

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**INFLUENCIA DEL COPAGO FARMACÉUTICO EN EL CONTROL
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

Dña. Miriam Calvo Pérez

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén

Dª. María Anunciación Freire Ballesta

San Juan de Alicante, 2015



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “INFLUENCIA DEL COPAGO FARMACÉUTICO EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL” realizado por Dña. Miriam Calvo Pérez bajo la dirección de los profesores D. Vicente Francisco Gil Guillén y Dña. María Anunciación Freire Ballesta.

Lo que firmo en Sant Joan d’ Alacant a Quince de Julio de Dos Mil Quince.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén y Dña. María Anunciación Freire Ballesta, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo “INFLUENCIA DEL COPAGO FARMACÉUTICO EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL” realizado por Dña. Miriam Calvo Pérez ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Quince de Julio de Dos Mil Quince.

Prof. D. Vicente Francisco
Gil Guillén
Director de Tesis Doctoral

Prof. Dña. Anunciación
Freire Ballesta
Directora de Tesis Doctoral

A mi marido Rafa y a mis hijas Esther y María, por su gran apoyo e inmenso cariño.

A mis padres y a mis hermanos porque sin su esfuerzo y su ayuda no hubiera llegado hasta aquí.



Agradecimientos:

Especial agradecimiento a Antonio Palazón Bru porque sin su constante ayuda y preocupación no lo hubiera conseguido. Sin él este proyecto no habría visto la luz.

Al Profesor Vicente Francisco Gil Guillén por su dedicación y colaboración en la realización de esta tesis doctoral.

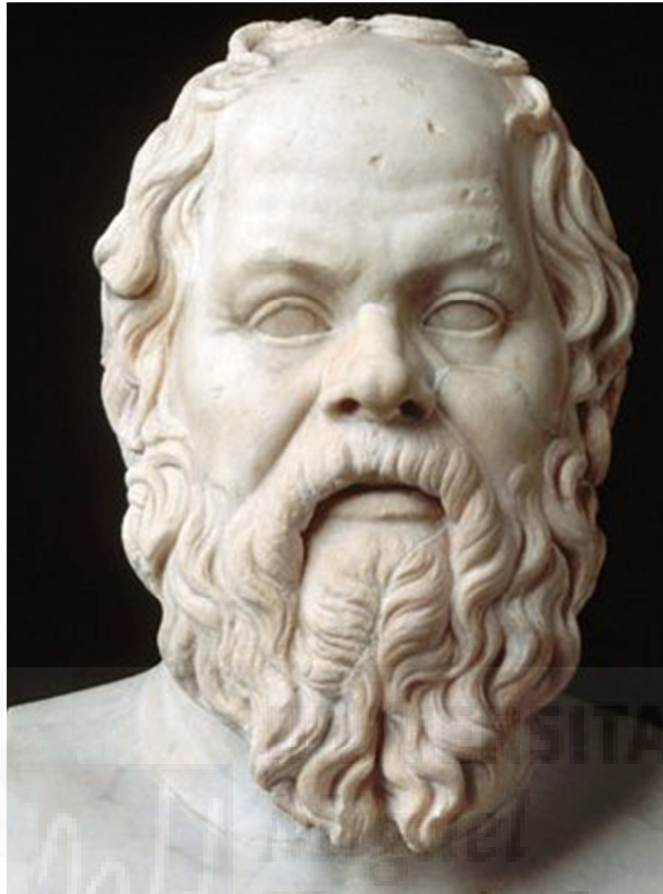
A M^a Anunciación Freire Ballesta por su ayuda desinteresada y su apoyo incondicional durante mi trayectoria profesional como Farmacéutica de Atención Primaria.

A María Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción del artículo derivado de esta tesis doctoral.

A Roberto Jover Rico, por su ayuda inestimable en la elaboración de la base de datos y consulta de la historia clínica electrónica.

A Conchi, Sofía, Clara y Pilar por haberos cruzado en mi trayectoria profesional y ser además de compañeras, AMIGAS.

A mis compañeros de trabajo del Hospital General Universitario de Elda, por su gran apoyo.



La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia.

Sócrates¹

1. Filósofo griego Sócrates (470-399)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. La hipertensión arterial	10
1.1.1. Antecedentes	10
1.1.2. Definición	11
1.1.3. Clasificación	13
1.1.4. Prevalencia	14
1.1.5. Control y factores asociados	15
1.1.6. Relación entre presión arterial y daño cardiovascular	17
1.1.7. Evaluación del riesgo cardiovascular	18
1.2. Terapéutica de la hipertensión arterial basada en protocolos	22
1.2.1. Cambios de estilo de vida	23
1.2.2. Tratamiento farmacológico	25
1.2.2.1. Diuréticos	26
1.2.2.2. Betabloqueantes	27
1.2.2.3. Antagonistas del Calcio	28
1.2.2.4. IECA y ARA II	28
1.2.2.5. Alfabloqueantes	29

1.3. Terapéutica de la hipertensión arterial basada en la Evidencia Científica	30
1.4. Uso racional del medicamento	35
1.4.1. Uso racional	35
1.4.2. Uso irracional	37
1.4.3. Agentes de la cadena del medicamento	38
1.5. Copago farmacéutico en España y otros países	41
1.5.1. Copago en Europa	41
1.5.2. Copago fuera de Europa	46
1.5.3. Copago en España	47
1.6. Efectos del copago farmacéutico sobre la salud	49
1.7. Departamento de Salud de Elda	51
2. OBJETIVO	52
3. JUSTIFICACIÓN	52
4. HIPÓTESIS	52
5. MATERIAL Y MÉTODOS	53
5.1. Marco	53
5.2. Población de estudio	54

5.3. Diseño del estudio y participantes	55
5.4. Variables y medidas	56
5.5. Tamaño de la muestra	57
5.6. Métodos estadísticos	57
5.7. Cuestiones éticas	58
6. RESULTADOS	60
7. DISCUSIÓN	65
7.1. Sumario	65
7.2. Fortalezas y limitaciones del estudio	65
7.3. Comparación con la literatura existente	66
7.4. Implicaciones para la investigación	68
8. CONCLUSIÓN	69
9. TRASPARENCIA	69
8 REFERENCIAS	70

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 La hipertensión arterial.

1.1.1. Antecedentes.

La hipertensión arterial es parte de la historia de la medicina y necesaria para comprender los mecanismos del sistema cardiovascular, la medida de los valores de presión arterial y los efectos que produce en la salud.

Las evidencias documentadas sobre la hipertensión se remontan al año 2600 a.C. e indicaban que el tratamiento de la denominada "enfermedad del pulso duro" se realizaba mediante técnicas como la acupuntura, o las de reducción de sangre corporal como la venesección controlada y el sangrado provocado mediante sanguijuelas¹. Las bases para la medida de la tensión arterial se establecen en los primeros trabajos de Hales en 1733² quien describió la importancia del volumen sanguíneo en la regulación de la presión arterial.

La medida de la tensión arterial de forma clínica no se pudo realizar hasta principios del siglo XX, cuando se inventó el esfigmomanómetro y detección de los sonidos de Korotkov mediante un estetoscopio.

En el primer tercio del siglo XX, la hipertensión fue reconocida como una enfermedad, ya que se consideraba como una consecuencia del envejecimiento debido en parte a su carácter asintomático. Los científicos creían que la hipertensión era buena, ya que mejoraba la circulación. Posteriormente se comprobó que sus efectos eran nocivos en la población³.

La industria farmacéutica, alrededor de los años cuarenta, comenzó a investigar medicamentos con los que tratar la hipertensión, ya que se considerada una enfermedad grave.

