueden recibir desde la farmacia los SPD. Además, el registro de dispensaciones va a permitir, mediante un análisis de las dispensaciones realizar valoraciones indirectas de la adherencia que servirán para apoyar una buena Atención Farmacéutica.

La Atención Farmacéutica y la nueva manera de trabajar ha posibilitado que se realicen numerosos trabajos de investigación desde el ámbito de la farmacia comunitaria, en todos los campos y también en los relacionados con el incumplimiento terapéutico^{4,17,18,51,72,118,123,124,130,147,153,155,214,219,221,238,239,255,256,265,266,283,318,324,326,328-334,336-338}.

Así, Lindenmeyer et al³²⁸ en una revisión realizada en 2006, para ver el papel de los farmacéuticos cuando realizan intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encuentra que la atención farmacéutica a pacientes con esta enfermedad puede ayudar a mejorar el cumplimiento del tratamiento. La revisión muestra el beneficio potencial de las medidas farmacéuticas destinadas a mejorar el cumplimiento terapéutico en la diabetes, en especial la de proporcionar educación al paciente.

Gregoire et al³²⁹, en 2006, mediante los registros de una red de 173 farmacias, se identificaron 509 pacientes a los que se prescribía monoterapia antihipertensiva, se entrevistó por teléfono a los participantes 2 veces durante un periodo de 3 meses, y se analizó el cumplimiento autocomunicado por el paciente. El 23,2% manifestaron incumplir el tratamiento que se asoció al uso de IECA, ARA II y con la creencia de que la hipertensión no es un FRCV. También el incumplimiento se asoció al uso de más de 4 comprimidos al día. Las conclusiones obtenidas indicaban que el cumplimiento podría mejorarse mediante la selección apropiada de la medicación, y mediante actuaciones para corregir las falsas creencias de los pacientes sobre hipertensión.

También los datos de la base de datos PHARMO, sistema de registro que contenía la información de fármacos dispensados en farmacias, relacionados con historias clínicas de hospital, fueron utilizados por Van Wijk et al³¹⁸ en un trabajo donde se encontró que la sustitución por genéricos no disminuía la adherencia. El mismo autor³³⁰ realizó un estudio en el año 2006 sobre el abandono del tratamiento en pacientes que inician monoterapia antihipertensiva. Encontrando que en una cohorte de 39.714 nuevos usuarios de fármacos

antihipertensivos, se identificaron 9.111 casos y 9.111 controles. El porcentaje de incumplidores entre casos y controles fue del 14% y 5,8%, respectivamente. Los pacientes que usaron el fármaco menos de 90 días tenían un riesgo más alto de abandono que los pacientes que lo utilizaron más de 90 días. Es de destacar que la asociación era similar entre varones y mujeres, entre los diversos tipos de antihipertensivos y entre los diversos grupos de edad. El estudio concluye indicando que en pacientes que empiezan monoterapia antihipertensiva, el incumplimiento se sigue a menudo del abandono del tratamiento, además afirman que la historia de la medicación de la farmacia es una herramienta valiosa para identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de abandono del tratamiento.

Igualmente Rodríguez et al⁴ utilizaron el registro de dispensaciones en un estudio realizado en dos farmacias rurales españolas sobre 89 pacientes en seguimiento farmacoterapéutico, encontrando un 39,32% de incumplimiento. Además, el 15,63% de los resultados negativos de la medicación fueron debidos al incumplimiento, en los cuales el farmacéutico intervino y resolvió la mayoría (74,42%). Otro de los datos obtenidos en el trabajo indica que las causas de incumplimiento más frecuente en los pacientes analizados fueron por desconfianza en el tratamiento (18,61%), y la sensación de curación (16,28%).

El registro de datos informáticos de farmacia es poco utilizado en España para la medida del cumplimiento, apenas se encuentran trabajos, sin embargo en otros países si se utiliza con regularidad y da lugar a resultados interesantes, es el caso de Wogen et al³³¹, que utilizan una base de datos de retirada de medicamentos de farmacias para comparar la persistencia en el tratamiento del uso de 3 fármacos (amlodipino, lisinopril o valsartán). Además, el registro de datos de farmacia, también fue utilizado para clasificar la severidad de la enfermedad del paciente como leve, moderada o severa. Se midió la persistencia del fármaco, la duración de la terapia y la discontinuidad del medicamento. Se encontró que el 63% de los pacientes a los que se prescribió valsartán persisten en su terapia tras doce meses, comparados con el 53% de amlodipino y el 50 % de lisinopril. Por tanto, los pacientes que recibieron valsartán presentan mejor cumplimiento y persistencia en su tratamiento farmacológico independientemente de la severidad de la enfermedad del paciente. Es destacable apuntar que los pacientes que reciben valsartán mantienen sin cambios su tratamiento en alto porcentaje, es posible que una causa sea la presencia de efectos adversos, aunque este aspecto no se analiza en el trabajo.

En todos estos trabajos^{4,35,76,78,191,257,318,329-333} se utilizan los registros informáticos de farmacia, que podrían ser una herramienta de utilidad para la evaluación del cumplimiento

en la oficina de farmacia. Esta valoración indirecta del cumplimiento es un método novedoso que realmente mide la persistencia del tratamiento sin entrar en el grado de control de la enfermedad.

La medición del cumplimiento se ha realizado por otros métodos no habituales en la farmacia comunitaria como es el uso de MEMS, en farmacias portuguesas¹¹⁸, donde el hecho de ser un método costoso, no impidió su utilización con éxito en la adhesión al tratamiento de erradicación. Por otra parte, en la farmacia del Hospital Central de Yaounde en Camerún se midió la regularidad de la renovación de prescripciones de antirretrovirales, mediante el análisis de los ficheros médicos y farmacéuticos de 230 pacientes durante el periodo de iniciación de 21 meses. También se entrevistó a 99 pacientes durante los últimos 6 meses. Los autores³³⁵ afirman que, en este contexto de demanda explosiva, la adherencia es primero dependiente de la calidad de la información sobre la enfermedad y el protocolo del tratamiento, mientras que el cumplimiento a largo plazo es parcialmente dependiente de la capacidad financiera e incluye una fuerte influencia de las condiciones de vida y de actividad. El artículo recomienda la introducción del tratamiento gratuito y el seguimiento a largo plazo de los pacientes en el contexto de pobreza africana, donde la cuestión de disponibilidad de los recursos destaca profundamente.

Paes et al³³², también desde 2 farmacias comunitarias, probaron diferentes métodos para medir la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El trabajo analiza varios métodos y descarta el recuento de comprimidos por depender de la relación del paciente con la farmacia, también rechaza el sistema MEMS por su precio. Señala como adecuados para la farmacia la entrevista y los registros informáticos de dispensación a pacientes.

Con el objetivo de describir la conducta de cumplimiento farmacológico antihipertensivo y sus determinantes en el modelo ASE (modelo conductual Attitude-Social influence-self Efficacy) con el fin de detectar qué determinantes explican mejor dicha conducta. En 28 oficinas de farmacia asturianas se entrevistó a 400 pacientes resultando que la mayoría de ellos tomaban un solo medicamento para la HTA (70,1%), lo tomaban una sola vez al día el 86,3% y el 54,3% controlaban la presión arterial en la farmacia al menos una vez al trimestre. Los autores⁷² indican con relación a los determinantes del modelo ASE, que la actitud obtuvo una puntuación de 14,67 puntos (valor lejano de la puntuación máxima que se situaba en 36). La puntuación media de la influencia social fue 5,86 (con unos límites entre 0 y 33), por tanto, los pacientes percibieron escasa influencia social siendo el farmacéutico (19,8%) el tercero de la lista de las personas influyentes, precedido del

médico (31%) y enfermero (26%), y seguidos por pareja (18%) e hijos (16,8%). La media de autoeficacia fue 4,8 (con un rango posible entre 0 y 5), es decir, la mayoría de los pacientes no percibió dificultades importantes que les impidiese tomar la medicación antihipertensiva, siendo estas: tomar más medicamentos (21,3%), miedo a los efectos secundarios (12%), espera en la consulta para conseguir la receta (9,8%), dificultades para ir al centro de salud a por recetas (9,8%) y olvido por mala memoria (8%). El porcentaje de cumplimiento varió considerablemente según el método utilizado: test de Batalla (49,8%), test de Haynes (77%), test de Morisky-Green (63%), autoinforme de cumplimiento (97,3%), olvido de comprimidos autoinformado (90,3%), toma de comprimidos autoinformado (85%), Test de Prochaska y DiClemente (92,2%) y concordancia de preguntas directas (78,3%). Aunque predominan valores elevados, posiblemente, porque la mayoría de los pacientes tomaban un solo medicamento y una sola vez al día. Esta gran variación indica que la medición del cumplimiento terapéutico en hipertensión resulta complicada. Por otra parte, las ventajas y desventajas percibidas por los pacientes señalan la necesidad de lograr un equilibrio entre el tratamiento más efectivo y el más cómodo. Además, el trabajo corrobora la necesidad de involucrar a los pacientes y su familia en el seguimiento del tratamiento, así como asegurar una buena comunicación entre estos y los profesionales sanitarios.

Entre las aportaciones del trabajo de Méndez et al⁷² es interesante destacar que el farmacéutico ocupa el tercer lugar en influencia en el cumplimiento del paciente, lo cual debe ser aprovechado para conseguir unos hábitos adecuados respecto al cumplimiento terapéutico. También es de destacar que la mitad de los pacientes encuestados controlaba su presión arterial en la farmacia, lo cual puede facilitar el seguimiento farmacoterapéutico y el control de los paciente hipertensos desde la oficina de farmacia.

La utilización de estrategias para mejorar el cumplimiento también ha sido realizada por los farmacéuticos, como el estudio de Salar et al²⁵⁵ desarrollado en 13 farmacias comunitarias de la Comunidad Valenciana (España), sobre un programa de Tratamiento de Observación Directa (TOD) en pacientes con tuberculosis se aumentó la adherencia de los pacientes con un porcentaje de adhesión al tratamiento del 95%, gracias al seguimiento farmacoterapéutico, superando el 90% que establece como deseable el Documento de Consenso sobre TODs en tuberculosis del Ministerio de Sanidad y Consumo. También, Ruiz²⁵⁶, en la misma comunidad en pacientes diagnosticados de tuberculosis y de infección tuberculosa latente (ITL), 41 farmacias ayudaron, mediante el TOD, a mejorar el cumplimiento de los pacientes afectados, resultando evidente la necesidad de incentivar el cumplimiento en este tipo de pacientes que padecen enfermedades con repercusión social.

García-Jiménez et al³³³ realizan en 18 farmacias comunitarias de la provincia de Zaragoza (España) un programa piloto sobre deshabituación tabáquica. Se establece una relación directa entre el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico y el éxito en el mismo de los pacientes fumadores.

Entre las posibles actuaciones del farmacéutico para evitar el incumplimiento Fernández¹⁰ cita las siguientes: supervisar “in situ”, en la propia farmacia, la toma de la medicación; evaluar si existen limitaciones personales para tomar la forma farmacéutica prescrita; evaluar la frecuencia de reposición de la medicación; reiterar las instrucciones del médico para reforzar el recuerdo; evaluar si el factor precio puede ser causa de incumplimiento; utilizar sistemas de recuerdo, como calendarios o carteles; corregir eventuales ambigüedades o confusiones en la pauta prescrita, y en pacientes polimedicados se pueden utilizar los sistemas individualizados de dosificación.

Otra intervención con resultados positivos desde una farmacia comunitaria de Sevilla (España) fue llevada a cabo por Machuca¹⁸ cuya intervención mediante información verbal reforzada por escrito, registro un incumplimiento del 39% en el grupo intervención frente al 53,2% del grupo control. Las conclusiones de este trabajo indican que la información escrita del farmacéutico como intervención mejora el cumplimiento de los pacientes en tratamiento antibiótico, además la intervención del farmacéutico y la pauta diaria de dosificación son las únicas variables encontradas con influencia sobre el cumplimiento terapéutico. Asimismo, Andrés et al¹³⁰ en 14 farmacias de la provincia de Pontevedra (España), encuentran que la intervención educativa que forma parte de la intervención farmacéutica en el proceso de seguimiento farmacoterapéutico consigue una mejora significativa en el conocimiento del paciente sobre los medicamentos y en la adherencia al tratamiento farmacológico, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Esta mejora se asocia a un mejor control metabólico de la diabetes. Los autores para valorar el cumplimiento farmacológico en los medicamentos relacionados con la diabetes administraron una modificación del test de Morisky-Green, tanto en la visita inicial como final. Además, afirman, que como profesional sanitario, el farmacéutico desempeña una importante función en la mejora del cumplimiento terapéutico, tanto en diabetes como en otras enfermedades.

En otro estudio realizado en 15 farmacias comunitarias gallegas, Andrés et al⁵¹, valoraron si la dispensación de antibióticos en dosis unitaria producía mejora en el cumplimiento terapéutico frente a la dispensación en envases convencionales, cuando ambas se acompañaban de información activa por parte del farmacéutico. En el estudio se

asignaron 7 farmacias comunitarias al estudio piloto de dosis unitarias y 8 farmacias con dispensación de envases convencionales. En el proceso de dispensación protocolizado, se entregó información escrita al paciente sobre el correcto uso del tratamiento y se comprobó mediante llamada telefónica el cumplimiento. Además, se consideraron buenos cumplidores los pacientes que tomaron el 100% del tratamiento. Se encontró que en el grupo de dosis unitaria los buenos cumplidores eran el 62,07% frente al 73,40% del grupo de envases convencionales, lo que establecía una diferencia del 11,3% entre ambos grupos. Por tanto, se rechazaba la hipótesis de que la dispensación de antibióticos en dosis unitaria mejora el cumplimiento terapéutico. Como objetivo secundario se confirmó el papel clave que el farmacéutico desempeña como impulsor del cumplimiento terapéutico mediante una actitud activa en la dispensación, al haber superado, el trabajo, el cumplimiento medio de la antibioterapia en España.

Es evidente, por tanto, que la intervención del farmacéutico, reforzando las indicaciones del médico y aplicando acciones de educación sanitaria, es un elemento eficaz y necesario para evitar el incumplimiento terapéutico. Para ello, el farmacéutico está avalado por sus conocimientos sobre la medicación y por su privilegiada situación en la dispensación, que conlleva una responsabilidad ineludible hacia los pacientes.

March et al¹²⁴ realizaron un estudio prospectivo a 335 pacientes ambulatorios atendidos en 12 oficinas de farmacia catalanas. El objetivo fue determinar el grado de cumplimiento que tienen los pacientes en el uso de los medicamentos antihipertensivos para poder así valorar la efectividad y la seguridad de estos tratamientos. El grado de control de la HTA en el grupo de pacientes estudiados fue moderado (62%) y el grado de cumplimiento de la población estudiada según el test de Morisky-Green fue del $72 \pm 4,8\%$. Se observó que existía una relación entre el cumplimiento terapéutico según el test de Morisky-Green y los valores de presión arterial medidos, además se comprobó que las intervenciones farmacéuticas mejoraron la implicación del paciente en el tratamiento en relación con la adherencia e incidieron en la modificación de sus hábitos.

Por otra parte, Krass et al⁷⁶ valoran el efecto de un servicio especializado de seguimiento de la medicación en diabéticos tipo 2, realizado por farmacéuticos comunitarios australianos que incluía ayuda a la adherencia y detección de problemas relacionados con los medicamentos. Comparando el grupo control de 67 pacientes con el grupo intervención (87 pacientes), estos últimos presentaron una significativa mejora de la adherencia a lo largo de 9 meses de seguimiento. La valoración de la adherencia fue

realizada mediante el uso de la escala BMQ y de registros informatizados de dispensación en farmacia.

Otra herramienta que se utilizan en farmacia comunitaria para mejorar el cumplimiento es el MediPACK®, Segura et al¹²³ miden el cumplimiento mediante el test de Morisky-Green a pacientes con hipertensión y dislipemias e indican que la educación sanitaria y el uso del MediPACK® son herramientas útiles en atención farmacéutica para la mejora del cumplimiento. El mismo sistema es utilizado también con éxito por Estrada et al¹⁵³ en 232 farmacias españolas. Así como, Almirall et al¹⁵⁵ lo emplean en pacientes de edad avanzada debido a la polimedición, la dificultad de entender la posología y la falta de memoria. Así, los diversos sistemas de dosificación personalizada se vienen usando, preferentemente en las farmacias, para ayudar a mejorar el cumplimiento, como evidencia la literatura consultada^{123,152-156}. Otro ejemplo que justifica que el dispositivo SPD Medipack®, mejora la adherencia del tratamiento farmacológico, se realizó en 25 farmacias de Andalucía Oriental³³⁶, mediante un estudio cuasi-experimental con grupo control, sobre 117 pacientes. Los pacientes del grupo control mejoraron el cumplimiento un 7%, mientras que el grupo intervención triplicó este valor obteniendo un aumento del cumplimiento del 23% en pacientes polimedificados, mayores de 60 años que presentaban hipertensión y/o dislipemia.

Busquets et al³³⁷ comprobaron el grado de cumplimiento farmacológico de pacientes tratados con antiagregantes orales que acudieron a farmacias rurales de Girona y Almería mediante un estudio observacional descriptivo transversal, encontrando que se incumple el tratamiento antiagregante oral en un 43%, siendo la causa más importante de incumplimiento el olvido (50% de los casos). Por otra parte, Pruja et al³³⁸, en una farmacia también de Girona, evaluaron el uso y el grado de cumplimiento de pacientes que toman hipolipemiantes mediante los tests de Batalla y de Morisky-Green-Levine. Se encontró que el grado de cumplimiento en los hipolipemiantes, según el test de M-G-L, fue del 68%, siendo de igual forma que en el trabajo anterior, el olvido de la toma la mayor causa de incumplimiento (47%). El test de Batalla, sin embargo, presentó resultados dispares, con un 62% de incumplimiento. Además, se observó que cuanto más información tienen los pacientes sobre los medicamentos, más adherencia al tratamiento presentan.

También en el ámbito de la farmacia comunitaria, Paulós et al³³⁴ diseñaron un programa de atención farmacéutica en dislipemias que aportaba educación en el cumplimiento de la medicación, en la modificación de estilos de vida y que priorizaba conseguir metas en valores de colesterol para asegurar una mejora en la calidad de vida. Fue aplicado en

farmacias comunitarias chilenas durante 16 semanas. Aunque los dos grupos, intervención y control fueron seguidos, el grupo intervención fue entrevistado con más frecuencia y más ampliamente. Los resultados indican que en ambos grupos se detectaron 26 PRM, de los cuales se resolvieron más en el grupo intervención (24 vs 5). De igual forma, la disminución media de los valores de colesterol fue mayor, también, en el grupo intervención ($27,0 \pm 41,1$ mg/dL; $p = 0,0266$ vs $1,4 \pm 37,2$ mg/dL; $p = 0,6624$), así como la media del nivel de triglicéridos ($50,5 \pm 80,3$ mg/dL; $p = 0,0169$ vs $29,6 \pm 118,5$ mg/dL; $p = 0,1435$). El resultado de la intervención fue que mejoró la calidad de vida del grupo intervención, encontrando entre las conclusiones que la atención farmacéutica contribuye a mejorar los factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular y la calidad de vida de los pacientes.

1.10 MÉTODO DÁDER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

La definición de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) ha evolucionado en los últimos años, desde que los profesores Hepler y Strand³³⁹, en 1990, lo definieron como “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente, siendo estos resultados: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología”. En 2007, el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)²²⁴, lo define como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

En este tiempo lo que no ha variado es el concepto filosófico inicial de ayudar a los pacientes para obtener el máximo beneficio de los medicamentos, tampoco sus objetivos. La reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de medicamentos es el principal objetivo del SFT, que va a actuar, para ello, sobre dos de las tres áreas en las que Donabedian²¹³ dividió las actividades de la atención sanitaria, sobre las causas de los resultados clínicos negativos que son elementos de proceso (PRM) y sobre los propios resultados clínicos negativos intermedios, que constituyen los RNM.

El Tercer Consenso de Granada²²⁴ asume la entidad de los PRM, entendidos como causas de RNM y son definidos como “aquellas situaciones que el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”. Asimismo, se admite que estas causas pueden ser múltiples, aceptando por tanto la existencia de un listado de PRM (Anexo 10) que no es exhaustivo ni excluyente, y que podrá ser modificado con su utilización en la práctica clínica. Este listado incorpora al incumplimiento como un tipo de PRM. Igualmente, se definen los RNM como “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”.

El Foro de Atención Farmacéutica³⁴⁰, en su documento de consenso de Enero de 2008, actualiza la definición de SFT, como “el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”. Este documento³⁴⁰ indica que los objetivos del SFT son:

- a) Detectar los PRM, para la prevención y resolución de RNM.
- b) Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de medicamentos.
- c) Contribuir a la racionalización de los medicamentos, mejorando el proceso de uso de los mismos.
- d) Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- e) Registrar y documentar la intervención profesional.

El método Dáder fue desarrollado en el último trimestre del año 1999 por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (CTS-131)¹⁷, comenzó como un programa docente de seguimiento farmacoterapéutico que tenía como objetivo inicial dotar al farmacéutico de una herramienta que le permitiese prevenir, identificar y solucionar los PRM y RNM que presentaba la población. Constituye un método de tipo indirecto¹⁷, es decir, que se busca el logro de objetivos con mejoría o no del problema de salud y la verificación según los indicadores oportunos. Actualmente, este procedimiento es utilizado por muchos farmacéuticos en su actividad clínica habitual y consta de las siguientes fases³⁴¹ (Figura 1):

- 1. Oferta del servicio.
- 2. Primera entrevista.
- 3. Estado de situación (Anexo 11).
- 4. Fase de estudio.
- 5. Fase de evaluación.
- 6. Fase de intervención.
- 7. Entrevistas sucesivas.

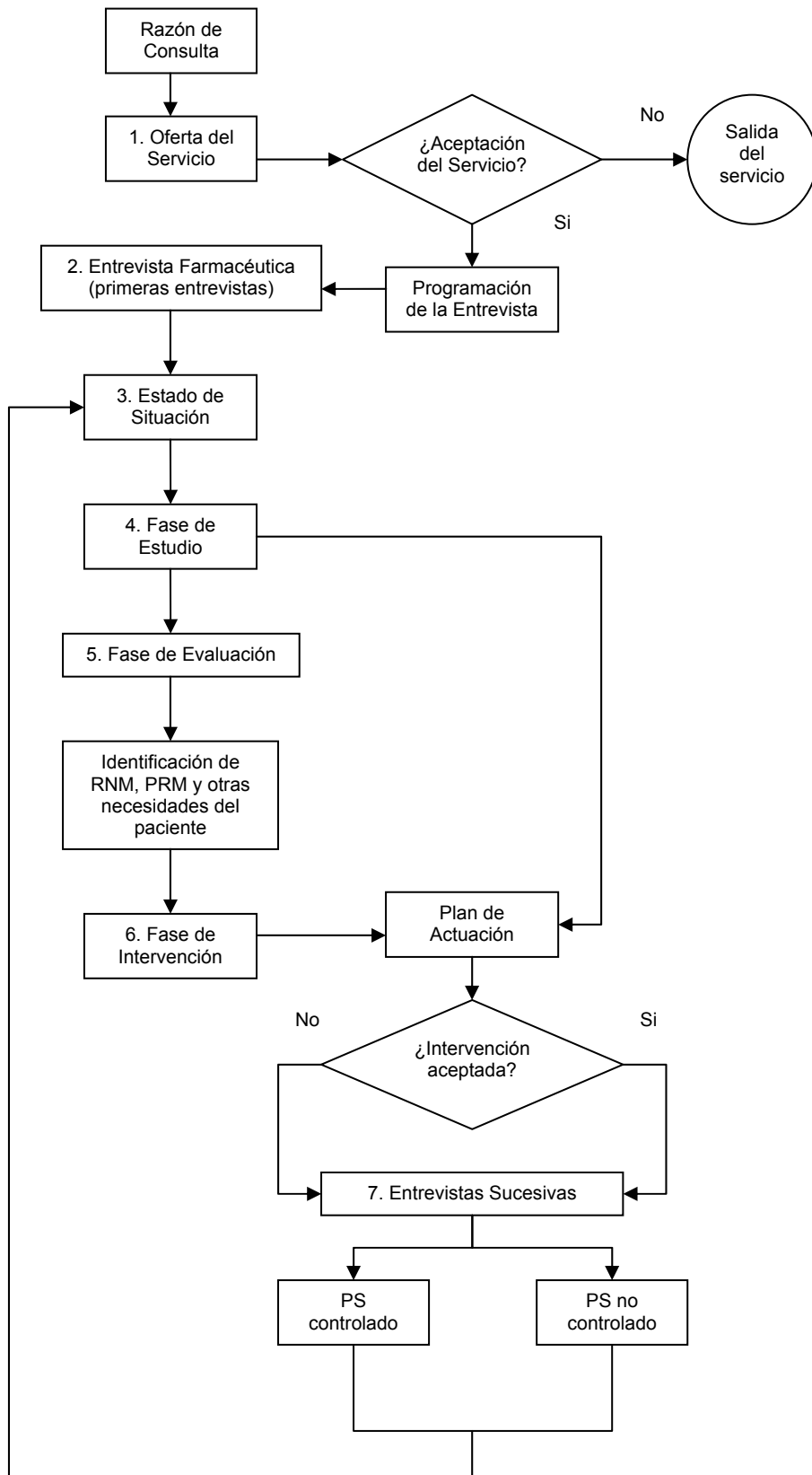
La oferta del servicio se realiza cuando el farmacéutico percibe que se pueden mejorar los resultados de la farmacoterapia de un paciente. Para ello se le cita a la primera entrevista y se le solicita que lleve todos los medicamentos que usa. El objetivo de esta

primera entrevista, que consta de tres fases (preocupaciones de salud, medicamentos y repaso) es obtener un estado de situación (Anexo 11), en una fecha concreta, que relacione los problemas de salud y la medicación del paciente. Esto va a permitir visualizar y estudiar los problemas de salud de una forma estructurada en el Estado de Situación o perfil farmacoterapéutico del paciente, que nos proporciona la información mínima que se necesita del paciente para poder detectar los RNM. En él, se encuentran en cada línea enfrentados los problemas de salud y sus tratamientos, así como la evaluación y sospechas de RNM.

La siguiente fase es de estudio y tiene como propósito obtener información basada en la evidencia científica de los problemas de salud y de los medicamentos descritos en el estado de situación. Esta fase va a permitir valorar si se cumplen los objetivos establecidos para la farmacoterapia, y si ésta falla, detectar los correspondientes PRM y RNM. De esta forma, con la información obtenida se hace la evaluación de cada estrategia farmacológica y de cada medicamento. Posteriormente, el farmacéutico debe priorizar los RNM detectados en función de la probabilidad y la gravedad, para establecer un plan de actuación que habrá de acordar con el paciente.

En la fase de intervención, según las circunstancias particulares de cada paciente, se establece un plan de actuación para resolver los RNM. Este plan es el conjunto de intervenciones que el paciente y el farmacéutico acuerdan realizar para resolver los RNM detectados. Debe ser individual y adaptarse a las preocupaciones del paciente, al criterio del farmacéutico y a las características de la atención sanitaria disponible. Se va a efectuar una intervención farmacéutica cuando se actúa para intentar solucionar un RNM detectado y ésta se puede definir como la acción del farmacéutico tendente a mejorar el resultado clínico de los medicamentos, mediante la modificación de su uso. La intervención se completa cuando se observa el resultado de la estrategia acordada en la fecha pactada. El resultado de la intervención farmacéutica llevará a que un problema de salud se resuelva o no, lo cual puede ocasionar un cambio en la situación clínica del paciente, es decir, un problema de salud o un medicamento puede desaparecer, quedar controlado o aparecer. Estos cambios conducen, por tanto, a un nuevo estado de situación que va a requerir continuar con el plan de actuación si siguen existiendo RNM o establecer un plan de seguimiento consistente en proyectar una serie de encuentros entre paciente y farmacéutico, para asegurar que los medicamentos que toma siguen siendo sólo aquellos que necesita y que continúan siendo lo más efectivos y seguros posible.

FIGURA 1. Etapas del Método Dáder.



1.11 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de este trabajo es la siguiente: “La actuación farmacéutica, mediante seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria, mejoraría la adherencia y, por consiguiente, los objetivos terapéuticos en pacientes con RCV moderado y alto”.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la actuación del farmacéutico, mediante seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria, en la mejora de la adherencia y de los objetivos terapéuticos de pacientes ambulatorios con RCV alto o moderado, que acuden a farmacias comunitarias españolas.

2.2 Objetivos específicos

1. Establecer el porcentaje de pacientes que mejoran la adherencia.
2. Establecer el promedio de mejora del valor cuantitativo y cualitativo de la adherencia.
3. Establecer el porcentaje de pacientes que alcanzan las cifras de presión arterial, acorde con su situación clínica y analizar su posible relación con el cumplimiento de la medicación.
4. Establecer el porcentaje de pacientes que alcanzan las cifras de colesterol total, acorde con su situación clínica y analizar su posible relación con el cumplimiento de la medicación.
5. Establecer la relación entre la adherencia inicial y la final cualitativa con las características sociodemográficas y clínicas iniciales de todos los pacientes.
6. Analizar la diferencia entre los resultados en la mejora de la adherencia entre la semana 16 y la 32, que se corresponden con la mitad y el final del estudio.

Método

3. MÉTODO

3.1 MÉTODO

3.1.1 Tipo de estudio

Estudio clínico experimental controlado, aleatorio, comparativo de un programa de seguimiento farmacoterapéutico con el proceso habitual en farmacias comunitarias españolas mejorado con educación sanitaria, en las que trabajen farmacéuticos que estén realizando seguimiento farmacoterapéutico.

3.1.2 Población de estudio

Pacientes que acudieron a farmacias comunitarias de España, a retirar medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes, antidiabéticos orales o nitratos.

3.1.3 Criterios de inclusión

Pacientes con edades entre 25 y 74 años que acudieron a las farmacias comunitarias durante el período de estudio con una receta, a su nombre, de al menos un medicamento cuya indicación principal sea la hipertensión arterial, las dislipemias, la profilaxis cardiovascular, la diabetes tipo 2 o la enfermedad coronaria y que tuviesen un RCV alto o moderado.

3.1.4 Criterios de exclusión

Personas que acudieron a la farmacia con recetas que no eran para ellas, en embarazo, con cifras de presión arterial mayores a 180/110 mmHg, con historia de infarto de miocardio inferior a 3 meses, vinculados a programas de rehabilitación cardíaca, con enfermedad terminal, que no acepten participar en el estudio o cuya valoración muestre un RCV bajo. Al igual que los casos en los que el médico tratante no estime conveniente que a su paciente se le realice seguimiento farmacoterapéutico.

3.1.5 Muestra

Subanálisis de la población del estudio EMDADER-CV³⁴² a los cuales se valoró la adherencia farmacoterapéutica. El estudio EMDADER-CV fue iniciado por 714 pacientes y finalizado por 640. Durante la realización del estudio EMDADER-CV³⁴² sobre 714 pacientes, se detectó un grado de cumplimiento del 63,5% (población total), por lo que partiendo de esta premisa, se consideró importante valorar el efecto de la actuación farmacéutica, mediante seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria, en la

adherencia, establecer y realizar un análisis específico de la influencia de esta variable también en el logro de los los objetivos terapéuticos en pacientes con RCV moderado y alto.

Para conseguir una potencia estadística del 80,0% y poder detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: p_1=p_2$, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5% ($p=0,05$), que el grado de cumplimiento en el estudio EMDADER-CV³⁴¹ fue del 63%, y estimando que la intervención en seguimiento farmacoterapéutico mejoraría en el grupo intervención la adherencia elevándola al 90,0%, siguiendo una distribución de la población al 50% en ambos grupos, era necesario incluir 38 pacientes en el grupo Control y 38 pacientes en el grupo Intervención, necesitando por lo tanto un mínimo de 76 pacientes en el estudio.

3.1.6 Período de estudio

Ocho meses de seguimiento farmacoterapéutico o de atención habitual mejorada con educación sanitaria por paciente. A pesar de que un año podría ser considerado como el tiempo ideal para valorar y seguir cambios en los valores de adherencia, PA y CT, debidas a intervenciones que generan modificaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas; para este estudio se consideró que 8 meses era un período adecuado para el seguimiento, debido a que permitía observar mínimo 4 cambios estables en los valores de adherencia, PA y CT (semanas 2-4, 6-8, 16 y 32). Por ello, durante los 8 meses de seguimiento se podría valorar al menos 3 veces las variables relacionadas con el objetivo general del estudio.

3.1.7 Procedimiento detallado del estudio (Figura 2)

Con el propósito de asegurar lo máximo posible el seguimiento de las características de un estudio controlado y aleatorio, se aseguró el cumplimiento de los siguientes aspectos:

1. A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (edades entre 25 y 74 años que acudieron a las farmacias comunitarias durante el período de estudio con una receta, a su nombre, de al menos un medicamento cuya indicación principal era la hipertensión arterial, las dislipemias, la profilaxis cardiovascular, la diabetes tipo 2 o la enfermedad coronaria) se les pidió autorización para participar en el estudio (consentimiento informado, anexo 1).

2. A los pacientes que aceptaron participar, el investigador (farmacéutico de la respectiva farmacia comunitaria), les hizo una entrevista inicial, que incluyó el test de Morisky-Green-Levine (anexo 4), que consiste en una serie de cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica si/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se pretenden valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación al tratamiento para su enfermedad, se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas, mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor. Las cuatro preguntas se realizaron entremezcladas con la conversación durante la entrevista, de forma cordial. Además, se tomaron y registraron los valores de colesterol total y presión arterial, y se determinó el RCV del paciente (entrevista inicial, anexo 2). Si el RCV era moderado o alto el paciente fue incluido en el estudio, en caso contrario No.

3. El investigador (farmacéutico de la respectiva farmacia comunitaria) envió por fax o por correo electrónico el anexo 2 de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión a la coordinación central del proyecto. La función de coordinación central la cumplió el coordinador del proyecto y un farmacéutico del Centro de Atención Farmacéutica (CAF) del laboratorio STADA, y tuvo como sede un despacho en las instalaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

4. El coordinador del proyecto de investigación asignó, en forma aleatoria, el paciente al programa de seguimiento farmacoterapéutico o al proceso de atención habitual en las farmacias comunitarias españolas.

La asignación se realizó de forma aleatoria en una secuencia uno a uno, mediante un programa específico diseñado con el programa operativo Linux, el compilador gcc versión 3.3.5 (Debian 1:3.3.5-12) y el lenguaje de programación C++. La salida del programa fue un archivo de texto con los resultados, el cual se importó al programa Excel® para recuperar los datos.

Básicamente el programa utilizado: 1) generó una secuencia de mil números aleatorios (entre el 1 y el 1.000) sin repetición (equivalente a los 1.000 posibles pacientes participantes en el estudio); 2) asignó el código CERO a 500 números y el código UNO a los 500 restantes; 3) agrupó los 1.000 números aleatorios (500 codificados como UNO y 500 codificados como CERO) en 50 grupos de 20, numerados consecutivamente del 1 al 50.

Por sorteo, el código del grupo intervención fue el UNO y, por tanto, el del grupo control fue el CERO. A los farmacéuticos participantes en el estudio al inicio el envío del anexo 2, por fax o por correo electrónico. En dicho formato se recopilaban los datos de los pacientes a quienes se les había verificado el cumplimiento de los criterios de inclusión del estudio. Con dicha información, la coordinación central del estudio verificaba el cumplimiento de los criterios y, procedía a asignar, por sorteo, uno de los 50 grupos de 20 códigos definidos previamente.

En todo momento, el farmacéutico desconoció la secuencia respectiva de códigos que le correspondía. Finalmente, en cada farmacia, la asignación al paciente del código fue determinada por su orden de ingreso al estudio en dicha farmacia.

5. La coordinación central del proyecto verificaba el cumplimiento de los criterios de inclusión del paciente e informó, vía telefónica y vía correo electrónico al investigador (farmacéutico de la respectiva farmacia comunitaria), el grupo de asignación del paciente (CONTROL o INTERVENCIÓN). Debido a las características de la intervención (SFT), después de asignado el paciente, el farmacéutico y el mismo paciente conocían el grupo al que se había asignado al paciente; por ello, no fue posible seguir la característica de doble ciego, deseada para este tipo de estudios.

6. El investigador (farmacéutico de la respectiva farmacia comunitaria) citó al paciente (independiente de su asignación a la primera entrevista).

7. En esta primera entrevista, el investigador (farmacéutico de la respectiva farmacia comunitaria) aplicó el cuestionario sobre conocimiento del RCV del paciente (cuestionario de conocimiento, anexo 3), brindó información oral y escrita sobre prevención cardiovascular (folleto "Como mejorar su salud cardiovascular")³⁴³ y cumplimiento farmacoterapéutico, durante el período de tiempo que estimó conveniente y acorde con las características y necesidades del paciente. Finalmente, se aplicó nuevamente el cuestionario de conocimiento, con el propósito de establecer el impacto inmediato de esta intervención educativa sobre el conocimiento del paciente sobre los factores de RCV. En esta segunda oportunidad, el paciente pudo consultar el folleto "Como mejorar su salud cardiovascular"³⁴³ para responder el cuestionario de conocimiento.

8. Dependiendo del grupo al que pertenece el paciente se sigue el siguiente proceso:

a. **Pacientes del grupo control** (Atención habitual en la farmacia-Educación sanitaria).

Fueron contactados y citados a las semanas 16 y 32 de la primera entrevista. En cada una de estas citas se realizó el siguiente tratamiento:

- Dispensación de medicamentos.
- Realización del test de Morisky-Green-Levine y el cuestionario de conocimiento.
- Valoración de los indicadores de los objetivos del estudio (colesterol total y presión arterial).
- Actividad educativa sanitaria individualizada orientada por el contenido de la guía “Cómo mejorar su salud cardiovascular”³⁴³ referida a la prevención cardiovascular, conocimiento de los objetivos terapéuticos que se buscaban de los valores de CT y PA del paciente, acorde con su situación clínica y sobre la importancia del cumplimiento farmacoterapéutico. Además, se impartió educación sanitaria no farmacológica, especialmente sobre alimentación y actividad física.

b. **Pacientes del grupo de intervención** (Seguimiento farmacoterapéutico – Método Dáder²²⁵). En cada una de estas citas se realizó el siguiente tratamiento:

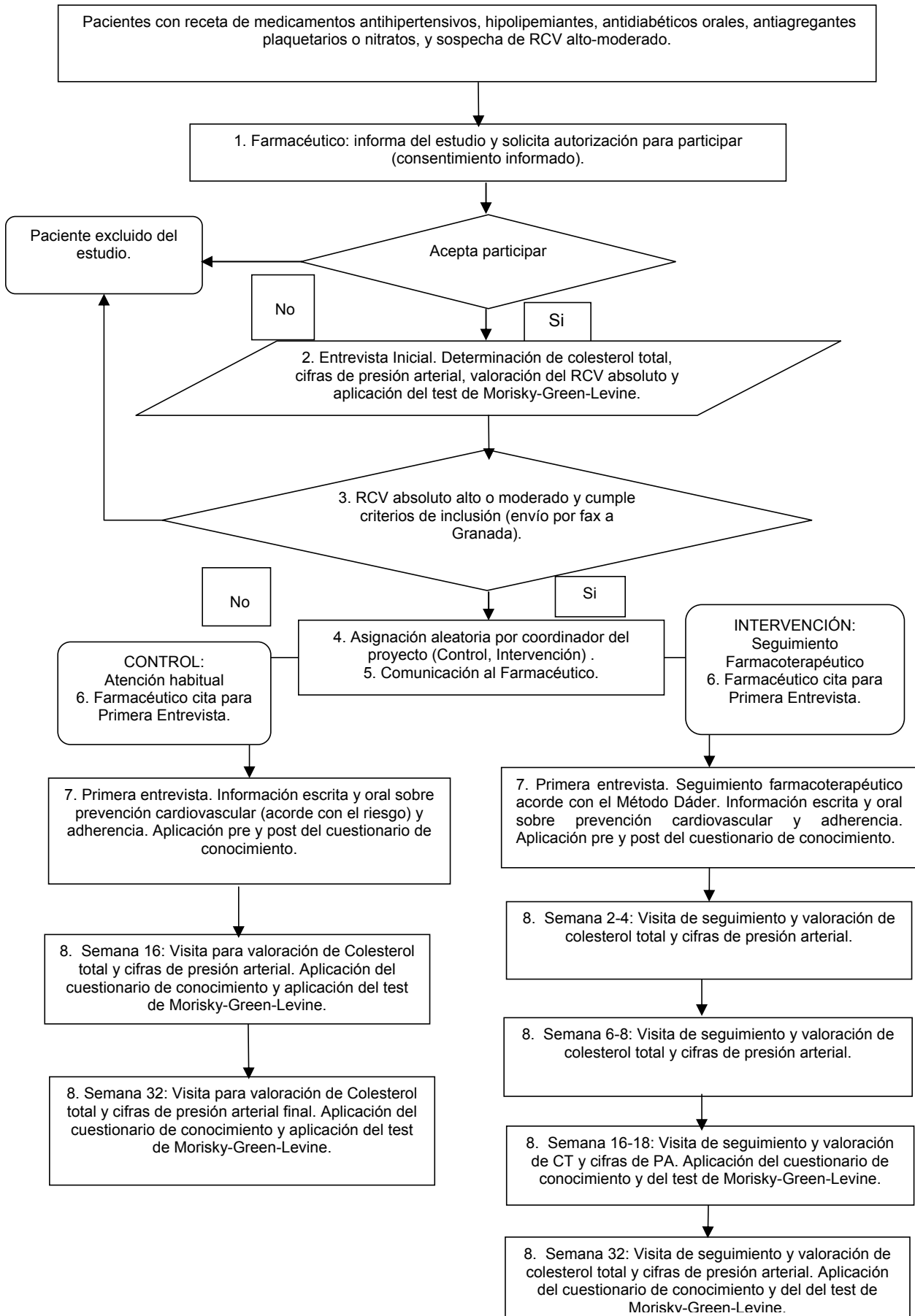
- Dispensación de medicamentos.
- Realización del test de Morisky-Green-Levine y el cuestionario de conocimiento (Anexo 3).
- Valoración de los indicadores de los objetivos del estudio (colesterol total y presión arterial).
- Actividad educativa sanitaria individualizada orientada por el contenido de la guía “Cómo mejorar su salud cardiovascular”³⁴³ referida a la prevención cardiovascular, conocimiento de los objetivos terapéuticos que se buscaban de los valores de CT y PA del paciente, acorde con su situación clínica y sobre la importancia del cumplimiento farmacoterapéutico. Además, se impartió educación sanitaria no farmacológica, especialmente sobre alimentación y actividad física.
- Seguimiento farmacoterapéutico personalizado mediante el Método Dáder²²⁵: procedimiento establecido y validado ampliamente, en el que se pueden establecer los siguientes aspectos claves: elaboración del primer estado de situación del paciente, evaluación e identificación de sospechas de RNM, intervención para resolver los RNM y el nuevo estado de situación del paciente.

A los pacientes de este grupo se les realizó un mínimo de 4 citas de seguimiento farmacoterapéutico y 4 valoraciones en los indicadores del objetivo primario del estudio (valores de presión arterial y de colesterol total): la primera, entre la semana 2 y 4 de la primera entrevista, la segunda, entre la semana 6 y 8 de la primera entrevista, la tercera, entre la semana 16 y 18 de la primera entrevista, y la última a la semana 32 de la primera entrevista. En la visitas de la semana 16 a 18, y en la de la semana 32, se les aplicaron nuevamente el test de Morisky-Green-Levine y el cuestionario de conocimiento (Anexo 3).

3.2 MATERIAL

1. Modelo de consentimiento informado (anexo 1)
2. Formato de recolección de información inicial (anexo 2).
3. Cuestionario de conocimiento (anexo 3).
4. Formato de recogida de datos del test de Morisky-Green-Levine (anexo 4)
5. Folleto "Como mejorar su salud cardiovascular"³⁴³.
6. Guía de actuación farmacéutica en prevención cardiovascular³⁴⁴.
7. Equipo para cuantificar los niveles de colesterolemia en los pacientes por método seco (Accutrend GC, Roche Diagnostics S.L.).
8. Tensiómetros para medir las cifras de tensión arterial en los pacientes (de mercurio, aneroide o automático) recientemente calibrado.
9. Balanzas y medidores de talla para pesar y medir a los pacientes.
10. Programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para tabular y analizar la información.

FIGURA 2. Esquema general del estudio:



3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LOS OBJETIVOS

3.3.1 Variables del objetivo general.

-Resultados de Adherencia cualitativos del test de Morisky-Green-Levine iniciales, intermedios y finales: Cumplidor o No Cumplidor. Su medición se realizó aplicando el test de Morisky-Green-Levine, que consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica si/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas No/ Si/ No/ No, mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor. Las cuatro preguntas se realizaron entremezcladas con la conversación durante la entrevista, de forma cordial.

- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

-Resultados de Adherencia cuantitativos del test de Morisky-Green-Levine iniciales, intermedios y finales: Promedio del valor de respuestas acertadas del test de Morisky-Green en cada grupo. Se considera el valor de 4 la máxima adherencia.

-Cifras de PA buscadas: En general deben ser inferiores a 140/90 mmHg y en pacientes co DM, insuficiencia renal, IAM o ictus, deben ser inferiores a 130/80 mmHg. La medición del valor de la tensión arterial sistólica y diastólica se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales, tras 5 minutos de reposo y utilizando un instrumento recientemente calibrado (de mercurio, aneroide o automático)²⁹⁰. Su valor corresponde al promedio de 2 medidas en posición sentado, con un espacio de unos 3-5 minutos. Sus unidades son milímetros de mercurio (mmHg).

-Cifras de CT buscadas: Para los pacientes en prevención primaria deben ser valores inferiores a 200 mg/dL y en pacientes en prevención secundaria inferiores a 175 mg/dL. La concentración plasmática del CT se mide en miligramos por decilitro (mg/dL) y se obtiene al cuantificar los niveles de colesterol total en una muestra de sangre capilar del dedo índice, utilizando el equipo Accutrend GL (Roche Diagnostics, S.L., Barcelona). Este equipo permite cuantificar los niveles de colesterol total en 3 minutos, y la precisión y fiabilidad de las mediciones obtenidas han sido establecidas en estudios previos y

generalmente, sus valores son levemente inferiores a los obtenidos de sangre venosa y por química húmeda³⁴¹.