En 1957 en la conferencia anual de la American Heart Association, se anuncia el tratamiento para la tensión arterial con un diurético en bajas dosis denominado clorotiazida, que mejora la hipertensión arterial con respecto a los medicamentos conocidos hasta la fecha⁴. Este descubrimiento abrió en los años sesenta una vía de investigación.

1.1.2. Definición.

Tanto el Séptimo Informe del Joint National Committee de 2003 como el Informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del mismo año, la guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial publicada en 2013 por la Sociedad Europea de hipertensión arterial (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la hipertensión arterial⁵, definen Hipertensión Arterial, como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, en pacientes en los que las reducciones producidas por un tratamiento farmacológico son beneficiosas.

En personas mayores de 18 años que no reciben tratamiento farmacológico se considera hipertensión arterial la elevación permanente de las cifras de presión arterial en la consulta, por encima de 139 mmHg para la PAS y 89 mmHg para la PAD⁶. Ante un paciente con una presión arterial elevada se debe confirmar la hipertensión arterial realizando dos determinaciones en cada visita en al menos

dos consultas más con un intervalo semanal (salvo en caso de PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg que requieren una actuación inmediata). Se deben promediar los tres valores. Se diagnostica hipertensión arterial si la media de los mismos es superior a las cifras señaladas.

La OMS considera que la hipertensión arterial es un problema de salud pública mundial que contribuye a la carga de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal, y a la mortalidad y discapacidad prematuras. Afecta desproporcionadamente a las poblaciones de países de ingresos bajos y medianos, en los que los sistemas de salud son débiles.

La hipertensión rara vez produce síntomas en las primeras etapas y en muchos casos no se diagnostica. Los casos que se diagnostican, a veces no tienen acceso al tratamiento y es posible que no puedan controlar con éxito su enfermedad a largo plazo. La detección temprana, el tratamiento apropiado y el control de la hipertensión producen importantes beneficios sanitarios y de índole económica.

1.1.3. Clasificación.

Las diferentes categorías de la presión arterial se recogen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1: Clasificación de la presión arterial en adultos^{7,8}.

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	≥180	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	<90

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica.

El diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en 2 ó más medidas tomadas en 2 ó más ocasiones separadas varias semanas. Cuando la PAS y PAD se encuentren en distintas categorías, se aplicará la categoría superior. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2 ó 3) según el valor de la PAS.

Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se adoptan otros criterios, basados en percentiles, para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios de intervención en estos grupos de edad.

Las complicaciones vasculares asociadas a la hipertensión arterial, como la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, están relacionadas tanto con la PAS como con la PAD⁹. A partir de los 55 años, el aumento de la PAS da lugar a un aumento de la presión del pulso, además se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.

1.1.4. Prevalencia

En España la prevalencia de hipertensión arterial en adultos es aproximadamente de un 35%, llegando al 68% en personas mayores de 60 años y afecta a unos 10 millones de personas adultas. La hipertensión arterial presenta una prevalencia elevada en los países desarrollados, afectando a casi el 40 % de los adultos¹⁰⁻¹³.

En España el aumento de la prevalencia de la hipertensión arterial se acentúa en edades avanzadas, llegando hasta un 74% en mujeres y un 66% en varones, muy similar a la encontrada en otros estudios en ancianos^{14,15}, llegando a afectar a unos 10 millones de adultos^{10,16,17}. Un número elevado de individuos tiene niveles de presión arterial considerados no hipertensivos, pero tampoco son óptimos, el riesgo cardiovascular con esos niveles de presión arterial hace que una proporción de eventos cardiovasculares ocurran con niveles llamados de prehipertensión¹⁶. De las aproximadamente 54.000 muertes totales anuales ocurridas en la población española en los años noventa, unas 17.000 son atribuibles a la presión arterial elevada y unas 3.500

atribuibles a niveles de la presión arterial considerados normales o normales-altos^{16,17}.

La prevalencia de hipertensión arterial en adultos en España y otros países europeos (41%) es superior a la de otros países como Estados Unidos y Canadá (27%)⁹, las diferencias son menores en los adultos mayores de 60 años. Parece ser que las diferencias puedan ser debidas a factores ambientales y terapéuticos⁹.

La prevalencia de hipertensión arterial en España al igual que en otros países se ha modificado poco en las últimas décadas^{10,13,14}. En los últimos años está teniendo lugar en nuestro país un incremento de la prevalencia de la hipertensión arterial, debido probablemente al envejecimiento poblacional y al aumento de la obesidad¹⁸.

1.1.5. Control y factores asociados.

El control de la hipertensión arterial implica una reducción importante en la prevalencia y la incidencia de las lesiones de órgano diana y de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV). La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo de peor control; en su regulación y control están implicados el estilo de vida, la alimentación y el cumplimiento del tratamiento¹⁹.

Uno de los principales resultados del análisis del estudio CARDIOTENS 2009²⁰ es que la falta de control de la presión arterial se asocia a factores relacionados con el estilo de vida y la alimentación, concretamente la obesidad y el

tabaquismo, y que la presencia de ECV influye en el control de la presión arterial.

Las medidas higiénico-dietéticas encaminadas a modificar los hábitos dietéticos y el sedentarismo son las primeras medidas para el tratamiento de la hipertensión arterial, pero también lo son para el tratamiento de la hipercolesterolemia o la diabetes mellitus²¹, además estas medidas deben mantenerse incluso con el tratamiento farmacológico.

La obesidad es la base fisiopatológica de la presencia de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular²². La prevalencia de obesidad es elevada en los pacientes con hipertensión arterial y la pérdida de peso suele ser difícil de conseguir pese al beneficio que reporta al control de la hipertensión arterial.

El tabaquismo está relacionado con la ECV, por su implicación con la aterosclerosis, induce disfunción endotelial, vasoconstricción, resistencia insulínica y dislipemia, que podrían explicar nuestros resultados²³.

Los estilos de vida y la mala alimentación se asocian con un peor cumplimiento del tratamiento médico²⁴ y a una percepción distinta del riesgo cardiovascular.

La diabetes mellitus, la edad avanzada y la ECV son habitualmente las situaciones que más dificultan el control de la presión arterial²¹. En el estudio PREseAP, realizado en atención primaria en pacientes con ECV, se identificó que la obesidad, la diabetes mellitus y la arteriopatía periférica o el accidente cerebrovascular eran factores asociados a un mal control de la presión arterial²⁵.

1.1.6. Relación entre presión arterial y daño cardiovascular.

Según la guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial publicada en 2013 por la Sociedad Europea de hipertensión arterial²⁶, la presión arterial medida dentro y fuera de la consulta comporta una relación continua e independiente entre la incidencia de complicaciones cardiovasculares graves (ictus, infarto agudo de miocardio, muerte súbita e insuficiencia cardíaca) y además se cumple para todas las edades y grupos étnicos.

La presión arterial comprende desde valores elevados a valores bajos de 110-115 mmHg de PAS y 70-75 mmHg de PA diastólica (PAD). La PAS es un predictor de complicaciones más potente que la PAD a partir de los 50 años de edad y en ancianos la presión de pulso (diferencia entre PAS y PAD) es un factor pronóstico adicional.

Un pequeño porcentaje de la población hipertensa presenta solamente presión arterial elevada, la gran mayoría tiene factores de riesgo cardiovascular adicionales. Cuando coexisten, la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular se pueden potenciar mutuamente, lo que origina un riesgo cardiovascular total mayor.

Hay evidencia de que, en individuos de alto riesgo, el control de la presión arterial es más difícil y requiere frecuentemente la combinación de fármacos antihipertensivos con otros tratamientos, como el tratamiento hipolipemiante intensivo.

La estrategia terapéutica debe tener en cuenta el riesgo cardiovascular total, además de los niveles de presión arterial, para maximizar el coste-efectividad del manejo de la hipertensión arterial²⁶.

1.1.7. Evaluación del riesgo cardiovascular total.

La estimación del riesgo cardiovascular total resulta sencilla en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, diabetes mellitus o enfermedad coronaria o con factores de riesgo individuales muy elevados. En estos pacientes, el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto y requiere medidas intensivas de reducción del riesgo.

Un elevado número de pacientes con hipertensión arterial no pertenecen a ninguna de las categorías anteriores y la identificación de los pacientes con riesgo bajo, moderado, alto o muy alto requiere el uso de modelos de estimación del riesgo cardiovascular total, para que se pueda ajustar una determinada estrategia terapéutica²⁶.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos para la estimación del riesgo cardiovascular total. Existen distintos tipos de riesgo en función de las enfermedades cardiovasculares como el riesgo coronario total, riesgo de infarto, riesgo cardiovascular y riesgo de muerte cardiovascular.

Lo primero que hay que considerar en una tabla para calcular el riesgo cardiovascular es qué enfermedades incluye, ya que el valor del riesgo será diferente para un mismo paciente si utilizamos distintas tablas.

El riesgo más elevado se obtendría con las tablas que calculan el riesgo cardiovascular propiamente dicho, el más bajo con las que obtienen el riesgo de muerte cardiovascular y los valores intermedios de riesgo si se utiliza una tabla que calcula el riesgo coronario o de infarto de miocardio.

La mayoría de las tablas para calcular el riesgo están basadas en la cohorte del estudio de Framingham²⁷, que tiene una incidencia de cardiopatía isquémica superior a la de la población española y en el modelo Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), que se basa en cohortes de estudios europeos y permite estimar el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en 10 años, según edad, sexo, hábitos de consumo de tabaco, colesterol total y presión arterial sistólica²⁸.

El modelo SCORE permite calibrar las tablas por países individuales; esta calibración se ha realizado para numerosos países europeos. A escala internacional, se han proporcionado dos grupos de tablas: uno para países de alto riesgo y otro para países de bajo riesgo.

En el sistema SCORE, el riesgo cardiovascular total se expresa como el riesgo absoluto de morir por enfermedad cardiovascular en 10 años. Debido a su gran dependencia de la edad, en pacientes jóvenes el riesgo cardiovascular total puede ser bajo incluso en presencia de valores altos de presión arterial y factores de riesgo adicionales. Sin embargo, si no se trata adecuadamente, este riesgo puede ser causa de que, años más tarde, se desarrolle una entidad de alto riesgo parcialmente irreversible. En sujetos jóvenes, las decisiones sobre el tratamiento deben estar guiadas por la cuantificación del riesgo relativo o por la estimación de la edad cardíaca y vascular.

Durante más de una década, en las guías internacionales para el manejo de la hipertensión arterial^{29,30}, se ha estratificado el riesgo cardiovascular en categorías basadas en presión arterial, factores de riesgo cardiovascular, daño orgánico asintomático y presencia de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular sintomática o enfermedad renal crónica.

En la guía sobre prevención publicada por la Sociedad Europea de Cardiología en 2012³¹, la clasificación de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto se refiere al riesgo de muerte cardiovascular en 10 años, (Figura 1).

Figura 1: Estratificación del riesgo cardiovascular total.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
\geq 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado \geq 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Se estratifica el riesgo cardiovascular total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular sintomática. Los sujetos con presión arterial normal alta en consulta y normal fuera de consulta, tienen un riesgo cardiovascular en rango de hipertensión. Los sujetos con presión

arterial alta en consulta y normal fuera de consulta, especialmente si no tienen diabetes mellitus, daño orgánico, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica, tienen un riesgo más bajo que el de la hipertensión persistente con los mismos valores de presión arterial en consulta.

Las recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular total teniendo en cuenta el nivel de evidencia se resumen en la Figura 2.

Figura 2: Evaluación del riesgo cardiovascular total.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En sujetos asintomáticos con HTA pero sin ECV, ERC ni DM, se recomienda emplear el modelo SCORE como requerimiento mínimo	I	B
Dado que hay evidencia de que el daño orgánico predice la muerte CV independientemente del SCORE, se debe considerar la búsqueda de daño orgánico, especialmente en individuos con riesgo moderado	Ila	B
Se recomienda que las decisiones sobre la estrategia de tratamiento se basen en el riesgo CV total inicial	I	B

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation.

a Clase de recomendación.

b Nivel de evidencia.

1.2. Terapéutica de la hipertensión arterial.

Las recomendaciones de los aspectos más importantes para la práctica médica se basan en la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados:

- Cuándo se debe instaurar el tratamiento farmacológico.
- Objetivo de tratamiento que se desea alcanzar para la presión arterial en pacientes hipertensos con diferentes niveles de riesgo cardiovascular.
- Estrategias terapéuticas y elección de fármacos en pacientes hipertensos con distintas características clínicas.

La guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2007²¹, al igual que muchas otras guías científicas^{29,30}, recomienda el uso de fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial de grado 1, incluso en ausencia de otros factores de riesgo o daño orgánico, siempre que el tratamiento no farmacológico haya fracasado. Además, se recomienda un umbral más bajo para el tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con diabetes mellitus, ECV o enfermedad renal crónica previas y propone el tratamiento de estos pacientes incluso cuando la presión arterial está en la banda normal alta (130-139/85-89 mmHg).

En la hipertensión arterial de grados 2 y 3 e hipertensión arterial de grado 1 de alto riesgo, existe una evidencia a favor del tratamiento farmacológico en pacientes con una marcada elevación de la presión arterial, o hipertensos con un riesgo cardiovascular alto. La presión arterial es un componente

considerable del riesgo total en estos pacientes y por tanto requiere una rápida intervención.

En la hipertensión arterial de grado 1 de riesgo bajo a moderado, la evidencia a favor del tratamiento farmacológico de estos pacientes es escasa debido a que no ha sido investigada en ningún ensayo clínico. Un reciente metaanálisis de la Cochrane Collaboration³² limitado a pacientes que respondían estrictamente a los criterios de grado 1 de bajo riesgo, se observó una tendencia hacia la reducción de las tasas de ictus con el tratamiento activo, pero debido al reducido número de pacientes que cumplían estos criterios, no permite establecer con claridad su significado estadístico.

La guía de la ESH/ESC de 2007²¹, al igual que otras guías de práctica clínica, recomienda dos objetivos diferentes para la presión arterial:

- Presión arterial <140/90 mmHg en pacientes hipertensos de riesgo bajo o moderado
- Presión arterial <130/80 mmHg en pacientes hipertensos de riesgo alto (con diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, ECV o renal).

1.2.1 Cambios en el estilo de vida.

Los cambios en el estilo de vida son fundamentales para la prevención de la hipertensión arterial y para la instauración del tratamiento, aunque no se debe retrasar la instauración del tratamiento farmacológico en pacientes con un nivel de riesgo alto. Algunos ensayos clínicos han demostrado que los efectos de los cambios en el estilo de vida en la reducción de la presión arterial pueden ser

equivalentes al tratamiento con un fármaco³³, el inconveniente más importante es el bajo nivel de adherencia a lo largo del tiempo, una cuestión que requiere una especial atención. Los cambios en el estilo de vida pueden retrasar o prevenir de forma segura y eficaz la hipertensión arterial en pacientes no hipertensos, retrasar o prevenir el tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial de grado 1 y contribuir a la reducción de la PA en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico, lo que permite una reducción de número y dosis de fármacos antihipertensivos (Figura 3)³⁴.