3.3.2 Variables de los objetivos específicos.

-Valores de PA y CT: valor promedio de PA y CT. Expresado en mmHg y mg/dL, respectivamente.

-Edad: variable cuantitativa continua, en años cumplidos del paciente.

-Género: variable dicotómica, masculina o femenina.

-RCV: probabilidad a 10 años de padecer una de las formas de ECV (enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica). La medición se realizó mediante el método propuesto por el equipo de trabajo que elaboró la guía del proceso asistencial integrado para el riesgo cardiovascular, en la Comunidad Autónoma de Andalucía, resultante de la adaptación de las propuestas de Wilson y Grundy, basadas en el estudio Framingham, que predice el riesgo coronario a 10 años y el método propuesto por el Sistema SCORE. Las categorías que se establecen son: alto: RCV mayor al 20% (mayor o igual al 5% por el Sistema SCORE). Moderado: RCV entre 11 y 20% (entre el 2 y 4% por el Sistema SCORE). Leve: RCV menor del 10% (menor al 2% por el Sistema SCORE).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La elaboración de la base de datos se sometió a reglas de coherencia interna y a rangos para controlar las inconsistencias y/o fallos en la tabulación de los datos.

Las características iniciales entre grupos (SFT y Atención habitual en la farmacia con educación sanitaria) se compararon mediante *Chi cuadrado* para proporciones y porcentajes, y *t de Student* para variables continuas. Los porcentajes de pacientes con valores de PA, CT y PA/CT dentro de los objetivos terapéuticos, acordes con su situación clínica, y la Adherencia cualitativa M-G, al inicio, semana 16 y final del estudio, mediante el estadístico *Chi cuadrado* para grupos independientes. Los valores de PAS, PAD, CT y la Adherencia M-G-L se compraron utilizando *t de Student* para grupos independientes.

La relación entre la adherencia inicial cualitativa y los objetivos terapéuticos iniciales (porcentajes de pacientes cumplidores o incumplidores que alcanzaron los objetivos terapéuticos en logro de objetivos de cifras de HTA Inicial, logro de objetivos de cifras de CT Inicial, logro de objetivos de PA y CT Inicial, PAS inicial, PAD inicial y CT inicial), se cotejan mediante análisis estadístico de la prueba *t de Student* para muestras relacionadas de los pacientes cumplidores e incumplidores.

Asimismo, la relación entre la adherencia final cualitativa y los objetivos terapéuticos finales (porcentajes de pacientes cumplidores o incumplidores que alcanzaron los objetivos terapéuticos en logro de objetivos de cifras de HTA final, logro de objetivos de cifras de CT final, logro de objetivos de PA y CT final, PAS final, PAD final y CT final), se cotejan mediante análisis estadístico de la prueba *t de Student* para muestras relacionadas de los pacientes cumplidores e incumplidores.

La relación entre ser un paciente cumplidor al inicio del estudio y los logros de objetivos terapéuticos en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT y logro de objetivos de PA y CT, se realizaron mediante la prueba no paramétrica de *McNemar*.

De la misma forma, para establecer si existía relación entre ser un paciente cumplidor al final del estudio y los logros de objetivos terapéuticos en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT y logro de objetivos de PA y CT, se realizaron mediante la prueba no paramétrica de *McNemar*.

Para identificar variables predictoras de la Adherencia cualitativa inicial y final en todos los pacientes, se realizó el análisis divariado (cumplidor vs cada variable), mediante la prueba de *Chi cuadrado* para el análisis de variables cualitativas y la prueba *t de Student* para el análisis de variables cuantitativas. Las variables que presentaron un valor de $p < 0,20$, serían sometidas a una regresión logística para identificar realmente cuales explicaban la adherencia.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS versión 15,0 (SPSS Inc, Chicago, III). Valores de p menores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos (IC: 95%).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada. La participación en el estudio fue voluntaria, para lo cual los pacientes firmaron un consentimiento informado. Acorde con la categoría de RCV y la presencia de determinados factores de riesgo, al paciente se le aportó una actividad educativa con información personalizada, tendente a mejorar o controlar los factores de riesgo modificables directa o indirectamente con medidas higiénico-dietéticas. Además, se le informó de los objetivos terapéuticos relacionados con sus factores de RCV y se le entregó un documento escrito con la información considerada como básica sobre la ECV y sus factores de riesgo³⁴³.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.

El número de pacientes incorporados a este estudio fue de 85 (inicialmente 87, pero hubo dos pérdidas). Estos pacientes se correspondían con 9 farmacias colaboradoras que presentaron una media de 9,4 pacientes por farmacia, siendo el máximo 20 pacientes y el mínimo 1 paciente (20, 18, 17, 10, 7, 7, 4, 1 y 1 paciente/s por farmacia, respectivamente). Por lo tanto, la investigación fue iniciada por estos 85 pacientes, y el análisis, resultados y conclusiones de los objetivos de este nuevo estudio llamado: “EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO” quedaron distribuidos de forma aleatoria, 41 pacientes en el grupo control y 44 pacientes en el grupo intervención. Las causas de abandono del estudio aparecen indicadas en la tabla 3.

Tabla 3. Participación y pacientes que finalizan el estudio.

	Observaciones			Total	
	Sin observaciones	Abandono por cambio de residencia o por pérdida de contacto	Abandono por muerte o por evento cardiovascular		
Paciente finaliza el estudio	NO	0	1	1	2
	SI	85	0	0	85
	Total	85	1	1	87

Las características socio-demográficas se muestran en la tabla 4, encontrándose que presentaban una edad media (DT) de 63,51 años cumplidos ($\pm 8,77$). En el grupo control la edad media fue 62,71 ($\pm 8,19$) años cumplidos, mientras que el grupo intervención 64,25 ($\pm 9,31$) años cumplidos, con un valor de p de 0,421. En el resto de las características socio-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (género, nivel educativo, estado civil y percepción del estado de salud) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo intervención ($p > 0,05$); género ($p = 0,622$); nivel educativo ($p = 0,848$); estado civil ($p = 0,914$) y percepción del estado de salud con un valor de p de 0,741.

Tabla 4. Características socio-demográficas de los 85 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde con el grupo de asignación aleatoria.

Variables		Grupo Total N=85		Grupo Control N=41		Grupo Intervención N=44		Valor de p*
		n	%	n	%	n	%	
Edad	Media	63,51	--	62,71	--	64,25	--	0,421
	Desv. Tip.	8,770	--	8,192	--	9,309	--	
	Mínimo	30	--	--	--	--	--	
	Máximo	74	--	--	--	--	--	
Género	Mujer	35	41,20	18	43,91	17	38,64	0,622
	Hombre	50	58,80	23	56,09	27	61,36	
Nivel Educativo	Sin estudios o Primarios	68	80	32	78,05	36	81,82	0,848
	Secundarios	5	5,90	3	7,32	2	4,55	
	Universitarios Técnicos	12	14,10	6	14,63	6	13,63	
Estado Civil	Sin pareja	17	20	8	19,52	9	20,45	0,914
	Con pareja	68	80	33	80,48	35	79,55	
Percepción estado de salud	Regular,malo, muy malo	65	76,50	32	78,04	33	75	0,741
	Bueno, excelente	20	23,50	9	21,96	11	25	
Grupo de asignación	Control	41	48,20	41	100	--	--	--
	Intervención	44	51,80	--	--	44	100	--

* Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

En las tablas 5, 6 y 7 se reflejan las características clínicas descriptivas de los pacientes incluidos en el estudio, donde se observa que la asignación aleatoria permite obtener un balance adecuado en la distribución de ambos grupos por sus características clínicas. La comparación de los pacientes por sus características clínicas, acorde con el grupo asignado, no mostró diferencias significativas.

Tabla 5. Características clínicas descriptivas de los 85 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde con el grupo de asignación aleatoria.

Variables		Grupo Total N=85	Grupo Control N=41	Grupo Intervención N=44	Valor de p*
PAS inicial (mmHg)	Media	141,22	139,68	142,66	0,445
	Desv. Tip.	17,813	18,631	17,104	
	Mínimo	93	--	--	
	Máximo	175	--	--	
PAD inicial (mmHg)	Media	83,16	83,63	82,73	0,655
	Desv. Tip.	9,267	10,681	7,825	
	Mínimo	50	--	--	
	Máximo	108	--	--	
Colesterol Total inicial (mg/dL)	Media	183,11	181,49	184,61	0,683
	Desv. Tip.	34,972	36,547	33,793	
	Mínimo	150	--	--	
	Máximo	334	--	--	
Adherencia inicial (MG)	Media	3,51	3,39	3,61	0,266
	Desv. Tip.	0,921	1,070	0,754	
	Mínimo	0	--	--	
	Máximo	4	--	--	

* Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

Tabla 6. Frecuencia de las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables		Grupo Total N=85		Grupo Control N=41		Grupo Intervención N=44		Valor de p*
		n	%	n	%	n	%	
Presencia de HTA	Sin HTA	6	7,1	2	4,88	4	9,09	0,449
	Con HTA	79	92,9	39	95,12	40	90,91	
Presencia de Dislipemia	Sin Dislipemia	34	40	16	39,02	18	40,91	0,859
	Con Dislipemia	51	60	25	60,98	26	59,09	
Presencia de HTA y Dislipemia	Sin HTA y Dislipemia	36	42,4	17	41,46	19	43,18	0,873
	Con HTA y Dislipemia	49	57,6	24	58,54	25	56,82	
RCV alto sin necesidad de valoración	Sin RCV alto	31	36,5	11	26,83	20	45,45	0,075
	RCV alto sin valoración	54	63,5	30	73,17	24	54,55	
Presencia de diabetes	Sin DM	45	52,9	19	46,34	26	59,09	0,239
	Con DM	40	47,1	22	53,66	18	40,91	
Historia de IAM	Sin IAM	78	91,8	38	92,68	40	90,91	0,766
	Con IAM	7	8,2	3	7,32	4	9,09	
Condición clínica asociada	Sin CCA	78	91,8	37	90,24	41	93,18	0,622
	Con CCA	7	8,2	4	9,76	3	6,82	
Tipo de prevención CV	Primaria	67	78,8	30	73,17	37	84,09	0,218
	Secundaria	18	21,2	11	26,83	7	15,91	
Forma clínica de ECV	Sin ECV	67	78,8	30	73,17	37	84,09	0,350
	IAM	7	8,2	3	7,32	4	9,09	
	Ang. Pecho	6	7,1	5	12,20	1	2,27	
	Enf. cerebro-vascular	1	1,2	1	2,44	0	0	
	Enf. arterial periférica	4	4,7	2	4,87	2	4,55	

* Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

Tabla 7. Logro de objetivos terapéuticos iniciales en PA, CT, PA/CT y Adherencia.

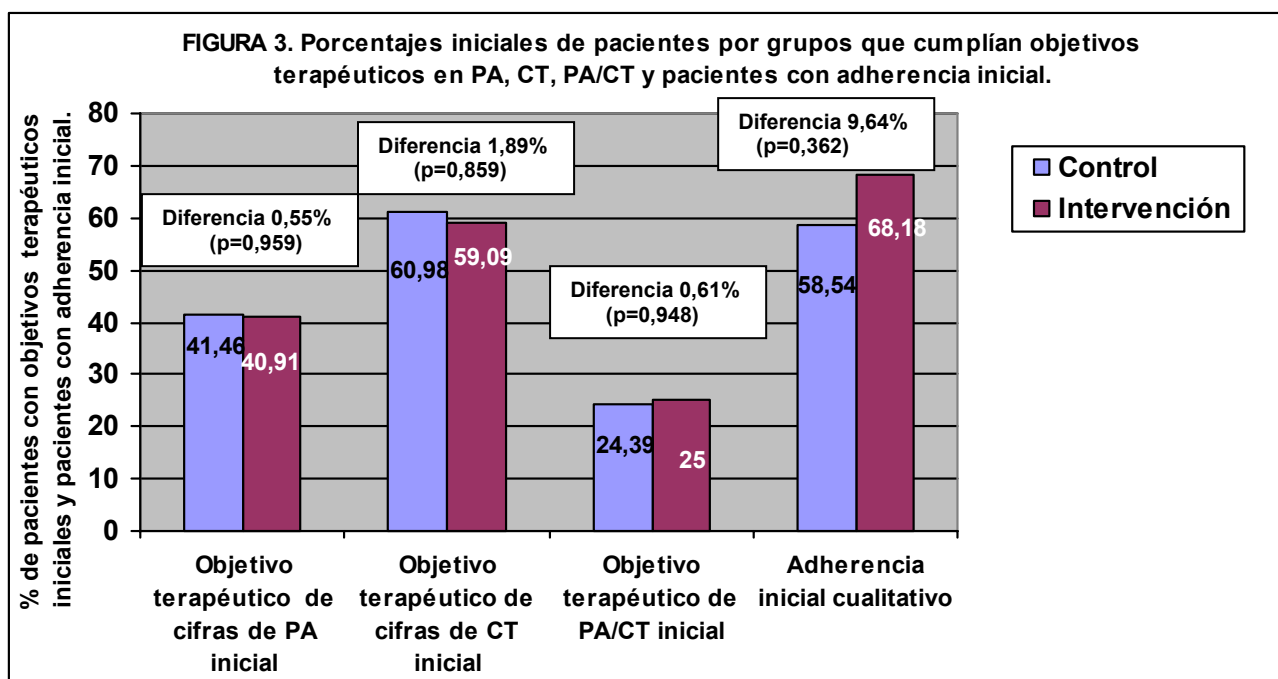
Variables		Grupo Total N=85		Grupo Control N=41		Grupo Intervención N=44		Valor de p*
		n	%	n	%	n	%	
Logro de objetivos cifras HTA INICIAL	NO	50	58,8	24	58,54	26	59,09	0,959
	SI	35	41,2	17	41,46	18	40,91	
Logro de objetivos cifras COL TOT INICIAL	NO	34	40	16	39,02	18	40,91	0,859
	SI	51	60	25	60,98	26	59,09	
Logro de objetivos de PA y CT INICIAL	NO	64	75,3	31	75,61	33	75	0,948
	SI	21	24,7	10	24,39	11	25	
Adherencia INICIAL Cualitativa	No cumplidor	31	36,5	17	41,46	14	31,82	0,362
	Cumplidor	54	63,5	24	58,54	30	68,18	

* Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

En relación con la presencia de las patologías relacionadas con los objetivos terapéuticos, hubo 79 pacientes que informaron (o se identificó con los datos obtenidos en la primera cita), que presentaban HTA (92,9%), 39 (95,12%) en el grupo control y 40 (90,91%) en el grupo intervención; 51 (60%) indicaron que tenían dislipemia, (o se identificó con la información de la primera cita, se hallaron valores de colesterol total superiores a 250 mg/dL), que estaban repartidos 25 (60,98%) en el grupo control y 26 (59,09%) en el grupo intervención. Con los datos e información proporcionados por el paciente en la primera cita presentaban HTA y dislipemia 49 pacientes (57,6%), 24 (58,54%) en el grupo control y 25 (56,82%) en el grupo intervención; 40 (47,1%) presentaban diabetes, 7 (8,2%) tenían historial de IAM, 54 (63,5%) RCV alto sin necesidad de valoración. Por otra parte 18 (21,1%) pacientes presentaban prevención secundaria, 6 (7,1%) angina de pecho, 1 (1,2%), encuadrado en el grupo control enfermedad cerebrovascular y 4 (4,7%) enfermedad arterial periférica.

Al comparar la distribución de las características clínicas iniciales de los 85 pacientes del estudio no se encontraron diferencias significativas por el grupo de asignación. Sólo el valor de RCV alto sin necesidad de valoración presentó peor balance al ser algo superior en el grupo control: 30 (73,17%) versus en el grupo intervención 24 (54,55%), valor de p de 0,075.

Por otra parte, al estudiar las variables relacionadas con el logro de objetivos terapéuticos iniciales (Tabla 7), acordes con su situación clínica de PA, CT, PA/CT y Adherencia en los 85 pacientes que finalizaron el estudio 35 (41,2%), 51 (60%), 21 (24,7%) y 54 (63,5%) presentaban unos valores de PA, CT, PA/CT y Adherencia cualitativa acordes con su situación clínica, respectivamente y al comparar por grupos la distribución de los pacientes que cumplían con el objetivo terapéutico relacionado con las cifras de PA, CT, PA/CT y con la Adherencia, no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que la asignación aleatoria generó un balance adecuado a la distribución de los 85 pacientes que finalizaron el estudio (Figura 3).



La asignación aleatoria generó un balance adecuado en la distribución en los dos grupos de los pacientes por sus características sociodemográficas (Tabla 4), clínicas (Tabla 5), frecuencia de las características clínicas (Tabla 6) y logro de objetivos terapéuticos iniciales (Tabla 7 y Figura 3).

4.2 RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

4.2.1 Evolución temporal de los resultados relacionados con los objetivos del estudio

Al analizar los resultados alcanzados con los objetivos del estudio por grupo de asignación de los 85 pacientes incluidos, se encontró que en el grupo control (Atención habitual en la farmacia-Educación sanitaria) las medias iniciales (DT) de Adherencia Morisky-Green-Levine, en número de respuestas correctas, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 41 pacientes) fueron: 3,39 ($\pm 1,070$), 139,68 ($\pm 18,631$), 83,63 ($\pm 10,681$) y 181,49 ($\pm 36,547$), respectivamente. Las medias intermedias (DT) correspondientes a la semana 16 de Adherencia M-G, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 41 pacientes) fueron: 3,59 ($\pm 0,836$), 137,20 ($\pm 18,351$), 82,22 ($\pm 10,558$) y 178,22 ($\pm 30,726$), respectivamente. Mientras que las medias finales (DT) de Adherencia Morisky-Green-Levine, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 41 pacientes) fueron, respectivamente, 3,56 ($\pm 0,976$), 137,10 ($\pm 17,365$), 83,59 ($\pm 11,283$) y 179,98 ($\pm 31,185$).

Por otra parte, en el grupo intervención (Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el Método Dáder) las medias iniciales (DT) de Adherencia M-G, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 44 pacientes) fueron: 3,61 ($\pm 0,754$), 142,66 ($\pm 17,104$), 82,73 ($\pm 7,825$) y 184,61 ($\pm 33,793$), respectivamente. Las medias intermedias (DT) correspondientes a la semana 16 de Adherencia M-G-L, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 44 pacientes) fueron: 3,82 ($\pm 0,390$), 132,82 ($\pm 13,010$), 77,05 ($\pm 7,465$) y 179,70 ($\pm 31,424$), respectivamente. Mientras que las medias finales (DT) de Adherencia M-G-L, en número de respuestas correctas, PAS, PAD, en mmHg, y de CT, en mg/dL (datos de 44 pacientes) fueron, respectivamente, 3,89 ($\pm 0,387$), 136,41 ($\pm 17,225$), 79,66 ($\pm 8,556$) y 172,59 ($\pm 23,872$) (Tabla 8).

En la tabla 8 y en las figuras 4 (Adherencia), 5 (PAS), 6 (PAD) y 7 (CT), se presenta la evolución de parámetros relacionados con los objetivos del estudio. En general, entre las medias de los valores de los datos de los pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, salvo en la adherencia final con un valor de p de 0,044 y en la PAD Intermedia con un valor de p de 0,010.

Tabla 8. Evolución de las medias de Adherencia, PAS, PAD y CT por grupos de asignación.

Parámetro	GRUPO	Media	Desv. típ.	Error típ. de la media	Diferencia (IC95%)	Valor de p*
Adherencia Inicial M-G	Control	3,39	1,070	0,167	-0,22 (-0,62 a 0,174)	0,266
	Intervención	3,61	0,754	0,114		
Adherencia Intermedia M-G	Control	3,59	0,836	0,131	-0,23 (-0,511 a 0,046)	0,100
	Intervención	3,82	0,390	0,059		
Adherencia Final M-G	Control	3,56	0,976	0,152	-0,33 (-0,642 a - 0,009)	0,044(ES)**
	Intervención	3,89	0,387	0,058		
PAS Inicial	Control	139,68	18,631	2,910	-2,98 (-10,685 a 4,733)	0,445
	Intervención	142,66	17,104	2,579		
PAS Intermedia	Control	137,20	18,351	2,866	4,38 (-2,449 a 11,203)	0,206
	Intervención	132,82	13,010	1,961		
PAS Final	Control	137,10	17,365	2,712	0,69 (-6,777 a 8,154)	0,855
	Intervención	136,41	17,225	2,597		
PAD Inicial	Control	83,63	10,681	1,668	0,91 (-3,113 a 4,927)	0,655
	Intervención	82,73	7,825	1,180		
PAD Intermedia	Control	82,22	10,558	1,649	5,17 (1,251 a 9,098)	0,010(ES)**
	Intervención	77,05	7,465	1,125		
PAD Final	Control	83,59	11,283	1,762	3,93 (-0,375 a 8,228)	0,073
	Intervención	79,66	8,556	1,290		
CT Inicial	Control	181,49	36,547	5,708	-3,13 (-18,300 a 12,048)	0,683
	Intervención	184,61	33,793	5,094		
CT Intermedio	Control	178,22	30,726	4,799	-1,49 (-14,907 a 11,937)	0,826
	Intervención	179,71	31,424	4,737		
CT Final	Control	179,98	31,185	4,870	7,38 (-4,548 a 19,317)	0,222
	Intervención	172,59	23,872	3,599		

* Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

** (ES): Estadísticamente significativo.

FIGURA 4. Evolución del promedio de adherencia de los grupos control e intervención.

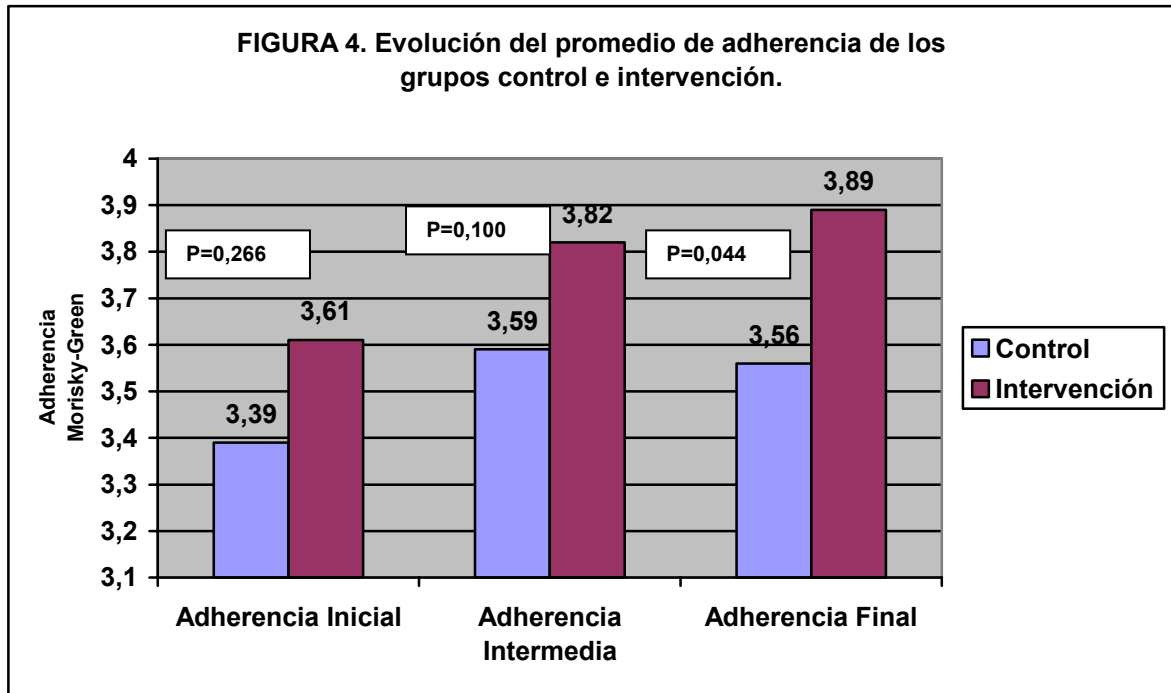


FIGURA 5. Evolución de la PAS de los grupos control e intervención

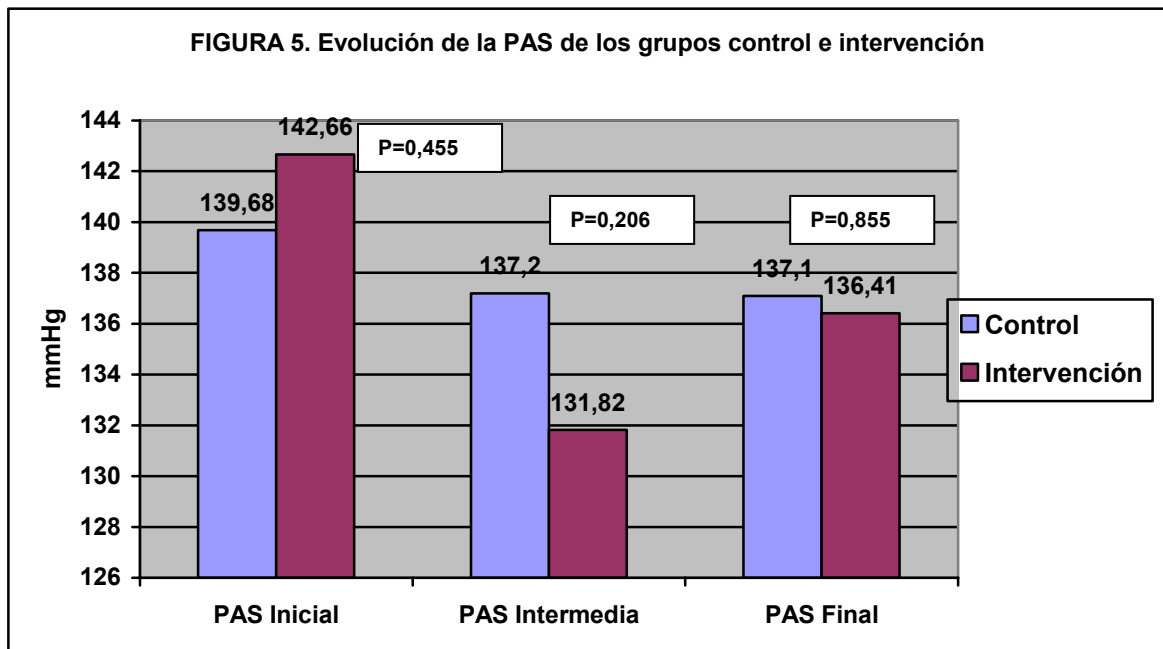


FIGURA 6. Evolución de la PAD de los grupos control e intervención

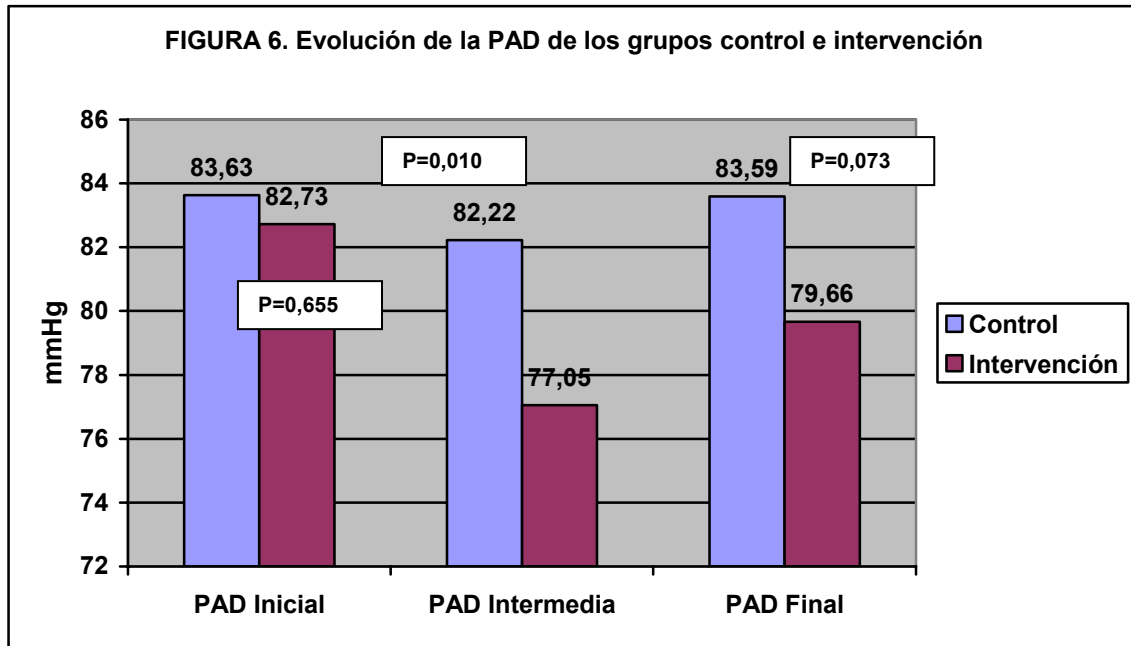
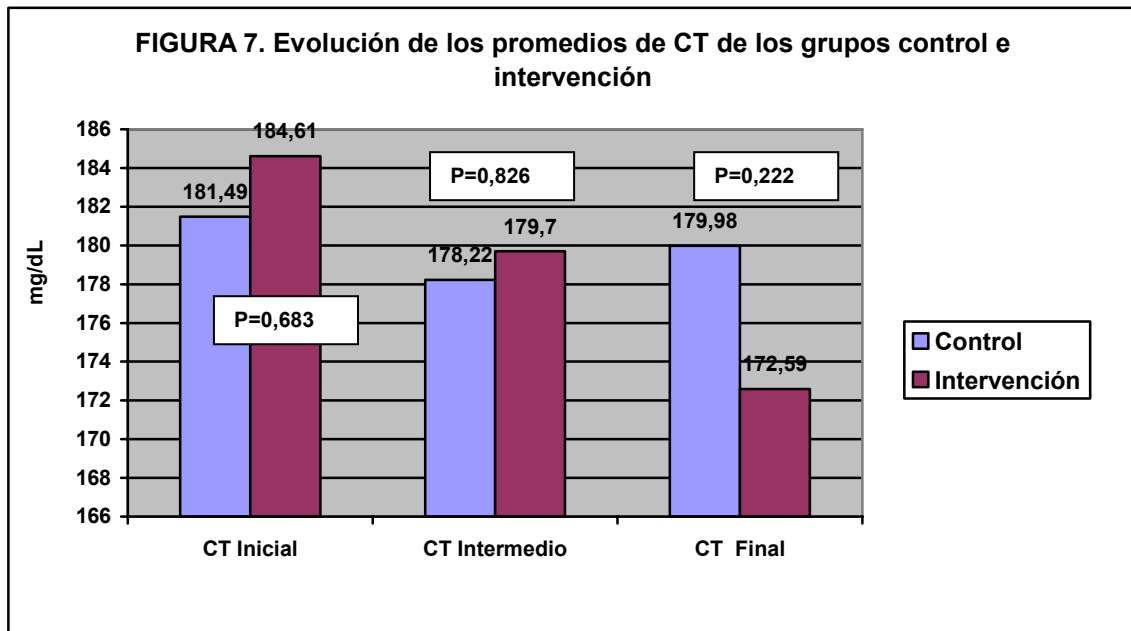


FIGURA 7. Evolución de los promedios de CT de los grupos control e intervención



4.2.2 Comparación (antes–después) de los resultados relacionados con los objetivos del estudio

4.2.2.1 Datos globales de todos los pacientes.

La comparación de los datos iniciales, intermedios y finales (antes-después) de PAS, PAD, CT, Logro de objetivos de cifras de HTA, Logro de objetivos de cifras de CT, Logro de objetivos de cifras de PA/CT, Adherencia M-G-L y Adherencia, de todos los pacientes que finalizaron el estudio mediante análisis estadístico de la prueba t de Student para muestras relacionadas se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Prueba de muestras relacionadas de datos Inicial-Intermedio-Final (antes–después) de Todos los Pacientes. (n=85)

Variables	Valor Inicial	Valor Final	Desv. Típ. (Difer. Rel.)	Diferencia (intervalo de confianza del 95%)	p
PAS inicial- PAS final*	141,22	136,74	15,144	-4,48 (-7,75 a -1,22)	0,008 (ES)**
PAS inicial- PAS intermedia*	141,22	134,93	16,318	-6,29 (-9,81 a -2,77)	0,001 (ES)
PAD inicial- PAD final*	83,16	81,55	8,324	-1,61 (-3,41 a 0,18)	0,078
PAD inicial- PAD intermedia*	83,16	79,54	8,980	-3,62 (-5,56 a -1,69)	<0,001 (ES)
CT inicial- CT final***	183,11	176,15	25,946	-6,96 (-12,55 a 1,36)	0,016 (ES)
CT inicial- CT intermedio***	183,11	178,99	23,321	-4,12 (-9,15 a 0,91)	0,107
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Final)	41,2%	56,5%	0,5234	15,3 (4 a 26,6)	0,009 (ES)
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Intermedia)	41,2%	54,1%	0,5730	12,9 (0,6 a 25,3)	0,040 (ES)
Logro objetivos cifras (CT Inicial- CT Final)	60%	69,4%	0,4787	9,4 (0,9 a 19,7)	0,073
Logro objetivos cifras (CT Inicial- CT Intermedio)	60%	67,1%	0,4306	7,1 (-2,2 a 16,3)	0,134
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Final)	24,7%	37,6%	0,5068	12,9 (2 a 23,9)	0,21
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Intermedio)	24,7%	38,8%	0,5153	14,1 (3 a 25,2)	0,013 (ES)
Adherencia Inicial MGL- Adherencia Final MGL****	3,51	3,73	0,891	0,22 (0,03 a 0,42)	0,023 (ES)
Adherencia Inicial MGL- Adherencia Intermedia MGL****	3,51	3,71	0,720	0,20 (0,04 a 0,36)	0,012 (ES)
Adherencia Inicial Cualitativo- Adherencia Final Cualitativo	63,5%	90,6%	0,4469	27,1 (17,4 a 36,7)	<0,001 (ES)

* mmHg. ** (ES): Estadísticamente significativo. *** mg/dL. **** Respuestas Acertadas M-G.
- Prueba estadística aplicada: Prueba T todos los pacientes. Prueba de muestras relacionadas.

En relación con los resultados alcanzados en el grupo total de pacientes, las medias iniciales, intermedias y finales (datos de los 85 pacientes) de PAS, en mmHg fueron 141,22 ($\pm 17,813$), 134,93 ($\pm 15,870$) y 136,74 ($\pm 17,193$), respectivamente. La PAD, en mmHg presentó las siguientes medias 83,16 ($\pm 9,267$), 79,54 ($\pm 9,401$) y 81,55 ($\pm 10,099$), respectivamente. Mientras que las medias de CT, en mg/dL, respectivamente fueron en los tres momentos estudiados 183,11 ($\pm 34,972$), 178,99 ($\pm 30,913$) y 176,15 ($\pm 27,723$). Por otra parte, las medias de Adherencia M-G-L fueron, respectivamente 3,51 ($\pm 0,921$), 3,71 ($\pm 0,651$) y 3,73 ($\pm 0,746$). Además, los porcentajes de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos, acorde con su situación clínica, aumentaron, pasando del 41,2% al 56,5%, del 60% al 69,4%, del 24,7% al 37,6% y del 63,5% al 90,6%, en cifras de PA, valores de CT, cifras/valores de PA/CT y en adherencia cualitativa M-G-L, respectivamente (Figura 16). En la tabla 9 y en las figuras 8 (Adherencia M-G-L), 9 (PAS), 10 (PAD), 11 (CT), 12 (objetivos de PA), 13 (objetivos de CT), 14 (objetivos de PA/CT) y 15 (Adherencia cualitativa) se presentan los cambios observados durante los 3 momentos (inicio, semana 16 y semana 32) de medición conjunta de los diferentes indicadores o parámetros de los pacientes del estudio.

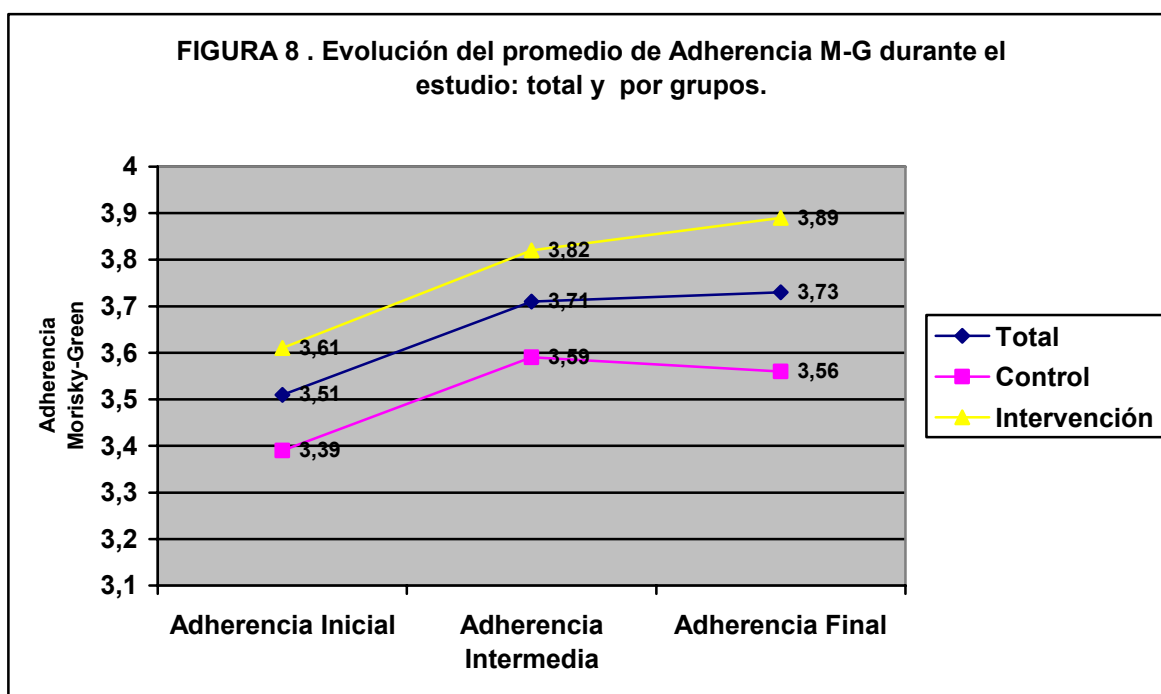


FIGURA 9. Evolución de las medias de PAS durante el estudio: total y por grupos.

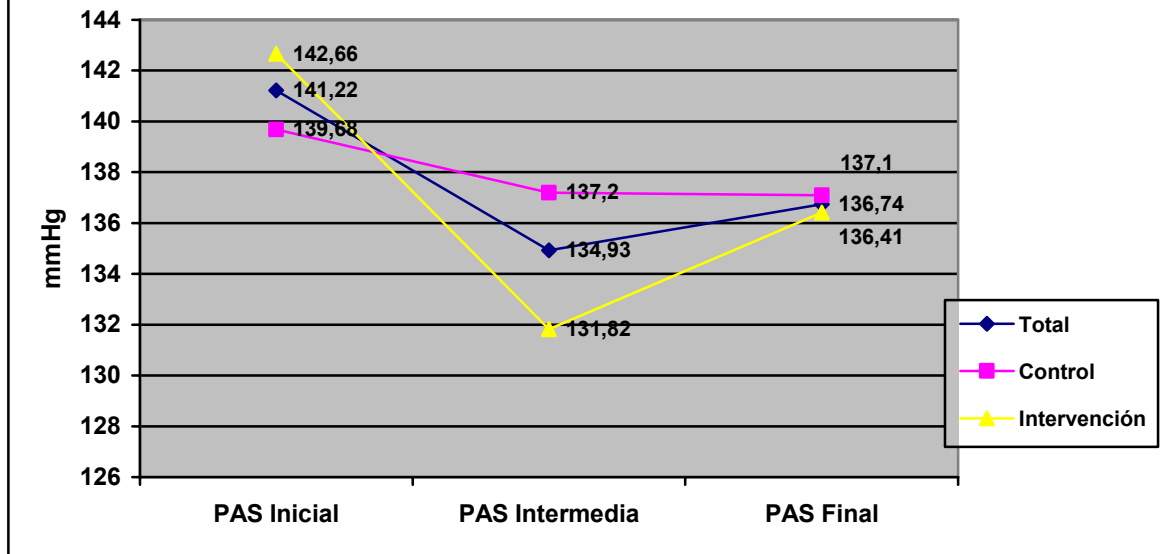
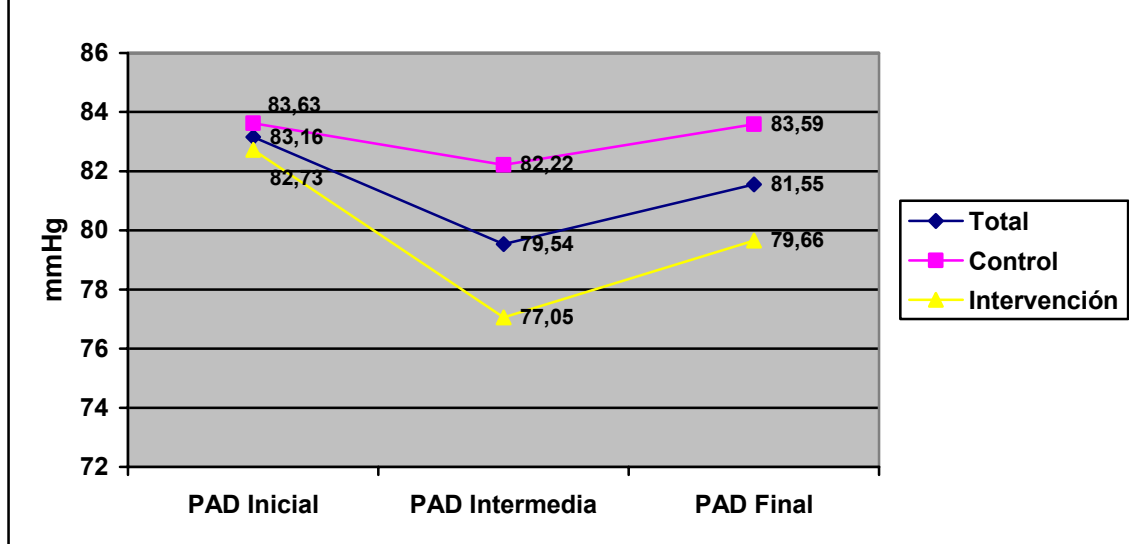


FIGURA 10. Evolución de las medias de PAD durante el estudio: total y por grupos.



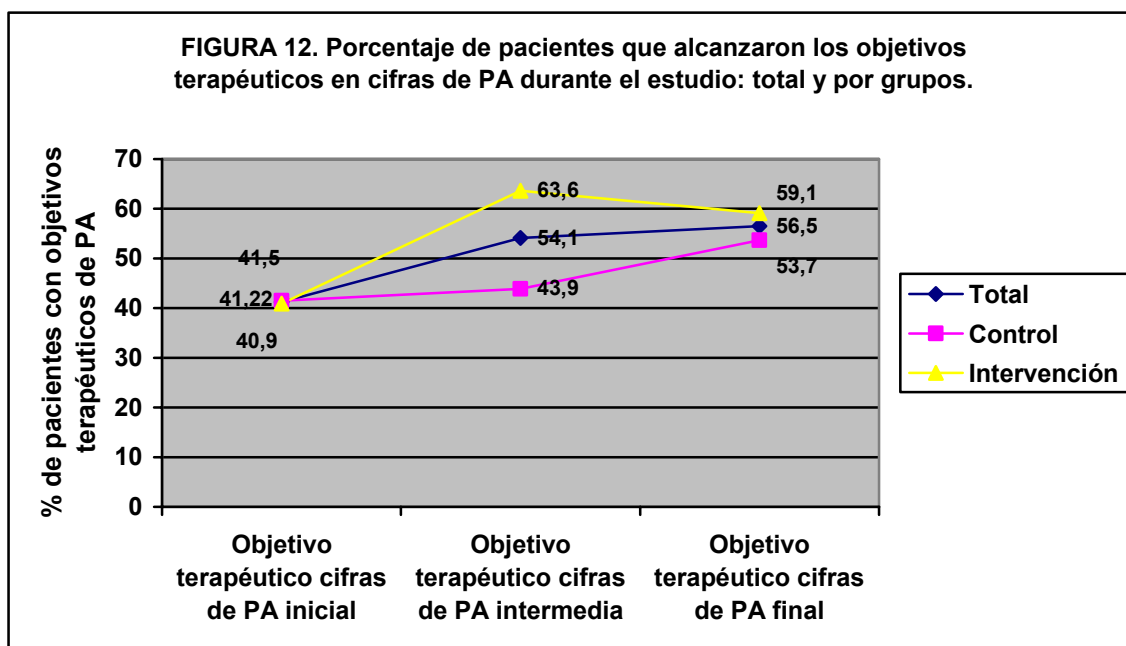
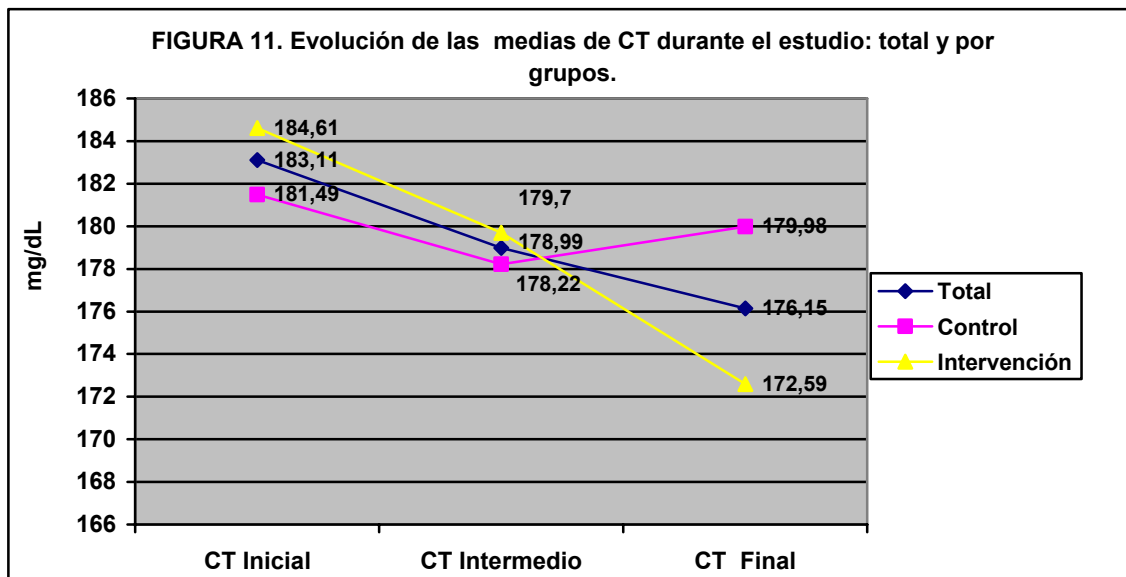


FIGURA 13. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de CT durante el estudio: total y por grupos.