Medidas recomendadas para el cambio en el estilo de vida con demostrada capacidad para reducir la presión arterial³⁵:

- a) Restricción de la ingesta de sal.
- b) Moderación en el consumo de alcohol.
- c) Consumo abundante de frutas y verduras, alimentos bajos en grasa.
- d) Reducción y control del peso.
- e) Actividad física regular.

Además es imprescindible insistir en el abandono del tabaco para mejorar el riesgo cardiovascular y porque fumar cigarrillos tiene un efecto vasopresor agudo que puede aumentar la presión arterial ambulatoria diurna³⁶.

Figura 3: Instauración de cambios en el estilo de vida y tratamiento antihipertensivo farmacológico.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	<ul style="list-style-type: none"> No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varios meses Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
1-2 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
≥ 3 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o daño orgánico/FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR:

1.2.2 Tratamiento farmacológico

El beneficio del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente demostrado a través de múltiples ensayos clínicos con asignación aleatoria frente a placebo, recogidos en distintos metaanálisis³⁷⁻³⁹. El beneficio del tratamiento es consistente en adultos jóvenes y ancianos⁴⁰, en hombres y en mujeres⁴¹ y en la hipertensión arterial sistólica aislada⁴² y es mayor en ancianos que en adultos jóvenes con hipertensión arterial en estadios 1 y 2. En estos últimos el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la incidencia de accidente

cardiovascular, pero no se han detectado reducciones en la mortalidad o en la incidencia de eventos coronarios mayores³⁸.

Las recomendaciones para la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo se resumen en la Figura 4.

Figura 4: Instauración del tratamiento antihipertensivo.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la pronta instauración de tratamiento farmacológico en individuos con HTA de grado 2 y 3 con cualquier nivel de riesgo CV, unas semanas después o al mismo tiempo que se implementan cambios en el estilo de vida	I	A
Se recomienda también la reducción de la PA con tratamiento farmacológico cuando el riesgo CV sea alto debido a daño orgánico, ECV o ERC, incluso cuando la HTA sea de grado 1	I	B
Se debe considerar la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo para pacientes con HTA de grado 1 con riesgo bajo-moderado, cuando la PA se mantiene en esa franja en varias consultas o la PA ambulatoria está elevada, y permanece en esa banda tras un periodo razonable de implementación de cambios en el estilo de vida	IIa	B
En ancianos hipertensos se recomienda el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea ≥ 160 mmHg	I	A
Se puede considerar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en ancianos (al menos los de menos de 80 años) si la PAS es de 140-159 mmHg, siempre que el tratamiento sea bien tolerado	IIb	C
Excepto si aparece nueva evidencia, no se recomienda la instauración de tratamiento antihipertensivo para pacientes con PA normal alta	III	A
La falta de evidencia tampoco permite recomendar la instauración de tratamiento antihipertensivo para individuos jóvenes con elevación aislada de la PA braquial, pero requieren una vigilancia estrecha y recomendaciones sobre el estilo de vida	III	A

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

a Clase de recomendación.

b Nivel de evidencia.

Fármacos antihipertensivos:

1.2.2.1. Diuréticos

Son los fármacos con los que se tiene más experiencia, son de fácil manejo y bajo coste aunque por sus efectos secundarios se han visto desplazados. Se recomienda la utilización de diuréticos tiazídicos que actúan en túbulo

contorneado proximal, a dosis bajas, solos o asociados a un ahorrador de potasio. Se reservan los diuréticos de asa al paciente con insuficiencia cardiaca o renal. Son una buena opción en asociación con otros hipotensores.

Los efectos secundarios más frecuentes son: trastornos iónicos, hiperuricemia, hiperglucemia, hiperlipemia, disfunción eréctil, y disminución de la libido.

1.2.2.2. Betabloqueantes

Producen disminución del gasto cardiaco, inhibición de la secreción de renina, aumento de la sensibilidad de los baroreceptores, aumento de la secreción de prostaglandinas y disminución del calcio libre. Tienen una acción beneficiosa en la prevención del reinfarto y aumentan la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Están más indicados en jóvenes con renina elevada, gasto cardiaco elevado, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, estrés, ansiedad, migraña e hipertiroidismo. Su eficacia es menor en ancianos y pacientes de raza negra.

Los efectos secundarios son bradicardia, depresión de la conducción auriculo ventricular, broncospasmo en asma o EPOC, fenómeno de Raynaud, claudicación intermitente, trastornos del sueño, depresión, alteraciones sexuales, aumento de triglicéridos.

Deben usarse con precaución en diabéticos porque pueden enmascarar una hipoglucemia. Los AINES atenúan su efecto hipotensor al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Asociados a diuréticos e IECAs, tienen efecto sinérgico.

1.2.2.3. Antagonistas del calcio

Su acción hipotensora se debe al bloqueo de la entrada de Calcio en las células del músculo liso vascular. Reducen las resistencias periféricas. Hay dos grupos: dihidropiridínicos (nifedipino) y no hidropiridínicos (verapamilo y diltiazem).

El diltiazem y el verapamilo también actúan sobre los nódulos sinoauricular y atrioventricular por lo que resultan útiles en tratamiento de determinados tipos de arritmias. Interaccionan con los betabloqueantes induciendo un bloqueo grave de la conducción auriculoventricular por lo que su asociación está contraindicada.

Los efectos secundarios más frecuentes son: edemas en extremidades inferiores que pueden limitar su uso, rubefacción, cefalea, estreñimiento.

1.2.2.4. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAI)

Los IECA y los ARA II son dos grupos de fármacos que actúan bloqueando el sistema renina angiotensina aldosterona

Los IECA inhiben la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II, reducen la concentración de angiotensina II, aldosterona, vasopresina, aumentan las concentraciones de bradicinina y disminuyen la actividad nerviosa simpática. Los ARA II bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina.

Los ARA II se acoplan a los receptores de la angiotensina II en los vasos sanguíneos y otros puntos e inhiben sus efectos, siendo la inhibición más completa que la que produce los IECA. Su asociación a diuréticos es muy eficaz.

Los efectos secundarios más frecuentes son: tos (no aparece con los ARA II), hipotensión, empeoramiento de función renal, erupción cutánea, angioedema, disgeusia, glomerulopatía con proteinuria, leucopenia..

Especialmente útiles en las hipertensiones que cursan con nefropatía, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva y tras infarto agudo de miocardio, ataque isquémico transitorio o ictus. La asociación más adecuada es con diuréticos tiazídicos y betabloqueantes.

1.2.2.5. Alfabloqueantes

Realizan su acción sobre los receptores alfa postsinápticos de las células del tejido liso vascular lo que favorece la vasodilatación.

Se debe iniciar tratamiento con dosis bajas e incrementarla progresivamente para evitar la hipotensión ortostática.

Efectos secundarios: hipotensión de la primera dosis, mareos, taquicardia, malestar gastrointestinal. El estudio ALLHAT demostró una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con estos fármacos.

1.3. Terapéutica de la hipertensión arterial basada en la evidencia científica

Los metanálisis más importantes realizados no muestran diferencias clínicas relevantes entre las distintas clases de fármacos⁴³⁻⁴⁵.

Los diuréticos (incluidas tiazidas, clortalidona e indapamida), los betabloqueantes, los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son los fármacos adecuados para instaurar y mantener el tratamiento antihipertensivo en monoterapia o combinados.

Los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensivo desde la publicación del informe del Joint National Committee⁴⁶ y del primer informe de la OMS⁴⁷ en 2003, se clasificaron como el único fármaco de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial tanto en JNC-7⁴⁸ como en las guías de la OMS/Sociedad Internacional de hipertensión arterial⁴⁸.

Se ha argumentado que es preferible el empleo de diuréticos como clortalidona o indapamida en lugar de los tiazídicos convencionales, como hidroclorotiazida⁴⁹. La afirmación de que «no hay suficiente evidencia para confirmar el beneficio del tratamiento inicial con dosis bajas de hidroclorotiazida sobre los resultados clínicos⁴⁹ no se sustenta en una revisión exhaustiva de la evidencia disponible^{50,51}.

Un metanálisis del grupo Cochrane⁵² halló que los betabloqueantes pueden ser peores que los calcioantagonistas (pero no peores que los diuréticos y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina) en cuanto a mortalidad total y

complicaciones cardiovasculares, inferiores a los calcioantagonistas y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) en ictus y similares a los calcioantagonistas, los bloqueadores del SRA y los diuréticos en enfermedad coronaria.

Law et al, realizaron un metanálisis que mostró que el tratamiento con betabloqueantes era tan efectivo como el de otros fármacos antihipertensivos para la prevención de complicaciones coronarias y muy efectivos para la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente y pacientes con insuficiencia cardíaca⁴³.

Los betabloqueantes tienen más efectos secundarios y en cierto grado son menos eficaces que los bloqueadores del sistema renina angiotensina y los antagonistas del calcio en regresión o retraso de daño orgánico. Además, los betabloqueantes tienden a aumentar el peso y facilitan la aparición de diabetes mellitus en pacientes propensos, particularmente cuando se combinan con diuréticos.

En uno de los metanálisis más importantes realizados⁴³, se observó que los calcioantagonistas redujeron la aparición de insuficiencia cardíaca en un 20%, aproximadamente, comparado con placebo, pero cuando se compararon con diuréticos, betabloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), fueron inferiores en alrededor del 20%. La menor eficacia de los calcioantagonistas en la aparición de insuficiencia cardíaca podría ser también una consecuencia del diseño de los estudios, en los que los protocolos requerían la disminución o la retirada de tratamientos esenciales en la

insuficiencia cardiaca (diuréticos, betabloqueantes e IECA) a los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con calcioantagonistas⁵³.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII), son los fármacos más utilizados en el tratamiento antihipertensivo. Algunos metanálisis han señalado que los IECA podrían ser inferiores a otros fármacos en la prevención del ictus^{43,44,54} y que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) podrían ser inferiores a los IECA⁵⁵ en la prevención del infarto agudo de miocardio o la mortalidad por todas las causas⁵⁶. Sin embargo, las hipótesis propuestas por estos metanálisis han perdido valor tras conocerse los resultados del estudio ONTARGET⁵⁷ que demostró que la eficacia del telmisartán no es estadísticamente inferior a la del ramipril en lo que se refiere a la incidencia de complicaciones cardiacas graves, ictus y mortalidad por todas las causas.

Entre otras de las conocidas propiedades de los IECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) están su peculiar eficacia para prevenir la proteinuria y su capacidad para mejorar los resultados en la insuficiencia cardiaca crónica.

El aliskiren es un inhibidor directo de la renina en el punto de activación, está disponible para el tratamiento de pacientes hipertensos tan solo combinado con otros fármacos antihipertensivos.

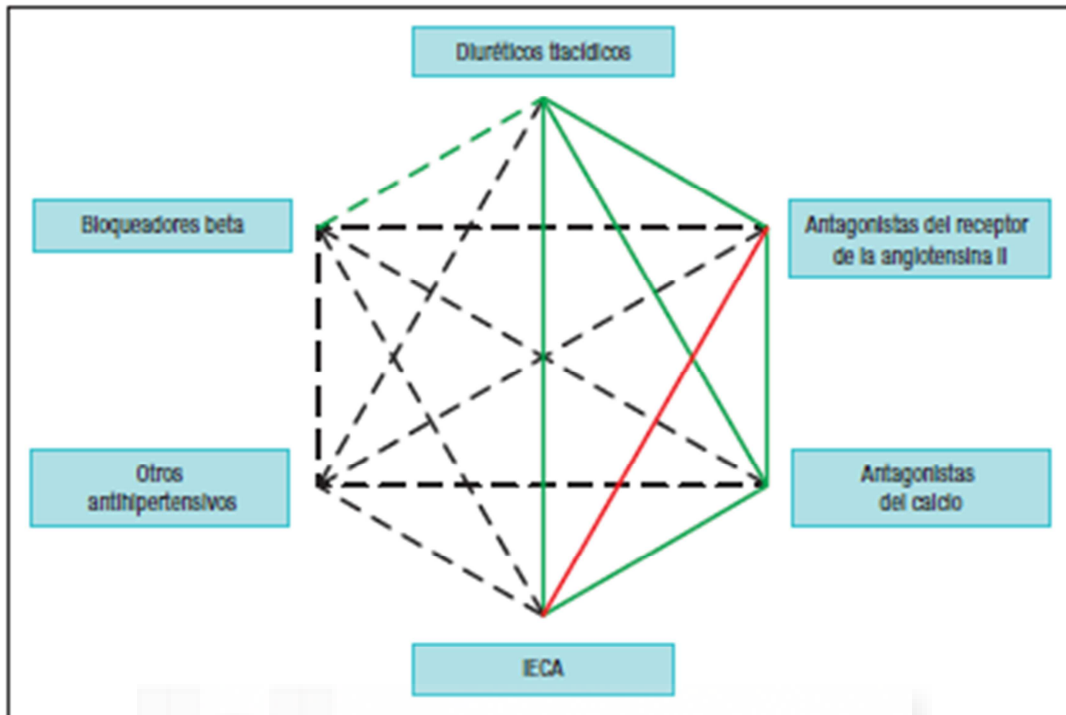
No se han realizado ensayos clínicos sobre los efectos del aliskiren en las complicaciones cardiovasculares o renales mórbidas o mortales en la hipertensión arterial.

Se ha interrumpido el estudio ALTITUDE⁵⁸ realizado con pacientes diabéticos, en el que se administraba aliskiren combinado con un bloqueador de renina-angiotensina, porque en estos pacientes con riesgo cardiovascular y renal elevado, se produjo mayor incidencia de eventos adversos, complicaciones renales graves, hiperpotasemia e hipotensión, este tratamiento está contraindicado en pacientes diabéticos, del mismo modo que, según los resultados del estudio ONTARGET, está contraindicada la combinación de un IECA y un ARA-II

Los fármacos de acción central y los bloqueadores de los receptores alfa son agentes antihipertensivos eficaces. Se emplean más frecuentemente en combinación múltiple con otros fármacos. La doxazosina, un bloqueador alfa mostró su eficacia como tratamiento de tercera línea en el estudio ASCOT⁵⁹.

Las combinaciones posibles de fármacos antihipertensivos se resumen en la Figura 5.

Figura 5: Combinaciones de fármacos antihipertensivos.



- Líneas verdes continuas: combinaciones preferidas;
- línea verde discontinua: combinación útil (con algunas limitaciones);
- líneas negras discontinuas: combinaciones posibles pero menos probadas;
- línea roja continua: combinación no recomendada.

1.4. Uso racional de los medicamentos

1.4.1. Uso racional

La OMS en 1985 define el uso racional del medicamento como aquel uso conforme al cual los pacientes reciben la medicación apropiada para sus necesidades clínicas, a dosis que se ajustan a sus requerimientos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste para ellos y para la comunidad⁶⁰.

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, se define medicamento como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica o de establecer un diagnóstico médico⁶¹.