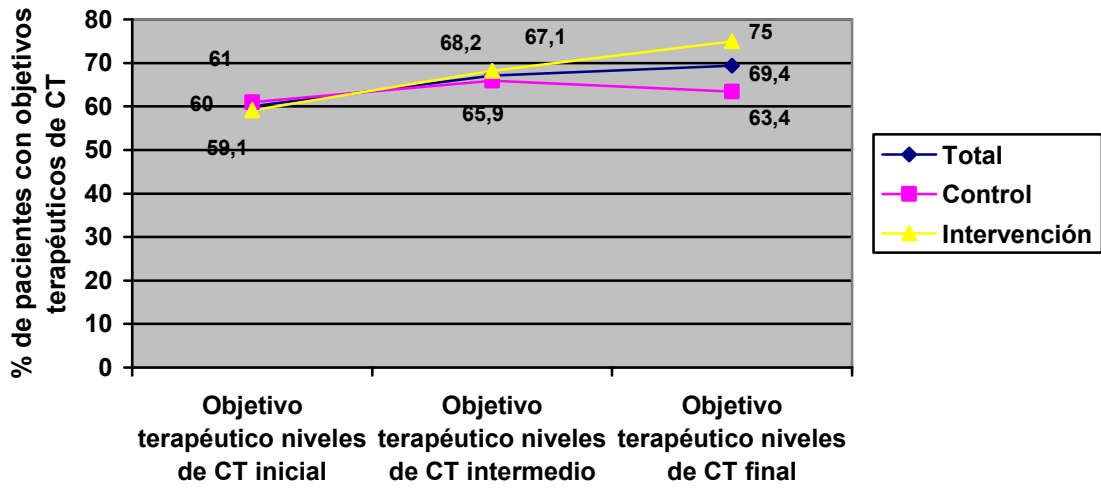
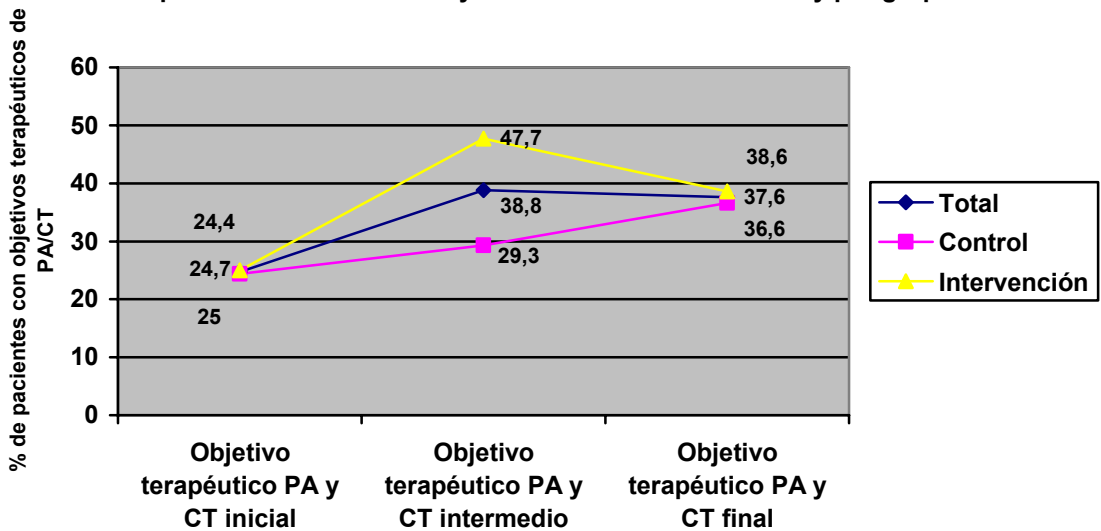
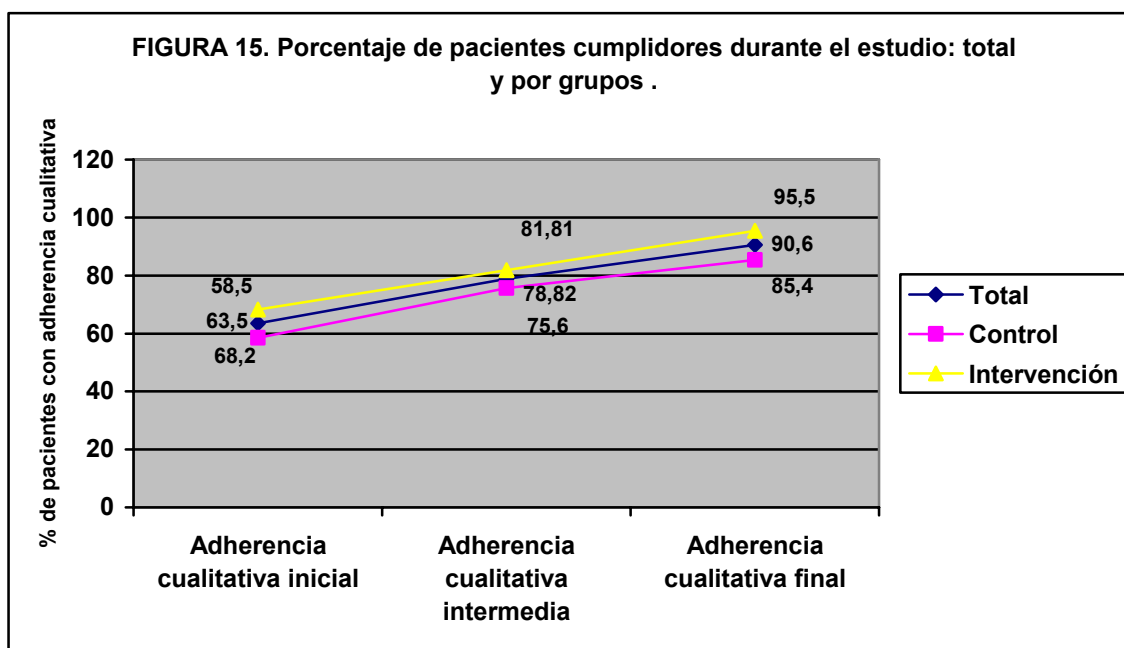


FIGURA 14. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA y CT durante el estudio: total y por grupos.





Semana 32

De forma global, al final de la semana 32, en los pacientes del estudio se logró:

-Un aumento estadísticamente significativo del 27,1% ($p < 0,001$; IC95%:17,4 a 36,7) en el valor inicial de la adherencia cualitativa, el cual pasó de 63,5% a 90,6%.

-Un aumento estadísticamente significativo de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,22 ($p = 0,023$; IC95%:0,03 a 0,42), el cual pasó de 3,51 a 3,73.

-Paralelamente, se produjo un aumento estadísticamente significativo del 15,3% ($p = 0,009$; IC95%:4 a 26,6) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 41,2% al 56,5%.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 9,4% ($p = 0,073$; IC95%:0,9 a 19,7) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 60% al 69,4%.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 12,9% ($p = 0,21$; IC95%:2 a 23,9) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 24,7% al 37,6%.

-Una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de PAS, en mmHg, de -4,48 ($p = 0,008$; IC95%: -7,75 a -1,22).

-Una disminución no estadísticamente significativa en los valores medios de PAD, en mmHg, de -1,61 ($p=0,078$; IC95%:-3,41 a 0,18).

-Una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de CT, en mg/dL, de -6,96 ($p=0,016$; IC95%:-12,55 a 1,36).

Semana 16

Se comprueba que los logros conseguidos en la semana 16 (mitad de tiempo del estudio) son en ocasiones muy similares o incluso mejores que al final del estudio (semana 32), por tanto se analizó, también, de forma global, al final de la semana 16, todos los pacientes, lográndose:

-Un aumento estadísticamente significativo (semana 16), de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,20 ($p=0,012$; IC95%:0,04 a 0,36), el cual pasó de 3,51 a 3,71. Lo cual representa un 90,90% del aumento obtenido al final del estudio.

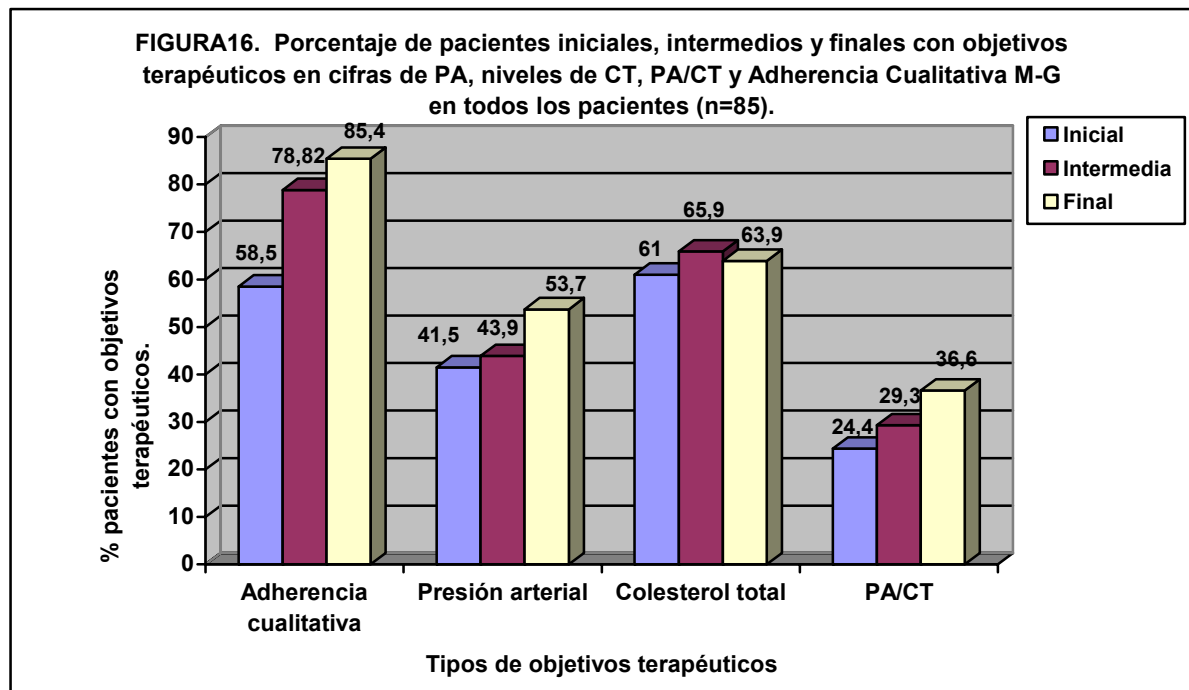
-Paralelamente, se produjo un aumento estadísticamente significativo del 12,9% ($p=0,040$; IC95%:0,6 a 25,3) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 41,2% al 54,1%. Lo cual representa un 84,31% del aumento obtenido al final.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 7,1% ($p=0,134$; IC95%:-2,2 a 16,3) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 60% al 67,1%. Esto, representa un 75,53% del aumento obtenido al final del estudio.

-Un aumento estadísticamente significativo del 14,1% ($p=0,013$; IC95%:3 a 25,2) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 24,7% al 38,8%. Lo cual representa un 109,13% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 1,2% en el porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT.

-Una disminución estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de PAS y PAD, en mmHg, de -6,29 ($p=0,001$; IC95%: -9,81 a -2,77) y -3,62 ($p<0,001$; IC95%:-5,56 a -1,69), respectivamente. Representa un 140,40% y 224,84%, respectivamente, de la disminución obtenida al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 1,81 mmHg y 2,01 mmHg, respectivamente, en los valores medios de PAS y PAD.

-Una disminución no estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de CT, en mg/dL, de -4,12 ($p=0,107$; IC95%:-9,15 a 0,91). Esto representa un 59,28% de la disminución obtenida al final del estudio.



4.2.2.2 Datos de todos los pacientes por grupo de asignación. Grupo Control.

En las tablas 10 y 11 se muestran la comparación de los datos iniciales, intermedios y finales, mediante análisis estadístico de la prueba t de Student para muestras relacionadas de PAS, PAD, CT, logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT, logro de objetivos de cifras de PA/CT, adherencia M-G-L y adherencia, de los pacientes del grupo control (tabla 10) e intervención (tabla 11), que finalizaron el estudio.

Tabla 10. Prueba de muestras relacionadas de datos Inicial-Intermedio-Final (antes–después) de los Pacientes del Grupo Control (n=41).

Variables	Valor Inicial	Valor Final o Valor Intermedio	Desv. Tip. (Difer. Rel.)	Diferencia (intervalo de confianza del 95%)	p
PAS inicial- PAS final*	139,68	137,10	15,680	-2,59 (-7,53 a 2,36)	0,297
PAS inicial- PAS intermedia*	139,68	137,20	17,351	-2,49 (-7,96 a 2,99)	0,364
PAD inicial- PAD final*	83,63	83,59	9,282	-0,05 (-2,98 a 2,88)	0,973
PAD inicial- PAD intermedia*	83,63	82,22	8,950	-1,41 (-4,24 a 1,41)	0,318
CT inicial- CT final***	181,49	179,98	24,214	-1,51 (-9,16 a 6,13)	0,691
CT inicial- CT intermedio***	181,49	178,22	17,659	-3,27 (-8,84 a 2,31)	0,243
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Final)	41,5%	53,7%	0,5566	12,2 (-5,4 a 29,8)	0,168
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Intermedia)	41,5%	43,9%	0,5696	2,4 (-15,5 a 20,4)	0,785
Logro objetivos cifras (CT Inicial- CT Final)	61%	63,4%	0,4737	2,4 (-12,5 a 17,4)	0,743
Logro objetivos cifras (CT Inicial- CT Intermedia)	61%	65,9%	0,3841	4,9 (-7,2 a 17)	0,421
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Final)	24,4%	36,6%	0,4580	12,2 (-26,7 a 23)	0,096
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Intermedia)	24,4%	29,3%	0,4445	4,9 (-18,9 a 9,2)	0,486
Adherencia Inicial MGL- Adherencia Final MGL****	3,39	3,56	0,972	0,17 (-0,14 a 0,48)	0,268
Adherencia Inicial MGL- Adherencia Intermedia MGL****	3,39	3,59	0,782	0,2 (-0,05 a 0,44)	0,118
Adherencia Inicial Cualitativo- Adherencia Final Cualitativo	58,5%	85,4%	0,4486	26,8 (12,7 a 41)	<0,001 (ES)**

P: Entre valores finales e iniciales o entre valores intermedios e iniciales.

* mmHg. ** (ES): Estadísticamente significativo. *** mg/dL. **** Respuestas Acertadas M-G.

- Prueba estadística aplicada: Prueba T pacientes grupo control. Prueba de muestras relacionadas.

En el Grupo Control (Atención habitual en la Farmacia-Educación sanitaria), las medias iniciales, intermedias y finales (datos de los 41 pacientes) de PAS, en mmHg fueron 139,68 ($\pm 18,631$), 137,20 ($\pm 18,351$) y 137,10 ($\pm 17,365$), respectivamente. La PAD, en mmHg presentó las siguientes medias 83,63 ($\pm 10,681$), 82,22 ($\pm 10,558$) y 83,59 ($\pm 11,283$), respectivamente. Mientras que las medias de CT, en mg/dL, respectivamente fueron en los tres momentos estudiados 181,49 ($\pm 36,547$), 178,22 ($\pm 30,726$) y 179,98 ($\pm 31,185$). Por otra parte, las medias de Adherencia M-G-L fueron, respectivamente 3,39 ($\pm 1,070$), 3,59 ($\pm 0,836$) y 3,56 ($\pm 0,976$). Además, los porcentajes de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos, acorde con su situación clínica, aumentaron, pasando del 41,5% al 53,7%, del 61% al 63,4%, del 24,4% al 36,6% y del 58,5% al 85,4%, en cifras de PA, valores de CT, cifras/valores de PA/CT y en Adherencia cualitativa M-G-L, respectivamente (Figura 17). En la tabla 10 y en las figuras 8 (Adherencia M-G-L), 9 (PAS), 10 (PAD), 11 (CT), 12 (objetivos de PA), 13 (objetivos de CT), 14 (objetivos de PA/CT) y 15 (Adherencia cualitativa), se presentan los cambios observados durante los 3 momentos (inicio, semana 16 y semana 32), de medición conjunta de los diferentes indicadores o parámetros de los pacientes del estudio.

Semana 32

En el grupo Control (Atención habitual en la Farmacia-Educación sanitaria), al final de la semana 32, se logró:

-Un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,01$) del 26,8% (IC95%:12,7 a 41) en el valor inicial de la Adherencia cualitativa, el cual pasó de 58,5% a 85,4%.

-Un aumento no estadísticamente significativo de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,17 ($p = 0,268$; IC95%:0,14 a 0,48), el cual pasó de 3,39 a 3,56.

-Paralelamente, a los parámetros de adherencia, se produjo un aumento no estadísticamente significativo del 12,2% ($p = 0,168$; IC95%:-5,4 a 29,8) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 41,5% al 53,7%.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 2,4% ($p = 0,743$; IC95%:-12,5 a 17,4) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 61% al 63,4%.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 12,2% ($p = 0,096$; IC95%:-26,7 a 23) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 24,4% al 36,6%.

-Una disminución no estadísticamente significativo en los valores medios de PAS y PAD, en mmHg, de -2,59 (p=0,297; IC95%: -7,3 a 2,36) y -0,05 (p=0,973; IC95%:-2,98 a 2,88), respectivamente.

-Una disminución no estadísticamente significativa en los valores medios de CT, en mg/dL, de -1,51 (p=0,691; IC95%:-9,16 a 6,13).

Semana 16

Se comprobó que, también en el grupo control, los logros conseguidos en la semana 16 (mitad de tiempo del estudio) fueron en ocasiones muy similares o incluso mejores que al final del estudio (semana 32), por tanto se analiza al final de la semana 16, los logros obtenidos por los pacientes del grupo control, que fueron:

-Un aumento no estadísticamente significativo, a mitad del estudio, de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,20 (p=0,118; IC95%:-0,05 a 0,44), que pasó a mitad del estudio de 3,39 a 3,59. Lo cual representa un 117,65% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 0,03 respuestas acertadas en el valor medio de adherencia M-G-L.

- Paralelamente, a los parámetros anteriores, se produjo un aumento no estadísticamente significativo del 2,4% (p=0,785; IC95%:-15,5 a 20,4) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 41,5% al 43,9%. Lo cual representa un 19,67% del aumento obtenido al final del estudio.

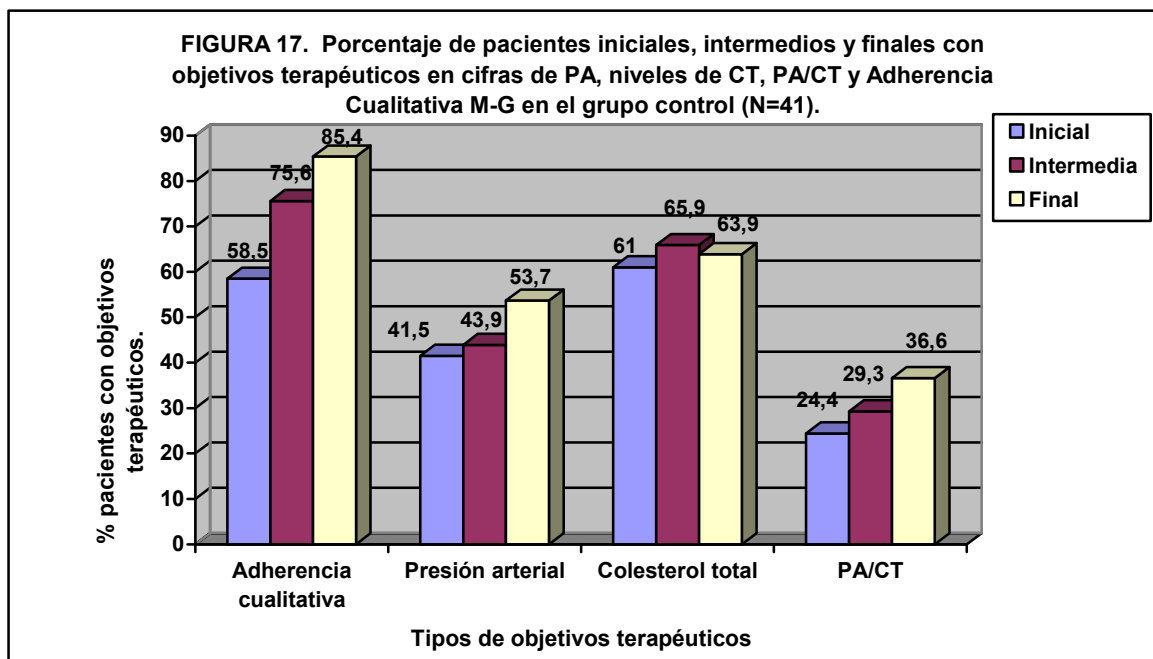
-Un aumento no estadísticamente significativo del 4,9% (p=0,421; IC95%:-7,2 a 17) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 61% al 65,9%. Lo cual representa más del doble del valor obtenido al final del estudio, en porcentaje un 204,16% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 2,5% en el valor del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT.

-Un aumento no estadísticamente significativo del 4,9% (p=0,486; IC95%:-18,9 a 9,2) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 24,4% al 29,3%. Lo cual representa un 40,16% del aumento obtenido al final del estudio.

-Una disminución no estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de PAS y PAD, en mmHg, de -2,49 (p=0,364; IC95%: -7,96 a 2,99) y -1,41 (p=0,318; IC95%:-4,24 a 1,41), respectivamente. Lo cual representa un 96,14% y 2820%,

respectivamente, de la disminución obtenida al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 1,36 mmHg de los valores medios de PAD.

-Una disminución no estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de CT, en mg/dL, de -3,27 (p=0,243; IC95%:-8,84 a 2,31). Lo cual representa más del doble del valor obtenido al final del estudio, en porcentaje un 216,56% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 1,76 mg/dL en el valor medio de CT.



4.2.2.3 Datos de todos los pacientes por grupo de asignación. Grupo Intervención.

Tabla 11. Prueba de muestras relacionadas de datos Inicial-Intermedio-Final (antes–después) de los Pacientes del Grupo Intervención (n=44).

Variables	Valor Inicial	Valor Final o Valor Intermedio	Desv. Típ. (Difer. Rel.)	Diferencia (intervalo de confianza del 95%)	p
PAS inicial-PAS final*	142,66	136,41	14,584	-6,25 (-10,68 a -1,82)	0,007 (ES)*
PAS inicial-PAS intermedia*	142,66	132,82	14,610	-9,84 (-14,28 a -5,40)	<0,001 (ES)
PAD inicial-PAD final*	82,73	79,66	7,122	-3,07 (-5,23 a -0,90)	0,007 (ES)
PAD inicial-PAD intermedia*	82,73	77,05	8,604	-5,68 (-8,30 a -3,07)	<0,001 (ES)
CT inicial-CT final***	184,61	172,59	26,742	-12,02 (-20,15 a -3,89)	0,005 (ES)
CT inicial-CT intermedio***	184,61	179,70	27,767	-4,91 (-13,35 a 3,53)	0,247
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Final)	40,9%	59,1%	0,4952	18,2 (3,1 a 33,20)	0,019 (ES)
Logro objetivos cifras (HTA Inicial- HTA Intermedia)	40,9%	63,6%	0,5650	22,7 (5,5 a 39,9)	0,011 (ES)
Logro objetivos cifras (CT Inicial-CT Final)	59,1%	75%	0,4795	15,9 (1,3 a 30,5)	0,033 (ES)
Logro objetivos cifras (CT Inicial-CT Intermedia)	59,1%	68,2%	0,4734	9,1 (-5,3 a 23,5)	0,210
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Final)	25%	38,6%	0,5537	13,6 (3,2 a 30,5)	0,110
Logro objetivos cifras (PA y CT Inicial-PA y CT Intermedia)	25%	47,7%	0,5650	22,7 (5,5 a 39,9)	0,011 (ES)
Adherencia Inicial MGL-Adherencia Final MGL****	3,61	3,89	0,817	0,28 (0,02 a 0,52)	0,032 (ES)
Adherencia Inicial MGL-Adherencia Intermedia MGL****	3,61	3,82	0,668	0,21 (0,00 a 0,41)	0,048 (ES)
Adherencia Inicial Cualitativo-Adherencia Final Cualitativo	68,2%	95,5%	0,4505	27,3 (13,6 a 41,0)	<0,001 (ES)

P: Entre valores finales e iniciales o entre valores intermedios e iniciales.

* mmHg. ** (ES): Estadísticamente significativo. *** mg/dL. **** Respuestas Acertadas M-G.

- Prueba estadística aplicada: Prueba T pacientes grupo Intervención. Prueba de muestras relacionadas.

En el Grupo Intervención (Seguimiento Farmacoterapéutico), las medias iniciales, intermedias y finales (datos de los 44 pacientes) de PAS, en mmHg fueron 142,66 ($\pm 17,104$), 132,82 ($\pm 13,010$) y 136,41 ($\pm 17,225$), respectivamente. La PAD, en mmHg presentó las siguientes medias 82,73 ($\pm 7,825$), 77,05 ($\pm 7,465$) y 79,66 ($\pm 8,556$),

respectivamente. Mientras que las medias de CT, en mg/dL, respectivamente fueron en los tres momentos estudiados 184,61 ($\pm 33,793$), 179,70 ($\pm 31,424$) y 172,59 ($\pm 23,872$). Por otra parte, las medias de Adherencia M-G fueron, respectivamente 3,61 ($\pm 0,754$), 3,82 ($\pm 0,390$) y 3,89 ($\pm 0,387$). Además, los porcentajes de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos, acorde con su situación clínica, aumentaron, pasando del 40,9% al 59,1%, del 59,1% al 75%, del 25% al 38,6% y del 68,2% al 95,5%, en cifras de PA, valores de CT, cifras/valores de PA/CT y en Adherencia cualitativa M-G, respectivamente (Figura 18). En la tabla 11 y en las figuras 8 (Adherencia M-G), 9 (PAS), 10 (PAD), 11 (CT), 12 (objetivos de PA), 13 (objetivos de CT), 14 (objetivos de PA/CT) y 15 (Adherencia Cualitativa M-G) se presentan los cambios observados durante los 3 momentos (inicio, semana 16 y semana 32) de medición conjunta de los diferentes indicadores o parámetros de los pacientes del estudio.

Semana 32

En el grupo Intervención (Seguimiento Farmacoterapéutico), al final de la semana 32, se logró:

- Un aumento estadísticamente significativo del 27,3% ($p < 0,001$; IC95%:13,6 a 41) en el valor inicial de la Adherencia cualitativa, el cual pasó de 68,2% a 95,5%.
- Un aumento estadísticamente significativo de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,28 ($p = 0,032$; IC95%:0,02 a 0,52), que pasó de 3,61 a 3,89.

- Paralelamente, a los anteriores parámetros de adherencia, se produjo un aumento estadísticamente significativo del 18,2% ($p = 0,019$; IC95%:3,1 a 33,20) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 40,9% al 59,1%.
- Un aumento estadísticamente significativo del 15,9% ($p = 0,033$; IC95%:1,3 a 30,5) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 59,1% al 75%.
- Un aumento no estadísticamente significativo del 13,6% ($p = 0,110$; IC95%:-30,5 a 3,2) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó del 25% al 38,6%.
- Una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de PAS y PAD, en mmHg, de -6,25 ($p = 0,007$; IC95%: -10,68 a -1,82) y -3,07 ($p = 0,007$; IC95%:-5,23 a -0,90), respectivamente.

-Una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de CT, en mg/dL, de -12,02 ($p=0,005$; IC95%:-20,15 a -3,89).

Semana 16

Igualmente, también en el grupo Intervención, los logros conseguidos en la semana 16 (mitad de tiempo del estudio) fueron en ocasiones muy similares o incluso mejores que al final del estudio (semana 32), por tanto se analiza al final de la semana 16, los logros obtenidos por los pacientes del grupo Intervención, que fueron:

-Un aumento estadísticamente significativo, a mitad del estudio, de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,21 ($p=0,048$; IC95%:0,00 a 0,41), que pasó a mitad del estudio de 3,61 a 3,82. Lo cual representa un 75% del aumento obtenido al final del estudio.

-Paralelamente, a los parámetros anteriores, se produjo un aumento estadísticamente significativo del 22,70% ($p=0,011$; IC95%:5,5 a 39,9) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 40,9% al 63,6%. Lo cual representa un 124,73% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 4,5% en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA.

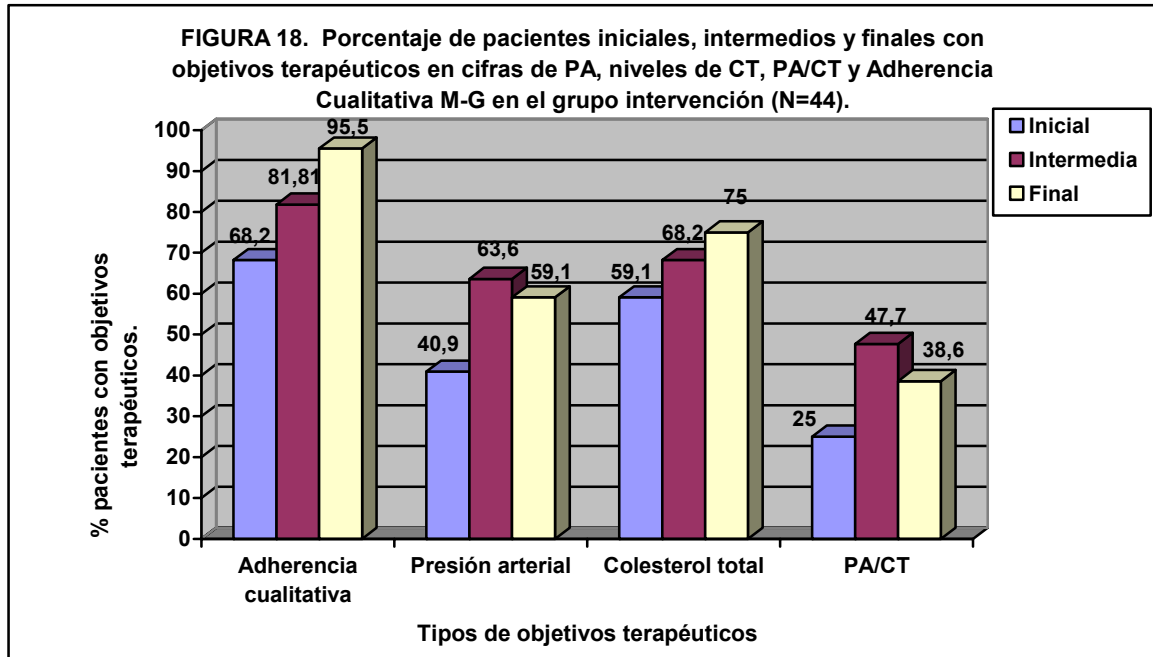
-Un aumento no estadísticamente significativo del 9,1% ($p=0,210$; IC95%:-5,3 a 23,5) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 59,1% al 68,2%. Lo cual representa un 57,23% del aumento obtenido al final del estudio.

-Un aumento estadísticamente significativo del 22,7% ($p=0,011$; IC95%:5,5 a 39,9) en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA y CT, acorde con su situación clínica, el cual pasó a mitad del estudio del 25% al 47,7%. Lo cual representa un 166,91% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 9,1% en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de PA/CT.

-Una disminución estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de PAS y PAD, en mmHg, de -9,84 ($p<0,001$, IC95%: -14,28 a -5,40) y -5,68 ($p<0,001$; IC95%:-8,30 a -3,07), respectivamente. Lo cual representa un 157,44% y 185,02%, respectivamente, de la disminución obtenida al final del estudio. Por tanto, el valor

intermedio se redujo en 3,59 y 2,61 mmHg, respectivamente, en los valores medios de PAS y PAD.

-Una disminución no estadísticamente significativa, a mitad del estudio, en los valores medios de CT, en mg/dL, de -4,91 ($p=0,247$; IC95%:-13,35 a 3,53). Lo cual representa un 40,85% de la disminución obtenida al final del estudio.



En la tabla 12 se resumen los resultados de logros de los objetivos terapéuticos (finales e intermedios) relacionados con el objetivo general y los específicos en todos los pacientes y por grupos de asignación.

Tabla 12. Resumen de los resultados de logros de los objetivos terapéuticos (finales e intermedios) relacionados con el objetivo general y los específicos en todos los pacientes y por grupos de asignación.

Parámetro	Valor Inicial (%)	Valor Final (semana 32) (%) Valor Intermedio (sem. 16) (%)	Diferencia IC95% Final (%) IC95% Intermedio (%)	Valor de p* Valor de p**
Todos los pacientes (n=85)				
Logros de objetivos de Adherencia (%)	63,5	90,58 78,82	27,08 (17,4 a 36,7) 15,32 (8,0 a 18,0)	<0,001 (ES) 0,032 (ES)
Logros de objetivos de Adherencia M-G-L (Resp. acertadas)	3,51	3,73 3,71	0,22 (0,03 a 0,42) 0,20 (0,04 a 0,36)	0,023 (ES) 0,012 (ES)
Logro de objetivos de PA (%)	41,2	56,47 54,1	15,27 (4 a 26,6) 12,9 (0,6 a 25,3)	0,009 (ES) 0,040 (ES)
Logro de objetivos de CT (%)	60	69,41 67,1	9,41 (0,9 a 19,7) 7,1 (-2,2 A 16,3)	0,073 0,134
Logro de objetivos de PA/CT (%)	24,7	37,64 38,8	12,94 (2 a 23,9) 14,1 (3 a 25,2)	0,210 0,013 (ES)
Grupo Control (n=41)				
Logros de objetivos de Adherencia (%)	58,5	85,36 75,6	26,86 (12,7 a 41) 17,1 (-5,0 a 44,0)	<0,001 (ES) 0,118
Logros de objetivos de Adherencia M-G-L (Resp. acertadas)	3,39	3,56 3,59	0,17 (-0,14 a 0,48) 0,20 (-0,05 a 0,44)	0,268 0,118
Logro de objetivos de PA (%)	41,5	53,65 43,9	12,15 (-54 a 29,8) 2,4 (-15,5 a 20,4)	0,168 0,785
Logro de objetivos de CT (%)	61	63,41 65,9	2,41 (-12,5 a 17,4) 4,9 (-7,2 a 17)	0,743 0,421
Logro de objetivos de PA/CT (%)	24,4	36,58 29,3	12,18 (-26,7 a 23) 4,9 (-18,9 a 9,2)	0,096 0,486
Grupo Intervención (n=44)				
Logros de objetivos de Adherencia (%)	68,2	95,45 81,81	27,34 (13,6 a 41,0) 13,61 (0,0 a 41,0)	<0,001 (ES) 0,048 (ES)
Logros de objetivos de Adherencia M-G-L (Resp. acertadas)	3,61	3,89 3,82	0,28 (0,02 a 0,52) 0,21 (0,00 a 0,41)	0,032 (ES) 0,048 (ES)
Logro de objetivos de PA (%)	40,9	59,09 63,6	18,19 (3,1 a 33,20) 22,7 (5,5 a 39,99)	0,019 (ES) 0,011 (ES)
Logro de objetivos de CT (%)	59,1	75,00 68,2	15,9 (1,3 a 30,5) 9,1 (-5,3 a 23,5)	0,033 (ES) 0,210
Logro de objetivos de PA/CT (%)	25	38,63 47,7	13,63 (3,2 a 30,5) 22,7 (5,5 a 39,9)	0,110 0,011 (ES)

*Entre el valor final y valor inicial. **Entre el valor intermedio y el valor inicial.

(ES): Estadísticamente significativo.

- Prueba estadística aplicada: Prueba T. Prueba de muestras relacionadas.

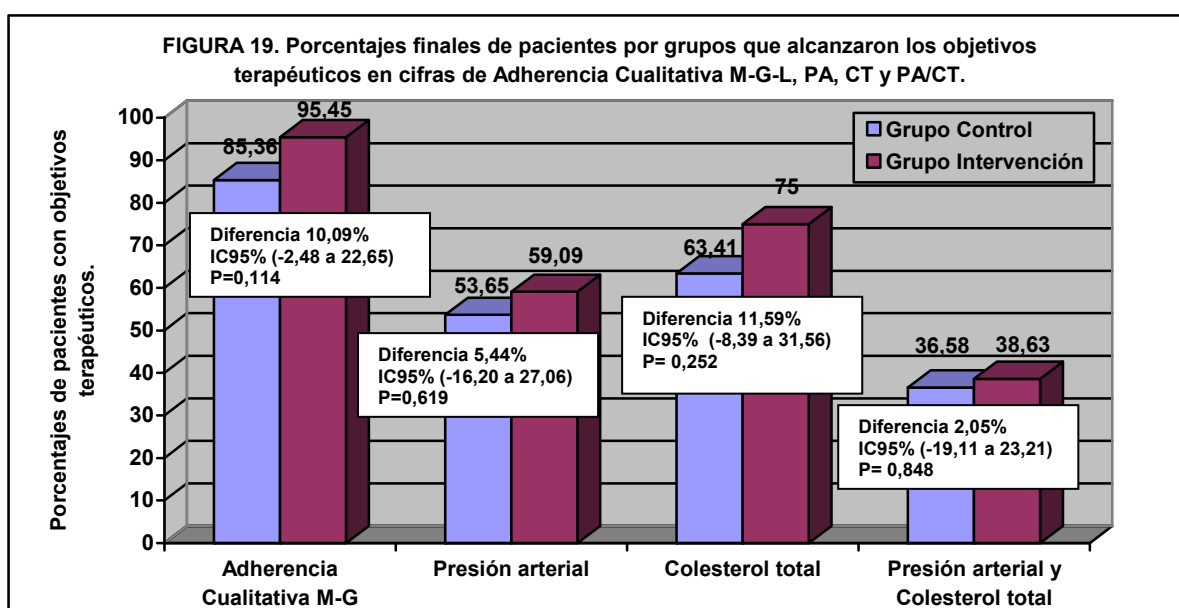
4.2.3 Comparación de los resultados relacionados con los objetivos del estudio por grupos de asignación.

Para comparar entre la atención habitual en la oficina de farmacia mejorada con educación sanitaria y el Seguimiento Farmacoterapéutico, en la tabla 13 y en la figura 19 se cotejan los porcentajes finales de pacientes por grupos que alcanzaron los objetivos terapéuticos en, adherencia cualitativa M-G-L, cifras de presión arterial, colesterol total y presión arterial/colesterol total. Mientras que en la tabla 14 y en la figura 20 se cotejan los porcentajes intermedios de pacientes por grupos que alcanzaron los objetivos terapéuticos en, adherencia cualitativa M-G-L, cifras de presión arterial, colesterol total y presión arterial/colesterol total.

Tabla 13. Valores finales (semana 32) de las variables relacionadas con los objetivos del estudio por grupos de asignación.

Variables finales relacionadas con logros de objetivos	TOTAL (N=85)	Control (N=41)	Intervención (N=44)	Diferencia (IC 95%)	Valor de p*
Adherencia M-G-L Cualitativa, n (%)	77 (90,58)	35 (85,36)	42 (95,45)	10,09 (-2,48 a 22,65)	0,114
Presión Arterial, n (%)	48 (56,47)	22 (53,65)	26 (59,09)	5,44 (-16,20 a 27,06)	0,619
Colesterol Total, n (%)	59 (69,41)	26 (63,41)	33 (75,00)	11,59 (-8,39 a 31,56)	0,252
PA y CT, n (%)	32 (37,64)	15 (36,58)	17 (38,63)	2,05 (-19,11 a 23,21)	0,848

*Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.
-Pruebas de chi-cuadrado y prueba T para igualdad de medias.



De los anteriores resultados se puede establecer que no se produjeron aumentos estadísticamente significativos en la semana 32, al comparar la atención habitual en la Oficina de Farmacia más educación sanitaria con el SFT (Tabla 13 y Figura 19). Concretamente:

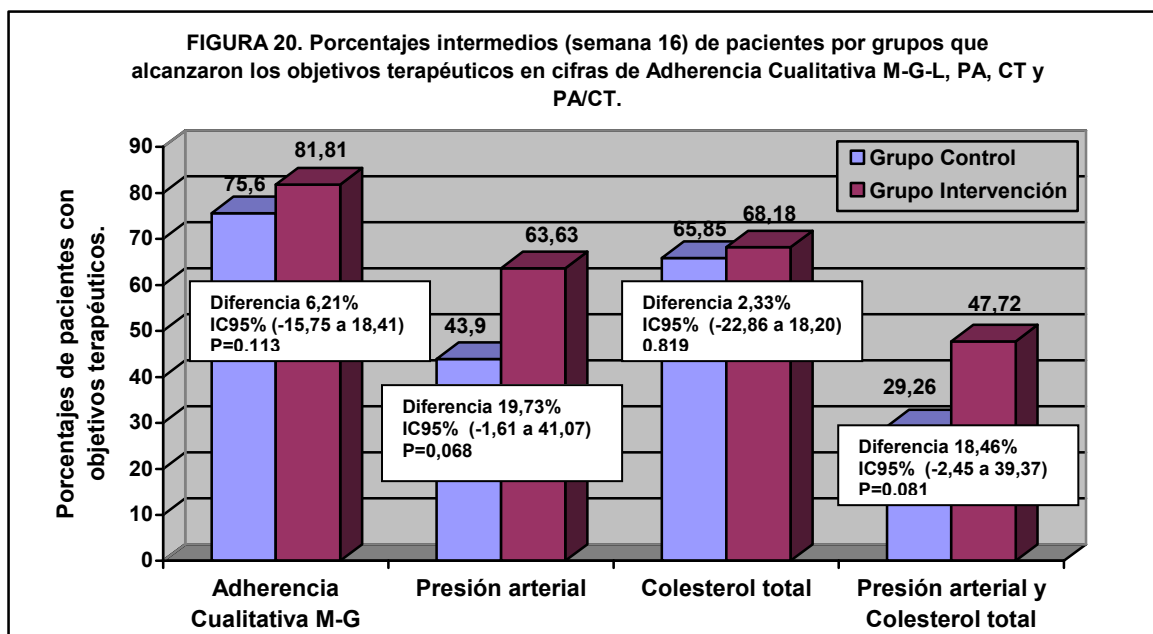
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de ser cumplidores (Adherencia M-G-L= 4) del 10,1% (p=0,114; IC95%: -2,48 a 22,65)
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras de PA y niveles de CT del 5,44% (p=0,619; IC95%: -16,20 a 27,06) y 11,59% (p=0,252; IC95%: -8,39 a 31,56), respectivamente.
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia-educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras de PA/CT del 2,05% (p=0,848; IC95%: -11,19 a 23,21).

Tabla 14. Valores intermedios (semana 16) de las variables relacionadas con los objetivos del estudio por grupos de asignación.

Variables intermedias relacionadas con logros de objetivos	TOTAL (N=85)	Control (N=41)	Intervención (N=44)	Diferencia (IC 95%)	Valor de p*
Adherencia M-G-L Cualitativa, n (%)	67 (78,82)	31 (75,60)	36 (81,81)	6,21 (-15,75 a 18,41)	0,113
Presión Arterial, n (%)	46 (54,11)	18 (43,90)	28 (63,63)	19,73 (-1,61 a 41,07)	0,068
Colesterol Total, n (%)	57 (67,05)	27 (65,85)	30 (68,18)	2,33 (-22,86 a 18,20)	0,819
PA y CT, n (%)	33 (38,82)	12 (29,26)	21 (47,72)	18,46 (-2,45 a 39,37)	0,081

*Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

-Pruebas de chi-cuadrado y prueba T para igualdad de medias.



- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de ser cumplidores (Adherencia M-G-L= 4) en la semana 16 del estudio del 6,21% (p=0,113; IC95%: -15,75 a 18,41).
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras de PA y niveles CT en la semana 16 del estudio del 19,73% (p=0,068; IC95%:-1,61 a 41,07) y 2,33% (p=0,819; IC95%:-22,86 a 18,20), respectivamente.
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras de PA/CT en la semana 16 del estudio del 18,46% (p=0,081; IC95%:-2,45 a 39,37).

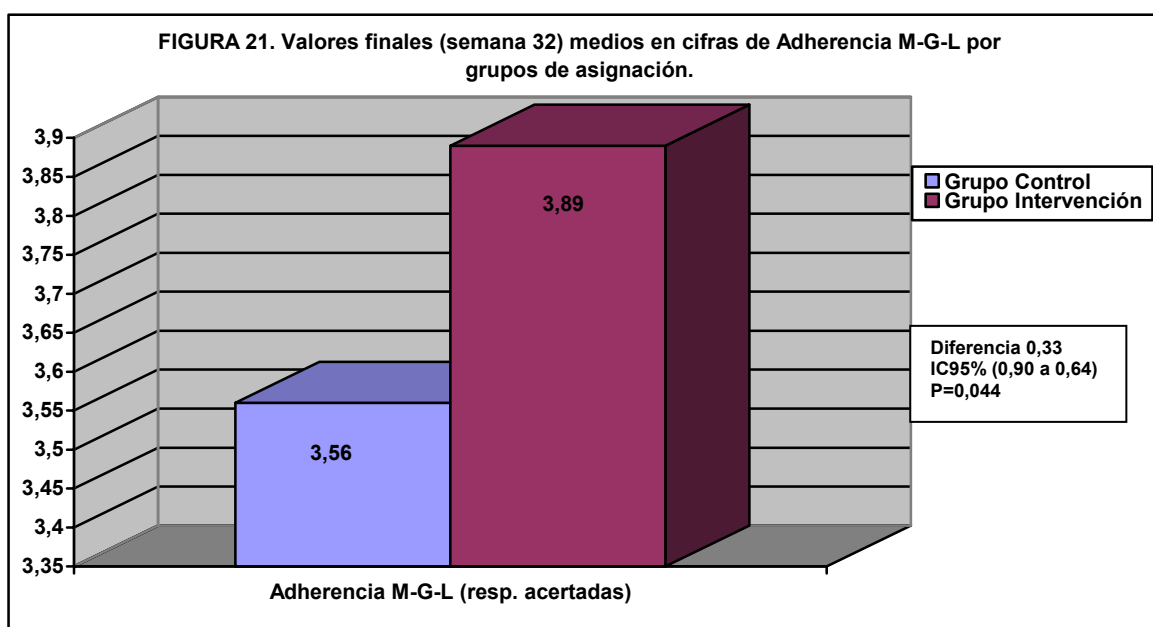
Además, para comparar entre la atención habitual en la oficina de farmacia mejorada con educación sanitaria y el Seguimiento Farmacoterapéutico, en la tabla 15 y en las figuras 21 y 22 se cotejan por grupos las cifras finales medias (semana 32) de adherencia cualitativa M-G-L, cifras medias de PAS, PAD y colesterol total. Mientras que en la tabla 16 y en las figuras 23 y 24, también, se comparan por grupos las medias de las cifras intermedias (semana 16) medias de Adherencia M-G-L, de PAS, PAD y colesterol total.

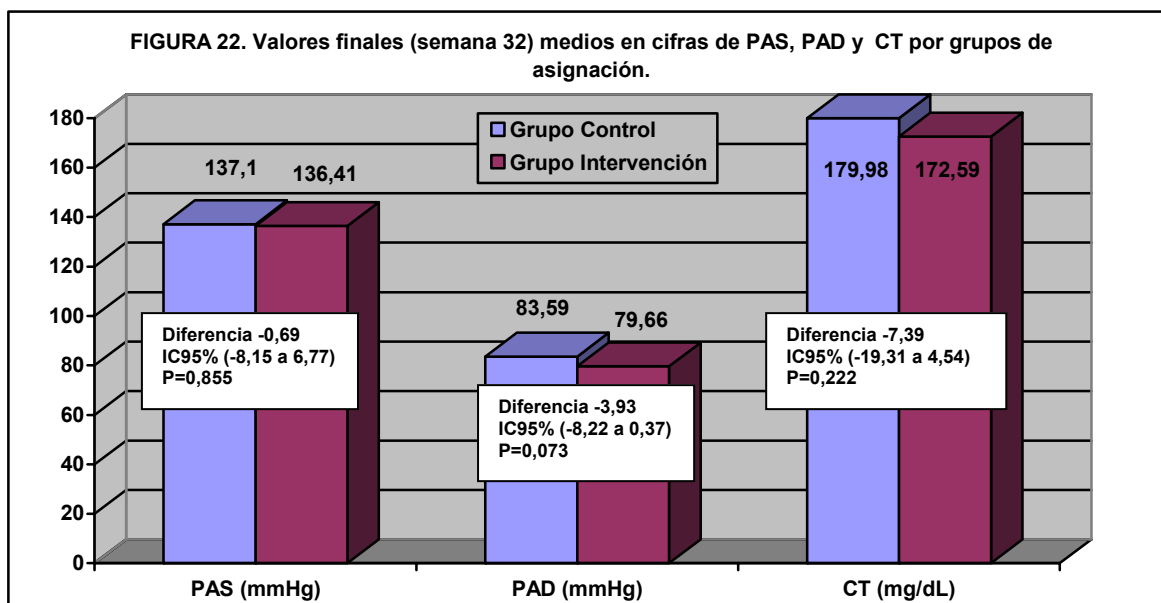
Tabla 15. Valores Finales (semana 32) de las cifras finales medias de las variables relacionadas con los objetivos del estudio por grupos de asignación.

Variables finales medias	TOTAL (N=85)	Control (N=41)	Intervención (N=44)	Diferencia (IC 95%)	Valor de p*
Adherencia M-G-L (Resp. Acertadas)	3,73	3,56	3,89	0,33 (0,90 a 0,642)	0,044 (ES)
PAS (mmHg)	136,74	137,10	136,41	-0,69 (-8,154 a 6,777)	0,855
PAD (mmHg)	81,55	83,59	79,66	-3,93 (-8,228 a 0,375)	0,073
Colesterol Total, (mg/dL)	176,15	179,98	172,59	-7,39 (-19,317 a 4,548)	0,222

*Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención. (ES): Estadísticamente significativo.

-Pruebas de chi-cuadrado y prueba T para igualdad de medias.





Al comparar, en la semana 32, la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria con el SFT, el SFT produjo un aumento estadísticamente significativo en las cifras de Adherencia Morisky-Green-Levine de 0,33 respuestas acertadas ($p=0,044$; IC95%: 0,90 a 0,64).

Por otra parte, el SFT causó, en comparación con la Atención habitual en la farmacia mejorada con educación sanitaria, una disminución estadísticamente no significativa en las cifras de PAS de 0,69 mmHg ($p=0,855$; IC95%: -8,15 a 6,77), en las de PAD de 3,93 mmHg ($p=0,073$; IC95%: -8,22 a 0,37) y en las de CT de 7,39 mg/dL ($p=0,222$; IC95%: -19,31 a 4,54).

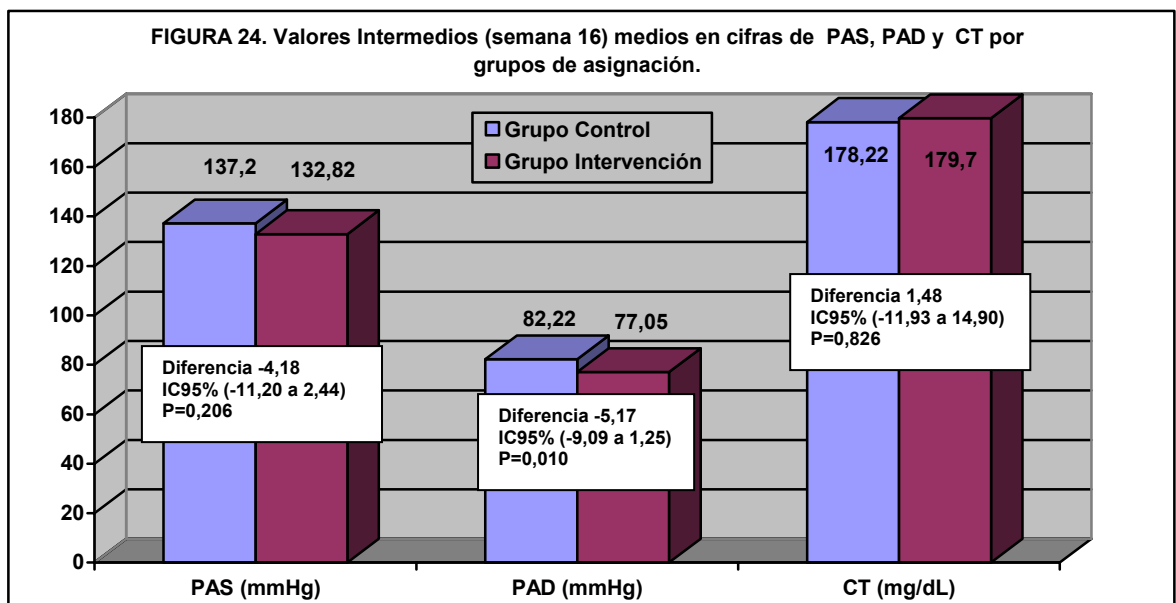
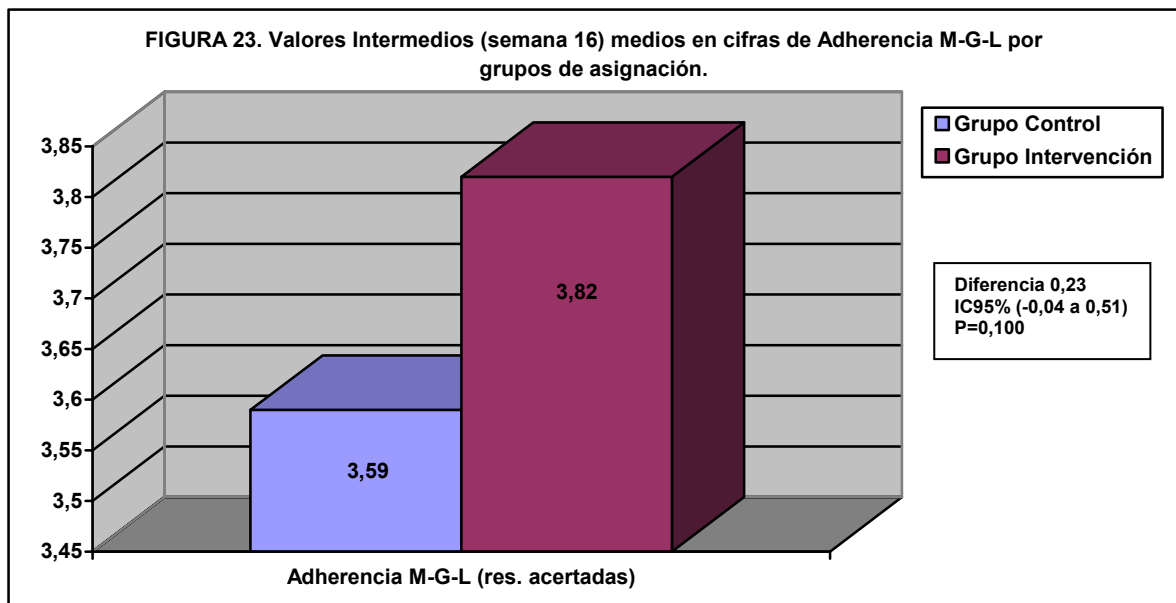
Tabla 16. Valores intermedios (semana 16) de las cifras finales medias de las variables relacionadas con los objetivos del estudio por grupos de asignación.

Variables intermedias medias	TOTAL (N=85)	Control (N=41)	Intervención (N=44)	Diferencia (IC 95%)	Valor de p*
Adherencia M-G-L (Resp. Acertadas)	3,71	3,59	3,82	0,23 (-0,046 a 0,511)	0,100
PAS (mmHg)	134,93	137,20	132,82	-4,18 (-11,203 a 2,449)	0,206
PAD (mmHg)	79,54	82,22	77,05	-5,17 (-9,098 a 1,251)	0,010 (ES)
Colesterol Total, (mg/dL)	178,99	178,22	179,70	1,48 (-11,937 a 14,907)	0,826

*Entre pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención.

(ES): Estadísticamente significativo.

-Pruebas de chi-cuadrado y prueba T para igualdad de medias.

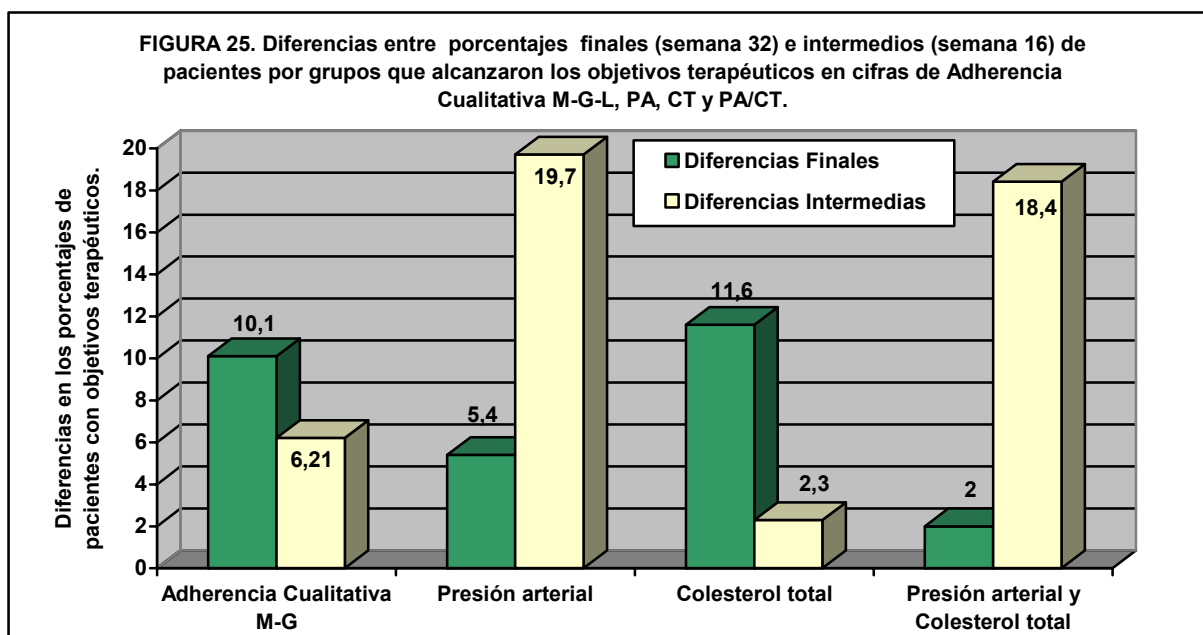


Al comparar, en la semana 16, la Atención habitual en la Oficina de Farmacia mejorada con educación sanitaria con el SFT, el SFT produjo una disminución estadísticamente significativa en las cifras de PAD de 5,17 mmHg ($p=0,010$; IC95%: -9,09 a 1,25).

Por otra parte, el SFT causó, en comparación con la Atención habitual en la farmacia mejorada con educación sanitaria, un aumento estadísticamente no significativo en las cifras de Adherencia M-G-L de 0,23 respuestas acertadas ($p=0,100$; IC95%: -0,04 a 0,51), una disminución en las de PAS de 4,18 mmHg ($p=0,206$; IC95%: -11,20 a 2,44) y ocasionó

un aumento estadísticamente no significativo en las cifras de CT de 1,48 mg/dL ($p=0,826$; IC95%: -11,93 a 14,90).

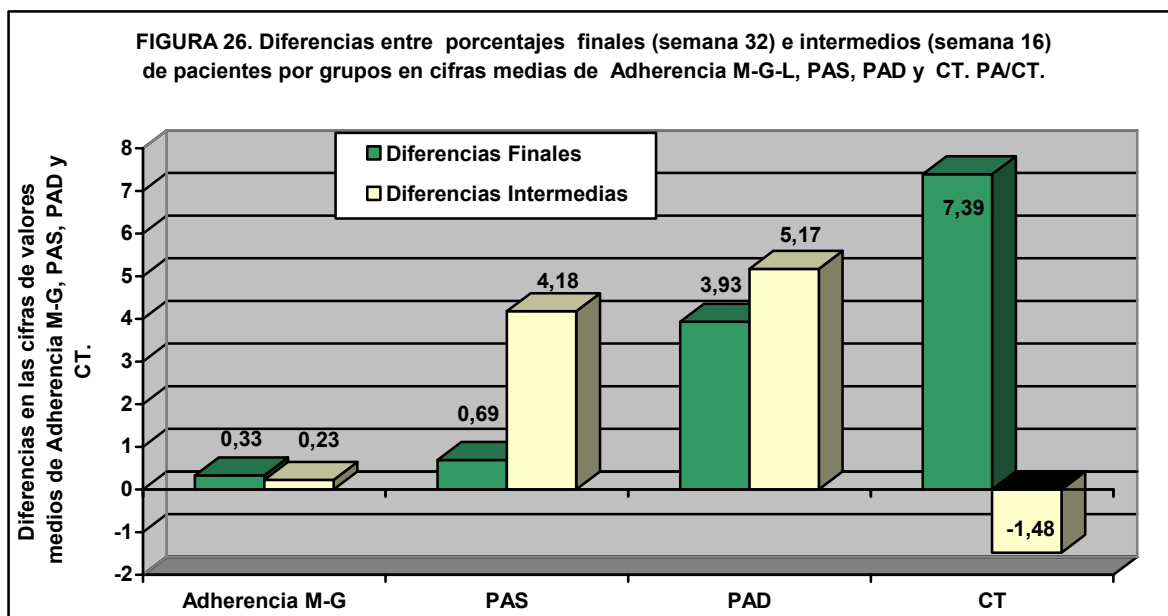
Asimismo, en la figura 25 se confrontan las diferencias existentes entre los porcentajes finales (semana 32) e intermedios (semana 16) de pacientes entre los grupos control e intervención que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de Adherencia Cualitativa M-G-L, PA, CT y PA/CT.



- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento mayor en las diferencias de los porcentajes de valores intermedios (semana 16) (Figura 20) frente a valores finales (semana 32) (Figura 19) de PA (19,7 versus 5,4) y de PA/CT (18,4 versus 2,0).

- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento mayor en las diferencias de los porcentajes de valores finales (semana 32) (Figura 19) frente a valores intermedios (semana 16) (Figura 20) de CT (11,6 versus 2,3) y en adherencia cualitativa M-G-L (10,1 versus 6,21).

Por otro lado, en la figura 26 se confrontan las diferencias existentes entre los porcentajes finales (semana 32) e intermedios (semana 16) de pacientes entre los grupos control e intervención en cifras medias de Adherencia M-G-L, PAS, PAD y colesterol total.



- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento mayor en las cifras medias de valores intermedios (semana 16) (Figuras 23 y 24), frente a valores medios finales (semana 32) (Figuras 21 y 22) de PAS (4,18 versus 0,6) y de PAD (5,17 versus 3,93).
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó un aumento mayor en las diferencias de los valores medios finales (semana 32) (Figuras 21 y 22), frente a valores medios intermedios (semana 16) (Figuras 23 y 24) de Adherencia M-G-L (0,33 versus 0,23).
- En comparación con la Atención habitual en la Farmacia mejorada con educación sanitaria, el SFT causó una diferencia de los valores medios finales (semana 32) (Figuras 21 y 22) de 7,39 frente a los valores medios intermedios (semana 16) (Figuras 23 y 24), que ocasionaron una diferencia a favor de la Atención habitual/Educación sanitaria de 1,48 frente al SFT.

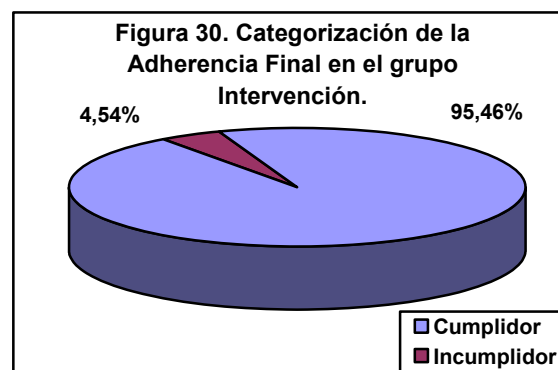
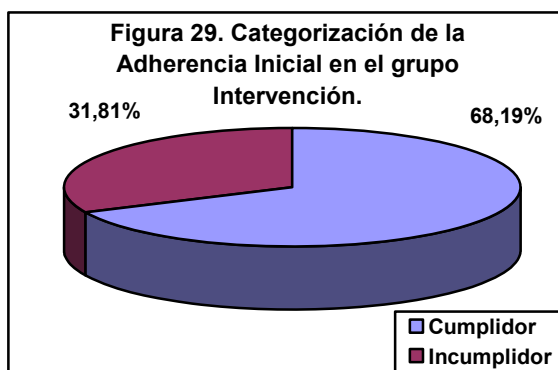
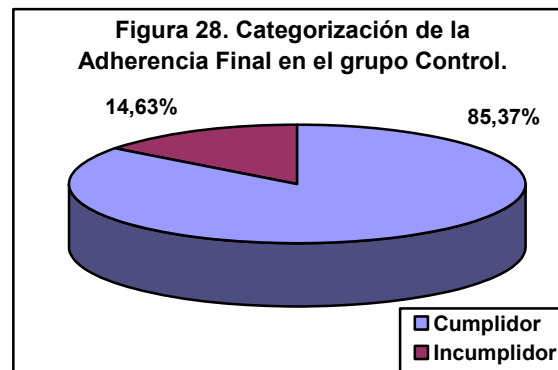
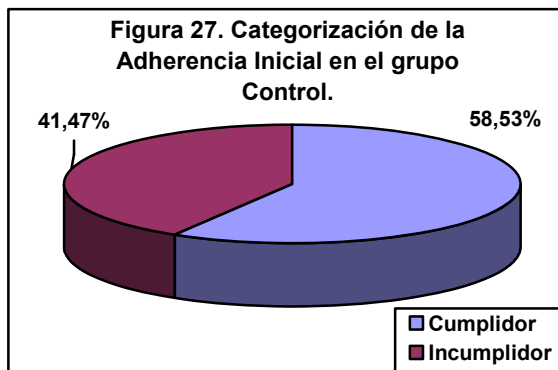
4.2.4 Categorización de la adherencia según el grupo de asignación

Al someter los resultados obtenidos en relación a la adherencia cualitativa final e inicial en ambos grupos a las pruebas de chi-cuadrado, en la prueba de McNemar, se obtuvo, tanto en el grupo control como en el grupo intervención una relación estadísticamente significativa, lo que indica que la población inicial y final, tanto control ($p=0,001$) como intervención ($p<0,001$), eran diferentes en relación con la adherencia (Tabla 17 y figuras 27, 28, 29 y 30).

Tabla 17. Tabla de contingencia Adherencia inicial cualitativo-Adherencia Final cualitativo de los grupos de asignación: control o intervención.

Grupo de asignación: control o intervención		Adherencia Final Cualitativo		Total	p*
		Incumplidor	Cumplidor		
Control: Adherencia inicial cualitativo	Incumplidor	6 (14,63%)	11 (26,84%)	17 (41,47%)	0,001
	Cumplidor	0 (0%)	24 (58,53%)	24 (58,53%)	
	Total	6 (14,63%)	35 (85,37%)	41 (100%)	
Intervención: Adherencia inicial cualitativo	Incumplidor	2 (4,54%)	12 (27,27%)	14 (31,81%)	<0,001
	Cumplidor	0 (0%)	30 (68,19%)	30 (68,19%)	
	Total	2 (4,54%)	42 (95,46%)	44 (100%)	

-Prueba estadística: Prueba de McNemar.



4.3 INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN EL LOGRO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.

4.3.1 Relación entre la adherencia cualitativa y el logro de objetivos terapéuticos

Para establecer la relación entre la adherencia inicial cualitativa y los objetivos terapéuticos iniciales, en la tabla 18 se cotejan los porcentajes de pacientes cumplidores o incumplidores que alcanzaron los objetivos terapéuticos en logro de objetivos de cifras de HTA Inicial, logro de objetivos de cifras de CT Inicial, logro de objetivos de PA y CT Inicial, PAS inicial, PAD inicial y CT inicial, mediante análisis estadístico de la prueba t de Student para muestras relacionadas de los pacientes cumplidores e incumplidores.

Tabla 18. Relación de la Adherencia Inicial Cualitativa con el logro de objetivos terapéuticos. Iniciales.

Variables Iniciales relacionadas con la adherencia Inicial Cualitativa	Cumplidor (N=54)	Incumplidor (n=31)	Diferencia (IC95%)	P*
Logro de objetivo cifras de HTA Inicial (%)	37%	48,4%	-11,4 (-33,53 a 10,83)	0,312
Logro de objetivo cifras de CT Inicial (%)	61,1%	58,1%	3 (-19,26 a 25,26)	0,786
Logro de objetivo cifras de PA y CT Inicial (%)	22,2%	29,0%	-6,8 (-26,32 a 12,70)	0,489
PAS Inicial (mm Hg)	139,93	143,48	-3,56 (-11,55 a 4,43)	0,379
PAD Inicial (mm Hg)	82,65	84,06	-1,42 (-5,58 a 2,75)	0,501
CT Inicial (mg/dL)	182,67	183,87	-1,20 (-16,97 a 14,56)	0,880

*Entre pacientes cumplidores e incumplidores. (ES): Estadísticamente significativo.

-Prueba estadística: Prueba t de Student.

De los anteriores resultados se puede establecer que la adherencia cualitativa inicial (cumplidor /incumplidor) no presentan diferencias estadísticas en relación con las variables iniciales del estudio (logro de objetivos de cifras de HTA Inicial, logro de objetivos de cifras de CT Inicial, logro de objetivos de PA y CT Inicial, PAS inicial, PAD inicial y CT inicial) (Tabla 18).

Para establecer la relación entre la adherencia final cualitativa y los objetivos terapéuticos finales, en la tabla 19 se cotejaron los porcentajes de pacientes cumplidores o incumplidores que alcanzaron los objetivos terapéuticos en logro de objetivos de cifras de HTA final, logro de objetivos de cifras de CT final, logro de objetivos de PA y CT final, PAS

final, PAD final y CT final, mediante análisis estadístico de la prueba t de Student para muestras relacionadas de los pacientes cumplidores e incumplidores.

Tabla 19. Relación de la Adherencia Final Cualitativa con el logro de objetivos terapéuticos finales.

Variables Finales relacionadas con la adherencia Final Cualitativa	Cumplidor (N=77)	Incumplidor (N=8)	Diferencia (IC95%)	P*
Logro de objetivo cifras de HTA Final (%)	59,7%	25,0%	34,7 (-1,55 a 71,03)	0,600
Logro de objetivo cifras de CT Final (%)	71,4%	50,0%	21,4 (-12,7 a 55,56)	0,215
Logro de objetivo cifras de PA y CT Final (%)	40,3%	12,5%	27,8 (-7,95 a 63,47)	0,126
PAS Final (mm Hg)	135,45	149,13	-13,67 (-26,096 a -1,245)	0,031 (ES)
PAD Final (mm Hg)	80,88	88,00	-7,12 (-14,461 a 0,227)	0,057
CT Final (mg/dL)	175,30	184,38	-9,08 (-29,587 a 11,434)	0,381

*Entre pacientes cumplidores e incumplidores. (ES): Estadísticamente significativo.
-Prueba estadística: Prueba t de Student.

Asimismo, de los anteriores resultados se puede establecer que la adherencia cualitativa final (cumplidor /incumplidor), no presenta diferencias estadísticas en relación con las variables finales siguientes: logro de objetivos de cifras de HTA final, logro de objetivos de cifras de CT final, logro de objetivos de PA y CT final, PAD final y CT final (Tabla 19). Mientras que la buena adherencia final cualitativa produjo una relación estadísticamente significativa en la PAS final ($p=0,031$) (tabla 19).

4.3.2 Relación entre ser paciente cumplidor y el logro de objetivos terapéuticos.

Por otra parte, para establecer si existe una relación entre ser un paciente cumplidor al inicio del estudio, y los logros de objetivos terapéuticos en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT y logro de objetivos de PA y CT, se realizó la prueba no paramétrica de McNemar, cuya estadística de contraste indicaba que no existe relación estadísticamente significativa entre ser un paciente cumplidor al inicio del estudio y los logros de objetivos terapéuticos obtenidos, tanto en la semana 16, como al final del estudio (Tabla 20).

Tabla 20. Relación entre ser paciente cumplidor al inicio del estudio y el logro de objetivos terapéuticos.

Variables relacionadas con pacientes cumplidores al inicio del estudio (N=54)	Logro de objetivos cifras de HTA FINAL y logro de objetivos cifras de HTA INICIAL	Logro de objetivos cifras de HTA INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de HTA INICIAL	Logro de objetivos cifras de CT FINAL y logro de objetivos cifras de CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de CT INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de PA y CT FINAL y logro de objetivos cifras de PA y CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de PA y CT INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de PA y CT INICIAL
P*	0,077	0,143	0,180	0,754	0,180	0,092

*Entre logro de objetivos terapéuticos antes/después de pacientes cumplidores al inicio del estudio. (ES): Estadísticamente significativo.

-Prueba estadística: Prueba no paramétrica de McNemar.

Igualmente, para establecer si existe una relación entre ser un paciente cumplidor al final del estudio y los logros de objetivos terapéuticos en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT y logro de objetivos de PA y CT, también se realiza la prueba no paramétrica de McNemar (Tabla 21).

Tabla 21. Relación entre ser paciente cumplidor al final del estudio y el logro de objetivos terapéuticos.

Variables relacionadas con pacientes cumplidores al final del estudio (N=77)	Logro de objetivos cifras de HTA FINAL y logro de objetivos cifras de HTA INICIAL	Logro de objetivos cifras de HTA INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de HTA INICIAL	Logro de objetivos cifras de CT FINAL y logro de objetivos cifras de CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de CT INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de PA y CT FINAL y logro de objetivos cifras de PA y CT INICIAL	Logro de objetivos cifras de PA y CT INTERMEDIO y logro de objetivos cifras de PA y CT INICIAL
P*	0,004 (ES)	0,043 (ES)	0,064	0,424	0,017 (ES)	0,027 (ES)

*Entre logro de objetivos terapéuticos antes/después de pacientes cumplidores al final del estudio. (ES): Estadísticamente significativo.

-Prueba estadística: Prueba no paramétrica de McNemar .

- Ser cumplidor al final del estudio presenta una relación estadísticamente significativa con los logros de objetivos terapéuticos de cifras de HTA, tanto final ($p=0,004$), como intermedia ($p=0,043$), es decir, que ser paciente cumplidor al final del estudio está relacionado significativamente con la mejora de la PA.
- Ser cumplidor al final del estudio presenta una relación estadísticamente significativa con los logros de objetivos terapéuticos de cifras de PA y CT, tanto final ($p=0,017$), como intermedio ($p=0,027$), es decir, que ser paciente cumplidor al final del estudio está relacionado significativamente con la mejora de la PA/CT.
- Sin embargo, ser cumplidor al final del estudio no presenta una relación estadísticamente significativa con los logros de objetivos terapéuticos de cifras de CT, ni final ($p=0,064$), ni intermedia ($p=0,424$), es decir, que ser paciente cumplidor al final del estudio no está relacionado significativamente con la mejora del CT.

4.3.3 Relación entre la adherencia inicial cualitativa y las características sociodemográficas y clínicas iniciales

Para identificar variables predictoras de la Adherencia cualitativa en el grupo inicial, se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por la adherencia inicial cualitativa M-G-L (cumplidor o no cumplidor), mediante el análisis de variables cualitativas (prueba de *Chi cuadrado*), (Tablas 22) y el de variables cuantitativas (prueba *t de Student*), (Tablas 23). Se identificaron como variables relacionadas las variables que al realizar el análisis bivariado (cumplidor vs cada variable) daban un valor de P menor de 0,2 o muy próximas a este valor. Las variables que presentaron un valor de P < de 0,20, no fueron sometidas a una regresión logística para identificar realmente cuales explicaban la adherencia, debido a que se obtuvieron muy pocas.

Tabla 22. Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia inicial cualitativa (variables cualitativas).

Variabes	Total N=85	Cumplidor N=54	No cumplidor N=31	Valor de P*
Género, n (%) Hombre Mujer	50 (58,82) 35 (41,18)	33 (61,11) 21 (38,89)	17 (54,84) 14 (45,16)	0,572
Nivel Educativo, n (%) Sin estudios/primaria Bachiller Universitario/Técnico	68 (80,00) 5 (5,88) 12 (14,12)	44 (81,48) 3 (5,56) 7 (12,96)	24 (77,42) 2 (6,45) 5 (16,13)	0,902
Estado Civil, n (%) Sin pareja Con pareja	17 (20,00) 68 (80,00)	10 (18,52) 44 (81,48)	7 (22,58) 24 (77,42)	0,652
Percepción estado salud, n(%) Regular, malo, muy malo Bueno, excelente	65 (76,47) 20 (23,53)	44 (81,48) 10 (18,52)	21 (67,74) 10 (32,26)	0,151
Fumador inicial, n (%) No fuma Si fuma	63 (74,12) 22 (25,88)	42 (77,78) (12 (22,22)	21 (67,74) 10 (32,26)	0,309
Práctica de ejercicio, n(%) No practica ejercicio Si practica ejercicio	22 (25,88) 63 (74,12)	14 (25,93) 40 (74,07)	8 (25,81) 23 (74,19)	0,990
Peso Inicial, n (%) Normal Sobrepeso Obesidad	8 (9,41) 33 (38,82) 44 (51,77)	6 (11,11) 23 (42,59) 25 (46,30)	2 (6,45) 10 (32,26) 19 (61,29)	0,396
Presencia de HTA en el paciente, n (%) Sin HTA Con HTA	6 (7,06) 79 (92,94)	4 (7,41) 50 (92,59)	2 (6,45) 29 (93,55)	0,868

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable.

-Prueba estadística: Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 22 (Continuación). Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia inicial cualitativa (variables cualitativas).

Presencia de Dislipemia en el paciente, n (%) Sin Dislipemia Con Dislipemia	34 (40,00) 51 (60,00)	20 (37,04) 34 (62,96)	14 (45,16) 17 (54,84)	0,462
Presencia de HTA y Dislipemia, n (%) Sin HTA y Dislipemia Con HTA y Dislipemia	36 (42,35) 49 (57,65)	22 (40,74) 32 (59,26)	14 (45,16) 17 (54,84)	0,691
RCV sin necesidad de valoración, n (%) Sin RCV alto RCV alto sin valorac	31 (36,47) 54 (63,53)	17 (31,48) 37 (68,52)	14(45,16) 17(54,84)	0,207
Presencia de diabetes en el paciente, n (%) Sin DM Con DM	45 (52,94) 40 (47,06)	27 (50,00) 27 (50,00)	18 (58,06) 13 (41,94)	0,473
Historia de IAM en el paciente, n (%) Sin IAM Con IAM	78 (91,76) 7 (8,24)	49 (90,74) 5 (9,26)	29 (93,55) 2 (6,45)	0,650
Condición clínica asociada, n (%) Sin CCA Con CCA	78 (91,76) 7 (8,24)	49 (90,74) 5 (9,26)	29 (93,55) 2 (6,45)	0,650
Tipo de CCA, n (%) Sin CCA IC-HVI CT mayor 320 mg/dL Dislipemia Familiar	78 (91,76) 4 (4,71) 1 (1,18) 2 (2,35)	49 (90,74) 2 (3,70) 1 (1,86) 2 (3,70)	29 (93,55) 2 (6,45) 0 (0,00) 0 (0,00)	0,561
RCV Cualitativo Inicial, n (%) RCV Cual Moderado RCV Cual Alto	18 (21,18) 67 (78,82)	10 (18,52) 44 (81,48)	8 (25,81) 23 (74,19)	0,429
Tipo de prevención CV, n (%) Prevención Primaria Prev. Secundaria	67 (78,82) 18 (21,18)	42 (77,78) 12 (22,22)	25 (80,65) 6 (19,35)	0,755
Forma Clínica de ECV, n (%) Sin forma ECV IAM Angina de Pecho Enf. Cerebro-Vascular Enf. Arterial Periférica	67 (78,82) 7 (8,24) 6 (7,05) 1 (1,18) 4 (4,71)	42 (77,78) 5 (9,26) 3 (5,55) 1 (1,86) 3 (5,55)	25 (80,65) 2 (6,45) 3 (9,68) 0 (0,00) 1 (3,22)	0,829
Pacientes Mayores de 60 años, n (%) Menor de 60 años Mayor de 60 años	25 (29,41) 60 (70,59)	17 (31,48) 37 (68,52)	8 (25,81) 23 (74,19)	0,580
Pacientes Mayores de 65 años, n (%) Menor de 65 años Mayor de 65 años	43 (50,59) 42 (49,41)	28 (51,85) 26 (48,15)	15 (48,39) 16 (51,61)	0,758
Pacientes Mayores de 70 años, n (%) Menor de 70 años Mayor de 70 años	58 (68,24) 27 (31,76)	36 (66,67) 18 (33,33)	22 (70,97) 9 (29,03)	0,682

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable.

-Prueba estadística: Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 23. Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia inicial cualitativa (variables cuantitativas).

Variables		Total N=85	Media	DT	Diferencia (IC95%)	Valor de P*
Edad del paciente en años cumplidos	No Cumplidor	31	63,32	9,948	-0,29 (-4,242 a 3,665)	0,885
	Cumplidor	54	63,61	8,116		
Índice de Masa Corporal Inicial	No Cumplidor	31	31,316	4,4919	0,777 (-1,3661 a 2,9206)	0,473
	Cumplidor	54	30,539	4,9390		

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable.

-Prueba estadística: Prueba t de Student.

Las variables sociodemográficas o clínicas, identificadas como favorecedoras de la adherencia inicial cualitativa fueron (Tabla 24):

-Percepción del estado de salud como regular malo o muy malo (P=0,151).

-Riesgo cardiovascular alto sin necesidad de valoración (P=0,207).

Tabla: 24. Variables sociodemográficas o clínicas favorecedoras de la adherencia inicial cualitativa

Variables	Cumplidor (%)	No Cumplidor (%)	Valor de P*
Percepción del estado de salud como regular, malo, muy malo	67,70	32,30	0,151
Riesgo cardiovascular alto sin necesidad de valoración	68,52	31,48	0,207

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable.

En general, ninguna de las variables estudiadas: genero (hombre o mujer), nivel educativo (sin estudios, bachiller, universitario), estado civil (con o sin pareja), percepción del estado de salud (regular, malo, muy malo o bueno, excelente), ser fumador, practicar ejercicio, clasificación del peso (peso normal, sobrepeso, obesidad), presencia de HTA, de Dislipemia, de HTA y Dislipemia, tener RCV alto sin necesidad de valoración, presencia de diabetes, historia de IAM en el paciente, CCA, tipo de CCA (sin CCA, IC-HVI, CT>320 mg/dL, Dislipemia familiar), RCV cualitativo (moderado, alto), tipo de prevención CV (primaria, secundaria), forma clínica de la ECV (sin forma ECV, IAM, angina de pecho, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica), edad del paciente en años cumplidos, el índice de masa corporal, pacientes mayores de 60 años, pacientes mayores de 65 años y pacientes mayores de 70 años, presentaron una relación estadísticamente significativa favorecedora o desfavorecedora de la adherencia inicial cualitativa.

4.3.4 Relación entre la adherencia final cualitativa y las características sociodemográficas y clínicas iniciales

Para identificar variables predictoras de la Adherencia cualitativa en el grupo inicial, se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por la adherencia final cualitativa M-G (cumplidor o no cumplidor), mediante el análisis de variables cualitativas (prueba de *Chi cuadrado*), (Tablas 25) y el de variables cuantitativas (prueba *t de Student*), (Tablas 26). Se identificaron como variables relacionadas las variables que al realizar el análisis bivariado (cumplidor vs cada variable) daban un valor de p menor de 0,2 o muy próximas a este valor. Las variables que presentaron un valor de p < de 0,20, no fueron sometidas a una regresión logística para identificar realmente cuales explicaban la adherencia, debido a que se obtuvieron muy pocas.

Tabla 25. Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia final cualitativa (variables cualitativas).

Variabes	Total N=85	Cumplidor N=77	No cumplidor N=8	Valor de P*
Género, n (%) Hombre Mujer	35 (41,18) 50 (58,82)	29 (37,66) 48 (62,34)	6 (75,00) 2 (25,00)	0,041 (ES)
Nivel Educativo, n (%) Sin estudios/primaria Bachiller Universitario/Técnico	68 (80,00) 5 (5,88) 12 (14,12)	60 (77,92) 5 (6,49) 12 (15,59)	8 (100,00) 0 (0,00) 0 (0,00)	0,332
Estado Civil, n (%) Sin pareja Con pareja	17 (20,00) 68 (80,00)	15 (19,48) 62 (80,52)	2 (25,00) 6 (75,00)	0,710
Percepción estado salud, n(%) Regular, malo, muy malo Bueno, excelente	65 (76,47) 20 (23,53)	62 (80,52) 15 (19,48)	3 (37,50) 5 (62,50)	0,006 (ES)
Fumador inicial, n (%) No fuma Si fuma	63 (74,12) 22 (25,88)	58 (75,32) 19 (24,68)	5 (62,50) 3 (37,50)	0,431
Práctica de ejercicio, n(%) No practica ejercicio Si practica ejercicio	22 (25,88) 63 (74,12)	19 (24,68) 58 (75,32)	3 (37,50) 5 (62,50)	0,431
Peso Inicial, n (%) Normal Sobrepeso Obesidad	8 (9,41) 33 (38,82) 44 (51,77)	8 (10,39) 30 (38,96) 39 (50,65)	0 (0,00) 3 (37,50) 5 (62,50)	0,597
Presencia de HTA en el paciente, n (%) Sin HTA Con HTA	6 (7,06) 79 (92,94)	5 (6,49) 72 (93,51)	1 (12,50) 7 (87,50)	0,528

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable. (ES): Estadísticamente significativa.

-Prueba estadística: Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 25 (Continuación). Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia final cualitativa (variables cualitativas).

Presencia de Dislipemia en el paciente, n (%) Sin Dislipemia Con Dislipemia	34 (40,00) 51 (60,00)	28 (36,36) 49 (63,64)	6 (75,00) 2 (25,00)	0,034 (ES)
Presencia de HTA y Dislipemia, n (%) Sin HTA y Dislipemia Con HTA y Dislipemia	36 (42,35) 49 (57,65)	30 (38,96) 47 (61,04)	6 (75,00) 2 (25,00)	0,05
RCV sin necesidad de valoración, n (%) Sin RCV alto RCV alto sin valorac	31 (36,47) 54 (63,53)	27 (35,06) 50 (64,94)	4 (50,00) 4 (50,00)	0,404
Presencia de diabetes en el paciente, n (%) Sin DM Con DM	45 (52,94) 40 (47,06)	40 (51,95) 37 (48,05)	5 (62,50) 3 (37,50)	0,569
Historia de IAM en el paciente, n (%) Sin IAM Con IAM	78 (91,76) 7 (8,24)	70 (90,91) 7 (9,10)	8 (100,00) 0 (0,00)	0,373
Condición clínica asociada, n (%) Sin CCA Con CCA	78 (91,76) 7 (8,24)	70 (90,91) 7 (9,10)	8 (100,00) 0 (0,00)	0,373
Tipo de CCA, n (%) Sin CCA IC-HVI CT mayor 320 mg/dL Dislipemia Familiar	78 (91,76) 4 (4,71) 1 (1,18) 2 (2,35)	70 (90,91) 4 (5,19) 1 (1,30) 2 (2,60)	8 (100,00) 0 (0,00) 0 (0,00) 0 (0,00)	0,851
RCV Cualitativo Inicial, n (%) RCV Cual Moderado RCV Cual Alto	18 (21,18) 67 (78,82)	16 (20,78) 61 (79,22)	2 (25,00) 6 (75,00)	0,781
Tipo de prevención CV, n (%) Prevención Primaria Prev. Secundaria	67 (78,82) 18 (21,18)	60 (77,92) 17 (22,08)	7 (87,50) 1 (12,50)	0,528
Forma Clínica de ECV, n (%) Sin forma ECV IAM Angina de Pecho Enf. Cerebro-Vascular Enf. Arterial Periférica	67 (78,82) 7 (8,24) 6 (7,06) 1 (1,18) 4 (4,70)	60 (77,92) 7 (9,10) 5 (6,49) 1 (1,30) 4 (5,19)	7 (87,50) 0 80,00) 1 (12,50) 0 (0,00) 0 (0,00)	0,790
Pacientes Mayores de 60 años, n (%) Menor de 60 años Mayor de 60 años	25 (29,41) 60 (70,59)	24 (31,17) 53 (68,83)	1 (12,50) 7 (87,50)	0,270
Pacientes Mayores de 65 años, n (%) Menor de 65 años Mayor de 65 años	43 (50,59) 42 (49,41)	39 (50,65) 38 (49,35)	4 (50,00) 4 (50,00)	0,972
Pacientes Mayores de 70 años, n (%) Menor de 70 años Mayor de 70 años	58 (68,24) 27 (31,76)	54 (70,13) 23 (29,87)	4 (50,00) 4 (50,00)	0,244

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable. (ES): Estadísticamente significativa.

-Prueba estadística: Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 26. Características sociodemográficas y clínicas vs adherencia final cualitativa (variables cuantitativas).

Variables		Total N=85	Media	DT	Diferencia (IC95%)	Valor de P*
Edad del paciente en años cumplidos	No Cumplidor	8	66,13	8,097	2,89 (-3,597 a 9,379)	0,378
	Cumplidor	77	63,23	8,842		
Índice de Masa Corporal Inicial	No Cumplidor	8	32,100	4,4929	1,410 (-2,1205 a 4,9413)	0,429
	Cumplidor	77	30,690	4,8046		

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable.

-Prueba estadística: Prueba t de Student.

Las variables sociodemográficas o clínicas, identificadas como favorecedoras de la adherencia final cualitativa fueron (Tabla 27):

-Género femenino (P=0,041, estadísticamente significativo).

-Percepción del estado de salud como regular malo o muy malo (P=0,006, estadísticamente significativo).

-Presencia de dislipemia (P=0,034, estadísticamente significativa).

-Presencia de HTA y dislipemia (P=0,05).

-Pacientes menores de 60 años (P=0,270).

-Pacientes menores de 70 años (P=0,244).

Tabla: 27. Variables sociodemográficas o clínicas favorecedoras de la adherencia final cualitativa

Variables	Cumplidor (%)	No Cumplidor (%)	Valor de P*
Género femenino	96,00	4,00	0,041 (ES)
Percepción del estado de salud como regular, malo, muy malo	95,38	4,62	0,006 (ES)
Presencia de Dislipemia	96,08	3,92	0,034 (ES)
Presencia de HTA y dislipemia	95,92	4,08	0,05
Pacientes menores de 60 años	96,00	4,00	0,270
Pacientes menores de 70 años	93,10	6,90	0,244

*Entre pacientes cumplidores y no cumplidores vs cada variable. (ES): Estadísticamente significativo.

Se encontró que las variables: género (hombre o mujer), percepción del estado de salud (regular, malo, muy malo o bueno, excelente) y presencia de dislipemia presentaban una relación con la adherencia final cualitativa estadísticamente significativa.

Asimismo, el resto de las variables analizadas: nivel educativo (sin estudios, bachiller, universitario), estado civil (con o sin pareja), ser fumador, practicar ejercicio, clasificación del peso (peso normal, sobrepeso, obesidad), presencia de HTA, de HTA y dislipemia, tener RCV alto sin necesidad de valoración, presencia de diabetes, historia de IAM en el paciente, CCA, tipo de CCA (sin CCA, IC-HVI, CT>320 mg/dL, Dislipemia familiar), RCV cualitativo (moderado, alto), tipo de prevención CV (primaria, secundaria), forma clínica de la ECV (sin forma ECV, IAM, angina de pecho, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica), edad del paciente en años cumplidos, el índice de masa corporal, pacientes mayores de 60 años, pacientes mayores de 65 años y pacientes mayores de 70 años, no presentaron una relación estadísticamente significativa favorecedora o desfavorecedora de la adherencia inicial cualitativa.

Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1 Resultados globales del estudio

La falta de adherencia a los tratamientos constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo. En España, numerosos estudios^{4,17,24,55} corroboran la relevante magnitud de este problema. A pesar de esto, los profesionales sanitarios, entre ellos los farmacéuticos, no prestan a esta realidad la atención que merecería y, también, los propios pacientes, en general, desconocen el incumplimiento y sus consecuencias en la salud. Asimismo, el término persistencia empieza a aparecer en los estudios de incumplimiento^{34-36,161}, adoptando la definición de abandono del tratamiento sin la indicación del médico. Este problema, tanto el de la persistencia de la medicación, como de la pauta, son susceptibles de la intervención del farmacéutico, que puede llegar a modificarlo con su intervención.

La enfermedad cardiovascular y la falta de adherencia originan un conflicto que puede derivar en aumento de la morbimortalidad, por ello, el control de la adherencia de los tratamientos de algunos factores de RCV que pueden ser modificados (HTA, dislipemia, diabetes), se hace imprescindible. El logro de objetivos terapéuticos en cifras de PA, CT y HbA_{1c} son muy distintos entre los resultados de estudios clínicos controlados y la práctica habitual. Amariles³⁴² indica que sólo un 30% aproximadamente de los pacientes alcanzan los objetivos terapéuticos para PA y CT, y menos del 20% para ambos factores de riesgo. Existen evidencias en diversos estudios^{76,130,156,346-351}, donde la mejora de la adherencia puede llegar a mejorar los objetivos terapéuticos en cifras de PA, CT y/o HbA_{1c}. Es por ello que el farmacéutico, mediante el SFT de este tipo de pacientes, o mediante educación sanitaria individualizada sobre la ECV y de los factores de RCV, que se acompañe de información sobre las cifras de PA, CT y/o HbA_{1c} (glucemia), puede mejorar la adherencia y, en consecuencia los objetivos terapéuticos. Según varios estudios³⁵², los pacientes que han sido adecuadamente informados por el farmacéutico sobre auto-cuidado de salud y auto-responsabilidad en asistencia y tratamiento, presentan menos recaídas hospitalarias, toman la medicación de acuerdo con la pauta prescrita, y siguen debidamente las indicaciones sanitarias, lo cual les proporciona una mejor calidad de vida y disminuye los PRM y en consecuencia los RNM.

En los últimos años la evolución del término incumplimiento hacia adherencia, implica un abandono del papel pasivo del paciente y supone una mayor responsabilidad de los profesionales sanitarios sobre los objetivos del tratamiento farmacológico para conseguir una mayor efectividad y seguridad. Esto implica que el profesional sanitario, en concreto el

farmacéutico intente crear un contexto de información sobre los problemas de salud y objetivos del tratamiento^{26,27}. Esta actuación informativa, mediante educación sanitaria o en el SFT, puede incluir o se puede centrar principalmente en potenciar la adherencia a los tratamientos para conseguir resultados positivos en salud.

A pesar de todo, apenas existen estudios en el ámbito de las farmacias comunitarias españolas que tengan el objetivo de valorar el efecto de la actuación del farmacéutico, mediante seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria, en la consecución de objetivos de mejora de la Adherencia Farmacoterapéutica, así como en el logro de objetivos terapéuticos en PA y CT en pacientes con factores de RCV o ECV. Tampoco en el ámbito mundial disponemos de muchos ejemplos.

Los resultados del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, estudio clínico experimental controlado, aleatorio, comparativo de un programa de seguimiento farmacoterapéutico con el proceso habitual en farmacias comunitarias españolas, en las que trabajan farmacéuticos que están realizando Seguimiento Farmacoterapéutico, muestran, que la intervención del farmacéutico comunitario, mediante seguimiento farmacoterapéutico (grupo intervención), o mediante la atención habitual en la farmacia comunitaria acompañada de educación sanitaria individualizada oral y escrita sobre Adherencia Farmacoterapéutica, ECV, FRCV (que incluyen la valoración y la información a los pacientes de las cifras y niveles de PA y CT) (grupo control), genera un aumento significativo en el porcentaje de pacientes que logran ser cumplidores (Tabla 12). El grupo total de pacientes logra una diferencia estadísticamente significativa de pacientes que pasan a ser cumplidores de 27,08% ($p < 0,001$; IC95%: 17,4 a 36,7). También los grupos control e intervención consiguen diferencias estadísticamente significativas de pacientes que logran ser cumplidores de 26,86% ($p < 0,001$; IC95%: 12,7 a 41,0) y de 27,34% ($p < 0,001$; IC95%: 13,6 a 41,0), respectivamente. Las características educativas aplicadas al grupo control, habituales en el Seguimiento Farmacoterapéutico podrían ser la explicación de estos exitosos resultados que se obtuvieron en ambos grupos.

A pesar de estos resultados en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, la actuación del farmacéutico en relación con la adherencia ha sido evaluada por otros trabajos que encontraron resultados dispares. Existen estudios que hallaron influencia positiva de la intervención farmacéutica en la adherencia^{76,130,156,346-351}, algunos estudios no encontraron diferencias en la adherencia por influencia de la intervención farmacéutica en ningún grupo³⁵³⁻³⁵⁶ e, incluso, hubo estudios que presentaron influencia negativa en la adherencia de los pacientes con intervención farmacéutica³⁵⁷⁻³⁵⁹. Sin embargo, no es fácil

compararlos debido a la variedad de métodos de medición de la adherencia empleados: adherencia auto comunicada, recuento de comprimidos, diversos test de adherencia entre los que se encontraba el de Morisky-Green-Levine, y métodos directos que medían la concentración del medicamento en plasma. Además, siendo posiblemente, esta variedad de métodos una de las causas de estas diferencias. Por otra parte, los diferentes tamaños muestrales supusieron otra limitación a la hora de cotejar los diferentes trabajos, junto a la variada duración de los estudios acaecida.

Es importante reseñar, antes de comenzar la discusión, que la escasez de trabajos similares realizados en el marco de la farmacia comunitaria, dificulta la comparación de los resultados obtenidos y obligó, en algunos casos, a recurrir a comparaciones con trabajos realizados en otros ámbitos, como atención primaria, hospitalaria...etc.

5.2 Características socio-demográficas y clínicas de la población

La población inicial constituida por 85 pacientes incluidos en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO presentó características peculiares debido a los criterios de inclusión. Entre estas características se encontraron la edad media relativamente alta de $63,51 \pm 8,7$ años en el grupo total ($62,71 \pm 8,2$ años en el grupo control y $64,25 \pm 9,3$ años en el grupo intervención) (Tabla 4). Esta edad media fue muy similar a la del estudio EMDADER-CV³⁴² que presenta una media de $62,8 \pm 8,1$ años, debido indudablemente a que el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO es un subestudio realizado sobre el EMDADER-CV³⁴², también pareja al estudio australiano de Peterson et al³⁵⁵ donde se encontró una media en el grupo control de $63,5 \pm 12,1$ años y en el grupo intervención de $65,5 \pm 11,0$ años; al tailandés de Sookaneknum et al³⁴⁷ (GC: $63,23 \pm 9,2$ y GI: $63,20 \pm 9,3$ años) y al brasileño De Castro et al³⁵⁴, donde el grupo intervención tuvo una edad media de $63,9 \pm 9,0$ años, pero que en el grupo control fue un poco más pequeña ($59,1 \pm 10,1$ años).

Al comparar la edad media con otros estudios que analizaron la adherencia se encontró que Rodríguez et al⁴ en un análisis del incumplimiento de 89 pacientes en SFT en dos farmacias rurales encontraron una edad media de 67,60 años; García-Pérez et al⁷³ en el ámbito de dos centros de salud urbanos al estudiar la prevalencia del incumplimiento en pacientes con HTA y DM2 describieron una edad media de 70 ± 10 años; Rosinach Bonet en un estudio de optimización de la farmacoterapia en 23 pacientes hipertensos no controlados mediante SFT halló una edad media de $66,39 \pm 12,2$ años en una farmacia catalana³⁵³; el estudio HOME³⁵⁶ tuvo una edad media de $66,1 \pm 13,8$ años y $64 \pm 11,1$ años en los grupos de baja y alta intensidad, respectivamente y Molina Moya³⁴⁶ de $66,8 \pm 10,7$ años en un estudio que analizó el efecto de la intervención farmacéutica sobre los valores de presión arterial de pacientes en una oficina de farmacia de la comunidad valenciana. Pero, la mayor edad media encontrada la presentaron los 200 pacientes del estudio FAME¹⁵⁶, la cual se aproximó a los 80 años ($78 \pm 8,3$ años).

Asimismo, hay trabajos^{156,172} que directamente analizan el incumplimiento en pacientes de más de 60 años. La edad media elevada se puede deber a que en general son pacientes con alta prevalencia de factores de RCV, y a medida que la edad aumenta, mayor es la prevalencia de factores de RCV. En este sentido, Amariles³⁴² indicó que la prevalencia de los factores de riesgo se alejaba significativamente de los datos sobre la población general de España.

Por otra parte, importantes estudios que analizaron el cumplimiento terapéutico en relación con los factores de riesgo cardiovascular, y que tuvieron como criterio de inclusión tener una edad entre 18 y 80 años presentaron una edad media elevada: el estudio EAPACUM-HTA³⁶⁰, que analizó la eficacia de la automedicación de la presión arterial en el cumplimiento terapéutico de la HTA (250 pacientes con una edad media $58,9\pm 11,9$ años en el grupo control y $59,3\pm 11,3$ en el grupo intervención); el estudio HTA-ALERT²⁵⁰, cuyo objetivo fue analizar la eficacia de una intervención informativa a hipertensos a través de mensajes de alerta (SMS) en el teléfono móvil del paciente (67 pacientes con una edad media de $56,26\pm 10,22$ años en el grupo control y $59,43\pm 10,94$ años en el grupo intervención); el estudio CUMAMPA-HTA³⁶¹ que evaluó el cumplimiento terapéutico antihipertensivo determinado con monitores electrónicos (302 pacientes con una edad media de $58,3\pm 11$ años), y el estudio ETECUM-HTA³⁶² que evaluó la eficacia de dos intervenciones, telefónica y postal, en el cumplimiento de la HTA leve-moderada (538 pacientes con una edad media de $61,06\pm 11,7$ años).

En el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO se encontró un 58,8% de hombres en el grupo total (56,09% en el grupo control y 61,36% en el grupo intervención) (Tabla 4), e igual que sucede con la edad, los resultados se parecieron al estudio EMDADER-CV³⁴² que también presentó un predominio masculino del 52,2%. En este sentido Amariles³⁴² indica que esto se pudo deber a que las mujeres presentaron menor RCV y, por tanto, la probabilidad de que fueran incluidas fue menor. Este hecho, también se observó en el estudio SCRIP³⁶³ en el que un 60% de los pacientes incluidos fueron hombres, en el estudio HTA-ALERT²⁵⁰ (52,9% de varones en grupo intervención y 57,6% de varones en el grupo control), en el trabajo de Rosinach Bonet³⁵³ (61% de hombres), en el estudio de Peterson et al³⁵⁵ (69% de hombres en el grupo control y 56% en el grupo intervención) y se encontró el mayor porcentaje de hombres en el estudio FAME¹⁵⁶ con un 77,1%.

Sin embargo, también existieron excepciones en trabajos similares, como un estudio de Amariles³⁶⁴ sobre conocimiento y RCV realizado en farmacias comunitarias en 2005, que presentó un 64% de mujeres y los trabajos de Rodríguez et al⁴ (62,86% de mujeres); García Pérez et al⁷³ (75,9% de mujeres); el estudio CUMAMPA-HTA³⁶¹ (61,6% de mujeres); un trabajo de Márquez-Contreras et al³⁶⁵ (56,7% de mujeres) que era un estudio transversal, multicéntrico sobre 1710 pacientes y donde el RCV absoluto se determinó según pautas ESH-ESC; el estudio ETECUM-HTA³⁶² (51,5% de mujeres); el trabajo de Molina Moya³⁴⁶ (63,3% de mujeres); el estudio de Sookaneknum et al³⁴⁷, donde en ambos grupos predominaba ampliamente el género femenino (GI: 76% y GC: 84%); el estudio HOME³⁵⁶ con 64% y 58% en los grupos de alta y baja intensidad, respectivamente; y el

ensayo brasileño de De Castro et al³⁵⁴ con un 63,9% de mujeres en el grupo intervención y 59,1% en el control.

El resto de características socio-demográficas como son el nivel educativo, estado civil y percepción del estado de salud presentaron situación similar a otros estudios^{130,156,172,342,346,347,353-359} de incumplimiento. Asimismo, la prevalencia de los FRCV presentaron valores muy similares a los del estudio EMDADER-CV³⁴², así se encontró presencia de HTA en el 92,9% de los pacientes EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO vs 86,7% de los pacientes del estudio EMDADER-CV³⁴², en la dislipemia 60% vs 71,3%, respectivamente y en diabetes 47,1% vs 41,9%, respectivamente.

En relación con la adherencia inicial cualitativa, el grupo de pacientes EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO presentaron unos valores de incumplimiento similares tanto a estudios españoles como a los de otros países que oscilaron dentro de un margen bastante amplio entre 7,1% y 66,2%¹⁰², así se encontró en el grupo total un incumplimiento inicial del 36,5% (41,46% en el grupo control y 31,82% en el grupo intervención). Estos valores son muy próximos a los de otros estudios en pacientes con RCV o con ECV, como al 30% de incumplimiento aportado por el estudio de Rosinach³⁵³, al 37% indicado por Méndez et al⁷² mediante test de Morisky-Green-Levine y realizado sobre 400 pacientes de 28 farmacias comunitarias asturianas, al 32,5% de un meta-análisis de Di Mateo²⁰⁹, al 38,7% y 25,9%, respectivamente de los grupos de alta y baja intensidad del estudio HOME³⁵⁶ y, también, al estudio FAME¹⁵⁶ (38,8%).

Asimismo, estos valores de nuestro estudio fueron relativamente superiores al 21,3% obtenido por Ho et al¹⁵⁷ en 2006, al 24,4% de incumplidores aportado por el trabajo de Molina Moya³⁴⁶, al 14,5% informado por el estudio ETECUM³⁶², al 14,9% reportado por el estudio HTA-ALERT²⁵⁰, al 17% obtenido en el estudio EAPACUM³⁶⁰, al 23,2% de pacientes de una red de 173 farmacias que analizaron Gregoire et al³²⁹ en 2006, al 28% de incumplimiento, según el test de Morisky-Green, obtenido por March et al¹²⁴ en 12 farmacias comunitarias catalanas (335 pacientes) y al 11% del estudio CUMAMPA y fueron inferiores al 39,32% de pacientes incumplidores hallado en 2006 por Rodríguez et al⁴ en dos farmacias rurales, al 47,7% y 46,1% obtenido por Tuesca Molina¹⁷² (2006) en hombres y mujeres, respectivamente, al obtenido en el estudio tailandés³⁴⁷ mediante recuento de comprimidos (GI: 51,33% y GC: 56,48%) y al reportado en dos meta-análisis^{24,56} realizados por Puigventos Latorre et al⁵⁶ y por Márquez Contreras et al²⁴ que abarcan desde 1984 a 2001, con tasas de incumplimiento de 53,6% y 44,5%, respectivamente. Sin embargo, en el tercer meta-análisis de la serie que abarca el periodo 1984-2005 y realizado también por

Márquez Contreras et al⁵⁵ sobre 3553 pacientes, se encuentra una media ponderada del porcentaje de incumplidores del 32,53% (IC95%: 29,8 a 35,2), similar al del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, pero que se reduce hasta el 19,44% al considerar los cinco últimos años del estudio (2000-2005).

5.3 Efecto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia.

El estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, realizado en farmacias comunitarias españolas no evidencia que el SFT, en comparación con la atención habitual en la farmacia + educación sanitaria, cause un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que llegan a ser cumplidores al final de los 8 meses de estudio, acorde con el test de Morisky-Green-Levine, que clasifica como cumplidor a los pacientes que aciertan las 4 respuestas del test. Se logró una diferencia de 10,09 (IC95%: -2,48 a 22,65) siendo $p=0,114$ (Tabla 13). Esto es debido a que tanto la atención habitual en la farmacia comunitaria + educación sanitaria, como el SFT personalizado, obtienen aumentos importantes en el porcentaje de pacientes cumplidores (llegando a 35 pacientes en el grupo control y a 42 en el grupo intervención). Por otra parte, el hecho de que el grupo control no alcance el 90% de pacientes cumplidores es debido a que en este grupo se parte de un cumplimiento inicial del 58,5%, que representa un 9,7% menos que el grupo intervención (68,2%). A pesar de esto, en relación con la adherencia inicial, en la asignación aleatoria se había generado un balance adecuado en la distribución de los pacientes asignados al grupo control y al grupo intervención, no existían diferencias significativas ($p=0,362$) (Tabla 7).

Pero, sí se evidencia que la actuación farmacéutica a pacientes ambulatorios con RCV alto o moderado, produce un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje inicial de pacientes que son cumplidores. Tanto en todo el grupo, con un porcentaje de aumento de 27,1% ($p<0,001$; IC95%: 17,4 a 36,7) desde un valor inicial de adherencia de 63,5% hasta 90,6% (Tabla 9), como en el grupo control, que evoluciona desde un porcentaje inicial del 58,5% hasta 85,4%, que representa un aumento del porcentaje de pacientes cumplidores de 26,8% ($p<0,001$; IC95%: 12,7 a 41) (Tabla 10) y, también, en el grupo intervención, donde se obtiene el mayor porcentaje de aumento de pacientes cumplidores con un 27,3% ($p<0,001$; IC95%: 13,6 a 42,0), con una evolución en el cumplimiento desde 68,2% hasta 95,5% (Tabla 11). Además, este alto porcentaje de cumplidores observado en el total de la muestra (90,6%), no se encuentra descrito en bibliografía utilizando una muestra similar.

Es evidente que la actividad educativa individualizada oral y escrita sobre la adherencia a la medicación, además de sobre la ECV y sus FRCV, puede explicar que los pacientes del grupo control alcanzaran estas cifras de aumento en el porcentaje de pacientes adherentes, tan similares a las del SFT, actividad que ya contempla estas características educativas.

Al analizar la adherencia mediante la media de repuestas acertadas del test de Morisky-Green-Levine, el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO evidencia que el SFT, en comparación con la atención habitual en la farmacia + educación sanitaria, produce un aumento estadísticamente significativo en la media de respuestas acertadas del test de Morisky-Green-Levine. Inicialmente, los 85 pacientes incluidos en el estudio presentaron una media de respuestas acertadas de 3,51 (GC: 3,39 y GI: 3,61). Al final de las 32 semanas presentaron 3,73 (grupo total), 3,56 (grupo control) y 3,89 (grupo intervención). La diferencia significativa obtenida a favor del grupo de SFT fue de 0,33 (IC95%: 0,90 a 0,64), con un valor de $p=0,044$ (Tabla 15). Igualmente, encontramos que se produjo un aumento estadísticamente significativo de este valor medio en el grupo total 0,22 (IC95%: 0,03 a 0,42, $p=0,023$), que evoluciona desde una cifra inicial media de 3,51 hasta 3,73 respuestas acertadas. También en el grupo intervención se presentó un aumento significativo 0,28 (IC95%: 0,02 a 0,52; $p=0,032$) desde 3,61 hasta 3,89, mientras que en el grupo control el aumento de 0,17 (IC95: -0,14 a 0,48) no fue significativo ($p=0,268$).

Esto puede indicar que este valor medio no sea un buen dato para analizar los resultados, ya que no nos permite diferenciar cumplidores de incumplidores, y deba ser simplemente utilizado como un índice de mejora de la adherencia, como llevan a cabo Andrés et al¹³⁰ mediante el cálculo del número medio de fallos de preguntas. En este sentido Krapek et al¹³¹, también asignan un ordinal en función del número de respuestas correctas y separa a los pacientes en dos grupos: 0-2 aciertos (mala adherencia) y 3-4 (buena adherencia). Lo que hacen estos autores es determinar el porcentaje de pacientes de cada grupo. Otra opción similar es adoptada por Viejo et al⁷⁷, que establece la siguiente estratificación: 0 aciertos (cumplimiento bajo: <50%), 1-2 aciertos (cumplimiento medio: 51-79%) y 3-4 aciertos (cumplimiento alto: 80-119%). Por tanto, encontramos que nuestros valores medios al inicio (3,51) y al final (3,73) encuadrarían por ambos autores^{77,131} a los pacientes del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en ambos momentos, en general, como buenos cumplidores.

Los resultados del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en relación con la adherencia, difieren de los obtenidos por Rosinach³⁵³ en un estudio cuasi-experimental monocéntrico, antes-después, sin grupo control, realizado durante 2 años en la oficina de farmacia de Juneda (Lleida), y cuyo objetivo era analizar el efecto del SFT, utilizando el método Dáder³⁴¹, igual que el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en la optimización de la farmacoterapia de pacientes hipertensos no controlados, para la adecuación de los valores de PA a su situación clínica. En este proyecto no se observó una mayor adherencia de los

pacientes en SFT al terminar los 2 años de estudio, obteniéndose un porcentaje de cumplidores idéntico al inicio y al final del estudio (70%). El análisis estadístico de McNemar indicó que no hubo cambios estadísticamente significativos en las proporciones de cumplidores antes y después del periodo de estudio ($p=1,00$). Lo que si se mantuvo fue la persistencia, seguramente por el SFT.

Las diferencias entre el estudio catalán y el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, podrían deberse a la forma de obtención del dato de incumplimiento, que fue por el juicio del farmacéutico acerca del grado de cumplimiento, utilizando la información aportada por los propios pacientes, y en función del conocimiento previo que tenía el farmacéutico sobre el paciente, las características personales o la impresión causada. Gil Guillén¹³⁹ indica que existe una tendencia clara a la sobreestimación del cumplimiento, incluso cuando se conoce bien al paciente y que la fiabilidad de este juicio no suele ser superior al azar. Este método es sencillo e inexacto¹⁷. Asimismo, diversos estudios consideran que existe una baja correlación entre el cumplimiento real y el estimado por el profesional sanitario^{43,148,149}.

Sin embargo, los resultados del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, presentan algunas semejanzas con un ensayo aleatorio de intervención de alta intensidad frente a intervención de baja intensidad realizado durante 3 meses en 12 farmacias comunitarias de Iowa, en los Estados Unidos, y cuyo objetivo era evaluar la efectividad de la intervención farmacéutica en un programa de medida domiciliaria de la PA (Estudio HOME)³⁵⁶. El grupo de alta intensidad recibió 4 visitas que incluyeron: educación sobre la HTA, proceso de la enfermedad y complicaciones, información sobre uso de la medicación y adherencia, modificación del estilo de vida y técnica de medida de la PA domiciliaria. Mientras el grupo de baja intensidad recibió 3 visitas durante los 3 meses en las cuales se midió la PA, pero los pacientes no recibieron educación sanitaria ni aparatos para la medida domiciliaria de la PA. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes finales de pacientes con alta adherencia, debido al aumento acaecido en ambos grupos ($p=0,38$). Al principio el 61,3% de los pacientes del grupo de alta intensidad, y el 74,1% de los pacientes del grupo de baja intensidad, presentaban alta adherencia. Al final de los 3 meses del estudio, 87,7% de pacientes del grupo de alta intensidad ($p=0,004$) y 84,2% del de baja intensidad ($p=0,7$) presentaban alta adherencia.

En el grupo intervención del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO se consigue un aumento en el porcentaje de pacientes adherentes del 27,34% (Tabla 12), muy similar al

26,4% de aumento obtenido en el estudio HOME, a pesar de ser un estudio de menor duración (3 meses). No obstante, se alcanzaron valores inferiores de pacientes adherentes (95,45% vs 87,7%³⁵⁶). Si comparamos la adherencia final del estudio HOME con la del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO a los 4 meses (78,82%), encontramos una diferencia del 15,32%, muy inferior a la obtenida por el trabajo americano a los 3 meses. Por tanto, el grupo de alta intensidad podría ser comparable al SFT, sin embargo el grupo de baja intensidad no llega a ser comparable al grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, sino que podría asemejarse a un proceso normal de dispensación, es por ello que se obtienen diferencias con respecto al valor inicial mucho menores que en el grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO (26,86%; $P < 0,001$ (Tabla 12) vs 10,01%; $P = 0,7$); es decir mientras en el estudio HOME no son significativas, sí que lo son en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Sorprende por ello, el porcentaje final de pacientes adherentes del estudio de Estados Unidos (84,1%), del orden del grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO y muy próximo al grupo de alta intensidad. La posible causa es que en este grupo de baja intensidad se partió de un alto porcentaje de pacientes adherentes (74,1%), muy superior al valor inicial del grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO (58,5%, Tabla 12) y al valor inicial del grupo de alta intensidad (61,3%). Asimismo, los propios autores indican que estos buenos resultados obtenidos podrían deberse al efecto Hawthorne y no a la intervención farmacéutica.

Por otra parte, en un estudio cuasi-experimental, antes-después, realizado en una farmacia comunitaria de Alginet, en la Comunidad Valenciana, con 49 pacientes y durante 6 meses (2008), el objetivo era determinar el efecto de la intervención farmacéutica, educación sanitaria o SFT, sobre los valores de PA³⁴⁶. Los pacientes con PA descontrolada se dividieron en dos grupos, uno que recibió SFT mediante el método Dáder³⁴¹ y otro que recibió educación sanitaria. Inicialmente, el 42,9% de los pacientes eran cumplidores y al final del estudio se alcanzaron unos niveles del 92,9% ($p = 0,016$) de cumplimiento (estadísticamente significativo). Al comparar por grupos, se advierte que el grupo control (Educación Sanitaria) que partía desde una adherencia muy baja del 28,6%, llegó hasta un 85,7% de adherencia final, mientras que el grupo intervención (SFT), partiendo de unos valores iniciales más altos que el grupo control (57,1%), llegó a conseguir un 100% de pacientes cumplidores, hecho destacable. El aumento del porcentaje de pacientes cumplidores en los tres grupos fue del 50%, 57,1% y 42% respectivamente para el grupo total, grupo control y grupo intervención. Estos porcentajes de pacientes cumplidores prácticamente doblan a los del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, 27,1% vs 50%, 26,8% vs 57,1% y 27,3% vs 42,9%, respectivamente. Por tanto, se observa que el grupo control es el más beneficiado en el aumento del

porcentaje de pacientes adherentes, y ocurre que este grupo se beneficia de la actividad educativa individualizada, al igual que ocurría en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Así, la baja adherencia inicial del grupo control (28,6%) propició que la educación sanitaria se basara principalmente en fomentar el cumplimiento. A pesar de estas diferencias, el hecho de que la adherencia se valorara mediante el test de Morisky-Green-Levine, y la similitud en los resultados finales de adherencia (92,9% vs 90,6%, 85,7% vs 85,4% y 100% vs 95,5%), respectivamente, permiten equiparar los efectos positivos de la participación del farmacéutico en la mejora de los resultados de la adherencia. Es de destacar, en este trabajo, que los buenos resultados obtenidos podrían deberse a que se partía de hipertensos no controlados.

Asimismo, en un estudio¹³⁰ experimental prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en 14 farmacias comunitarias de la provincia de Pontevedra, entre febrero de 2003 y marzo de 2004, en el cual participaron 26 farmacéuticos, el objetivo fue evaluar la efectividad de las intervenciones farmacéuticas en la mejora del conocimiento sobre los medicamentos y el cumplimiento durante el SFT, y su relación con el control metabólico en la diabetes tipo 2. El ensayo incluyó 112 pacientes diabéticos tipo 2: 56 en el grupo control y 56 en el grupo intervención. Para valorar el cumplimiento farmacológico se aplicó una modificación del test de Morisky-Green-Levine. En el grupo control el número medio de fallos de preguntas del cumplimiento por medicamento aumentó de $0,8 \pm 1$ a $0,9 \pm 1$ ($p=0,195$). La HbA_{1c} media aumentó de $7,8 \pm 1,7$ a $8,5 \pm 1,9$ ($p<0,001$), mientras que en el grupo intervención el número medio de fallos de cumplimiento por medicamento disminuyó de $0,6 \pm 0,9$ a $0,2 \pm 0,5$ ($p<0,001$). En este grupo, la HbA_{1c} media disminuyó de $8,4 \pm 1,8$ a $7,9 \pm 1,7$ ($p<0,001$). De nuevo, a pesar de las diferencias con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en este caso en la patología y en la intervención, en este estudio se percibe el efecto positivo de la educación que forma parte de la intervención farmacéutica en el proceso de SFT, que consiguió, respecto a la atención habitual en la farmacia comunitaria que recibió el grupo control, una mejora significativa en el cumplimiento del tratamiento farmacológico, asociado a un mejor control metabólico de la diabetes.

En el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO la adherencia M-G-L medida, como la diferencia en la media del número de respuestas acertadas antes-después, fue de 0,22 ($p=0,023$; IC95%: 0,03 a 0,04), 0,17 ($p=0,268$; IC95%: -0,14 a 0,48) y 0,28 ($p=0,032$; IC95%: 0,02 a 0,52), respectivamente en el grupo total, control e intervención. Al comparar estas diferencias entre el estudio gallego¹³⁰ y el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, respectivamente 0,1 vs 0,17, en el grupo control y -0,4 vs 0,28, en el grupo intervención, se advierte que el grupo control del estudio gallego, a diferencia del EMDADER-CV-

INCUMPLIMIENTO no se benefició de la actividad educativa realizada por el farmacéutico, por tanto, se observa una peor adherencia farmacológica. Sin embargo el grupo de SFT al igual que ocurre en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, mejora la adherencia en valores similares.

En un interesante estudio realizado en 2006, en Estados Unidos, denominado estudio FAME (Federal Study of Adherent to Medications in the Elderly), realizado por Lee et al¹⁵⁶, estuvo dirigido a aumentar el grado de cumplimiento terapéutico en pacientes polimedicados mayores de 65 años, de un programa llevado a cabo en 3 fases (fase inicial: 2 meses, fase 1: 6 meses y fase 2: 6 meses) que combinó dos importantes estrategias, la educación individualizada al paciente y los sistemas SIDD, además de un seguimiento regular, cada dos meses, por el farmacéutico con valoraciones de cifras de indicadores relacionados con los objetivos. En el estudio se demuestra lo que ocurre cuando un programa se interrumpe. Así, en la fase inicial no se realiza intervención y la medición de la adherencia resultó relativamente baja de 61,2%. Posteriormente en la fase 1 se realizan las intervenciones mediante educación sanitaria sobre los fármacos prescritos y se entrega un sistema SIDD para 2 meses de tratamiento que conlleva un seguimiento regular y que va a producir una mejora en la adherencia del 35,5%, llegando hasta 96,9%, además, la proporción de pacientes que presentaron una tasa de adherencia igual o superior al 80% aumentó del 5% al 98,7%. Finalmente, en la fase 2, se aleatoriza a 2 grupos: continuación de la intervención o cuidado usual. Los pacientes que continúan en la intervención mantienen una buena adherencia (95,52%), mientras que en los demás se pierde el efecto de la intervención y vuelven a las cifras iniciales (69,1%). Con ello, se demuestra que la intervención mediante educación sanitaria y el uso de SIDD, mejora la adherencia al tratamiento en la muestra de mayores de 65 años. Sin embargo, en este estudio no es posible establecer el grado de importancia de cada actuación por separado en la mejora de la adherencia. Estos resultados obtenidos en la fase 1 (96,9%) y en el grupo intervención de la fase 2 (95,52%) son prácticamente iguales a los obtenidos en el grupo intervención del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO (95,5%) y muy similares a los obtenidos en el grupo control (85,4%). También es similar el valor de la adherencia que se obtiene en el grupo que cesa la educación sanitaria, con el valor inicial del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO (68,2% vs 69,1%). Por otra parte, aunque no se puede concretar la influencia de la educación sanitaria en esta intervención, al ser compartida con el uso de SIDD, sí que se produce un efecto positivo en la adherencia al igual que ocurre en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO.

Otro estudio⁷⁶ realizado en 14 farmacias australianas, con 67 pacientes en el grupo control y 87 en el grupo intervención, presentaba el objetivo de valorar el efecto de un servicio especializado realizado en farmacias comunitarias para pacientes con DM tipo 2 en el uso de la medicación, problemas relacionados con los medicamentos y la adherencia farmacoterapéutica. La intervención del farmacéutico fue monitorización de la glucemia, educación sobre la enfermedad y los medicamentos, estrategias de adherencia y seguimiento regular mensual. La adherencia se valoró mediante el cuestionario BMQ y mediante el historial de la medicación dispensada (DMHs). El efecto de la intervención farmacéutica durante 9 meses en la adherencia se reflejó en una reducción significativa en el valor medio alcanzado en la escala BMQ en el grupo intervención ($3,89 \pm 1,78$ hasta $2,74 \pm 1,39$), comparado con el grupo control ($2,82 \pm 1,15$ hasta $3,90 \pm 1,45$), ($P < 0,001$) (Rango: 0-11; 0=adherente y 1-11=no adherente). Así, al analizar el porcentaje de pacientes incumplidores utilizando esta escala, al inicio del estudio encontramos el 59% y el 50% de los pacientes en el grupo intervención y control, respectivamente; mientras que al final el 48% (intervención) y el 48% (control) eran incumplidores. Aunque, se llega al mismo resultado se parte de un porcentaje mucho mayor en el grupo intervención. Los porcentajes obtenidos de incumplimiento son mucho mayores a los obtenidos en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, tanto antes como después de la intervención farmacéutica y en ambos grupos: (preintervención: 36,5%, 31,8% y 41,5%, respectivamente en todo el grupo, intervención y control) y (postintervención: 9,4%, 4,5% y 14,6%, respectivamente en todo el grupo, intervención y control). La causa de estas diferencias pueden estar en el método empleado en la valoración del incumplimiento (BMQ vs test M-G-L), mientras que la semejanza que encontramos es el efecto positivo de la IF sobre la adherencia en el grupo intervención.

En este trabajo⁷⁶ también se valoró la adherencia mediante el historial de la medicación dispensada (DMHs) durante 6 meses, no encontrando en este caso diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes incumplidores de los grupos control e intervención. Así, al analizar el porcentaje de pacientes incumplidores utilizando el historial de la medicación dispensada (DMHs), al inicio del estudio encontramos el 70% y el 77% de los pacientes en el grupo intervención y control, respectivamente; mientras que al final el 67% (intervención) y el 77% (control) eran incumplidores. Vuelve a diferir del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO en los altos porcentajes de pacientes incumplidores en ambos grupos y además con este método la adherencia del grupo control sólo mejora en 3 puntos a pesar de la intervención farmacéutica, mientras que en el grupo control permanece inalterada. El resultado obtenido en este estudio nos indica que el instrumento elegido para medir la adherencia es de gran importancia.

Asimismo, encontramos similitud con los resultados alcanzados en un estudio aleatorio pre-test (antes)-post-test (después), con grupo control, realizado durante 6 meses en una farmacia universitaria y en dos centros de Atención Primaria tailandeses sobre 235 pacientes, y cuyo objetivo fue evaluar los resultados de la intervención del farmacéutico clínico en el control de pacientes con HTA³⁴⁷. En este estudio, en el grupo intervención participó el farmacéutico realizando SFT que incluía educación sanitaria, mientras que en el grupo control, sin participación del farmacéutico, recibió el servicio tradicional de los hospitales. La adherencia se valoró mediante recuento de comprimidos y se alcanzaron al final diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,014$). Al inicio del estudio el 51,33% y el 56,48% de los pacientes, respectivamente en el grupo intervención y control, fueron cumplidores (buena adherencia $>80\%$, $p=0,534$). Al final del estudio el 63,64% de los pacientes presentaban buena adherencia en el grupo intervención, mientras que el grupo control disminuyó su porcentaje de cumplidores hasta el 55,56%. Se evidencia que la intervención del farmacéutico produce una mejora considerable en la adherencia respecto al grupo control, que incluso empeora. El efecto positivo de la participación del farmacéutico es común al acaecido en los grupos control e intervención del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, hecho que no aparece en el grupo control tailandés, donde el farmacéutico no participó. No obstante, las diferencias obtenidas respecto al valor inicial, aunque no comparables, son prácticamente doble y triple, respectivamente en los grupos control e intervención, que en el estudio de Tailandia (12,31% vs 26,8% y 12,31% vs 27,3%). La utilización de un sistema de medida del cumplimiento farmacoterapéutico basado en el recuento de comprimidos pudo ser la causa de estas diferencias.

En 2007, en una clínica de Brasil se realizó un estudio aleatorizado y controlado doble ciego, donde fueron incluidos 71 pacientes ambulatorios con PA no controlada. Fue realizado por 9 farmacéuticos que fueron preparados para ello. El objetivo del estudio fue valorar el efecto del SFT, mediante el Método Dáder³⁴¹, en pacientes con HTA resistente durante 6 meses de seguimiento³⁵⁴. La valoración de la adherencia fue un objetivo secundario y se realizó mediante un método de determinación directo y bastante exacto, que consistía en la determinación de los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida al final del estudio. Así, se detectó el diurético en 21 de 27 pacientes del grupo intervención (77,77%) que asistieron a la cita y en 24 de 30 pacientes en el grupo control (80%), no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0,904$). Pero, existía el inconveniente de la ausencia de determinación de los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida antes de la intervención, lo cual impedía la evaluación de cambios en la

adherencia en los dos grupos. No obstante, se pudo obtener una aproximación mediante 9 preguntas realizadas a los pacientes en la cita inicial de seguimiento, que dieron información acerca de la adherencia. Así se estimó la adherencia por el conocimiento de los pacientes sobre sus tratamientos, efectos adversos y mediante la comparación de esta información con los registros médicos. La adherencia de los pacientes fue clasificada como satisfactoria o insatisfactoria. Así, presentaron adherencia satisfactoria 25 de 30 pacientes del grupo de SFT (83,3%), mientras que en el grupo control 26 de 34 (76,5%), tampoco la diferencia entre grupos fue significativa ($P=0,440$). Tanto los valores iniciales como los finales de adherencia fueron muy elevados. La causa de este hecho, según los autores³⁵⁴ puede ser debido a la prolongada duración de la HTA, la “*a priori*” motivación de los pacientes que participaron en el ensayo y al libre suministro de medicamentos del Sistema de Salud Brasileño. Estas causas permitieron obtener unos valores de adherencia final muy similares a los del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en donde tampoco se produjeron diferencias significativas entre los dos grupos (95,5% y 85,4% vs 77,77%³⁵⁴ y 80%³⁵⁴, respectivamente en el grupo intervención y control).

Con todo, no se encontraron más estudios similares en el diseño, tipo de intervención y con el objetivo de evaluar la actuación del farmacéutico, mediante SFT o Educación Sanitaria, en la mejora de la adherencia y de los objetivos terapéuticos de pacientes ambulatorios con RCV alto o moderado, en farmacias comunitarias españolas. No obstante, existen interesantes estudios que encuentran un efecto positivo en la participación de los profesionales sanitarios para mejorar la adherencia, mediante educación sanitaria. Así, encontramos que Márquez Contreras et al¹⁰¹ realizaron un ensayo clínico controlado, durante 6 meses, con distribución aleatoria y cuyo objetivo era analizar la eficacia de la educación para la salud, mediante sesión grupal de 90 minutos de duración, con refuerzo postal de un folleto informativo. Este estudio difiere del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO en que se determinó el cumplimiento mediante recuento de comprimidos (se definió cumplidor aquel paciente cuyo consumo era del 80-110% del prescrito). El ensayo lo concluyeron 94 pacientes hipertensos: 55 en el grupo intervención y 54 el grupo control. Fueron cumplidores al final del estudio 80,7% de pacientes, en el grupo control 68,5% y en el grupo intervención 92,7%, consiguiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p<0,002$). El EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO obtiene resultados similares al grupo intervención, debido a que este fue el grupo que recibió la educación sanitaria oral y escrita y difiere del control que recibió sólo la atención habitual del médico de familia.

Márquez Contreras et al³⁶⁶, en otro ensayo clínico realizado en 2004, similar al anterior¹⁰¹, analiza la eficacia de la educación sanitaria, también mediante sesión grupal con refuerzo postal, en el cumplimiento de las dislipemias. Fueron cumplidores al final del seguimiento el 71,3% de la muestra (GC: 61,8% y GI: 81,1%), encontrando diferencias significativas entre ellos ($p < 0,05$). Al igual que ocurrió con el estudio de la HTA¹⁰¹, el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO también obtiene resultados más próximos al grupo intervención, debido a que este fue el grupo que recibió la educación sanitaria oral y escrita, aunque quien realizó la intervención fue el médico y no el farmacéutico. Se evidencia, que lo importante para el paciente es recibir la intervención, independientemente que sea médica o farmacéutica.

En un estudio realizado en Italia sobre cumplimiento y persistencia del tratamiento a largo plazo, Poluzzi et al¹⁶¹ incluyen a 6413 hipertensos a los cuales se realizó un seguimiento durante 3 años (2000-2002). Estos pacientes no recibieron educación sanitaria, ni SFT, por tanto permite ver las diferencias en la adherencia, cuando no se realiza intervención farmacéutica. La evolución de la persistencia fue a lo largo de los tres años: 100%, 69% y 60%, mientras que sólo el 34% fueron cumplidores el primer año, el 24% durante el segundo y el 20% durante el tercero. Mientras que el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO y otros estudios se realizaron intervenciones encaminadas a aumentar el conocimiento, el control de la enfermedad y la motivación del cumplimiento terapéutico, en el estudio italiano, su falta ocasionó un descenso considerable hasta valores muy bajos de adherencia (20%), frente al 95,5% obtenido al final por el grupo intervención del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO.

5.4 Efecto de la actuación farmacéutica en la mejora de los objetivos terapéuticos y relación con la adherencia.

El estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, realizado en farmacias españolas, evidencia que al comparar el seguimiento farmacoterapéutico (grupo intervención) con la atención habitual en la oficina de farmacia mejorada con educación sanitaria oral y escrita sobre RCV (grupo control), no hubo diferencias significativas en la mejora del porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA, acordes con su situación clínica, al final del estudio, entre los dos grupos (GI: 59,1% y GC: 53,7%; $p=0,619$; IC95%: -16,20 a 27,06) (Tabla 13). Asimismo, la mejora, en el curso del estudio, del porcentaje de pacientes que cumplían el objetivo terapéutico en cifras de PA, fue estadísticamente significativo en el grupo intervención (40,9% a 59,1%; $p=0,019$) (Tabla 11), mientras que en el grupo control no lo fue (41,5% a 53,7%; $p=0,168$) (Tabla 10).

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la mejora del porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en niveles de CT, acordes con su situación clínica, al final del estudio, entre los dos grupos (GI: 75,0% y GC: 63,4%; $p=0,252$; IC95%: -8,39 a 31,56) (Tabla 13). Asimismo, la mejora, en el curso del estudio, del porcentaje de pacientes que cumplían el objetivo terapéutico en cifras de CT, fue estadísticamente significativo en el grupo intervención (59,1% a 75,0%; $p=0,033$) (Tabla 11), mientras que en el grupo control no lo fue (61,0% a 63,41%; $p=0,743$) (Tabla 10).

Con respecto a los objetivos terapéuticos en cifras, niveles de PA y CT, acordes con su situación clínica, al final del estudio, entre los dos grupos (GI: 38,6% y GC: 36,6%; $p=0,848$; IC95%: -19,11 a 23,21) (Tabla 13), tampoco se encontraron diferencias significativas. Asimismo, la mejora, en el curso del estudio, del porcentaje de pacientes que cumplían el objetivo terapéutico en cifras, niveles de PA y CT, no fue estadísticamente significativo en el grupo intervención (25,0% a 38,6%; $p=0,110$) (Tabla 11) ni en el grupo control (24,4% a 36,6%; $p=0,096$) (Tabla 10).

En el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, se consiguen mejores resultados en el SFT que en la atención habitual en la farmacia comunitaria mejorada con educación sanitaria oral y escrita sobre RCV, en el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos finales de PA, CT y PA/CT, aunque, estas diferencias no llegan a ser significativas ($p=0,619$, $p=0,252$ y $p=0,848$, respectivamente) (Tabla 13). Por su parte, respecto a los porcentajes iniciales, en el SFT se obtienen aumentos significativos en los porcentajes iniciales de pacientes que cumplían con el objetivo terapéutico de PA y CT

($p=0,019$ y $p=0,033$, respectivamente) (Tabla 11), hecho que no sucede en la atención habitual en la farmacia comunitaria mejorada con educación sanitaria ($p=0,168$ y $p=0,743$, respectivamente) (Tabla 10). Sin embargo, la adherencia cualitativa sí que obtiene aumentos significativos en los porcentajes iniciales de pacientes cumplidores, tanto en el grupo de SFT ($p<0,001$) (Tabla 11) como en el grupo que recibió atención habitual en la farmacia comunitaria mejorada con educación sanitaria ($p<0,001$) (Tabla 10).

Esta situación revela que para mejorar la adherencia de una forma significativa es suficiente con la realización de una buena educación sanitaria, mediante una comunicación adecuada que motive al paciente. No obstante, la mejora de los porcentajes de pacientes para que alcancen el objetivo terapéutico significativo en cifras de PA o de CT necesitan un “plus” adicional que proporciona el SFT. Si consideramos el contexto de las 3 actividades centrales del proceso de atención en salud (estructura, proceso y resultados clínicos), complementado con la práctica del SFT, se puede identificar y diferenciar los RNM (problemas con los resultados) de los PRM (problemas en el proceso de uso de los medicamentos que causan RNM, caso del incumplimiento terapéutico)³⁶⁷. Es decir, desde la perspectiva de procesos y resultados²¹³, los problemas de adherencia por sí solo no pueden ser considerados como RNM, lo cual no significa que el incumplimiento no sea un problema importante³⁶⁷. Por el contrario, sí que lo es, pero de una posible causa de RNM. Por tanto, la educación sanitaria puede modificar el proceso de uso de los medicamentos, evitando PRM (como la falta de adherencia) e indirectamente los RNM, mientras que en el SFT el farmacéutico interviene directamente para resolver los RNM de necesidad, ineffectividad o inseguridad (para conseguir objetivos terapéuticos, como pueden ser de PA y CT) y, también, sobre los PRM. Es evidente que el SFT actúa directamente sobre los resultados clínicos, y al resolver la necesidad, la ineffectividad o la inseguridad de la farmacoterapia va a conseguir mejorar los logros en los objetivos terapéuticos, proceso que no ocurre con la educación sanitaria. Además, en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en el SFT los pacientes tuvieron un mínimo de 5 visitas de SFT, incluyendo la inicial (inicial, semana 2-4, semana 6-8, semana 16 y semana 32), mientras que en el grupo control sólo se realizaron 3 visitas. Factor que también influyó facilitando la persistencia de los buenos hábitos en el tiempo.