Los criterios reconocidos por de la Organización Mundial de la Salud^{62,63} para seleccionar los medicamentos:

- a. Eficacia: magnitud en la que un tratamiento mejora los resultados en circunstancias ideales. Debe basarse en los niveles de evidencia:
- Estudios experimentales: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metanálisis de ECA.
 - Estudios prospectivos que incorporan un grupo control
 - Estudios observacionales de cohortes y los casos y controles

- Estudios observacionales más sencillos (series de pacientes, casos clínicos, opiniones de expertos).
- b. Efectividad: Probabilidad de que un individuo se beneficie de una intervención en las condiciones reales de aplicación.
- c. Seguridad: Un medicamento seguro es aquel que presenta riesgos aceptables, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo. Se trata de minimizar riesgos (errores, reacciones adversas a medicamentos, indicaciones no autorizadas)
- d. Adecuación al paciente
- e. Eficiencia: Asegurar que los recursos consumidos en una intervención tienen la mayor efectividad (social), más que si se hubiesen empleado en usos alternativos o de forma diferente. Ignorar los costes de un tratamiento no es ético, dedicar recursos limitados a un paciente conlleva negárselos a otro.

Todos los ciudadanos deben tener acceso al medicamento que necesitan, cuando y donde lo necesitan, en condiciones de efectividad y seguridad. Para lograr este objetivo es obligado reflexionar sobre la mejor manera de poder distribuir los recursos que necesariamente serán limitados. Esta reflexión debe incluir aspectos médicos, económicos, legislativos y administrativos, pero también éticos, como son los relacionados con la equidad en la distribución de los recursos y con el papel que debe tener el paciente en la toma de decisiones.

1.4.2. Uso irracional

El uso irracional o no racional es la utilización de medicamentos de un modo no acorde con la definición anterior. A nivel mundial, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a los medicamentos esenciales y el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta.

Para evaluar el uso irracional hay que realizar una supervisión regular de la prescripción, dispensación y utilización de los medicamentos por los pacientes y en base a los problemas detectados se deben establecer las estrategias que se crean convenientes (Figura 6).

Figura 6: Uso no adecuado de los medicamentos



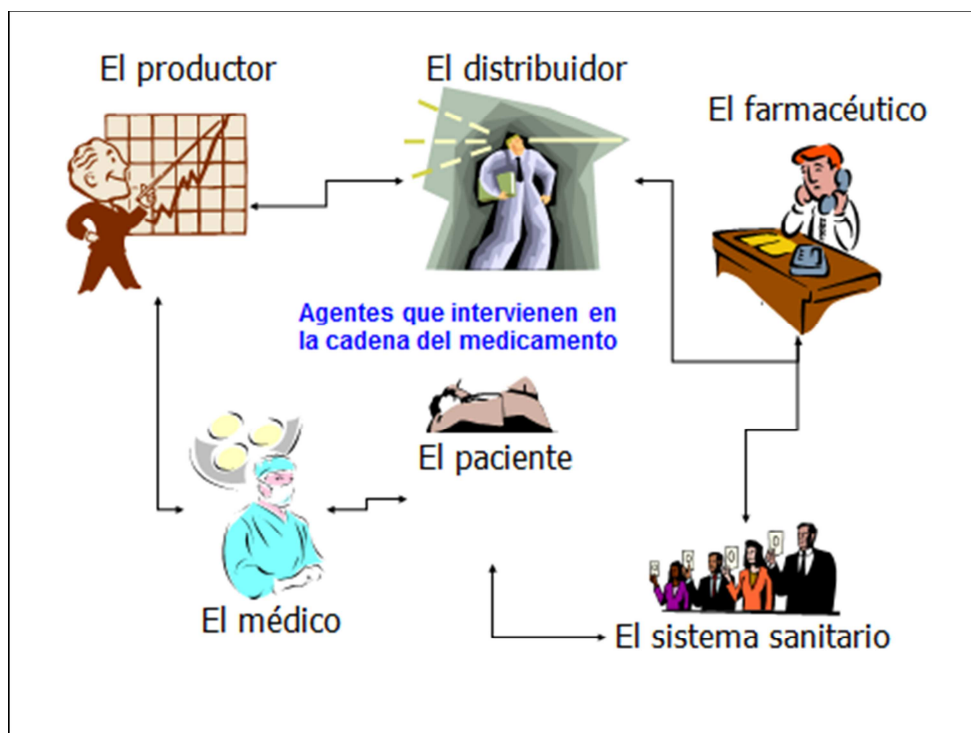
Los responsables de llevar a cabo la calidad de la prestación farmacéutica para conseguir un uso adecuado de los medicamentos son:

- La Administración Sanitaria
- Los médicos y farmacéuticos
- La población
- Las Oficinas de Farmacia
- La Industria Farmacéutica

1.4.3. Agentes de la cadena del medicamento

El logro del uso racional de los medicamentos exige una planificación estratégica por parte de la Administración Sanitaria que debe englobar a todos los agentes que intervienen en la cadena del medicamento⁶⁴ (Figura 7)

Figura 7: Agentes que intervienen en la cadena del medicamento



- El sistema sanitario para lograr un uso racional de medicamentos deberá establecer una política farmacéutica basada en medicamentos esenciales que garantice la coherencia de los diferentes eslabones en la cadena del medicamento
- El productor que promueva el uso racional de medicamentos tendrá la responsabilidad de garantizar los medicamentos esenciales que cumplen con las buenas prácticas de producción farmacéutica que le permita al consumidor tener confianza, credibilidad y seguridad en el producto, evitando introducir en el mercado preparaciones de eficacia dudosa.
- El distribuidor que promueva el uso racional de medicamentos garantizará la disponibilidad de medicamentos esenciales correspondientes a cada nivel de atención en base a la oferta de la industria farmacéutica.
- El médico que promueva el uso racional de medicamentos deberá prescribir aquél fármaco que, dentro de las alternativas existentes, sea el más efectivo, seguro y a un costo razonable para el paciente y el sistema de salud.
- El farmacéutico que promueve el uso racional de medicamentos deberá lograr durante la dispensación que el paciente conozca las propiedades beneficiosas y los riesgos de los medicamentos o de las estrategias terapéuticas recomendadas por el prescriptor, asimismo contribuirá a educar al paciente acerca del riesgo que puede representar la toma de fármacos sin prescripción médica.
- El paciente contribuirá al uso racional de medicamentos cuando utilice correctamente sólo los medicamentos por prescripción médica, en base a un problema de salud correctamente diagnosticado.

Es imprescindible proporcionar al paciente información clara y concisa sobre el correcto uso de los medicamentos para mejorar los problemas de adherencia al tratamiento y las consecuencias negativas de la automedicación.

Una de las medidas a desarrollar para llevar a cabo el uso racional del medicamento es la mejora de la calidad de la prescripción y ésta se consigue mediante una prescripción racional. Ésta se realiza cuando el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada durante el período de tiempo apropiado y al menor coste posible.