Por otra parte, en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, la prueba no paramétrica de McNemar nos indica que no existe relación estadísticamente significativa entre ser un paciente cumplidor al inicio del estudio y los logros de objetivos terapéuticos antes/después en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA, logro de objetivos de cifras de CT y logro de objetivos de PA y CT ($p=0,077$, $p=0,180$ y $p=0,180$) (Tabla 20).

Pero, se encuentra que sí que existe una relación estadísticamente significativa entre ser un paciente cumplidor al final del estudio y los logros de objetivos terapéuticos antes/después en las variables de logro de objetivos de cifras de HTA ($p=0,004$) y en el logro de objetivos de PA/CT ($p=0,017$) (Tabla 21). Aunque, no se encontró relación significativa con el logro de objetivos de cifras de CT ($p=0,064$) (Tabla 21). Por tanto, la mejora de la adherencia farmacoterapéutica conseguida mediante la intervención farmacéutica, ya sea mediante la atención habitual en la farmacia comunitaria mejorada con educación sanitaria o mediante la realización de SFT, ocasionó la mejora del porcentaje de pacientes que lograron los objetivos terapéuticos en PA y en PA/CT, pero no consigue mejorar el porcentaje de pacientes que lograron sus objetivos de CT.

Los resultados del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, relacionado con los objetivos en cifras de PA, CT y PA/CT, difieren de los reportados por el estudio EMDADER-CV³⁴². Por grupos de asignación, en el primero no se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA, ni en los de CT, ni tampoco en los de PA/CT, debido a que hubo un aumento importante en ambos grupos, sin embargo en el trabajo de Amariles³⁴², encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA, en CT y en PA/CT, debido a que el grupo intervención presentó mayor aumento que el grupo control. Así, al comparar los aumentos de ambos grupos en relación a la PA, CT y PA/CT encontramos: 9,5%³⁴² vs 5,44%, 12,3%³⁴² vs 11,59% y 15,3%³⁴² vs 2,05%. Estas diferencias, podrían deberse, al tamaño de la muestra, mucho mayor en el EMDADER-CV (714 pacientes de los cuales 640 finalizan el estudio³⁴² vs 85 pacientes), ya que en los demás aspectos de los estudios, ambos son coincidentes.

Se encuentra similitud con el objetivo en cifras de PA, alcanzados en el estudio tailandés³⁴⁷. En este estudio, al igual que en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, por grupos de asignación no se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA, al presentar, también, un aumento importante en los porcentajes de ambos grupos. El grupo control presentaba al inicio del estudio 17,9% de pacientes con objetivos en cifras de PA, siendo al final el 57,3%, mientras que el grupo intervención evolucionó desde un porcentaje inicial del 22,9% hasta el 66,1% al final de los 6 meses. Los porcentajes finales superan ampliamente a los valores del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO y a los del EMDADER-CV. Estos buenos resultados en ambos grupos, son atribuidos por los autores del trabajo, a que en el centro asistencial, al que estaba adscrita la farmacia universitaria, se estaba

realizando un programa de salud cardiovascular, potenciada por la posible identificación y énfasis en una mayor atención de los pacientes incluidos en el estudio, por parte de los médicos³⁴⁷. La evolución de la adherencia en el estudio tailandés no fue pareja en los dos grupos, como ocurre con los porcentajes de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA. Mientras en el grupo intervención, tanto la diferencia en la adherencia (12,31%), como en los porcentajes de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en cifras de PA obtienen diferencias significativas (43,2%), en el grupo control se obtuvo respectivamente -0,92% y 39,4% de diferencias respecto a los valores iniciales. Por tanto los resultados indican, según los autores³⁴⁷, que los pacientes hipertensos que reciben regularmente atención farmacéutica proporcionada por farmacéuticos, alcanzan un considerable mayor beneficio en reducción y control de la PA, tan bueno como mejora su porcentaje de adherencia.

Otro trabajo que presenta semejanza con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO fue realizado en Australia³⁵⁵, con un número similar de pacientes (81, repartidos 39 en el grupo intervención y 42 en el control), presentaba características de estudio controlado y aleatorizado. Para valorar la intervención farmacéutica se utilizó el porcentaje de pacientes que consiguieron niveles de CT inferiores a 155 mg/dL. A los pacientes del grupo intervención se les realizaron visitas mensuales, valoración del CT y de la Adherencia farmacoterapéutica, educación sanitaria en objetivos de cifras de colesterol, en estilos de vida y en adherencia terapéutica, así como identificación de RNM. Mientras que el grupo control recibió la atención médica estándar. Los resultados iniciales indicaban que el 28% de los pacientes del grupo intervención y el 29% del grupo control alcanzaban los objetivos buscados en cifras de CT. Después de 6 meses el 44% (intervención) y el 24% (control) alcanzaron los objetivos buscados. Sin embargo, a pesar que el grupo intervención prácticamente doblaba en porcentaje de pacientes con objetivos conseguidos al grupo control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No obstante, la intervención farmacéutica logra un aumento del 16% en el grupo intervención, prácticamente idéntico al 15,9% de aumento conseguido en el grupo intervención del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, y muy similar al 14,1% de mejora evidenciado en este mismo grupo en el estudio EMDADER-CV. La mayor diferencia la encontramos con el grupo control, donde disminuye el porcentaje de pacientes controlados (-5%), mientras que en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO el aumento es pequeño en el porcentaje de pacientes con logros finales de CT (2,4%), pero no negativo. La educación sanitaria realizada al grupo control produce mejores resultados que la atención estándar realizada al control australiano.

Por otra parte, en relación con la adherencia, no se encontraron cambios en el curso del estudio australiano y los niveles alcanzados de colesterol no estuvieron significativamente relacionados con el cumplimiento del grupo control ($p>0,50$) ni del intervención ($p>0,30$), lo que representa una semejanza con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Por tanto, la adherencia no fue la mayor barrera para conseguir objetivos en los valores de lípidos, y es probable que el resto de factores fueran los elementos clave. Sin embargo, los autores³⁵⁵ indican que aunque la dislipemia es asintomática es necesario un seguimiento regular que refuerce la motivación y asegure la dieta y el cumplimiento de la medicación.

Otra diferencia importante entre este estudio y el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, se encuentra en el método empleado para determinar la adherencia. Mientras en nuestro trabajo se utilizó el test de Morisky-Green-Levine, en el estudio australiano durante la visita de los pacientes se les realizó una variación del test de Haynes-Sackett, consistente en la siguiente pregunta: "Con qué frecuencia olvida tomar sus medicamentos", y estos, fueron clasificados como cumplidores o incumplidores según la respuesta. Los pacientes que respondieron "una vez al día", "menos de una vez a la semana, pero más de una vez al día", "una vez a la semana" o "una vez al mes" fueron catalogados como incumplidores, mientras que las respuestas "raramente" o "nunca" designaron a pacientes cumplidores. Rodríguez et al³⁶⁸ indican que este test, aunque validado y sencillo de aplicar, tiende a sobrestimar el cumplimiento y que si el paciente es incumplidor es un método fiable.

También en Australia, Krass et al⁷⁶, en este estudio ya mencionado, que realizan farmacéuticos comunitarios a pacientes con DM tipo 2, encuentran que la proporción de pacientes con hemoglobina glicosilada $>7\%$ decreció desde el 72% hasta el 54% en el grupo intervención, mientras que subió desde el 53% hasta 61% en el grupo control. Por otra parte, la intervención farmacéutica produjo una disminución del número de medicamentos prescritos, que fue mayor en el grupo intervención ($8,2\pm 3,0$ hasta $7,7\pm 2,7$ vs $7,6\pm 2,4$ hasta $7,3\pm 2,4$), lo cual puede favorecer la adherencia. Paralelamente a estos resultados, se produjo una mejora en la adherencia del grupo intervención superior al grupo control, mediante la valoración de la adherencia realizada con el cuestionario BMQ. La mejora de la adherencia en el grupo intervención alcanzó el 11% ($p=0,15$), mientras que en el control sólo llegó al 2% ($p=0,70$). Ninguna fue significativa respecto al valor inicial.

Por su parte en el estudio de Rosinach³⁵³, que intenta la optimización de la farmacoterapia de pacientes hipertensos no controlados, obtiene buenos resultados en el porcentaje de pacientes controlados. Partiendo de un porcentaje inicial del 23% de

pacientes controlados, al final de los 2 años obtiene un 70% de control de la PA mediante el SFT. En este grupo de pacientes la adherencia no sufrió modificación, por consiguiente los objetivos obtenidos a diferencia del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, no presentan la influencia de una mejor adherencia. Es por ello que la mejora de resultados se debe en exclusiva al SFT realizado. Al comparar los mejores resultados obtenidos en el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO en el logro de objetivos de HTA, que se corresponden precisamente con el grupo de SFT, se encuentran que los resultados obtenidos son claramente superiores: 70% vs 59,1%. Siendo mayor la diferencia con el grupo intervención del estudio EMDADER-CV³⁴²: 70% vs 52,5%. Un resultado similar lo presenta el estudio KORAL-HTA³⁶⁹, con un año de duración y 1657 pacientes atendidos en unidades de HTA españolas, que alcanzó el mismo porcentaje de hipertensos controlados (70%). La posible causa de estos buenos resultados en comparación con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, y a pesar de no presentar el influjo de una mejora en la adherencia farmacoterapéutica, podría ser la mayor duración del estudio (2 años frente a 8 meses), además del hecho de presentar una mayor frecuencia de visitas de SFT (1 visita mensual durante 2 años, frente a un mínimo de 5 visitas en 8 meses) que facilita la comunicación y aumenta el número de intervenciones farmacéuticas dirigidas a controlar la PA.

En el estudio FAME¹⁵⁶ al analizar las 3 fases de que consta, se observa que en la fase inicial, cuando todavía no se ha realizado ninguna intervención, los datos basales son los siguientes: (PAS: 133,2 mmHg; PAD: 70,5 mmHg; col-LDL: 91,7 mg/dL y la adherencia 61,2%). Posteriormente en la fase 1 se realizan las intervenciones mediante educación sanitaria, y se entrega un sistema SIDD para 2 meses de tratamiento que conlleva un seguimiento regular y que va a producir una mejora en todos los valores: (PAS: 129,9 mmHg, $p=0,02$; PAD: 69,7 mmHg, $p=0,3$; col-LDL: 86,8 mg/dL, $p=0,001$ y la adherencia 96,9%, $p<0,001$), así, el considerable aumento en la adherencia fue asociado con mejoras significativas en PAS y col-LDL. Estos valores son comparables al grupo de todos los pacientes (Tabla 9) del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, donde un incremento significativo de la adherencia, ocurre en paralelo con mejoras significativas de la PAS y CT finales, además de encontrar una relación significativa entre la adherencia final con la PAS ($p=0,031$) (Tabla 19), no así con el CT ni con la PAD. Este hecho se repite en otros estudios^{156,354,370} donde la intervención farmacéutica produce una disminución significativa en los valores de PAS, mientras que las diferencias no son significativas en la disminución de PAD entre grupos. En el estudio HOME³⁵⁶, ocurrió precisamente lo contrario, una diferencia significativa de la PAD entre grupos ($p=0,03$), que no lo fue en la PAS ($p=0,12$). Sin embargo, en el grupo intervención del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, y gracias al

SFT se produce una mejora significativa también en la PAD ($p=0,007$; Tabla 11), así como entre grupos, aunque ésta, se produjo en la semana 16 ($p=0,010$; Tabla 16).

Finalmente, 6 meses después, en la fase 2, se aleatoriza a 2 grupos: continuación de la intervención o cuidado usual. La adherencia decrece hasta el 69,1% entre los pacientes con atención usual, alcanzando valores similares a los que tenían los pacientes antes de la intervención, y siendo también similares a los basales del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Sin embargo, los pacientes que continúan con la atención farmacéutica mantienen una buena adherencia (95,52%), alcanzando diferencias significativas entre grupos ($p<0,001$). Este hecho fue asociado con significativas reducciones en PAS en el grupo de atención farmacéutica (-6,9 mmHg; IC95%: -10,7 a -3,1mmHg) vs el grupo de atención usual (-1,0 mmHg; IC95%: -5,9 a 3,9 mmHg; $p=0,04$), pero no se asocia con diferencias o reducciones significativas entre grupos en col-LDL ni en PAD. La semejanza que existe con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO es el efecto positivo de la atención farmacéutica en el grupo intervención del estudio norteamericano¹⁵⁶ y en los grupos intervención y control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. El grupo de la atención usual presenta similitud con el estudio italiano de Poluzzi et al¹⁶¹, en el cual la ausencia de educación sanitaria produce una disminución de la adherencia y de la persistencia.

Asimismo, en otro trabajo ya mencionado anteriormente, Molina Moya³⁴⁶ que parte de pacientes con PA descontrolada, consigue que después de la intervención farmacéutica, el 85,7% de los pacientes alcancen el objetivo terapéutico de PA según su situación clínica, tanto en el grupo de educación sanitaria como en el grupo de pacientes incluidos en SFT. Consiguiendo valores de control de la PA superiores al EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO (todo el grupo: 56,5%, GI: 59,1% y GC: 53,75%), al EMDADER-CV³⁴² (todo el grupo: 47,8%, GI: 52,5% y GC: 43,0%) y al trabajo de Rosinach³⁵³ (70%). Estas diferencias en positivo se producen a pesar de que la duración del estudio es menor a los antes citados (8 meses, 8 meses³⁴² y 2 años³⁵³, respectivamente) y partiendo de una muestra inferior (22 pacientes descontrolados) en comparación con los estudios antes mencionados (85 pacientes, 714 pacientes de los cuales 640 finalizan el estudio³⁴², y 23 pacientes³⁵³, respectivamente). Los altos valores de adherencia farmacoterapéutica conseguidos en ambos grupos (Grupo total: 92,6%, GC: 85,7% y GI: 100%) a través de la intervención farmacéutica, indica la autora que favorecieron la mejora de la PA. Sin embargo, estos resultados difieren del EMDADER-CV³⁴², que encuentra diferencias significativas a favor del grupo de SFT y difieren, también, del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, que pese a no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, presenta mejores resultados en

el grupo de SFT. Por tanto, el hecho de que el SFT, en el cual se detectaron 12 RNM (66,7% de infectividad, entre los que se encontraban algunos debidos al incumplimiento, 22 IF y 66,7% de RNM resueltos), presentara al final el mismo porcentaje de pacientes con PA controlada que la educación sanitaria, posiblemente se debiera a la limitación que presentó tener una muestra tan pequeña.

En el estudio brasileño de De Castro et al³⁵⁴, se valoraba el efecto del SFT, mediante el Método Dáder³⁴¹, utilizando como indicador primario los cambios en PAS y PAD, valoradas ambulatoriamente al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Así encontramos que el grupo intervención presentó una disminución media de -6,0 mmHg y el grupo control de -1 mmHg, que no fueron significativas. En el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, las disminuciones medias de PAS fueron muy similares (GI: -6,25 mmHg y GC:-2,59 mmHg), aunque sólo significativa en el grupo intervención. Por otra parte en relación con la PAD, el grupo intervención presentó una disminución de -3 mmHg y el control de -1 mmHg, que vuelven a ser muy similares a nuestro estudio (GI:-3,07 mmHg y GC:-0,05 mmHg), si bien, tampoco significativas, y también muy parecidas al estudio EMDADER-CV (GI:-4,3 mmHg y GC:-1,9 mmHg). Los autores indican que la falta de significación clínica en las diferencias de las disminuciones de las medias de PAS y PAD, son debidas a la pérdida de poder producida en la muestra por el efecto de bata blanca, que ocasionó que un porcentaje alto de pacientes (47% y 38%, respectivamente en el grupo control e intervención) presentaran unos valores de PA ambulatorios mas bajos que los medidos en la oficina, lo cual hizo que el posible beneficio que podría generar el SFT para disminuir la PA, ya lo tuviesen casi la mitad de los pacientes del grupo intervención por el mencionado efecto de bata blanca. En relación con la adherencia ocurre lo mismo, el posible beneficio que podría aportar la mejora de la adherencia para disminuir la PA, se ve anulado por el efecto de bata blanca. Además, al presentar los dos grupos valores altos de adherencia obtenidos por un método directo muy fiable no permite comparar su efecto entre los dos grupos, no presentan significación estadística. La diferencia con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, estriba en que en el grupo intervención al menos la adherencia es mayor que en el control (95,5% vs 85,4%), mientras que en el estudio brasileño ocurre lo contrario (77,7% vs 80%).

En el estudio HOME³⁵⁶, en sólo 3 meses, se obtuvo un descenso de la PAS de 13,4 mmHg mediante una intervención de alta intensidad, mientras que en el grupo de baja intensidad se consiguió un descenso de 9,0 mm Hg. Para la PAD el descenso fue de 8,8 mmHg mediante una intervención de alta intensidad, mientras que en el grupo de baja intensidad se consiguió un descenso de 5,6 mm Hg, siendo todos los descensos significativos ($p < 0,05$). Al final del estudio, las diferencias entre PAS/PAD entre los grupos

de alta y baja intensidad fueron $-4,5/-3,2$ mmHg ($p=0,12$ para PAS y $p= 0,03$ para PAD), es decir, fue significativo sólo para la PAD. Los valores de descenso de PAS y PAD en ambos grupos fueron muy superiores a los producidos en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, a pesar del corto periodo de estudio y de que los valores finales de adherencia, medidos también mediante el test de Morisky-Green-Levine, fueron inferiores al grupo intervención ($95,5\%$ vs $87,7\%^{356}$ y $84,2\%^{356}$, respectivamente en alta y baja intensidad), y similares al grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO ($85,4\%$ vs $87,7\%^{356}$ y $84,2\%^{356}$, respectivamente en alta y baja intensidad). Al contrario que en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO la intervención farmacéutica no afectó a la adherencia y según los autores el efecto Hawthorne pudo influir en los resultados, pudiendo solaparse con la mejora de la adherencia.

Los resultados del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO sustentan la hipótesis de que la actuación farmacéutica, mediante seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria, mejora la adherencia en pacientes con RCV moderado y alto, sin embargo existen estudios que obtuvieron resultados que indican todo lo contrario. Así, los estudios de Mehos et al³⁵⁷ y de Vivian³⁵⁸ a diferencia de lo que ocurre en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO presentaron influencia negativa en la adherencia de los pacientes con intervención farmacéutica. El primero es un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, publicado en 2000, realizado con 36 pacientes con HTA tipo 1 ó 2 (según JNC-VI) desde la Univesidad de Colorado (USA) con el objetivo de valorar el impacto de la intervención farmacéutica en la monitorización ambulatoria de la PA, en la adherencia y en la calidad de vida durante 6 meses³⁵⁷. Los pacientes del grupo intervención recibieron monitores e instrucciones para medir a diario la PA en casa. Después de 1 mes se contactó con los pacientes por teléfono para evaluar la respuesta de la PA. Si la media mensual era superior a 140/90 mm Hg se informó a los médicos. Los pacientes, de nuevo, fueron al mes evaluados vía telefónica para valorar la respuesta de la terapia. Si la media mensual de PA permanecía por encima de 140/90 mm Hg, fueron contactados en intervalos de 2 meses. El grupo control recibió la atención habitual. A los 6 meses la media de adherencia a la terapia antihipertensiva en el grupo control fue de 89%, y en el grupo intervención de 82% ($p=0,29$), valores similares a los obtenidos al final de los 8 meses en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Paralelamente, el 83% de pacientes del grupo intervención tuvieron cambios en la medicación antihipertensiva, que consistieron en incrementos de dosis, adición de nuevos agentes o sustitución de fármacos, mientras que en el grupo control sólo el 33% tuvieron cambios en la medicación antihipertensiva ($p<0,01$). Esto contribuyó a reducciones significativas en PAS y PAD en el grupo intervención (17,0 y 10,5 mm Hg, para ambos $p<0,0001$) pero no en el control (7,0 y 3,8 mmHg, $p=0,12$ y

$p=0,09$). Es evidente que los datos indican que la combinación de intervención farmacéutica con monitorización ambulatoria de la PA en pacientes hipertensos no controlados mejora la PA. Sin embargo, la IF parece que perjudicó a la adherencia en comparación con la atención habitual. La causa la podemos encontrar en el número limitado de pacientes, además del hecho que ambos grupos recibieron asesoramiento inicial en terapia antihipertensiva, modificación de estilos de vida y recibieron folletos informativos sobre HTA y RCV. Además, no se aportan los valores iniciales de adherencia que nos impide conocer la evolución, simplemente ocurrió que al final presentaron valores superiores al 80%.

El segundo trabajo, es un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado durante 6 meses en Filadelfia (USA) con 56 pacientes con HTA esencial y con el objetivo de determinar si la atención farmacéutica suministrada por farmacéuticos expertos en HTA produce mejores resultados que la atención tradicional³⁵⁸. En este estudio la intervención farmacéutica consistió en reuniones programadas mensualmente con los farmacéuticos clínicos, quienes propiciaron cambios apropiados en los medicamentos prescritos, ajuste de dosis, asesoramiento en HTA, recomendaciones sobre el estilo de vida y asesoramiento en cumplimiento. Los resultados del tratamiento fueron medidos mediante cambios en el cumplimiento, PA y satisfacción del paciente. Al final del estudio el 81% de los pacientes del grupo intervención lograron los objetivos de PA frente al 30% logrado en el grupo control ($p<0,0001$), mientras que no se encontraron diferencias significativas en la adherencia entre ambos grupos. La medición se realizó con un test de adherencia y con registros de farmacia. Los registros de farmacia indicaron que el 85% de los pacientes del grupo intervención eran cumplidores versus el 93% del grupo control. De igual modo, el test aplicado fue una variación del test autocomunicado de Haynes-Sackett, que nos indica que en el grupo control hubo un 52% de adherencia y en el grupo intervención 32%. Nos volvemos a encontrar ante una influencia negativa de la intervención farmacéutica en la adherencia, contrariamente a lo que ocurre en el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, lo cual nos indica que aunque el SFT produjo una mejora considerable en comparación con el seguimiento del médico. La adherencia parece por tanto, no influir en los logros terapéuticos alcanzados. Entre las posibles causas de las diferencias con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, volvemos a encontrar la ausencia de datos iniciales de adherencia. Además, el test utilizado en la valoración de la adherencia no fue previamente administrado en prueba ni tampoco validado, contrariamente a lo que ocurre con el test de Morisky-Green-Levine, que se encuentra validado para muchas patologías.

Por otra parte, el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO difiere de los resultados de 8 estudios y presenta similitud con los de 5 estudios de un meta-análisis realizado por Machado et al³⁷⁰ en 2007. En este trabajo el objetivo fue identificar y cuantificar los resultados que pudieran ser afectados por la intervención farmacéutica, entre ellos la adherencia. Se encontraron 13 estudios que evaluaban la adherencia al tratamiento de pacientes hipertensos. El análisis indicó que sólo 5 de los 13 estudios encontraron influencia de la intervención farmacéutica en la adherencia, mientras que otros 8 estudios no la encontraron. Por otra parte, casi todos los estudios analizados tuvieron tamaños de muestras menores de 100, tanto en el grupo control como intervención, hecho coincidente con el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO. Sólo el autor cita el estudio de Hawkins et al³⁷¹ del cual se indica que tuvo un tamaño de muestra medio de 349 pacientes en el grupo de intervención farmacéutica y 280 en el grupo control, sin embargo la muestra que se usó para para comparar la adherencia fue menor de 30 en cada grupo. El estudio reportó una influencia positiva en la adherencia de los pacientes del grupo intervención, aunque no significativa.

A continuación, en la Tabla 28 se cotejan los resultados del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, en relación con la adherencia y los objetivos terapéuticos, con otros estudios que también utilizan la Intervención Farmacéutica como medio para mejorar la adherencia farmacoterapéutica y alcanzar los objetivos terapéuticos.

Tabla: 28. Estudios de Adherencia y logros de objetivos terapéuticos analizados.

Estudio	Nº Pac	Tipo de Intervención Farmacéutica	Adherencia Inicial %	Adherencia Final %	Método medir adherencia	Logros de Objetivos terapéuticos Inicial %	Logros de Objetivos terapéuticos Final %	Duración del estudio
EMDADER-CV- INCUMPLIMIENTO, 2009, España.	85	GI: SFT GC: Educ. Sanitaria	GT: 63,5% GI: 68,2% GC: 58,5%	GT: 90,6% GI: 95,5% GC: 85,4%	Morisky-Green-Levine	(GT) PA:41,2% CT: 60% (GI) PA:40,9%, CT:59,1% (GC)PA:41,5%. CT: 61%	(GT) PA:56,5% CT: 69,4% (GI) PA:59,1%, CT:75% (GC) PA:53,7%. CT: 63,4%	8 meses
EMDADER-CV, Amariles, 2008, España ³⁴² .	714 (640)	GI: SFT GC: Educ. sanitaria	= (85 Pac)	= (85 Pac)	Morisky-Green-Levine	(GT) PA: 34,3%, CT: 40,8% (GI) PA: 32,9%, CT: 42,4% (GC) PA: 35,8%. CT: 39,1 %	(GT) PA: 47,8%, CT: 50,3% (GI) PA: 52,5%, CT: 56,5% (GC) PA: 43,0%. CT: 44,1%	8 meses
Sookaneknum et al, 2004, Tailandia ³⁴⁷ .	235	GI: SFT +Educ. sanitaria GC: Sin I.F.	-	-	Rec. de compr.	(GC) PA:17,9% (GI) PA:22,9%	(GC) PA: 57,3% (GI) PA:66,1%	6 meses
Estudio HOME, Zillich et al, 2005, Iowa (USA) ³⁵⁶ .	125	Grupo de Alta Intensidad (HI) Grupo de Baja Intensidad (LI)	HI: 61,3% LI: 74,1%	HI: 87,7% LI: 84,2%	Morisky-Green-Levine	(HI) PAS/PAD: 151,6/85,3 mmHg (LI) PAS/PAD: 151,5/85,3 mmHg	(HI) PAS/PAD: 138,1/76,5 mmHg (LI) PAS/PAD: 142,6/79,7 mmHg	3 meses
Rosinach, 2008, Lleida (España) ³⁵³ .	23	SFT	70%	70%	Juicio Farmac.	PA: 23%	PA: 70%	2 años
Molina Moya, 2008, Valencia (España) ³⁴⁶ .	49	GI: SFT GC: Educ. sanitaria	GT: 42,9% GC: 28,6% GI: 57,1%	GT: 92,9% GC: 85,7% GI: 100,0%	Morisky-Green-Levine	GC y GI:PA: 0%	GI: PA:85,7% GC: 85,7%	6 meses
Andrés et al, 2005, Pontevedra (España) ¹³⁰ .	112	GI: SFT +Educ. sanitaria GC: Sin I.F.	GC:0,8 r.i.* GI: 0,6 r.i. *respuestas incorrectas	GC:0,9 r.i. GI: 0,2 r.i.	Morisky-Green-Levine	(HbA1c media) GC: 7,8 GI: 8,4	(HbA1c media) GC:8,5 GI: 7,9	12 meses
Estudio FAME, Lee et al, 2006, EE.UU ¹⁵⁶ .	200	Educ. sanitaria y SIDD.	61,2%	96,9%	Rec. de compr.	PAS: 133,2 mmHg PAD: 70,5 mmHg Col-LDL: 91,7 mg/dL	PAS: 129,9 mmHg PAD: 69,7 mmHg Col-LDL: 86,8 mg/dL	14 meses
Krass et al, 2005, Australia ⁷⁶ .	154	GI: SFT en DM2. GC: Sin I.F.	GI: 41% GC: 50% GI:30% GC:23%	GI: 52% GC: 52% GI:33% GC:23%	Test BMQ Registro Farmac.	(HbA1c < 7%) GI: 28% GC: 47%	(HbA1c < 7%) GI: 46% GC: 39%	9 meses
de Castro et al, 2007, Brasil ³⁵⁴ .	71	GI: SFT. GC: Sin I.F.	GI: 83,3% GC: 76,5%	GI: 77,77% GC: 80%	Inicio: test y registro Final: Niveles HCTZDA	(GI) PAS: 140 mmHg PAD: 80 mmHg (GC) PAS: 136 mmHg PAD: 79 mmHg	(GI) PAS: 134 mmHg PAD: 77 mmHg (GC) PAS: 135 mmHg PAD: 78 mmHg	6 meses
Peterson et al, 2004, Australia ³⁵⁵ .	81	GI: SFT. GC: Sin I.F.	No documentada	Sin cambios	Test Haynes-Sacket	GI: 28% GC: 29%	GI: 44% GC: 24%	6 meses
Mehos et al, 2000, Colorado (EE UU) ³⁵⁷ .	36	GI: SFT-Monitor de PA / telefonica. GC: Sin I.F.	No documentada	GI: 82% GC: 89%	Registro Farmac.	(GI) PAS: 158 mm Hg PAD: 91 mm Hg (GC) PAS: 154 mm Hg PAD: 89,6 mm Hg	(GI) PAS: -17 mm Hg PAD: -10,5 mm Hg (GC) PAS: -7,0 mm Hg PAD: -3,8 mm Hg	6 meses
Vivian, 2002, Philadelphia, (EE UU) ³⁵⁸ .	56	GI: SFT. GC: Sin I.F.	No documentada	GI:32% GC:52% GI: 85% GC:93%	Test auto-comun. Registro Farmac.	(GI) PAS: 149,0 mmHg PAD: 89,8 mmHg (GC) PAS: 152,8 mmHg PAD: 77,9 mmHg	(GI)(PA): 81% PAS: 130,5 mmHg PAD: 77,7 mmHg (GC) (PA): 30% PAS: 148,4 mmHg PAD: 80,4 mmHg	6 meses

GT: Grupo total; GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico; PA: Presión arterial; CT: Colesterol total; HI: Grupo de alta intensidad; LI: Grupo de baja intensidad; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IF: Intervención Farmacéutica; HCTZDA: Hidroclorotiazida; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica;

5.5 Relación entre la adherencia inicial y final cualitativa con las características sociodemográficas y clínicas iniciales de todos los pacientes.

Al analizar las variables predictoras de la Adherencia cualitativa en el grupo inicial, se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por la adherencia inicial cualitativa M-G-L (cumplidor o no cumplidor) (Tablas 22 y 23). La mayoría de las variables estudiadas no presentaron relación estadísticamente significativa favorecedora o desfavorecedora de la adherencia inicial cualitativa. Entre estas variables se encontraron: género, nivel educativo, estado civil, percepción del estado de salud, ser fumador, practicar ejercicio, clasificación del peso, presencia de HTA, de dislipemia, de HTA y dislipemia, tener RCV alto sin necesidad de valoración, presencia de diabetes, historia de IAM en el paciente, CCA, el tipo de CCA (sin CCA, IC-HVI, CT>320 mg/dL, dislipemia familiar), RCV cualitativo (moderado, alto), tipo de prevención CV (primaria, secundaria), forma clínica de la ECV (sin forma ECV, IAM, angina de pecho, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica), edad del paciente en años cumplidos, el índice de masa corporal, ser paciente mayor de 60 años, ser pacientes mayor de 65 años y ser paciente mayor de 70 años.

Sin embargo, sí que se identificaron como variables sociodemográficas o clínicas, favorecedoras de la adherencia inicial cualitativa, la percepción del estado de salud como regular, malo o muy malo ($p=0,151$), y el riesgo cardiovascular alto sin necesidad de valoración ($p=0,207$), (Tabla 24). Es decir, que los pacientes que percibían que su salud era regular, mala o muy mala, en contraposición a los que tenían salud buena o excelente, presentaban mejor adherencia. Lo mismo ocurre con los pacientes con RCV alto sin necesidad de valoración, para los cuales también la percepción de su salud fue mala, debido a que padecían algún factor de RCV importante que afectaba a su salud. Esto, proporcionó una mejor motivación para tomar la medicación, y por tanto, mejorar la adherencia. En este sentido Blackwell⁷ y Evans⁹⁶, indican que la percepción de gravedad por parte del paciente, y no la gravedad real, es la que genera mayor adherencia al tratamiento, hecho que coincide con los resultados de nuestro estudio.

Por otra parte, cuando se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por la adherencia final cualitativa M-G-L (cumplidor o no cumplidor) (Tablas 25 y 26). Las variables estudiadas al realizar el análisis bivariado que no presentaron relación estadísticamente significativa, favorecedora o desfavorecedora de la adherencia final cualitativa, fueron: nivel educativo, estado civil, ser fumador, practicar ejercicio, clasificación del peso, presencia de HTA, de HTA y dislipemia, tener RCV alto sin

necesidad de valoración, presencia de diabetes, historia de IAM en el paciente, CCA, tipo de CCA (sin CCA, IC-HVI, CT>320 mg/dL, dislipemia familiar), RCV cualitativo (moderado, alto), tipo de prevención CV (primaria, secundaria), forma clínica de la ECV (sin forma ECV, IAM, angina de pecho, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica), edad del paciente en años cumplidos, el índice de masa corporal, pacientes mayores de 60 años, pacientes mayores de 65 años y pacientes mayores de 70 años.

Asimismo, se identificaron como variables sociodemográficas o clínicas favorecedoras de la adherencia final cualitativa, las siguientes: género femenino ($p=0,041$), percepción del estado de salud como regular malo o muy malo ($p=0,006$), presencia de dislipemia ($p=0,034$), presencia de HTA y dislipemia ($p=0,05$), ser paciente menor de 60 años ($p=0,270$), y ser paciente menor de 70 años ($p=0,244$) (Tabla 27). Siendo, además significativas el género femenino, otra vez la percepción regular mala o muy mala del estado de salud y la presencia de dislipemia. La presencia conjunta de HTA y de dislipemia quedó al límite de la significación estadística. Nuevamente, los pacientes que percibieron que su salud era mala o los que presentaron FRCV como dislipemia o HTA manifestaron más motivación para tomar la medicación. Además, se encontró que al final del estudio ser mujer significó favorecer la adherencia final. En este caso se produjo una evolución en los pacientes desde la primera comparación con la adherencia inicial hasta la comparación con la adherencia final. Así, se observó que la intervención farmacéutica, tanto en el grupo control "Atención habitual en la farmacia", acompañada de la dispensación de medicamentos, actividad educativa individualizada oral y escrita sobre la ECV y sus FRCV y con valoración e información al paciente de las cifras de PA y CT, como en el grupo intervención, al que se le realizó SFT, que incluyó todas las características educativas anteriores, además de las propias del Método Dáder³⁴¹, produjo una mejora en la adherencia final, especialmente en el género femenino, que a pesar de ser menos numeroso (41%) (Tabla 4), tuvo mayor motivación, lo que conllevó una mejor adherencia final. De igual forma, los pacientes con mala percepción de su estado de salud o los pacientes con FRCV como la HTA o dislipemia, especialmente, también favorecieron la adherencia final, debido a la educación sanitaria recibida que incluyó valoraciones de PA y CT e información sobre las cifras de PA y CT, así como conocimiento de la importancia de estos factores de RCV.

Es evidente, que aunque algunos de estos factores socio-demográficos (edad, sexo, raza, estado civil, nivel cultural y socioeconómico, situación laboral, religión, etc.), pueden tener alguna influencia en la adherencia, actualmente se acepta, como indican algunos autores como García-Jiménez¹⁷, que su influencia es escasa, hecho corroborado por

Feldman et al¹⁷⁹, Rigueira⁵⁰ y por Tuesca et al¹⁷², que no encontraron asociación relevante del género con el cumplimiento. En contra, se encontró que en otros trabajos como el realizado por Rodríguez Chamorro et al⁴ y por Pedan et al³⁵, los resultados son diferentes al EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, ya que el género femenino presenta mayor incumplimiento que el masculino.

Por otra parte, el hecho de que ser paciente menor de 60 o de 70 años favoreciera la adherencia final cualitativa pudo estar relacionado con las peculiaridades que caracterizan el uso de los fármacos en los pacientes mayores, los cuales no asimilaron la educación sanitaria ni les benefició tanto el SFT como a los pacientes más jóvenes debido a la polimedicación y a la complejidad posológica que conlleva, a la depresión y al deterioro cognitivo que pueden presentar los ancianos, como así lo corroboran los estudios de Palop et al²⁵, Bedell et al¹⁷⁴, Fernández⁴⁹ y Tuesca Molina¹⁷².

5.6 Diferencias entre los resultados en la mejora de la adherencia entre la semana 16 (mitad del estudio) y la semana 32 (final del estudio).

En relación con la Adherencia media se comprobó que los logros conseguidos en la semana 16 (mitad de tiempo del estudio) fueron en ocasiones muy similares o incluso mejores que los obtenidos al final del estudio (semana 32). Así, se evidenció, en el grupo total, un aumento estadísticamente significativo, a mitad del estudio, de la Adherencia M-G-L, en media de respuestas acertadas, de 0,20 ($p=0,012$), el cual pasó de 3,51 a 3,71. Esto representó un 90,90% del aumento obtenido al final del estudio, el cual también fue significativo, de 0,22 ($p=0,023$), pues pasó de 3,51 a 3,73 (Tablas 9 y 12).

Al analizar este mismo parámetro por grupos de asignación se encontró que en el grupo control se produjo un aumento no estadísticamente significativo, a mitad del estudio, de la Adherencia M-G-L, en media de respuestas acertadas, de 0,20 ($p= 0,118$), que pasó a mitad del estudio de 3,39 a 3,59, lo cual representó un 117,65% del aumento obtenido al final del estudio. Por tanto, el valor intermedio se redujo en 0,03 respuestas acertadas en el valor medio de adherencia M-G-L. De esta forma, al final del estudio el aumento de 0,17 logrado no fue estadísticamente significativo ($p=0,268$), el cual pasó de 3,39 a 3,56 (Tablas 10 y 12).

Asimismo, en el grupo intervención ocurrió un aumento estadísticamente significativo, a mitad del estudio, de la Adherencia M-G-L, en media de respuestas acertadas, de 0,21 ($p=0,048$), que pasó a mitad del estudio de 3,61 a 3,82. Lo cual representó un 75% del aumento obtenido al final del estudio, en el cual también se produjo un aumento significativo de la Adherencia M-G-L, en respuestas acertadas, de 0,28 ($p=0,032$), que pasó de 3,61 a 3,89 (Tablas 11 y 12).

Se evidenció que en los primeros 4 meses la adherencia media M-G-L había aumentado el 90% de la mejora total producida en todo el grupo, el 75% de la mejora del grupo intervención e incluso en el grupo control fue mejor a mitad del estudio que al final.

Por otra parte, en todo el grupo, en la semana 32, se produjo un aumento significativo del porcentaje de pacientes cumplidores del 27,08% en el valor inicial de la adherencia, el cual pasó de 63,50% a 90,58%. Mientras que en la mitad del estudio el porcentaje logrado fue 78,82%, lo cual representó el 56,57% del aumento total. En el grupo control el porcentaje de aumento producido a mitad del estudio en la adherencia cualitativa respecto al porcentaje final fue del 63,66%, mientras que en el grupo intervención este valor fue

49,78% (Tabla 12), es decir los aumentos en porcentajes de pacientes cumplidores se produjeron por igual en ambos cuatrimestres.

De este modo, se comprobó que en la comparación con la Atención habitual en la Farmacia (mejorada con educación sanitaria), el SFT no causó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de ser cumplidores (Adherencia M-G-L= 4) ni en la semana 16 del estudio (6,21%) (Tabla 14) ni en la semana 32 (Final del estudio) (10,09%) (Tabla 13). Sin embargo, en la comparación con la Atención habitual en la Farmacia (mejorada con educación sanitaria), el SFT, aunque en la semana 16 no causa un aumento significativo en la adherencia media Morisky-Green-Levine (0,23) (Tabla 16), en la semana 32, sí que produjo un aumento estadísticamente significativo en las cifras de Adherencia Morisky-Green-Levine, de 0,33 respuestas acertadas (IC95%: 0,90 a 0,64; $p= 0,044$) (Tabla 15).

En el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO se encontró que a mitad del tiempo programado del estudio ya se habían conseguido buenos resultados en adherencia, pero a partir de la semana 16 la adherencia siguió mejorando, aunque no se consiguió el mismo avance que en el cuatrimestre inicial en la adherencia media M-G-L, es decir, se produjo una deceleración en la mejora. Sin embargo en el grupo de SFT, el porcentaje de pacientes cumplidores creció en igual medida en ambos cuatrimestres, hecho que no sucedió en el grupo control. En general, en los estudios analizados que examinaban la adherencia farmacoterapéutica en relación con la intervención farmacéutica, sólo se realizaron medidas iniciales y finales de este parámetro. Por tanto, no se pudo analizar la evolución de la adherencia en otros momentos de los estudios.

En el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO la evolución de la adherencia podría estar ligada a la duración del estudio (8 meses), y a la estructuración del procedimiento general del estudio (Figura 2), ya que se realizaron más visitas de seguimiento en el primer cuatrimestre del estudio que en el segundo. En el grupo de SFT los pacientes recibieron en el primer cuatrimestre, a parte de la visita inicial, visitas en las semanas 4, semana 8 y semana 16. Este número de visitas fue el mínimo programado, que pudo verse aumentado con más contactos, según las necesidades de los pacientes que recibieron el SFT. Los pacientes del grupo de SFT en el segundo cuatrimestre, sólo tenían programada la visita final, aunque también se pudieron ver incrementados los contactos con el farmacéutico por las visitas de SFT, no programadas pero necesarias en el proceso habitual del SFT, lo cual puede explicar que el crecimiento en el porcentaje de cumplidores fuera el mismo en ambos cuatrimestres. Sin embargo, en el grupo control sólo se realizaron las visitas inicial,

semana 16 y semana 32, lo cual pudo ser la causa de la deceleración en el aumento de pacientes cumplidores.

A parte del menor número de visitas realizadas en el segundo cuatrimestre, otra posible causa de la deceleración en la mejora de la adherencia media M-G-L, pudiera estar en el “efecto cansancio”, que se pudo producir en los farmacéuticos investigadores a partir de la semana 16, y que produjo una disminución en el énfasis o persistencia del farmacéutico comunitario a favor de la adherencia a lo largo del tiempo, aunque no llegó a afectar al aumento de cumplidores del grupo intervención en ambos cuatrimestres. Así, Rosinach³⁵³ indica que las visitas programadas del farmacéutico comunitario que realiza SFT, permitió mantener la persistencia del cumplimiento a lo largo de los dos años de duración de su trabajo. Igualmente, Molina Moya³⁴⁶, consigue a los 3 meses un 100% de adherencia en el grupo de SFT, la cual es mantenida hasta el fin del estudio acaecido al sexto mes. Es evidente que la corta duración de este trabajo³⁴⁶ permitió mantener estos parámetros. Además, debido a los buenos resultados obtenidos a mitad del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, la progresión en la mejora de la adherencia no era fácil de conseguir.

Marquez Contreras et al³⁶⁶ en el ensayo que realizaron sobre cumplimiento terapéutico en dislipemias, que tuvo una duración de 4 meses, el GI recibió educación sanitaria inicial y refuerzo postal durante el primero y segundo mes, mientras que en el GC, sólo el manejo habitual del médico de familia en la consulta. Se realizaron 3 medidas de adherencia mediante recuento de comprimidos el primer mes, el segundo mes y el cuarto, obteniendo el GI: 67,9%, 72,5% y 86% de cumplidores, respectivamente. La evolución de la adherencia en el GC fue 74,1%, 69,8% y 68% de cumplidores, respectivamente para el primer, segundo y cuarto mes. En el EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO el grupo de SFT presentó similitud con el GI de este ensayo³⁶⁶, por la progresión positiva de la adherencia, debida a la técnica educativa empleada con refuerzo postal que consigue mantener la persistencia en el cumplimiento, mientras que en el GC se produce un descenso de la adherencia debido a la falta de énfasis en la educación en cumplimiento.

Este mismo autor realiza otro ensayo de 6 meses que analiza la eficacia de los programas de educación para la salud en el cumplimiento terapéutico de la HTA¹⁰¹. En el GI se realizó una sesión educativa inicial, y refuerzo postal a los meses 1,3 y 5, mientras que el GC el manejo habitual del médico de familia en la consulta. A la vez se realizaron 6 medidas de la adherencia mediante recuento de comprimidos. La adherencia en el GI fue mes a mes: 90,9%, 96,1%, 92,2%, 94%, 94% y 96%, donde se aprecia la alta adherencia inicial debida a la actividad educativa inicial, y que es ligeramente inferior al 95,45%

obtenido en el grupo de SFT del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO al final de los 8 meses del estudio. También se observa la efectividad del refuerzo postal que logra aumentar el porcentaje de cumplidores en los meses siguientes a su aplicación. Sin embargo en el GC encontramos los siguientes porcentajes de cumplidores en estos 6 meses: 77,8%, 82%, 85,7%, 80,4%, 80% y 77%. El porcentaje inicial de cumplidores es menor al no haber recibido la educación sanitaria inicial, y los valores que presenta a lo largo del tiempo son similares al valor final del grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, a pesar de no haber recibido la educación sanitaria que recibió éste. Los autores indican que este porcentaje de cumplimiento superior a la media habitual, es posiblemente a consecuencia del “efecto Hawthorne”, y al limitado periodo de seguimiento respecto a periodos de estudio de medio y largo plazo (2 y 5 años).

El estudio anterior se vió continuado con otro que incluía refuerzos postales cada 3 meses durante 2 años¹⁰², resultando que el GI presentaba a los 2 años un 95,7% de cumplidores, es decir mantenía prácticamente los mismos resultados de adherencia, mientras que el GC disminuyó de forma significativa hasta el 55,6% de cumplidores, debido a la falta de persistencia en la actividad educativa sobre cumplimiento. Este porcentaje es similar al 58,5% inicial que presenta al grupo control del EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO antes de realizar la actividad educativa.