Los factores que influyen en la buena prescripción se aprecian en la Figura 8⁶⁵:

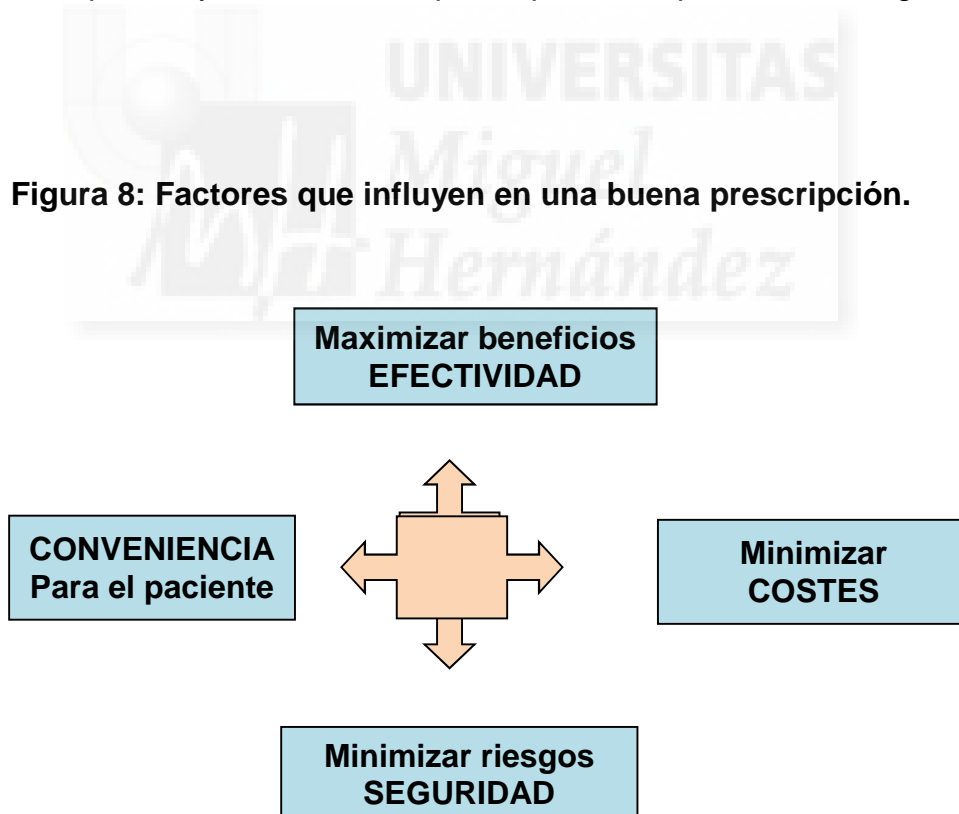


Figura 8: Factores que influyen en una buena prescripción.

1.5. Copago en España y otros países

1.5.1. Copago en Europa.

La crisis actual y el elevado déficit público han reabierto el debate sobre la sostenibilidad de un sistema de salud. En las últimas décadas, el gasto público en sanidad ha crecido a mayor ritmo que el producto interior bruto (PIB) en los países de la Unión Europea. Solamente España, Dinamarca y Reino Unido no han extendido su participación más allá de los fármacos

Según el análisis de los Health Systems in Transition, informes del European Observatory on Health Systems and Policies, en Europa, ocho países: Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Italia, Portugal, Reino Unido, Suecia y España se rigen por el modelo de sistema nacional de salud, siendo su financiación sanitaria mayoritariamente a través de los impuestos. Este modelo se basa en la solidaridad (quien más tiene más paga) y el resto de los impuestos pivota fundamentalmente sobre el valor añadido, si bien, también se destinan algunos otros gravámenes como es el caso de los hidrocarburos, el alcohol, el tabaco o la electricidad.

Siete países: Alemania, Austria, Bélgica, Francia, Grecia, Luxemburgo y Países Bajos tienen un modelo de sistema de seguridad social en el que las cuotas obligatorias pagadas por las empresas y los trabajadores, son la principal fuente de financiación. Los fondos de enfermedad se organizan según categorías profesionales y pueden ser más o menos numerosos. En estos sistemas, los impuestos generales financian las primas de los seguros de los

sectores desfavorecidos y sin cobertura o ciertos tipos de asistencia básica pública, como las vacunaciones o los servicios de salud maternos.

Los ciudadanos de Dinamarca, España y Reino Unido tienen acceso gratuito, sin copago alguno, a las consultas de atención primaria, a las consultas ambulatorias de atención especializada, en los ingresos hospitalarios y en el acceso a los servicios de urgencias.

En los sistemas de copago europeos, también es generalizado el uso de mecanismos de protección de los colectivos más vulnerables con la fijación de un límite máximo de contribución al año o a la exención total. Destacan a este nivel Alemania, Francia, Italia y Portugal, que tienen exenciones para un amplio colectivo de personas en situación de vulnerabilidad y que abarcan todos los niveles asistenciales.

Los países de Europa tienen establecidas políticas de participación del usuario en algún nivel asistencial y diferentes modelos de copago para los medicamentos usados en atención ambulatoria. (Figura 9).

Figura 9: Copago en los sistemas sanitarios europeos.

País	Atención Primaria	Especialistas	Atención Hospitalaria	Servicios de urgencias	Fármacos
Alemania	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Austria	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Bélgica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Dinamarca	No	No	No	No	Sí
España	No	No	No	No	Sí
Finlandia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Francia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Grecia	No	No	Sí	Sí	Sí
Holanda	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Irlanda	No	No	Sí	Sí	Sí
Italia	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Luxemburgo	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Noruega	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Portugal	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Reino Unido	No	No	No	No	Sí
Suecia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

La gran mayoría de países tienen sistemas de copago en servicios donde el paciente puede decidir, como es el caso de la atención primaria (9 países), los servicios de urgencias (12 países) o el consumo de fármacos (la totalidad de los países); pero también tienen copagos en niveles asistenciales donde la decisión del paciente tiene muy poco peso, como las visitas a los médicos especialistas (11 países) y la atención hospitalaria (12 países).

En cuanto al tipo de servicios afectados por los sistemas de copago, el nivel y los mecanismos de contribución son muy variados. Entre los países que

aplican una tarifa fija en atención primaria, como es el caso de Alemania (10€), Austria (10€), Finlandia (13,70€), Noruega (23,5€), Portugal (5€) o Suecia (11-22€), el coste por visita va desde los 5€ en Portugal hasta los 23,5€ en Noruega, con determinadas variaciones en función del tipo de paciente. En otros países, el contribuyente paga un porcentaje del coste de la visita médica, que puede oscilar entre el 8% del coste, como es el caso de Bélgica, hasta el 30% en Francia, pasando por el 12% en Luxemburgo. En determinados países como Bélgica y Luxemburgo, hay también una tarifa adicional para las visitas a domicilio.

Los copagos en la atención especializada siguen el mismo esquema que los copagos en la atención primaria, como es el caso de Alemania, Austria, Francia y Luxemburgo. Países como Italia y Holanda no aplican copagos en atención primaria y sí lo hacen en la atención especializada. Otros países como Finlandia, Portugal o Suecia, han establecido una tarifa más elevada que la fijada para la atención primaria.

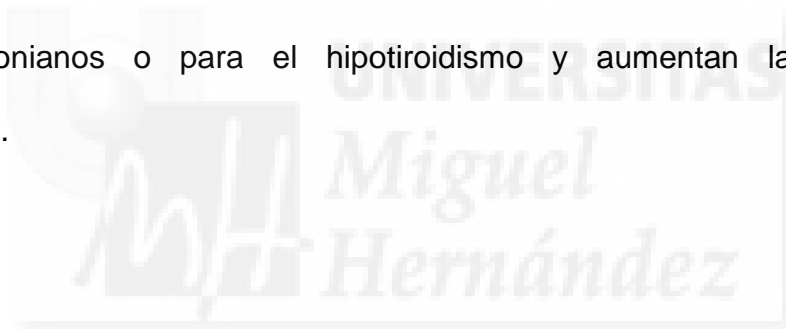
Una de las políticas de cofinanciación por parte del usuario que ha creado más controversia, es la introducción de copagos en los servicios de urgencias. Es una medida cada vez más extendida y usada entre los países europeos. Aunque los niveles de copago son generalmente superiores a los niveles establecidos en otros servicios, varios países aplican la política de devolver el dinero pagado en caso de tratarse de una visita de urgencia.