5.7 Limitaciones

Aunque, en el diseño, desarrollo y reporte del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO se han seguido las especificaciones revisadas en los criterios CONSORT para estudios controlados y aleatorizados³⁷², el estudio presenta algunas limitaciones que podrían limitar la generalización de sus resultados y conclusiones, como son:

- La generalización de los resultados se deben limitar a la intervención del farmacéutico comunitario capacitado, y/o con entrenamiento en seguimiento farmacoterapéutico, de pacientes con RCV alto o moderado.
- En este tipo de estudios, en los que la intervención es un programa y no un “placebo”, no es posible cegar a los investigadores que realizan la intervención, ni a los pacientes que la reciben.
- El posible efecto Hawthorne que produce la metodología utilizada, en la actuación por parte del farmacéutico y del paciente, es decir, cuando la sensación de los pacientes de estar siendo analizados es la causa de las mejorías observadas.
- La variabilidad de la intervención debido a la presencia de 9 farmacéuticos diferentes.
- La utilización de la actividad educativa oral y escrita, acompañada de la medición e información de los valores de Adherencia, PA y CT, generó resultados notorios y significativos en las variables de interés del grupo control, lo que limita establecer el efecto real que tendría el SFT frente a la práctica habitual real (dispensación de medicamentos).
- La medida de la presión arterial, los aparatos utilizados y los operarios.
- La utilización del CT y no el LDL-c como indicador de control de los lípidos, y utilizando un método de química seca (Accutrend GC. Roche Diagnostics SL, Barcelona, España) que no cuantifica valores inferiores a los 150 mg/dL y, por tanto, limita establecer, en algunos casos, las reducciones exactas en este indicador. La utilización de este método de valoración de CT pretendió acercar las características del estudio a las condiciones y a los recursos disponibles accesibles a toda farmacia comunitaria.

5.8 Sugerencias

Los estudios sobre el incumplimiento farmacoterapéutico no han dejado de crecer a lo largo de las últimas 5 décadas. Sin embargo, el problema continúa afectando a nuestros pacientes y no existen visos que anuncien su pronta resolución. Por ello, es necesario seguir investigando en este campo para intentar encontrar soluciones que se puedan aplicar en la práctica clínica de la farmacia comunitaria. Para la realización de futuras investigaciones en esta línea, pensamos que sería de interés profundizar en los siguientes aspectos:

- Analizar la efectividad de la intervención farmacéutica sobre la adherencia a la medicación a largo plazo (2-5 años).
- Comparar entre diferentes estrategias de intervención farmacéutica en educación sanitaria, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Estudiar la adherencia en otras enfermedades muy frecuentes, pero menos investigadas en incumplimiento farmacoterapéutico, como pueden ser la depresión y la esquizofrenia.
- Investigar la falta de persistencia del tratamiento mediante estudios retrospectivos que eviten los sesgos que se pueden producir en los estudios prospectivos, utilizando las bases de datos de farmacia o los datos aportados por la receta electrónica.
- Analizar la falta de cumplimiento farmacoterapéutico en edades jóvenes, comprendidas entre los 18 y 50 años, ya que estos rangos de edad son menos estudiados, en comparación con los pacientes mayores de 60 años.
- Indagar sobre la menor cobertura terapéutica ocasionada por el incumplimiento horario de la dosificación del tratamiento farmacológico.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. Realizar Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes, mediante el Método Dáder, así como la Atención habitual en las Farmacias comunitarias (mejorada con Educación sanitaria oral y escrita sobre RCV), causan un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes cumplidores. Por tanto, la intervención farmacéutica realizada en este estudio, ya sea con Seguimiento Farmacoterapéutico, o con Educación sanitaria incorporada a la Atención habitual ofrecida en las Farmacias comunitarias, es una forma de contribuir a la mejora del porcentaje del cumplimiento de pacientes con RCV alto o moderado, que acuden a Farmacias comunitarias de España.
2. El Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes, utilizando el Método Dáder, en comparación con la Atención habitual en las Farmacias comunitarias (mejorada con Educación sanitaria oral y escrita sobre RCV), también causa un aumento estadísticamente significativo en la Adherencia Media cuantitativa según el test de Morisky-Green-Levine. Por tanto, la intervención farmacéutica mediante Seguimiento Farmacoterapéutico, es una forma de mejorar la Adherencia Media cuantitativa M-G-L de pacientes con RCV alto o moderado que acuden a farmacias comunitarias de España.
3. En el estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO se produce tanto en el grupo control como en el grupo intervención, un aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos en cifras de Presión Arterial, niveles de Colesterol Total y cifras/niveles de Presión Arterial/ Colesterol Total, acorde con su situación clínica. Alcanzando, el grupo de Seguimiento Farmacoterapéutico mejores resultados, que la Atención habitual en las Farmacias comunitarias (mejorada con Educación sanitaria oral y escrita sobre RCV), llegando a ser esta mejora estadísticamente significativa respecto al porcentaje inicial de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos en cifras de Presión Arterial y en niveles de Colesterol Total.
4. Ser paciente cumplidor, independientemente de recibir Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el Método Dáder, o Atención habitual en las Farmacias comunitarias (mejorada con Educación sanitaria oral y escrita sobre RCV), presenta una relación estadísticamente significativa en los logros de objetivos terapéuticos de cifras de HTA, y con los logros de objetivos terapéuticos

de cifras/niveles de Presión Arterial y Colesterol Total, es decir, que ser paciente cumplidor está relacionado significativamente con la mejora de la Presión Arterial y de la Presión Arterial/ Colesterol Total, así como del RCV.

5. En relación con las características sociodemográficas y clínicas iniciales de todos los pacientes, la percepción por el paciente del estado de salud como regular, malo o muy malo, favorece la adherencia, es decir que la percepción de gravedad del estado de salud por parte del paciente, y no la gravedad real, es la que genera mayor adherencia al tratamiento.

6. La persistencia en el tiempo de la intervención farmacéutica a los pacientes, ya sea mediante Seguimiento Farmacoterapéutico, utilizando el Método Dáder, como con la Atención habitual en las Farmacias comunitarias (mejorada con Educación sanitaria oral y escrita sobre RCV), es una forma de contribuir a la mejora sostenida en el tiempo de la adherencia y de los objetivos terapéuticos de pacientes con RCV alto o moderado que acuden a Farmacias comunitarias de España.

Anexos

7. ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado.

“EFECTO DEL MÉTODO DÁDER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN EL RIESGO CARIOVASCULAR DE PACIENTES AMBULATORIOS (EMDADER-CV)”

El objetivo que se pretende conseguir con este proyecto es: Evaluar la efectividad del método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico, en el logro de los objetivos terapéuticos en pacientes con factores de riesgo o con enfermedad cardiovascular, que acuden a farmacias comunitarias de España.

Para ello se le realizará una entrevista en la que se le preguntará por la medicación que retira con receta médica (desde cuándo, para que lo toma), los problemas de salud que refiere y sobre conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular. Al tiempo se le tomarán medidas de presión arterial, peso, talla y de colesterol total.

A partir de ese momento, usted puede que:

- Se le haga un estudio con todos esos datos y se le entregará información oral y escrita sobre factores de riesgo cardiovascular y la importancia de cumplir con las recomendaciones médicas. Además, debe regresar a la farmacia para medir nuevamente los valores de presión arterial y colesterol total dentro de 16 y 32 semanas, O.
- Se le realice seguimiento farmacoterapéutico durante 8 meses, con el objetivo básico de optimizar los resultados del uso de su tratamiento.

Su participación es totalmente voluntaria y se podrá retirar del estudio cuando lo desee, sin que esto repercuta en su atención habitual en la farmacia.

La información que nos suministre y obtengamos será confidencial. Ninguna documentación que lleve su nombre podrá ser suministrada a otras personas que no sean los investigadores implicados en este estudio. Usted no será identificado en ningún informe de este estudio.

A María José Faus, investigadora principal de este estudio, le podrá pedir toda la información que necesite, contestará a sus dudas y preguntas al teléfono 958249585

Si usted acepta participar en este estudio le ruego firme el “consentimiento del paciente por escrito” que se adjunta.

Yo:....., declaro bajo mi responsabilidad que:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por el farmacéutico: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

1.- Cuado quiera

2.- Sin tener que dar explicaciones

3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:..... Firma del paciente _____

Fecha:..... Firma del investigador _____

Anexo 2: Formato de recopilación de información inicial de pacientes.

Código de identificación del paciente: _____ Teléfono: _____
 Edad: _____ años cumplidos Género: M _____ F _____ Estado civil: S _____ C _____ V _____ D _____
 Nivel educativo: Sin estudios (). Primaria (). Bachiller (). Auxiliar-Técnica () Universitaria ().
 Ocupación laboral: En paro () Jubilado () Contrato eventual () Contrato indefinido () Casa ()
 Fuma: SI _____ Cuántos cigarros al día: _____ NO _____
 Fumó antes: SI _____ Cuánto hace que dejó de fumar: _____ Meses NO _____
 Hace o práctica ejercicio regularmente: SI _____ Qué Hace: _____
 Duración: _____ Minutos Cuántas veces a la semana _____
 NO: _____
 Consumo de alcohol: SI () Número de copas _____ Día _____ Semana _____ Mes _____
 NO ()

Usted cree que su estado de salud es: Excelente () muy bueno () regular () malo () muy malo ()

Número de Medicamentos dispensados con receta: _____

Identificación de los medicamentos dispensados: Diligenciar la siguiente tabla.

Nombre Genérico	Forma farmacéutica	Concentración	Pauta	Desde cuándo lo toma	Para qué (preguntar al paciente)

Enfermedades cardiovasculares que reconoce el paciente que sufre (preguntar al paciente) Si tiene (sufre) o no la alteración y registrar SI, si reconoce, o NO, si no reconoce.

Enfermedad o afección	SI o NO	Desde cuando conoce que la padece				
		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Hipertensión arterial		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Colesterol o Triglicéridos altos		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Diabetes tipo 2		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Infarto agudo de miocardio		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Angina de pecho		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Insuficiencia cardíaca		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Arritmia cardíaca		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Accidente cerebrovascular (ictus)		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años
Enfermedad arterial periférica		<6 meses	6-12 meses	1-5 años	5-10 años	> 10 años

Otras: SI _____ NO: _____
 Registrar otras patologías que el paciente reconoce que sufre: _____

Cifras de PA: _____ / _____
Cifras de colesterol total: _____ mg/dL
RCV:
Paciente incluido. SI () NO ()
Grupo: CONTROL () INTERVENCIÓN ()

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____
 Farmacia: _____
 Farmacéutico: _____

Anexo 3: Cuestionario de conocimiento del paciente sobre el RCV.

Código de identificación del paciente: _____ Teléfono: _____

Grupo: CONTROL () INTERVENCIÓN ()

El paciente ha recibido información educativa previa sobre la enfermedad cardiovascular:

Sí

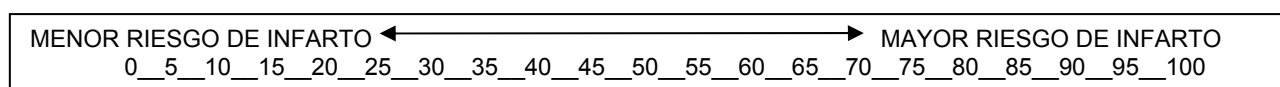
No

El paciente sabe leer:

Sí

No

En la siguiente escala (de 0 a 100), UBIQUE el sitio que esté más acorde con SU probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio en los próximos 10 años:



Concretar y registrar el valor: _____ No sabe – No responde ()

Preguntas sobre conocimiento del riesgo cardiovascular

1. **Cuánto mide:** _____ **Medirlo:** _____ m. **Cuánto pesa:** _____ **Pesarlo:** _____ Kg. **Según su peso, usted se considera que tiene o está:**
 - a. Peso bajo
 - b. Peso normal
 - c. Sobrepeso
 - d. Obeso
 - e. No sabe
2. **Según lo que usted conoce de hacer ejercicio, cuál de las siguientes situaciones es la mejor:**
 - a. Correr 45 minutos DOS veces a la semana
 - b. Caminar 45 minutos CUATRO veces a la semana
 - c. Hacer ejercicio NO GENERA BENEFICIOS para la salud
 - d. No sabe
3. **Entre dos hombres, cuya única diferencia es que uno tiene 50 años y el otro 60, con respecto al riesgo de sufrir de un infarto agudo de miocardio, usted piensa que:**
 - a. Tienen igual riesgo
 - b. El de 60 tiene menor riesgo
 - c. El de 50 tiene menor riesgo
 - d. No sabe
4. **Entre un hombre y una mujer que tienen los dos 55 años, con respecto al riesgo de sufrir de un infarto agudo de miocardio, usted piensa que:**
 - a. Tienen igual riesgo
 - b. El hombre tiene menor riesgo
 - c. La mujer tiene menor riesgo
 - d. No sabe
5. **Valorar el colesterol total:** _____ mg%. **Según este valor de colesterol, usted cree que:**
 - a. Está dentro de lo normal
 - b. Está por encima de lo normal
 - c. Está por debajo de lo normal
 - d. No sabe

- 6. Con respecto a los diferentes tipos de colesterol, usted piensa que:**
- Todos son malos para la salud
 - Todos son buenos para la salud
 - Existe uno bueno (HDL) y otro malo (LDL)
 - No sabe
- 7. Con respecto a los triglicéridos y las enfermedades cardiovasculares, usted piensa que:**
- No tienen relación.
 - Evitan su desarrollo.
 - Favorecen su aparición
 - No sabe
- 8. Con respecto a la diabetes y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, usted piensa que:**
- La diabetes y las enfermedades cardiovasculares NO tienen relación
 - El sufrir diabetes FAVORECE el desarrollo de enfermedades cardiovasculares
 - El sufrir diabetes PROTEGE del desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
 - No sabe
- 9. Entre dos hombres de 60 años que tienen cifras de tensión arterial elevada (son pacientes con hipertensión arterial), sabiendo que la única diferencia entre los dos es que uno fuma; con respecto al riesgo de sufrir de una enfermedad del corazón usted piensa que:**
- Los dos tienen el mismo riesgo por ser hipertensos
 - El que fuma tiene menor riesgo
 - El que no fuma tiene menor riesgo.
 - No sabe
- 10. Cuáles son sus cifras de tensión arterial: _____ Medirlas: ___/___ Según sus cifras de tensión de tensión arterial, usted las considera:**
- Normales
 - Un poco elevadas
 - Muy elevadas
 - No sabe

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____

Farmacia: _____

Farmacéutico: _____

Tiempo empleado: _____ minutos.

Rellenar tras la sesión educativa con el paciente:

Tiempo empleado en la intervención educativa (oral y escrita): _____ minutos

¿Considera suficiente el tiempo empleado?

- Sí
 No

¿Para responder en la segunda oportunidad el cuestionario de conocimiento, el paciente consultó el folleto “**Como mejorar su salud cardiovascular**” entregado?

- Sí
 No

¿Cómo valora la atención prestada por paciente durante la intervención educativa oral?

- Adecuada
 Inadecuada
 No lo sé

¿Cómo valora el grado de comprensión por el paciente de la intervención educativa oral?

- Parece que ha sido adecuada
- Parece que ha sido inadecuada
- No lo sé

¿Cómo valora el grado de comprensión por el paciente del folleto mejore su salud cardiovascular (intervención educativa escrita)?

- Parece que ha sido adecuada
- Parece que ha sido inadecuada
- No lo sé

¿El paciente se ha llevado el folleto “**Como mejorar su salud cardiovascular**”?

- Si
- No

Anexo 4: Recolección de datos. Proyecto EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO: MORISKY-GREEN-LEVINE

DATOS DE LA FARMACIA

FARMACIA: Urbana Rural

FARMACÉUTICO:

CP: CIUDAD: PROVINCIA:

TELÉFONO:

DATOS DEL PACIENTE

Código de identificación del paciente: / /

Edad: años. Género: Hombre Mujer

Grupo: CONTROL INTERVENCIÓN

SEMANA INICIAL

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad (especificar)?

SI NO

2. ¿Toma los medicamentos a las horas que le han indicado?

SI NO

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la mediación?

SI NO

4. Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?

SI NO

PUNTUACIÓN: VALORACIÓN: CUMPLIDOR SI NO

SEMANA 16-18

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad (especificar)?

SI NO

2. ¿Toma los medicamentos a las horas que le han indicado?

SI NO

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la mediación?

SI NO

4. Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?

SI NO

PUNTUACIÓN: VALORACIÓN: CUMPLIDOR SI NO

SEMANA 32

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad (especificar)?

SI NO

2. ¿Toma los medicamentos a las horas que le han indicado?

SI NO

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la mediación?

SI NO

4. Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?

SI NO

PUNTUACIÓN: VALORACIÓN: CUMPLIDOR SI NO

Anexo 5: The Medication Adherence Report Scale (MARS) (Escala informativa de adherencia a la medicación).

Creencias en salud de los encuestados

- Tengo un conocimiento adecuado acerca de mi enfermedad.
- Sé que esperar de la gestión de mi enfermedad.
- Mi gestión actual mantendrá mi enfermedad a raya.
- Estoy recibiendo la mejor gestión posible.
- El control sobre mi enfermedad es un misterio para mí.
- Es provechoso conocer las experiencias de otros con enfermedades similares a la mía.
- Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.
- Mis médicos han limitado las opciones de gestión para ofrecerme.
- Mis medicamentos están funcionando.
- El uso de cualquier medicamento implica algunos riesgos.
- Tengo demasiados medicamentos.
- Yo tengo algo que decir en la forma como mi enfermedad es gestionada.
- Tengo un conocimiento adecuado acerca de las opciones para la gestión de mi enfermedad.
- Mis médicos están muy informados.

Experiencias en salud de los encuestados

- Estoy preocupado por los efectos de mis medicamentos.
- Es desagradable utilizar alguno de mis medicamentos.
- Es físicamente difícil manejar alguno de mis medicamentos.
- Estoy satisfecho con la información que mis médicos comparten conmigo.
- Mis médicos son compasivos.
- Las dificultades financieras limitan mi acceso a la mejor atención sanitaria.
- Mis médicos dedican suficiente tiempo conmigo.
- La gestión de mi enfermedad perturba mi vida.

Comportamientos en salud de los encuestados

- Estoy confuso con mis medicamentos.
- Tengo rutinas estrictas para el uso ordinario de mis medicamentos.
- Guardo mis medicamentos muy cerca de donde tengo que utilizarlos.
- Me aseguro de tener suficiente medicación para no tener que salir corriendo a buscarla.

- Yo me esfuerzo en seguir las instrucciones de mis médicos.
- Hago cambios en las recomendaciones sobre la gestión de mi enfermedad para satisfacer mi estilo de vida.
- Modifico las recomendaciones sobre mi enfermedad según cómo me sienta.
- Afronto con ánimo mis problemas médicos antes de tomar cualquier medida.

Una puntuación de 25 indica buena adherencia, mientras que si es menor de 25 revela una adherencia subóptima.

Anexo 6: Muestra de ítems del Breve Cuestionario de Medicación (BMQ)

1. Por favor, enumere todos los medicamentos que tomó la semana pasada. Para cada medicamento enumerado, por favor responda a las siguientes preguntas (a-g).
 - a. Nombre del medicamento.
 - b. ¿Cuántos días lo tomó usted?
 - c. ¿Cuántas veces al día lo tomó?
 - d. ¿Cuántas pastillas tomó cada vez?
 - e. ¿Cuántas veces dejó de tomar una pastilla?
 - f. ¿Por qué razón la tomaba usted?
 - g. ¿Cómo le funcionan los medicamentos? (1= bien, 2=normal, 3=mal)

a)_____	b)____	c)____	d)____	e)____	f)_____	g)____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

2. ¿Le molesta de algún modo alguno de sus medicamentos? SI____ NO____

a. SI RESPONDE SI, por favor indique debajo el nombre del medicamento y cuánto le molesta.

<u>Medicamento</u>	<u>¿Cuánto le molesta?</u>			<u>Nada</u>	<u>¿De qué modo le molesta?</u>
	<u>Mucho</u>	<u>Algo</u>	<u>Un poco</u>		
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

3. Debajo hay una lista de problemas que la gente puede tener a veces con sus medicamentos. Por favor, indique como le afecta cada uno de los siguientes.

	<u>Mucho</u>	<u>Algo</u>	<u>Nada</u>	<u>¿Qué medicamento?</u>
a. Abrir o cerrar el bote de medicamentos.	_____	_____	_____	_____
b. Leer la letra impresa en el bote.	_____	_____	_____	_____
c. Recordar tomar todas las pastillas.	_____	_____	_____	_____
d. Conseguir sus medicamentos a tiempo.	_____	_____	_____	_____
e. Tomar tantas pastillas al mismo tiempo.	_____	_____	_____	_____

PROCEDIMIENTO DE VALORACIÓN DEL TEST BMQ

Análisis del régimen (preguntas 1a-1e).

- ¿El paciente falló en identificar su medicación en la pregunta inicial? 1= si 0= no
- ¿El paciente paró o interrumpió la terapia debido a una reposición tardía de la medicación o alguna otra razón? 1= si 0= no
- ¿El paciente relató alguna omisión de día o de dosis?..... 1= si 0= no
- ¿El paciente disminuyó la cantidad prescrita por dosis?..... 1= si 0= no
- ¿El paciente tomó alguna dosis suplementaria o más medicación de la prescrita? 1= si 0= no
- ¿El paciente respondió “no sé” a alguna pregunta?..... 1= si 0= no
- ¿El paciente rechazó contestar a alguna pregunta?..... 1= si 0= no

NOTA: Resultados ≥ 1 indican potencial incumplimiento.

Análisis de creencias (preguntas 1g y 2-2a).

- ¿El paciente contestó “mal” o “no sé” en respuesta a la pregunta 1g?..... 1= si 0= no
- ¿El paciente indicó el nombre de algún medicamento que le molestara?..... 1= si 0= no

NOTA: Resultados ≥ 1 indican posibles barreras en las creencias.

Análisis de memoria (preguntas 1c y 3c).

- ¿El paciente recibe un régimen múltiple de dosis (2 o más veces al día)?..... 1= si 0= no
- ¿El paciente respondió “mucho” o “algo” en la pregunta 3c?..... 1= si 0= no

NOTA: Resultados ≥ 1 indican posibles barreras en la memoria.

Anexo 7: Escala DAI-10 auto-aplicada para la evaluación de la respuesta subjetiva a los neurolépticos.

- | | |
|---|-----|
| 1. Para mi, lo bueno de la medicación supera lo malo | V F |
| 2. Me siento raro/a como un zombi con la medicación | V F |
| 3. Tomo la medicación por decisión mía | V F |
| 4. La medicación hace que me sienta más relajado/a | V F |
| 5. La medicación hace que me sienta más cansado/a | V F |
| 6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a | V F |
| 7. Me siento más normal con medicación | V F |
| 8. Es antinatural para mi cuerpo y mi mente estar controlado/a por medicación | V F |
| 9. Mis pensamientos son más claros con medicación | V F |
| 10. Por estar con medicación puedo prevenir estar enfermo | V F |

Las instrucciones al paciente deben ser las siguientes:

Lea detenidamente cada una de las frases siguientes y decida si para usted son verdaderas o falsas. Las frases se refieren únicamente a la medicación psiquiática que toma actualmente. Si una frase es verdadera o en su mayor parte verdadera rodee con un círculo la V. Si una frase es falsa o en su mayor parte falsa, rodee con un círculo la F.

Anexo 8: Escala de evaluación del cumplimiento terapéutico Rating of Medication Influences (ROMI)

CLASIFICACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL MEDICAMENTO (ROMI)

Nombre del paciente _____ Fecha _____

Nombre del Entrevistador _____

COMIENZO DE LA ENTREVISTA:

“Estoy tratando de aprender acerca de las actitudes de las personas hacia la toma de los neurolépticos. Me gustaría entender que hace que las personas estén dispuestas a tomar medicamentos, y que les hace sentirse rehacios a tomar medicamentos. Pero antes de preguntarle acerca de sus opiniones, necesito alguna información de trasfondo”.

Si el paciente no ha tenido efectividad del medicamento, por lo menos una semana, dentro del mes pasado o actualmente no está tomando el medicamento empiece con la Parte II, de otro modo empiece con la parte I.

INTRODUCTORY QUESTION

¿Cuál es la razón principal por la cual usted está dispuesto a tomar medicamentos?

“Ahora le voy a leer algunas razones por las cuales otras personas están dispuestas a tomar sus medicamentos. Por favor, dígame si alguna de ellas ha influenciado su disposición para tomar medicamentos durante el mes pasado.”

PARTE I: RAZONES PARA TOMAR LA MEDICACIÓN

¿Por qué está usted dispuesto a tomar sus medicamentos?

GRADO DE INFLUENCIA

1. BENEFICIO DIARIO PERCIBIDO.

¿Cree que el medicamento le ayuda a sentirse mejor?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

2. DEFERENCIA HACIA LA AUTORIDAD.

¿Le ha dicho su médico que tome su medicamento?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

3. RELACIÓN POSITIVA CON EL CLÍNICO QUE LE RECETA EL MEDICAMENTO.

¿Le ha influenciado la relación con el médico que le receta el medicamento?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

4. RELACIÓN POSITIVA CON SU TERAPÉUTA.

¿Le ha influenciado la relación con su terapeuta?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

5. CREENCIA POSITIVA DE LA FAMILIA.

¿Hay alguien en su familia o un amigo que cree que usted debería tomar el medicamento?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

6. PREVENCIÓN DE LA RECAÍDA.

¿Cree que tomar el medicamento previene el regreso de su enfermedad o síntomas?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

7. PRESIÓN/FUERZA DE LA FAMILIA.

¿Le presiona o le fuerza su familia a tomar el medicamento?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

8. MIEDO A LA RE-HOSPITALIZACIÓN.

¿Tiene miedo a ser re-hospitalizado?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

9. REALIZACIÓN DE LAS METAS EN LA VIDA.

¿Siente que el medicamento le ayuda a alcanzar ciertas metas o aspiraciones en la vida?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

10. ALIVIO DE EFECTOS SECUNDARIO

¿En comparación con otras medicinas, ésta tiene menos efectos secundarios?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

PARTE II: RAZONES PARA NO TOMAR LA MEDICACIÓN

“Aunque siempre tome el medicamento, puede haber momentos en que usted era rehacio o desearía no tener que tomarlo. ¿Cuál es la razón principal por la que usted se ha sentido rehacio o ha deseado no tener que tomar el medicamento durante este mes?”

“Ahora le voy a decir algunas razones por las cuales otras personas están rehacias a tomar su medicamento. Por favor, ¿dígame si alguna de ellas se le puede aplicar a usted?”

GRADO DE INFLUENCIA

11. NO PERCIBE UN BENEFICIO DIARIO.

¿Cree que el medicamento le ayuda a sentirse mejor?

N/A (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

12. RELACIÓN NEGATIVA CON EL CLÍNICO.

¿Le afecta la mala relación que tiene con el médico que le receta el medicamento? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

13. RELACIÓN NEGATIVA CON EL TERAPÉUTA.

¿Le afecta la mala relación que tiene con su terapeuta? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

14. FAMILIA/AMIGOS SE OPONEN A LOS MEDICAMENTOS.

¿Alguien cuya opinión es importante para usted está en contra de que tome el medicamento? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

15. PROBLEMAS DE ACCESIBILIDAD AL TRATAMIENTO.

¿Tiene dificultad para obtener citas y/o dificultad para obtener sus medicamentos? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

16. VERGÜENZA O ESTIGMA POR CAUSA DE MEDICAMENTOS/ ENFERMEDAD.

¿Se siente avergonzado de tomar medicamentos? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

17. ABUSO DE SUSTANCIAS.

¿Preferiría tomar otras drogas o alcohol? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

18. NEGACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

¿Cree que no tiene una enfermedad mental? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

19. EL MEDICAMENTO ACTUALMENTE ES INNECESARIO.

¿Cree que actualmente no necesita el medicamento? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

20. LOS EFECTOS SECUNDARIOS LE ANGUSTIAN.

¿Le son muy perturbadores los efectos secundarios del medicamento? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

21. INTERFIERE CON SUS METAS EN LA VIDA.

¿Siente que el medicamento interfiere con el alcanzar ciertas metas o aspiraciones en la vida? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

22. CAMBIO DE APARIENCIA.

¿Hay gente que nota que está bajo los efectos de la medicación? **N/A** (no aplicable) **1** (ninguno) **2** (leve) **3** (fuerte)

23. RESUMEN:

En general, ¿está dispuesto a tomar
medicación, o más bien no?

1
SI

2
NO

Anexo 9: Escala Maastrich Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire (MUAH-questionnaire).

Subescala 1: actitud positiva hacia la asistencia sanitaria y medicación.

- 3 Siento que tomo la mejor medicación cada día
- 5 Si tomo mi medicación cada día, me siento seguro porque mi presión arterial está bajo control.
- 7 Los pros de tomar la medicación pesan más que los contras.
- 32 La información que el médico me dio sobre la toma de mi medicación era satisfactoria.
- 33 La información que la farmacia me dio sobre la toma de mi medicación era satisfactoria.
- 34 No me preocupo demasiado de mi presión arterial si tomo mi medicación cada día.
- 35 Pienso que contribuyo a la mejora de mi presión arterial cuando tomo mi medicación cada día.
- 43 Cuando me preocupo demasiado de mi salud, trato de encontrar algo que me distraiga.

Subescala 2: falta de disciplina.

- 18 Tengo personas en mi entorno que me ayudan a tomar mi medicación.
- 23 Resulta que no estoy seguro si he tomado mis pastillas.
- 24 Tengo una vida ocupada, es por esto que a veces olvido tomar mi medicación.
- 25 Tiendo a olvidar mi medicación porque no soy consciente de tener hipertensión.
- 26 Durante las vacaciones o fines de semana, a veces, olvido tomar mi medicación.
- 36 Encuentro difícil de atenerme a mi régimen diario de toma de medicación.

Subescala 3: aversión hacia la medicación.

- 9 Cuando mi presión arterial está bajo control durante los chequeos médicos, quiero tomar menos medicación.
- 11 Prefiero la medicación homeopática para bajar mi presión arterial.
- 13 Tengo aversión a tomar la medicación cada día.
- 14 Tengo miedo a los efectos secundarios.
- 16 Pienso que no es sano para el cuerpo tomar la medicación cada día.

Subescala 4: comportamiento activo con los problemas de salud.

- 20 Tengo especial cuidado de practicar bastante ejercicio para reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.
- 21 Como menos grasas para evitar enfermedades cardiovasculares.
- 22 Como menos sal para evitar enfermedades cardiovasculares.
- 37 Cuando intento vivir una vida sana, casi siempre tengo éxito en hacerlo.
- 39 Recopilo información sobre probabilidades de solucionar problemas de salud.
- 40 Estoy orientando mis objetivos en solucionar los problemas de salud.

Anexo 10: Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos³⁴⁰.

- Administración errónea del medicamento.
- Características personales.
- Conservación inadecuada.
- Contraindicación.
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.
- Errores en la prescripción.
- Incumplimiento.
- Interacciones.
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
- Probabilidad de efectos adversos.
- Problema de salud insuficientemente tratado.
- Otros.

Anexo 11: Estado de situación.

NOMBRE(Nº):	SEXO:	EDAD:	PESO:	IMC:	Alergias:	FECHA:
--------------------	--------------	--------------	--------------	-------------	------------------	---------------

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS				EVALUACIÓN				I.F
Inicio	Problemas de Salud	Controlado	Preocupación	Inicio	Medicamento (p.a.)	Pauta prescrita	Pauta usada	N	E	S	Sospecha	(fecha)

<u>OBSERVACIONES:</u>	PARÁMETROS
------------------------------	-------------------

Anexo 12: Publicaciones realizadas durante el desarrollo de esta tesis y relacionadas con el tema del Seguimiento Farmacoterapéutico, la adherencia farmacoterapéutica, o la actuación farmacéutica en prevención cardiovascular.

Artículos en revistas:

- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM. Investigación de proceso y de resultados en salud (IPRS), otro peldaño hacia la excelencia profesional del farmacéutico comunitario. *Pharmaceutical Care España* 2006. 8(1): 23-27.
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García-Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8(2):62-68.
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, Gosálvez Mariño I. Hiperglucemia asociada a ziprasidona. Caso clínico. *Pharmaceutical Care España* 2007; 9(2): 57-64.
- Rodríguez Chamorro MA, Carranza Caricol F, Rodríguez Chamorro A. Utilización de los recursos informáticos disponibles para el seguimiento farmacoterapéutico. *e-farmacéutico COMUNITARIO* 2007; 4(2): 16-20.
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus Dáder MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008; 40(8): 413-417.

Comunicaciones en congresos:

- Rodríguez Chamorro MA, Marcos Jérez V, Cotrina Reyes A, Martínez de Retuerto MJ, Marchena García JR, Morcuende Timón B. Detección e inclusión en seguimiento farmacoterapéutico de nuevos pacientes con presión arterial elevada en farmacias de la provincia de Cáceres. Comunicaciones. *Pharmacy Practice* 2006; 4(supl 1): 46. Simpodáder 2006. Murcia.
- Rodríguez Chamorro MA, Carranza Caricol F, Rodríguez Chamorro A. Utilización de los recursos informáticos para la realización de seguimiento farmacoterapéutico mediante el Método Dáder. Comunicaciones. *Pharmacy Practice* 2006; 4(supl 1): 39-40. Simpodáder 2006. Murcia.
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A. Identificación de las causas de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia de pacientes en seguimiento farmacoterapéutico en dos farmacias rurales. Comunicaciones. *Pharmacy Practice* 2006; 4(supl 1): 40. Simpodáder 2006. Murcia.

- Rodríguez Rodríguez I, Obregón Sánchez MM, Urbano Ruiz MC, Mateos González E, Jaraíz Arias JF, Rodríguez Chamorro MA. Implantación de seguimiento farmacoterapéutico en la provincia de Cáceres. Comunicaciones. Pharmacy Practice 2006; 4(supl 1): 44. Simpodáder 2006. Murcia.
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A. Caracterización de los problemas de salud asociados a resultados clínicos negativos de la farmacoterapia en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico, mediante el método Dáder, en una farmacia comunitaria rural. Póster. (XV Congreso Nacional Farmacéutico. Cádiz 2006).
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Rodríguez I, Pérez-Zubizarreta Guerrero I, Hernández Rincón MP, Marcos Jerez V, Jaraíz Fernández F, Marchena García JR. Resultados de seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder en la provincia de Cáceres. Póster. (XV Congreso Nacional Farmacéutico. Cádiz 2006).
- Rodríguez Chamorro A, Rodríguez Chamorro MA. Incumplimiento terapéutico, ¿problema de dispensación? Póster. (XV Congreso Nacional Farmacéutico. Cádiz 2006).
- Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A. Resultados de 5 años de Seguimiento Farmacoterapéutico en dos farmacias rurales. Póster. (XVI Congreso Nacional Farmacéutico. Badajoz 2008).
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Efecto de la actuación farmacéutica (seguimiento farmacoterapéutico o educación sanitaria) en la mejora de la adherencia del tratamiento farmacoterapéutico de pacientes ambulatorios con factores de riesgo o con enfermedad cardiovascular, así como su posible relación con resultados en salud (presión arterial y colesterol total). Póster. (XVI Congreso Nacional Farmacéutico. Badajoz 2008).

Resumen

8. RESUMEN

Estudio clínico experimental controlado, aleatorio, que durante 8 meses evaluó el efecto de la actuación del farmacéutico, mediante Seguimiento Farmacoterapéutico o educación sanitaria, en la mejora de la adherencia y de los objetivos terapéuticos de pacientes ambulatorios con RCV alto o moderado, que acudieron a farmacias comunitarias españolas. La investigación fue iniciada por 85 pacientes: 41 en el grupo control y 44 en el intervención. Los pacientes del grupo intervención, recibieron SFT mediante el Método Dáder y se les realizó un mínimo de cinco citas que incluyeron: dispensación de medicamentos, el test de Morisky-Green-Levine, un cuestionario de conocimiento, valoración del colesterol total y presión arterial, y educación sanitaria individualizada sobre salud cardiovascular. Los pacientes del grupo control, recibieron la atención habitual en la farmacia y educación sanitaria individualizada sobre salud cardiovascular en tres contactos, que incluyeron: dispensación de medicamentos, el test M-G-L, el cuestionario de conocimiento y valoración del CT y la PA.

En comparación con el grupo control, el SFT causó un aumento estadísticamente no significativo en: el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de ser cumplidores del 10,1% ($p=0,114$); en el porcentaje de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras de PA del 5,44% ($p=0,619$); en el porcentaje de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos relacionados con niveles de CT del 11,59% ($p=0,252$); y en el porcentaje de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos relacionados con cifras, niveles de PA/CT del 2,05% ($p=0,848$).

Además, en el grupo intervención, sí se logró un aumento estadísticamente significativo del 27,3% ($p<0,001$) en el valor inicial de la Adherencia cualitativa, que pasó de 68,2% a 95,5%; en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico en cifras de PA, acorde con su situación clínica del 18,2% ($p=0,019$), que pasó del 40,9% al 59,1%; y en el valor inicial del porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo terapéutico en cifras de CT, acorde con su situación clínica del 15,9% ($p=0,033$), pasando del 59,1% al 75%. En el grupo control sólo se consiguió un aumento estadísticamente significativo del 26,86% ($p<0,001$) en el valor inicial de la Adherencia cualitativa, que pasó de 58,5% a 85,3% respecto a los valores iniciales.

Por otra parte, los datos del estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO, indican que ser paciente cumplidor presenta una relación estadísticamente significativa con los logros

de objetivos terapéuticos de cifras de HTA ($p=0,004$) y de cifras/niveles de PA y CT ($p=0,017$). Además, la percepción por el paciente del estado de salud como regular, malo o muy malo favoreció la adherencia, es decir que la percepción de gravedad del estado de salud por parte del paciente, y no la gravedad real, es la que generó mayor adherencia al tratamiento.

Abstract

9. ABSTRACT

A controlled, random experimental clinical study, which evaluated the effect of pharmacists' activities during eight months through Pharmacotherapy follow-up or health education, on the improvement of maintenance and therapeutic objectives in outpatients with high to moderate CVD risk attended in Spanish community pharmacies. The research project started with 85 patients: 41 comprising the control group and 44 in the experimental group. Patients belonging to the experimental group received SFT through the Dader Method and were subjected to a minimum of 5 appointments which included: drug supply, Morisky-Green-Levine test, a knowledge questionnaire, Total Cholesterol and BP valuation and individualized health education on cardiovascular health. Patients of the control group received the normal services at the pharmacy and individualized health education on cardiovascular health through three contacts which included: drugs supply, Morisky-Green-Levine test, a knowledge questionnaire and Total Cholesterol and BP examination.

When compared to the control group, the SFT caused a statistically non-significant rise in: the percentage of patients who met the objective of fulfilling 10,1% ($p=0,114$); the percentage of patients who met their therapeutic objectives related to BP figures of 5,44% ($p=0,619$); the percentage of patients who met their therapeutic objectives related to TC levels of 11,56% ($p=0,252$) and the percentage of patients who reached their therapeutic aims related with figures, levels of BP/TC of 2,05% ($p= 0.848$)

Besides, a significant increase of 27,3% ($p<0,001$) was achieved in the experimental group regarding the initial value of qualitative adherence, which rose from 68,2% to 95,5%; regarding the percentage of patients who achieved the therapeutic objective in BP figures in accordance with their clinical situation, of 18.2% ($p=0,019$) which rose from 40,9% to 59,1%; and on the initial value of the percentage of patients who reached the therapeutic objective in TC figures, in accordance with their clinical situation, of 15,9% ($p=0,033$), rising from 59,1% to 75,0%. In the control group only a significant increase of 26,86% ($p<0,001$) was achieved on the qualitative adherence initial value, which rose from 58,5% to 85,3% with respect to the initial figures.

However, data from the EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO study show that the reliable patient presents a significant statistical relationship with the therapeutic achievements regarding hypertension figures ($p=0,004$) and BP and TC figures/levels ($p=0,017$). Besides, the patients' perceptions on the state of their health as fair, bad or very

bad facilitated adherence, that is to say that patients' perception of the gravity of their state of health, and not its actual seriousness, is what generated greater treatment adherence.

Referencias Bibliográficas

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borrás Vivés R. Sistemas personalizados de dispensación desde la farmacia comunitaria. *Aula de la farmacia* 2005. 20(2): 8-22.
2. Sanz A. Intervención para mejorar la adherencia al tratamiento. *Offarm* 2007. 5(26): 118-119.
3. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 443-455.
4. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García-Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8(2):62-68.
5. Estrada M. Pauta posológica y su cumplimiento. *Offarm* 2006; 10(25):96-102.
6. Shope JT. Medication compliance. *Pediatric Clinic North American* 1981; 28:5-21.
7. Blackwell B. Drug therapy compliance. *New England Journal Medicine* 1973; 289: 249-252.
8. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ, editores. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1976.
9. Roca-Cusachs A. Estrategias de intervención para mejorar el cumplimiento. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(Supl 2): 56-62.
10. Fernández Martínez I. La importancia de la observancia terapéutica en los tratamientos crónicos vasculares. Curso para farmacéuticos sobre los factores de riesgo cardiovascular y su control. Documento Docente. Madrid: Novartis. Proyecto Farmacias; 2004.
11. Gil-Guillén V, Carratalá-Munuera C, Mateo J. Cumplimiento en diabetes mellitus. En: *Estudios para la salud. Guía clínica de actuación en diabetes y riesgo cardiovascular*. Escuela valenciana de estudios de la salud, 2006.
12. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' advice: An empirical análisis of patterns of communication. *American Journal of Public Health* 1968; 58: 274-288.
13. Esteva Sagrera J, González Bueno A, González Núñez J, Honorato Pérez J, Martínez Hernández D, Prieto Prieto J, Puerto Sarmiento J, Rodríguez Nozal R, Tamargo Menéndez J. *El medicamento y la vida humana*. Ars Médica. Barcelona 2005.
14. Plenck JJ. *Tratado de enfermedades cutáneas*. Madrid, 1798. Reimpresión: Isdin. Barcelona, 1978.
15. Sierra X. *Dermis y Cronos*. Barcelona: Planeta De Agostini, 1995.
16. Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care* 1999; 1: 97-106.

17. García-Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico. Tesis Doctoral. Granada 2003.
18. Machuca González M. Influencia de la intervención farmacéutica en el cumplimiento de los tratamientos con antibióticos. Tesis Doctoral. Sevilla 2000.
19. Grupo cumplimiento. Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones 2006. 2(3): 4.
20. Conthe P, Visús E. Importancia del cumplimiento terapéutico en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2005 Mar 5;124(8):302-7.
21. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2004.
22. Iñesta García A. Cumplimiento o adherencia en atención farmacéutica. Documento Docente. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 1999 Mayo.
23. Merino Sánchez J, Gil Guillén V, Belda Ibáñez J. Métodos de conocimiento y medida de la observancia. En: Martínez Amenós, editor. La observancia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Barcelona: Doyma, 1993; 7-29.
24. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, de la Figuera Won-Vichman, Gil Guillén V, Martell N. El incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España. Análisis de los estudios publicados entre 1984 y 2001. *Hipertensión* 2002; 19(1):12-16.
25. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004; 28(5): 113-120.
26. Wilson HG. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother* 2004; 38:161-162.
27. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Asses Health Care* 1995; 11: 443-455.
28. Cirici R. La adherencia al tratamiento de los pacientes psicóticos. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2002; 29(4): 232-238.
29. Haynes RB. Determinants of compliance. The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.
30. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hipercolesterolemia. *American Journal of Cardiology*, 1993; 72: 68D-74D.
31. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneve, World Health Organization, 2001.
32. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005. 97(4): 249-257.

33. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Espasa Calpe. Madrid 1992. Tomo I. p. 42.
34. Richard W, Grant MD, Kathleen M, O'Leary BA, Jeffrey B, Weilburg MD, Daniel E, Singer MD, James B, Meigs MD. Impacto of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. Arch Intern Med 2004; 164: 2343-2348.
35. Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Análisis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. J Manag Pharm 2007; 13(6): 487-496.
36. Cooper D, Moisan J, Grégoire JP. Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population based study in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2007; 68(6): 818-825.
37. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna (Madrid) 2007; 24(3): 138-141.
38. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concordance: towards shared goals in medicine taking. London: Royal Pharmaceutical Society 1997.
39. Atienza Martín FJ. Grupo cumplimiento. Diagnóstico etiológico del incumplimiento terapéutico. Una difícil tarea a desarrollar en la sanidad. Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones 2005. 3 (2):34-36.
40. Vertiere E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindermeyer A. Intervenciones para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento en personas con diabetes mellitus tipo 2 (Revision Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Numero 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue. Chichester, UK: John Wiley).
41. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000011. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2):CD000011.
42. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. Respir Med 1999; 93:763-769.
43. Gil V, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid. Du Pont Pharma 1995; 299-313.
44. Blackwell B. The drug defaulter. Clin Pharmacol Ther. 1972; 13: 841-848.
45. González J, Otero A, Prieto J. Evaluación del cumplimiento terapéutico y estrategias para mejorarlo. Jano 1997; 53:697-706.

46. Montero Torrejón JC, Herrera Carranza J. Cumplimiento terapéutico de la prescripción de medicamentos. En: Herrera Carranza J. Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica. Madrid; Elsevier: 2003; 471-490.
47. Smith D. Compliance packaging: a patient education tool. Am Pharm 1898; N529: 127.
48. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ. El incumplimiento farmacológico en el tratamiento de prevención de las enfermedades cardiovasculares. Med Clin (Barc) 2001; 116(Supl 2): 46-51.
49. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol de la Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. Farm Hosp. 2006; 30: 280-283.
50. Rigueira García, AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España?. Aten Primaria 2001; 27: 559-568.
51. Andrés JC, Andrés NF, Fornos JA. Evaluación de la intervención farmacéutica sobre cumplimiento en terapia antibiótica. Seguim Farmacoter 2004; 2(2): 97-102.
52. Turabián JL, De Juanes JR. Automedicación y cumplimiento farmacológico en una consulta de atención primaria. Gaceta Sanitaria 1989; 3:510-513.
53. Van der Hofstadt Román CJ, Rodríguez Marín J, Ortín Arroniz JM, García Gutiérrez R, Ortuño Macía A. Cumplimiento terapéutico y representación de la enfermedad en hipertensos. Centro de Salud 1997; oct.: 574-582.
54. Jabary NS, Castrodeza J, Monfa JM, Sousa F, Plagaro MF, Martin A. Validación de un nuevo test para determinar el cumplimiento terapéutico en pacientes hipertensos: test Hermes. Hipertensión. 1999; 16: 298-303.
55. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros M, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, Atienza Martín F, Gros García T, Espinosa García J. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. Aten Primaria. 2006; 38(6): 325-332.
56. Puigventos Latorre F, Llodrá Ortolá V, Vilanova Boltó M, Delgado Sánchez O, Lázaro Ferreruela M, Forteza-Rey Borrallerás J. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. Med Clin (Barc) 1997; 109: 702-706.
57. De la Fuente Córdoba MA. Fármacos, ¿quién los toma?. Rev ROL de Enf 1997; 222: 73-76.
58. Cabezas C, Martín A, Comín E, Sabriá J, Boix C, Espinola A. Cumplimiento del tratamiento antibiótico en atención primaria de salud. Valor de la receta personalizada. Rev Clin Esp 1989; 185: 360-363.

59. Conthe Gutiérrez P, Tejerina Picado F. Importancia del cumplimiento terapéutico. Relevancia en la insuficiencia cardiaca. En: Prevención de la progresión de la enfermedad cardiovascular. Importancia del cumplimiento terapéutico. Farmacia Comunicación, S.L.: 2006; 9-25.
60. Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento retroviral. *Farm Hosp* 2006; 30: 171-176.
61. Ramalle-Gomara E, Bermejo-Ascorbe R, Alonso Marín R, Marino Alejo I, Sáenz de Cabezón Bustunduy MI, Villaro Amilburu C. Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños no hospitalizados. *Aten Primaria* 1999; 24: 364-367.
62. Knobel H. ¿Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(10):481-3.
63. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Torres MT, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Prim* 1997; 19: 465-468.
64. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; 21(6):1074-1090.
65. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:221-228.
66. Murri R, Ammassari A, Gallicano K. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:123-128.
67. Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D et al. "Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?" A comparison between patient's self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the Frech Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001; 15: 1075-1077.
68. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Seller RD, Oullette VL. How often is medication taken as prescribed? *JAMA* 1989; 261(22): 3273-3277.
69. Palanduz A, Gultekin D, Erdem E, Kayaalp N. Low level of compliance with tuberculosis treatment in children monitoring by urine test. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23(1): 47-50.
70. Van Grunsven PM, Van Schayck CP, Van Deuren M, Van Herwaarden CL, Akkermans RP, Van Weel C. Compliance during long-term treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the Detection, Intervention and Monitoring Program of COPD and Asthma (dimca) Study. *J Asthma* 2000 May; 37(3): 225-235.

71. Ekselius L, Bengtsson F, Von Knorring L. Non-compliance with pharmacotherapy of depresión is associated with a sensation seeking personality. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Sep; 15(5): 273-278.
72. Mendez Lora N, del Valle Gómez MO, López González ML, López González I. Descripción del cumplimiento farmacológico antihipertensivo y de sus determinantes psicosociales. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8(5): 199-252.
73. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta y Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia (And)* 2000; 1:13-19.
74. Piñeiro Chousa F, Gil Guillén VF, Donis Otero M, Orozco Beltrán D, Pastor López R, Merino Sanchez L. Validez de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la diabetes no insulino dependiente. *Rev Clin Esp* 1997; 197:555-559.
75. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1997; 19: 372-376.
76. Krass I, Taylor SJ, Smith C, Armour CL. Impact on medication use and adherence of Australian pharmacists' diabetes care services. *J Am Pharm Assoc* 2005; 45: 33-40.
77. Viejo JL, Martín P, Romero S, Rodríguez JR, Sobradillo V, Valencia A. Estudio de cumplimiento del tratamiento por vía inhalatoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 319-325.
78. Gwenn W, Nelemans P, Van Wijk B, Broers N, Schouten J, Prins M. Determinants of poor adherence in hypertensive patients: Development and validation of the "Maastrich Utrecht Adherence in Hypertension (MUAH)-questionnaire". *Patient Education and Counseling* 2006; 64: 151-158.
79. Starsvad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999; 37(2): 113-124.
80. Espejo J, Fernández-Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp* 2002; 4(2): 122-127.
81. Merino J, Gil VF, Cañizares R. Métodos de medida del cumplimiento aplicados a las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(Supl 2): 38-45.
82. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. Is the patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993; 269(21): 2779-2781.

83. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 532-536.
84. Colcher IS, Bass JW. Penicillin treatment of Streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1972; 222(6): 657-659.
85. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(18):701-3.
86. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):386-92.
87. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A, Biollaz J, Buclin T. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:20-30.
88. Romero Saldaña M, Vaquero Abellán M, Gallego Rubio R, Aguilera López MD, De Celis Cornejo JM, Barquín García E, Zurita Serrano R. Valoración del cumplimiento de la quimioprofilaxis antituberculosa en la población reclusa del Centro Penitenciario de Jaén. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71(4): 391-399.
89. Braam RL, Van Uum SH, Russel FG, Swinkels DW, Thien T. Bromide as a marker to measure adherence to drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 285-290.
90. Azizi M, Menard J, Peyrard S, Lievre M, Marre M, Chatellier G. Assesment of patients' and physicians' compliance to an ACE inhibitor treatment based on urinary N-acetyl Ser-Asp-Lys-Pro determination in the Noninsulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril (DIABHYCAR) Study. *Diabetes Care* 2006; 29:1331-1336.
91. Roth HP, Caron HS, Hsi BP. Measuring intake of a prescribed medication: a bottle count and a tracer technique compare. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 228-237.
92. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992; 10: 767-770.
93. Márquez Contreras E, Gutiérrez Marín MC, Jiménez Jerez MC, Franco Rubio C, Baquero Sánchez C, Ruiz Bonilla R. Observancia terapéutica en la hipertensión arterial. Validación de métodos indirectos que valoran el cumplimiento terapéutico. *Aten Primaria* 1995; 16: 496-500.

94. Gil V, Muñoz C, Martínez JL, Belda J, Soriano JE, Merino J. Estudio de los factores implicados en la no observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:50-53.
95. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1997; 20:180-184.
96. Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs* 1983; 25: 63-76.
97. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. En: *Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid; Díaz de Santos: 1989; 250-290.
98. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; 1: 205-207.
99. Batalla Martínez C, Blanquer Laguarda A, Ciurana Misol R, García Soldevilla M, Jordi Cases E, Pérez Callejón A. Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 1984; 1: 185-191.
100. Vázquez Pueyo R, Domínguez JL, Rubio F, Arenas A, Isanta C. Cumplimiento del tratamiento antihipertensivo. *Aten Primaria* 1993; 12: 491.
101. Márquez contreras E, Casado Martínez JJ, Ramos Pérez J, Sáenz Soubrier S, Moreno García JP, Celotti Gómez B, Gascón Vivó J, Martín de Pablos JL. Ensayo sobre la eficacia de los programas de educación para la salud en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial. *Aten primaria* 1998; 21: 199-204.
102. Márquez Contreras E, Casado JJ, Celotti B, Martín JL, Gil R, López V, Domínguez R. El cumplimiento terapéutico en la HTA. Ensayo sobre la intervención durante 2 años mediante educación sanitaria. *Aten Primaria* 2000; 26:5-9.
103. Pertusa Martínez S, Quirce Andrés F, Saavedra Llobregat MD, Merino Sánchez J. Evaluación de 3 estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico de pacientes con hipertensión arterial esencial. *Aten Primaria* 1998; 22: 670-671.
104. González Sánchez C, Sanz Carabaña P, Alvarez Montero S, Bermejo F, Gallego P, La Torre L. ¿Influye el sistema de entrega de recetas en el cumplimiento terapéutico de los pacientes hipertensos? *Aten Primaria* 1999; 24: 281-284.
105. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Martínez Vázquez M, Moreno García JP, Fernández Ortega A, Villar Ortiz J et al. Análisis de la influencia del cumplimiento terapéutico farmacológico, en las presiones arteriales y grado de control de la HTA, mediante monitorización ambulatoria de la PA. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 114-121.

106. Gil VF, Puras A, Suárez C, Ruilope LM, Luque M, Aristegui I. Influencia del incumplimiento terapéutico en los pacientes con HTA arterial esencial no controlados con monoterapia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 109-113.
107. Puras A. Cumplimiento del tratamiento farmacológico y grado de control en la hipertensión: estudio epidemiológico. ¿Quién cumple menos: el paciente o el médico? *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 101-104.
108. Raigal Y, Gil VF, Llinares J, Asensio MA, Piñeiro F, Merino J. Estudio de intervención sobre el cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl2)122-125.
109. García Navarro MD, Orozco Beltran D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 141-146.
110. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Martínez Vázquez M, Moreno García JP, Celotti Gómez B, Fernández Ortega A. El cumplimiento terapéutico con irbesartán. Influencia en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada. *Hipertensión* 2001; 18: 36-48.
111. Tortajada Soriano JL. Efecto de la entrevista clínica motivacional en la cumplimentación: cambio conductual y grado de control en pacientes hipertensos. Tesis doctoral. Universidad Miguel Hernández. Facultad de Medicina Alicante 2000.
112. García B. Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. En: Codina C, Delgado O. Jornadas de adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral. Ed. SEFH-GlaxoSmithKline (2001).
113. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, De la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(4): 130-137.
114. Baulman J, Dussing R, Mengden T. Therapy resistant hipertensión significance of electronic compliance monitoring. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(45):2379-2382.
115. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Pins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22(10): 1849-1855.
116. Urquhart J. Cumplimiento terapéutico parcial en la enfermedad cardiovascular: implicaciones de riesgo. Symposium satélite. V Congreso Europeo de Hipertensión. Montecarlo 1991: 9-11.
117. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Anals Intern Med* 2001; 134:968-77.

118. Martins AP, Ferreira AP, Costa FA, Cabrita J. Como medir (o no medir) la adhesión en el tratamiento de erradicación. *Pharmacy Practice* 2006; 4(2):88-94.
119. Durán JA, Figuerola J. Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo. *Med Clin (Barc)* 1998; 90: 338-343.
120. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
121. Gascón JJ, Sánchez-Ortuno M, Llor B, Skidmore D, Saturno PJ. Treatment Compliance in Hypertension Study Group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment: results from a qualitative study. *Fam Pract* 2004; 21: 125-130.
122. Dalfo Baque A, Capillas Pérez R, Guarch Rocarias M, Figueras Sabater M, Ylla-Catalá Passola A, Balana Vilanova M. Efectividad de la automedición de la presión arterial en pacientes hipertensos: estudio Dioampa. *Aten Primaria* 2005; 35: 233-237.
123. Segura MM, Llaves E, Baena MI, García-Jiménez E, Lamenca AJ, López B. Educación sanitaria y Medipack en el cumplimiento posológico de pacientes con hipertensión y dislipemias. Posters. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(supl 1): 35.
124. March M, Lázaro M, Travé P. Valoración desde la dispensación activa de la efectividad y seguridad del uso de medicamentos antihipertensivos. *Pharmaceutical Care España* 2007; 9(2): 86-90.
125. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky scores for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38: 1363-1368.
126. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4): 605-13.
127. Corless IB, Kirksey KM, Kempainen J, Nicholas PK, McGibbon C, Davis SM. Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 577-586.
128. Pratt RJ, Robinson N, Loveday HP, Pellote CM, Franks PJ, Hankins M. Adherence to antiretroviral therapy: appropriate use of self-reporting in clinical practice. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 146-159.
129. Thompson K, Kulkarni J, Segejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Research* 2000; 42: 241-247.
130. Andrés Rodríguez NF, Fornos Pérez JA, Andrés Iglesias JC. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en

- diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharmaceutical Care España* 2007; 9(1):2-9.
131. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, Holst EM, Nichol MB, Shi SG, Livengood KB, Walden S, Lubowski T. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38: 1357-1361.
 132. Chang MC, Chang YC, Chiou JF, Tsou TS, Lin CC. Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients: A pilot study. *Cancer Nursing* 2002; 25: 470-476.
 133. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Grana J, Miguélez R, Sacristán JA, Marín F. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective nonrandomized, observational study. *Clinical Therapeutics* 2004; 26: 245-256.
 134. Guilera M, Fuentes M, Grifols M, Ferrer J, Badia X. OPTIMA study investigators. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 664-671.
 135. Davis NJ, Billet HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, Knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 632-636.
 136. Silvestre Busto C, Ramalle-Gómara E, Arnáez García R, Flor Serrano A, García Fernández J, Ramil Pernas H, Notivol Tejero MP. Estudio multicéntrico sobre adhesión al tratamiento antibiótico en población infantil en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 27: 554-558.
 137. Toll BA, McKee SA, Martin DJ, Jatlow P, O'Malley SS. Factor structure and validity of the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) with cigarette smokers trying to quit. *Nicotine & Tobacco Research* 2007; 9 (5): 597-605.
 138. Campos A, García Villalmazo Y, Giner A, Díaz Palacios M, Peris A. Estudio de la adherencia al tratamiento en asmáticos: 2ª evaluación (Proyecto Segaria 1993-95). *Rev Calidad Asistencial* 1996; 11: 215-219.
 139. Gil Guillén V, Molinos Uríen A. Métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico. En: *Prevención de la progresión de la enfermedad cardiovascular. Importancia del cumplimiento terapéutico. Farmacia Comunicación, S.L.: 2006; 41-60.*
 140. De la Figuera von Wichmann M. Causas del mal cumplimiento del tratamiento. En: *Prevención de la progresión de la enfermedad cardiovascular. Importancia del cumplimiento terapéutico. Farmacia Comunicación, S.L.: 2006; 27-39.*

141. Herrera Carranza J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado con medicamentos diferenciado. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 446-448.
142. George J, Kong DCM, Thoman R, Steward K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 3198-3204.
143. Van Putten T, May PR. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(4): 477-480.
144. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19(3): 609-618.
145. Weiden Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon , Frances A. Rating of Medication Influences (ROMI). Scale in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1994; 20(2): 297-310.
146. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM, Gallina DL, Barmes C, Phillips LS. Patient adherence improves glycemic control. *The diabetes educator* 2005; 31:240-250.
147. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, Gosálvez Mariño I. Hiperglucemia asociada a ziprasidona. Caso clínico. *Pharmaceutical Care España* 2007; 9(2): 57-64.
148. Merino J, Gil V, Piñeiro F. Concepto de cumplimiento. Importancia y metodología de valoración. En: *Control del paciente dislipémico y factores que afectan al cumplimiento terapéutico*. Madrid; IDEPSA: 1998; 89-98.
149. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GT, Tugwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. En: *Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid; Díaz de Santos: 1989; 250-290.
150. Krigsman K, Nilsson JL, Ring L. Adherence to multiple drug therapies: refill adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 13.
151. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother*. 2004 Oct; 38(10): 1617-1624.
152. Serra-Prat M, Bartolomé M, Fité B, Agustí C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Aten Primaria* 2006; 37(9): 524-526.
153. Estrada Izquierdo M, Simón Düringer E, Almirall Bolibar M. Utilización de Medipack® en las farmacias españolas (II): Evaluación de la mejora del cumplimiento farmacoterapéutico. *Pharm Care Esp* 2001; 3 (Extr): 61-90.
154. Marro Ramón D, García Colinas A, Pac Toro T, Marro Borau G. Dosificación individualizada de la medicación en la oficina de farmacia. *Pharm Care Esp* 2001; 3(Extr): 101-114.

155. Almirall Bolibar M, Simón Düringer E, Estrada Izquierdo M. Utilización de Medipack® en las farmacias españolas (I): selección de los pacientes y valoración de la idoneidad del diseño. *Pharm Care Esp* 2001; 3(Extr): 101-114.
156. Lee J, Grace K, Taylor A. Effect of pharmacy care program of medication adherence and persistente, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol. *Jama* 2006; 296.
157. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006 Dec 15; 6:48.
158. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25; 166(17):1836-1841.
159. Charles H, Good CB, Hanusa BH, Chang CC, Whittle J. Racial differences in adherence to cardiac medications. *J Natl Med Assoc.* 2003 Jan; 95(1): 17-27.
160. Roca M, Cañas F, Olivares JM, Rodríguez A, Giner J. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35(Suppl.1): 1-6.
161. Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, Sangiorgi Cellini G, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro M. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(8): 603-609.
162. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Márquez Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento. *FMC* 2001; 8: 558-573.
163. Lucena MI. Cumplimiento de la prescripción como elemento de la respuesta terapéutica. *Medicine.* 3ª serie. 1983; 58: 3279-3737.
164. Rand CS. Patient and regimen related factors that influence compliance with asthma. *Eur Respir Rev* 1998; 8:270-274.
165. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, Takala J, Kumpusalo E. Factors related to poor control of blood pressure with antyhipertensive drug therapy. *Blood Press* 2003; 12(1):49-55.
166. Pradier C, Bentz L, Spire B, Turette-Turgis C, Morin M, Souville M, Rebillon M, Fuzibet JG, Pesce A, Dellamonica P, Moatti JP. Efficacy of and educational and counselling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003; 4(2): 121-131.
167. Molassiotis A, Lopez-Nahas V, Chung WY, Lam SW. A pilot study of the effects of a behavioural intervention on treatment adherence in HIV-infected patients. *AIDS Care* 2003; 15(1): 125-135.

168. Steele G, Grauer D. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection review of the literature and recommendations for research. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2003; 6(1): 17-30.
169. Anibarro L, Lires JA, Iglesias F, Vilariño C, Baloria A, De Lis JM, Ojea R. Factores sociales de riesgo para la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes con tuberculosis en Pontevedra. *Gac Sanit* 2004; 18(1): 38-44.
170. Akpa MR, Agomuoh DI, Odia OJ. Compliance among hypertensive patients in Port Harcourt, Nigeria. *Níger J Med* 2005; 14:55-57.
171. Morris AB, Li J, Kroenke K, Bruner-England TE, Young JM, Murria MD. Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy* 2006; 26(4): 483-492.
172. Tuesca Molina R, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Graciani Pérez Regadera A. Determinantes del cumplimiento terapéutico en personas mayores de 60 años en España. *Gac Sanit* 2006; 20(3): 220-227.
173. Mann DM, Allegarante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 31.
174. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y, Graboys TB, Ravid S. Discrepancies in the use of medications: their extend and predictors in an outpatient practice. *Arch Intern Med* 2000 Jul24; 160(14): 2129-2134.
175. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328: 204.
176. Buck ML. Improving compliance with medication regimens. *Pediatric Pharmacotherapy* 1997; 3: 962-969.
177. Gil V, Martínez JL, Muñoz C, Alberola T, Belda J, Merino J. Estudio durante cuatro años de la observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 351-356.
178. Hortonedá Jiménez M, Alfonso Sánchez JL, Cortes Vizcaíno C, Sabater Pons A. Quimioprofilaxis antituberculosa: hepatotoxicidad y cumplimiento terapéutico. *An Med Int (Madrid)* 1993; 10: 587-589.
179. Feldman JA, De Tulio PL. Medication noncompliance: an issue to consider in the drug selection process. *Hosp Formul* 1994; 29: 204-211.
180. Long TW. Primary non-compliance in a Singapore polyclinic. *Singapore Med J* 1999 Nov; 40(11): 691-693.
181. Mateos Campos R, Camacho Álvarez M. Incumplimiento de la prescripción en atención primaria en el medio rural. *Aten Primaria* 1997; 19:41-46.

182. García-Reyes Ramos M, López-Torres Hidalgo J, Ramos García E, Alcarria Rozalén A, Fernández Olano C, López Verdejo MA. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (10): 371-375.
183. Mateos R, Camacho M. Causas y consecuencias del incumplimiento de la prescripción médica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 276-277.
184. Lynch T. Medication costs as a primary cause of nonadherence in the elderly. *Consult Pharm* 2006; 21(2): 143-146.
185. Gonzalo A, Durán JA, Conde J. H1-antihistamines and prescription compliance. *Allergol et Inmunopathol* 1995; 26: 290-294.
186. Turabian JL, Brezmes JA, Blazquez P, De Lorenzo A, Mateo S. Cumplimiento y control de la hipertensión arterial: un estudio aleatorio en zona rural. *Aten Primaria* 1986; 3: 15-18.
187. Torre Cisneros J, Fernández de la Puebla R, López Miranda J, Nicolás Puiggari M, López Segura F, Pérez Jiménez F. Estudio del cumplimiento del tratamiento y control de la hipertensión arterial en un medio urbano. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 103-106.
188. Yiannapoulou E, Papadopulos J, Cokkinos D, Mountokalakis T. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 243-249.
189. Rosenheck R, Chang S, Choe Y, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Medication, continuation and compliance: a comparación of patients treated with clozapine and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2000 May; 61(5): 383-386.
190. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalente of alendronate 70 mg once-weekly and alendronato 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly study Group. *Aging (Milano)* 2000 Feb; 12(1): 1-12.
191. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64(12): 1279-1283.
192. Batalla Martínez C. Hypertension and compliance with therapy. *Aten Primaria* 2004; 34: 397-398.
193. Tamura G, Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: Comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med* 2007; 101(9): 1895-1902.
194. Enríquez Cáceres M, Soto Santillana M. Non-compliance with pharmacological treatment in patients with epilepsy. *Rev Neurol.* 2006 Jun 1-15; 42(11): 647-54.

195. Ohene Buabeng K, Matowe L, Plange-Rhule J. Unaffordable drug prices: the major cause of non-compliance with hypertension medication in Ghana. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7:350-352.
196. Duran S, Spire B, Raffi F, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.
197. Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Sheitz AH. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med* 1992; 92: 495-502.
198. Catt S, Stygall J, Catalan J. Acceptance of zidovudine (AZT) in early HIV disease: the role of health beliefs. *AIDS Care* 1995; 7: 220-225.
199. Knobel H, Serrano C, Hernández P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 445-449.
200. Freeman RC, Rodríguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Edu Prev* 1996; 8: 58-71.
201. Balestra P, Zaccarelli M, Tozzi V, Galgani S, Sebastiani G, Narciso P. Increasing compliance to HIV treatments in the era of protease inhibitors [resumen]. Hamburgo, 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, 1997.
202. Sernyak MJ, Dausey D, Desai R, Rosenheck R. Prescribers nonadherence to treatment guidelines for schizophrenia when prescribing neuroleptics. *Psychiatr Serv* 2003; 54(2): 246-248.
203. Kemppainen JK, Buffum M, Wike G, Kestner M, Zappe Z, Hopkins R, Chambers KH, Morrow M, Bartlebaugh P. Psychiatric nursing & medication adherence. *JPsychosoc Nurs Ment Health Serv* 2003; 41(2): 38-49.
204. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug; 61(8): 549-555.
205. Ross S, Walter A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004; 18(9): 607-613.
206. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665-1670.
207. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 503-5.

208. Harmon G, Lefante J, Kroussel-Wood M. Overcoming barriers: the role of providers in improving patient adherence to antihypertensive medications. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 310-315.
209. Pladevall M, Divine G, Williams LK, Ki H, Potts LA, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 12(27): 2800-2805.
210. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001; 10: 601-615.
211. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007 Jun; 39(5): 1287-1300.
212. Zwart S, Sachs APE, Ruijs JHM, Gubbels JW, Hoes AW, De Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150-154.
213. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, XLIV 1966 (3): 166-206.
214. Gastelurrutia MA, Fernández-Llimós F. Dispensación. *Aula de la farmacia* 2004; 3(1):10-26.
215. Donabedian A. The quality of medical care. Methods for assessing and monitoring the quality of care for research and for quality assurance programs. *Science* 1978; 200: 856-864.
216. Kane RL. Approaching the outcomes question. En: *Understanding Health Care Outcomes Research*. Ed. Aspen publication Gaithersburg, Maryland. 1997; 4.
217. Strand LM, Marley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drugs-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacoter* 1990; 24: 1093-1097.
218. Tomecko MA, Strand LM, Marley PC, Cipolle RJ. Q and A from the Pharmaceutical Care Project in Minnesota. *Am Pharm* 1995; NS35 (4): 30-39.
219. Machuca M, Fernández-Llimós F. El cumplimiento no debe ser el objetivo final. *Pharm Care Esp* 2003; 4: 130-131.
220. Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1(2): 107-112.
221. Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(4): 167-188.
222. Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm* 2002; 43: 175-184.

223. Tully M. Measuring outcomes in Pharmaceutical Care: En proceedings on the international working conference on outcomes measurements in pharmaceutical care. Ed. JWF van Milk. Hillerod. Denmark. 1999; pp: 7-13.
224. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48(1): 5-17.
225. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4(1): 44-53.
226. Fernández-Llimós F, Faus MJ. Importance of medicine-related problems as risk factors. *Lancet* 2003; 362: 1239.
227. Piñeiro F, Gil VF, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 565-567.
228. Roter D, Hall J, Merisca M, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998; 36: 1138-61.
229. Abrahams J. Patient compliance in general practice. *Australian Family Physician* 1977; 6: 1200-1205.
230. Cockburn J. Doctor-patient communication. Asthma adherente workshop report. National Asthma Campaign. Melbourne. 1997; 40-41.
231. Buck ML. Providing patients with written medication information. *Ann Pharmacoter* 1998; 32: 962-969.
232. Omoti AE, Ukponmwan CU. Cumplimiento con los nuevos medicamentos antiglaucoma en Benin-city (Nigeria). *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(3): 135-143.
233. Omoti CE, Agada LO. Cumplimiento con la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia en Benin, Nigeria. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(1): 1-9.
234. Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med* 2000; 9: 57-64.
235. Mata Cases M, Monraba Capella M, Travería Solas M, Guarner MA, Antó Boque JM. Ensayo aleatorio controlado de educación sanitaria en pacientes hipertensos en asistencia primaria. *Aten Primaria* 1987; 4: 189-294.
236. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B. A patient education program to improve adherente rates with antituberculosis drug regimens. *Health Ed Q* 1990; 17: 253-267.

237. Werlerman BC, Offers E, Kolloch R. Problems of compliance in resistant hipertensión. *Herz* 2004 May; 29(3): 271-275.
238. Machuca González M. El cumplimiento como herramienta para mejorar la salud de los pacientes. *Pharmaceutical Care España* 2001; 3 (Extr): 66-90.
239. Machuca González M. El incumplimiento no es un PRM. *Pharm Care Esp* 2002; 4: 66- 71.
240. Fulmer TT, Feldman PH, Kim TS, Carty B, Beers M, Molina M, Putnam M. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 1999 Aug; 25(8): 6-14.
241. Haynes RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions for improve adherence with prescriber medications. *Patient Educ Conserl* 1987; 10: 155-166.
242. Skaer TL, Selar DA, Markowski DJ, Won JKH. Effect of value-added utilities in promoting prescription refill compliance among patients with hypertension. *Curr Ther Res* 1993; 53: 251-255.
243. Grupo cumplimiento. Estrategias para disminuir el incumplimiento terapéutico en la HTA. *Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones* 2004. 2(1): 20-22.
244. Almas A, Hameed A, Ahmed B, Islam M. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 23-26.
245. Orr A, Orr D, Willis S, Holmes M, Britton P. Patient perceptions of factors influencing adherence to medication following kidney trasplant. *Psychol Health Med* 2007; 12(4): 509-517.
246. Garnet WR, Davis LJ, Mckenney JM, Steiner KC. Effect of telephone follow-up on medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 676-679.
247. Simkins CV, Wenzloff NL. Evaluation of a computerized reminder system in the enchancement of patient medication refill compliance. *Intell Clin Pharm* 1986; 20:799-802.
248. Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy* 2000; 20:410-416.
249. Boswort HB, Olsen MK, Gentry P, Orr M, Dudley T, Mcant F. Nurse administered telephone intervention for blood pressure control: a patient-tallored multifactorial intervention. *Patient Educ Couns* 2005; 57: 5-14.
250. Márquez Contreras E, De la Figuera von Wichmann M, Gil Guillén V, Ylla Catalá A, Figueras M, Balaña M, Naval J. Eficacia de una intervención informativa a hipertensos mediante mensajes de alerta en el teléfono móvil (HTA-ALERT). *Aten Primaria* 2004; 34(8): 399-407.

251. Laster SF, Martin JL, Fleming JB. Effects of a medication alarm device on patient compliance with topical pilocarpine. *J Am Optom Assoc* 1996; 67: 654-658.
252. Feldman SR, Camacho FT, Kreici-Manwaring J, Carroll CL, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy increases around the time of office visits. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1): 81-83.
253. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tattley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352: 1340-1343.
254. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs. self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest* 1998; 114: 1239-1243.
255. Salar Ibáñez L, Dualde Viñeta E, Bernardeau Maestro E, García Cebrián F. Programa TOD (Tratamiento de Observación Directa) de Valencia. Implantación y experiencia iniciales. *Pharm Care Esp* 2000; 2: 28-41.
256. Ruiz D. Evaluación del Tratamiento de Observación Directa en pacientes diagnosticados de tuberculosis y de infección tuberculosa latente (ITL) en la Comunidad Valenciana. Posters. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(supl 1): 25-26.
257. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000 Apr 15; 355(9212): 1345-1350.
258. Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, Smith N, Mead A, DeVlaming S. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5:S402-8.
259. Macalino GE, Mitty JA, Bazerman LB, Singh K, McKenzie M, Flanigan T. Modified directly observed therapy for the treatment of HIV-seropositive substance users: lessons learned from a pilot study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5:S393-7.
260. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis* 2002; 34(7): 984-90.
261. Becker LA, Glanz K, Sobel E, Mossey J, Zinn SL, Knott KA. A randomized trial of special packaging of antihypertensive medications. *J Fam Pract* 1986; 22: 357-361.
262. Wuerzner K, Hassler C, Burnier M. Difficult blood pressure control: match out for non-compliance!. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1969-1973.
263. Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl* 2003; 21 Suppl 2: S37-42.

264. Chiu MA, Deer M, Bennett SJ, Tu W, Oury S, Brater DC. Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 326-332.
265. Bricio Alcocer O, González Manso AI, Portella Martínez AM, Herrero Izquierdo L, Hernández J. Empleo de un SIDD, Medipack®, en una población hipertensa, y variación de sus cifras tensionales. *Pharm Care Esp*, 2001; 3(Extr): 61-90.
266. Moreno Izquierdo F. Implantación de dispositivos de ayuda al cumplimiento en una farmacia comunitaria. Análisis de costes. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 337-344.
267. Koylan N, Acarturk E, Canberk A, Caglar N, Caglar S, Erdine S. Turkish irbesartan study group. Effect of irbesartan monotherapy compared with ACE inhibitors and calcium-channel blockers on patient compliance in essential hypertension patients: a multicenter, open-labeled, three-armed study, *blood press* 2005; Suppl 1: 23-31.
268. Edworthy SM, Devins GM. Improving medication adherence through patient education distinguishing between appropriate and inappropriate medication. Patient Education Study Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 1793-1801.
269. Domino FJ. Improving adherence to treatment for hypertension. *Am Fam Physician* 2005; 71: 2089-2090.
270. Williams B, Shaw A, Durrant R, Crinson I, Pagliari C, De Lusignan S. QJM. Patient perspectives on multiple medications versus combined pills: a qualitative study 2005; 98: 885-893.
271. Brown BG, Bardsley J, Puolin D. Moderate dose, three drug therapy with niacin, lovastatin and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary Heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111-115.
272. Orueta R. Comentario: Automedicación de la presión arterial, cumplimiento terapéutico y control de la presión arterial. *Aten Primaria* 2005; 35: 238-239.
273. Halme L, Kantola I. Home Measurement of Blood Pressure Study Group. Self-monitoring of blood pressure promotes achievement of blood pressure target in primary Health care. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1421.
274. Tulskey JP, Pilote L, Hahn JA, Zolopa AJ, Burke M, Chesney M, Moss AR. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 697-702.
275. Merino J, Gil VF. Cumplimiento: un hallazgo y un desafío. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(Supl 2): 1-3.
276. World Health Organization. The World Health Report. 2002. Reducing risks and promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.

277. NHBLI fact book, fiscal year 2003. Bethesda, Md.: National heart, Lung and Blood Institute, January 2008.
278. Ministerio de Sanidad y Consumo-España. Datos básicos de la salud y los servicios sanitarios en España 2005. Disponible en: www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_sistemas_información.htm (Consultado Febrero, 2007).
279. Instituto Nacional de estadística de España. España en cifras 2003-2004. Salud Defunciones según las causas de muerte más significativas. Disponible en: www.ine.es/especific/especific/especific0304.htm (Consultado Enero, 2008).
280. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Guía de Prevención Cardiovascular. 2 ed. Barcelona: Semfyc, 2003: pp.76. Disponible en: <http://www.papps.org/publicaciones/cardio.pdf> (Consultado Febrero, 2006).
281. Lalonde L, O'Connor AM, Drake E, Duguay P, Lowensteyn I, Grover SA. Development and preliminary testing of a patient decision aid to assist pharmaceutical care in the prevention of cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* 2004; 24:909-922.
282. Simpson DR, Dixon BG, Bolli P. Effectiveness of multidisciplinary patient counselling in reducing cardiovascular disease risk factors through nonpharmacological intervention: results from Healthy Heart Program. *Can J Cardiol* 2004; 20: 177-186.
283. Martínez Pérez SR, Sánchez Alonso FJ, Baena MI. Efectos de la intervención farmacéutica en pacientes con presión arterial elevada sin tratamiento farmacológico. *Seguim Farmacoter* 2004; 2: 181-188.
284. Mágnum SA, Kraenow KR, Narducci WA. Identifying at-risk patient through community pharmacy-based in hypertension and stroke prevention screening projects. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2003; 43:50-55.
285. Chinwong S, Reid F, McGlynn S, Hudson S, Flapan A. The need for pharmaceutical care in the prevention of coronary heart disease: an exploratory study in acute myocardial infarction patients. *Pharm World Sci* 2004; 26: 96-101.
286. Yamada C, Johnson JA, Robertson P, Pearson G, Tsuyuki RT. Long-Term impact of a community pharmacist intervention on cholesterol levels in patients at high risk for cardiovascular events: extended follow-up of the second study of cardiovascular risk for intervention by pharmacists (SCRIP-plus). *Pharmacotherapy* 2005; 25: 110-115.
287. Vivian EM. Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1533-1540.

288. Irons BK, Lenz RJ, Anderson SL, Wharton BL, Habeger B, Anderson G, Jr. Retrospective cohort analysis of the clinical effectiveness of a physician-pharmacist management diabetes clinic. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1294-1300.
289. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 61: 2534-2542.
290. National Heart, Lung and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
291. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-1431.
292. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
293. Ministerio de Sanidad y Consumo-España. Instituto Información S.N.S. Encuesta Nacional de SALUD 2006. Disponible en: www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/Profesional_sistemas_informacion.htm (Consultado Mayo, 2008).
294. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardio* 2000; 53: 815-837.
295. Tomás I, Abadal L, Varas Lorenza C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbilidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-1154.
296. Coth PP. High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2004; 109: 1809-1812.
297. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
298. Gavin JR 3rd, Peterson K, Warren-Boulton E. National Diabetes Education Program. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes: a message from the National Diabetes Education Program. *Am Fam Physician* 2003.15; 68:1569-1574.
299. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Riesgo Vascular: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla, Consejería de Salud, 2003; 241.

300. Wilson K, Gibson N, William A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939-944.
301. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amezcua C, Pérez Marco JA, Irala J. Abandono del tabaco y riesgo de un nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 445-451.
302. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
303. Magro López AM, Molinero de Miguel E, Sáez-Meabe Y. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en mujeres de Vizcaya. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:783-788.
304. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-20.
305. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005 Dec10; 366(9502): 2005-11.
306. Navarro J, Bónet A, Gosalbes V. Perspectiva del cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la enfermedad crónica cardiovascular en España a partir del análisis bibliométrico y temático de su producción científica (1969-1999). *Med Clin (Barc)* 2001; 116(Supl 2): 147-151.
307. Alm-Roijer C, Stagmo M, Uden G, Erhardt L. Better Knowledge improves adherence to lifestyle changes and medication in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004; 3: 321-330.
308. Márquez E, Casado JJ, López M, Corés E, López JM, Moreno JP. Cumplimiento terapéutico en las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria. *Aten Primaria* 1998; 22: 79-84.
309. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, Avorn J, Dormuth C, Shrank W, van Wijk BL, Cadarette SM, Canning CF, Solomon DH. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med* 2007; 167(8): 847-852.
310. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218-1224.

311. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147-1152.
312. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *Hypertens* 2006; 24: 1021-1022.
313. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28: 1411-1424.
314. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005; 21(6): 485-488.
315. Gil VF, Belda J, Piñeiro F, Merino J. En Gil VF, Belda J, Piñeiro F, Merino J. editores. *El cumplimiento terapéutico*. Madrid. Doyma. 1999; pp. 71-75.
316. Hope CJ, Wu J, Young J, Murray MD. Association of medication adherence, Knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive Heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(19): 2043-2049.
317. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-530.
318. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, De Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2005; 40: 15-20.
319. Buitrago R. Responsabilidad del médico de atención primaria en el uso racional de medicamentos. *Aten Primaria* 1995; 3: 137-138.
320. Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, García Vargas M. Antihypertensive and/or lipid-lowering treatments pattern of compliance in hypertensive and/or dyslipemic patients in Primary Care. *An Med Interna*. 2006; 23: 361-368.
321. Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004371.
322. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005182.
323. Schedlbauer A, Schroeder K, Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Farm Pract* 2007; 13.
324. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM. Investigación de proceso y de resultados en salud (IPRS), otro peldaño hacia la excelencia profesional del farmacéutico comunitario. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8(1): 23-27.

325. Schommer JC, Pedersen CA, Doucette WR, Gaither CA, Mott DA. Community Pharmacist's work activities in the United States during 2000. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 399-406.
326. Barris Blundel D. El incumplimiento terapéutico en la entrevista farmacéutica con el paciente. *Pharm Care Esp* 2001; 3(Extr): 9-15.
327. Valbona C, Pardell H, Poltella E, Roca chuscas A, Martínez Amenos A. Obsevacnia del tratamiento contra la hipertensión. En: Rodicio JL, Romero JC, Ruilope. Editores. Tratado de hipertensión (2ª ed.). Madrid. Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. 1993; 654-662.
328. Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Vermiere E, Van Royen P, Wens, Biot Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literatura on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(5): 409.
329. Gregoire J, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A. Predictors of self-report noncompliance with antihypertensive drug treatment: a prospective cohort study. *Can J Cardiol* 2006; 2006; 22: 323-329.
330. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink DR, De Boer A. Inicial non-compliance with antihypertensive monotherapy is followed discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 3.
331. Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokohama K, Frech F. Patient adherence with amlodipine, lisinipril or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 424-429.
332. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Measurement of patient compliance. *Pharm World Sci* 1998; 20(2): 73-77.
333. García-Jiménez E, Hernández Tomás L, Asensi Serrano R, Blanco Serrano N, Clavería Cintora I, Lafoz Guillén A, Muniesa Faci P, González Muniesa M. Programa piloto de deshabitación tabáquica en farmacias comunitarias. *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Panorama Actual Med* 2002; 26(158): 965-994.
334. Paulós CP, Nygren CE, Celedón C, Cárcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacother.* 2005 May; 39(5): 939-943.
335. Commeyras C, Rey JL, Badre-Sentenac S, Essomba-Ntsama C. Factores determinantes en el cumplimiento de tratamientos antirretroviral en Camerún durante el periodo inicial (2000-2002). *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 117-122.
336. Llaves García E, Segura Beltrán MM, García-Jiménez E, Baena Parejo MI. Sistemas personalizados de dosificación en el cumplimiento del tratamiento farmacológico de pacientes con hipertensión y dislipemias. *Atención Primaria* 2009. En prensa.

337. Busquets Gil A, Camps Soler A, Ruiz García E, Moreno López A, García-Jiménez E. Cumplimiento farmacoterapéutico con antiagregantes orales en pacientes que acuden a farmacias rurales de Girona y Almería. DEA. Universidad de Granada. Septiembre 2008. Disponible en: www.melpopharma.com (Consultado Diciembre, 2008)
338. Pruja Mach D, García-Jiménez E, Riera Baigorri C, Fonts Serra N. Uso y cumplimiento farmacoterapéutico en pacientes con tratamiento hipolipemiante en una farmacia de Girona. DEA. Universidad de Granada. Septiembre 2008. Disponible en: www.melpopharma.com (Consultado Diciembre, 2008)
339. Hepler CD, Strand LM. Oportunidades y responsabilidades en Atención Farmacéutica. Pharm Care España 1999; 1: 35-47.
340. FORO de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid.2008. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es.(Consultado Noviembre, 2008).
341. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Guía del Método Dáder para el Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ª Edición. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es (Consultado Septiembre, 2008).
342. Amariles P. Efecto del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en el riesgo cardiovascular de pacientes ambulatorios (EMDADER-CV). Tesis Doctoral. Granada 2008.
343. Sabater D, Amariles P, García JP. Cómo mejorar su salud cardiovascular. María José Faus. Granada. 2006.
344. Amariles P, Machuca M, Sabater D, Faus MJ. Actuación Farmacéutica en Prevención Cardiovascular. Dispublic. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Madrid-España 2006. 68 p. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es (Consultado Agosto, 2007).
345. Del Canizo FJ, Froilán C, Moreira-Andrés MN. Precisión and accuracy of the measurement of total colesterol using the reflectometer Accutrend GC. Usefulness in primary care for diagnosis of hypercholesterolemia. Aten Primaria 1996; 17: 463-466.
346. Molina Moya ML. Efecto de la intervención farmacéutica sobre los valores de presión arterial de pacientes en una oficina de farmacia de la comunidad valenciana. DEA. Universidad de Granada. 2008. Disponible en: www.melpopharma.com (Consultado Diciembre, 2008)
347. Sookaneknun P, Richards RM, Sanguansermisri J, Teerasut C. Pharmacist involvement in primary care improves hypertensive patient clinical outcomes. Ann Pharmacother 2004; 38: 2023-2038.

348. Blenkinsopp A, Phelan M, Bourne J, Dakhil N. Extended adherence support by community pharmacist for patients with hypertension: a randomised controlled trial. *Int J Pharm Pract* 2000; 8: 165-175.
349. Brouker ME, Gallagher K, Larrat EP, Dulfresne RL. Patient compliance and blood pressure control on a nuclear-powered aircraft carrier: impact of a pharmacy officer. *Mil Med* 2000; 165: 106-110.
350. McKenney JM, Brown ED, Necsary R, Reavis HL. Effect of pharmacist drug monitoring and patient education on hypertensive patients. *Contemp Pharm Pract* 1978; 1: 50-56.
351. Solomon DK, Portner TS, Bass GE, et al. Part 2. Clinical and economic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *J Am Pharm Assoc* 1998; 38: 574-585.
352. Anonimo. El farmacéutico y la formación sanitaria a la población. *Pharm* 2008; 5(2): 17-19.
353. Rosinach Bonet J. Optimización de la farmacoterapia en pacientes hipertensos no controlados mediante el seguimiento farmacoterapéutico. DEA. Universidad de Granada. 2008. Disponible en: www.melpopharma.com (Consultado Diciembre, 2008)
354. De Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Cardoso MB. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension. Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19: 528-533.
355. Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Steward K, Krum H. Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering therapy. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 23-30.
356. Zillich AJ, Sutherland JM, Kumbera PA, Carter BL. Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME study). *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1091-1096.
357. Mehos BM, Sasseen JJ, MacLaughlin EJ. Effect of pharmacist interventions and initiation of home blood pressure monitoring in patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1384-1389.
358. Vivian EM. Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1553-1540.
359. Park JJ, Kelly P, Carter BL, Philip B. Comprehensive pharmaceutical care in the chain setting. *J Am Pharm Assoc* 1996; 7: 443-451.

360. Casado-Martínez JJ, Martín de Pablos JL. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens* 2006; 24: 169-175.
361. Márquez Contreras E, Martín JL, Casado JJ, de la Figuera M, Gil V, Martell N. Estudio CUMAMPA-HTA: El cumplimiento terapéutico antihipertensivo en atención primaria medido mediante monitores electrónicos. *Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones* 2005; 2(2): 29.
362. Márquez Contreras E, Vegazo García O, Martell Claros M, Gil Guillén V, De la Figuera M, Casado Martínez JJ et al. Efficacy of telephone and mail intervention in patient compliance with antihypertensive drugs in hypertension. *ETECUM-HTA study. Blood Pressure* 2005; 14: 151-158.
363. Tsuyuki RT, Jonson JA, Teo KK, Simpson SH, Ackman ML, Biggs RS, et al. Randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management. *Arc Intern Med* 2002; 162: 1149-55.
364. Amariles P, Baena MI, Faus MJ, Machuca M, Tudela J, Barris D, et al. Conocimiento y riesgo cardiovascular en pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares. *Ars Pharmaceutica* 2005; 46: 279-300.
365. Márquez-Contreras E, Coca A, de la Figuera von Wichmann, Divison JA, Llisterri JL, Sobrino J, Filozof C, Sánchez-Zamorano MA. Cardiovascular risk profile of uncontrolled hypertensive patients. The Control-Project study. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 86-91.
366. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, López de Andrés M, Corés Prieto E, López Zamorano JM, Moreno García JP, Martín de Pablos JL, Marín Fernández J. Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria. *Aten Primaria* 2004. 33(8): 443-450.
367. García-Jiménez E, Amariles P, Machuca M, Parras-Martín M, Espejo-Guerrero J, Faus MJ. Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm* 2008; 49(2): 145-157.
368. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico, utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008; 40(8): 413-8.
369. Honorato J, de Álvaro F, Calvo C, Grigorian-Shamagian L, Larrondo I, Sánchez-Zamorano MA, Filozof C, et al. Impacto del tratamiento con irbesartan sobre la reducción del riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos en España. Estudio KORAL-HTA. *Hipertensión* 2006; 23(7): 207-215.

370. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1770-1781.
371. Hawkins DW, Fiedler FP, Douglas HL, Eschbach RC. Evaluation of a clinical pharmacist caring for hypertensive and diabetic patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 1321-1325.
372. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991.