La participación del usuario en la financiación del gasto sanitario es especialmente importante en el caso de los medicamentos. En los sistemas de copago europeos, es generalizado el uso de mecanismos de protección de los

colectivos más vulnerables (rentas más bajas, pacientes de alto riesgo...) con la fijación de un límite máximo de contribución al año o a la exención total. Destacan a este nivel Alemania, Francia, Italia y Portugal, que tienen exenciones para un amplio colectivo de personas en situación de vulnerabilidad y que abarcan todos los niveles asistenciales⁶⁶.

Diversos estudios han demostrado que el copago hace que el cumplimiento terapéutico se vea mermado; este menor cumplimiento lleva asociado que se aumenten las hospitalizaciones y la mortalidad.

Hay estudios como uno realizado en Canadá, que demuestra que el copago reduce el consumo de ciertos medicamentos como los antidepresivos, antiparkinsonianos o para el hipotiroidismo y aumentan las visitas a urgencias⁶⁷.



1.5.2. Copago fuera de Europa

En Estados Unidos, la financiación y provisión de servicios en el ámbito de la salud es mayoritariamente privada a excepción de una serie de programas como Medicare (orientado a ancianos y personas con algún tipo de discapacidad), Medicaid (orientado a personas de renta baja, con preferencia para niños, embarazadas, discapacitados), Children's Health Insurance Program y los programas Veterans Health Administration y TRICARE (para miembros tanto en activo como retirados de las fuerzas armadas).

Las personas que no pertenecen a estos programas, tienen que elegir un seguro privado. El copago en farmacia suele tener unos costes que oscilan entre los 10-15\$ por prescripción si se trata de medicamentos genéricos, hasta los 30-50\$ si es un medicamento de marca.

Australia tiene un sistema sanitario financiado principalmente por impuestos, pero también dispone de servicios sanitarios subsidiados a través de un sistema nacional de salud conocido como Medicare. Los servicios sanitarios son gestionados por los gobiernos federales y suministrados por proveedores públicos o privados.

Canadá posee un sistema sanitario que está muy descentralizado. Los gastos son financiados conjuntamente por el gobierno federal y los gobiernos de las diez provincias y los dos territorios existentes, vía impuestos. La Canadian Health Act garantiza la provisión universal y gratuita de dichos servicios sanitarios, a excepción de los gastos asociados a farmacia no hospitalaria.

1.5.3. Copago en España.

El gasto sanitario total en España supuso el 9,5% del PIB en el 2009, fue de los más bajos de Europa, mientras la esperanza de vida de los ciudadanos españoles era de las más elevadas del mundo. El sistema de salud en España se financia mediante impuestos y se transfiere a cada comunidad autónoma en su financiación general.

Las comunidades deciden la cuantía de su gasto sanitario, que representa entre el 35 y el 40% de sus presupuestos generales. En 2009 las comunidades autónomas destinaron 64.097 euros a sanidad (unos 1.320 euros por persona y año).

España era uno de los pocos países europeos en que no estaban establecidos mecanismos de participación de los usuarios en el coste y donde la elevada proporción de servicios sanitarios gratuitos no hace que la población perciba su coste.

El Sistema Nacional de Salud (SNS) español dispuso antes de la entrada en vigor del Real Decreto 16/2012⁶⁸, de una cobertura farmacéutica gratuita para pensionistas y sus dependientes, mientras los activos debían pagar un 40% del precio de venta al público de las prescripciones farmacéuticas extrahospitalarias.

En el caso de medicamentos indicados principalmente para enfermedades crónicas se aplicaba un porcentaje de copago del 10%, con un tope por prescripción. No existían topes ni techos en la cantidad máxima de aportación que debían realizar los individuos.

Los porcentajes de 40% y 10% han permanecido durante las dos últimas décadas. La reducción de la participación en el copago venía asociada al envejecimiento de la población, el mayor consumo de medicinas con un copago del 10% era para los pacientes de avanzada edad con varias patologías.

En junio de 2012 se produce una reforma del sistema de copago sobre los medicamentos dispensados en las oficinas de farmacia, entra en vigor casi de manera concurrente entre finales de junio y comienzos de octubre de 2012^{69,70}.

Se introduce temporalmente el copago de un euro por receta con un máximo anual en Cataluña y Madrid, adoptando la forma de una tasa autonómica, hasta su suspensión por el Tribunal Constitucional.

Se reforma el copago estatal que pone fin a la gratuidad de todos los pensionistas, haciéndoles pagar un 10% del precio de los medicamentos con un límite máximo mensual, al mismo tiempo aumenta el porcentaje del precio para los activos hasta el 50% y el 60%, dependiendo de su nivel de renta.

Tiene lugar la desfinanciación de un conjunto de 400 medicamentos que suponen la mayor parte de determinados grupos terapéuticos para síntomas menores. Estos cambios se resumen en la Figura 10.

Figura 10. Reformas estatales y autonómicas en el copago farmacéutico en 2012

Nivel de gobierno	Medida de copago	Descripción
Estatal	Cambios en el porcentaje de copago (RD16/2012) desde 1/07/2012	Copago a pensionistas (10% del precio). Límite mensual según renta. Cambio en los porcentajes de los activos (40%, 50% o 60%) según renta
Estatal	Desfinanciación de una lista de medicamentos (RD16/2012) desde 1/09/2012	417 medicamentos quedan excluidos de la cobertura pública. Se trata principalmente de fármacos para síntomas menores (tos, sequedad ocular, etc.).
Autonómico	Euro por receta	El usuario paga un euro por receta con un tope anual. Exclusión de personas de renta baja o sin renta

Fuente: Puig-Junoy, Rodríguez-Feijó y López-Valcárcel (2013).

1.6. Efectos de copago sobre la salud.

La reforma del copago ha tenido como consecuencia un descenso importante en el número de recetas dispensadas en las oficinas de farmacia en el primer período tras la aplicación de la medida, aunque se mantiene el ritmo de crecimiento previo al cambio normativo. El número de recetas dispensadas en las oficinas de farmacia, después de un crecimiento continuado e insensible a las medidas de contención de costes basadas en los precios durante dos décadas, ha experimentado una reducción de al menos el 14% en 14 de las 17 comunidades autónomas.

Es necesario conocer cuáles han sido los grupos de pacientes y de medicamentos más afectados por la drástica disminución del consumo, a fin de evaluar la potencial reducción del consumo excesivo atribuible a la gratuidad y su impacto sobre la adherencia a los tratamientos, el acceso a tratamientos necesarios y efectivos, y en última instancia sobre la salud.

Si no se desea que el copago sea un impuesto sobre la enfermedad, debe tener un papel recaudatorio limitado, es preferible un copago evitable y basado en criterios de efectividad a un copago lineal y obligatorio.

Se han realizado diferentes estudios valorando la influencia del copago farmacéutico en diferentes aspectos de la salud, como el cumplimiento terapéutico y el abandono del hábito tabáquico. En lo que refiere a la hipertensión arterial, los trabajos se han centrado en el incumplimiento terapéutico. Sus resultados generalmente indican una asociación directa entre un sistema de copago farmacéutico y falta de adherencia en la medicación antihipertensiva⁷¹⁻⁷⁴.

Según la carta al director (APRIM-1146, 2015) *Efecto de los copagos sobre la adherencia a los medicamentos prescritos* concluye que se está produciendo una barrera en el acceso a las prestaciones farmacéuticas en las personas con bajas rentas, de manera que muchas de ellas dejan de tomar los tratamientos prescritos y que sería deseable hacer un análisis sobre el impacto del copago sobre la morbilidad y la mortalidad.

1.7. Departamento de Salud de Elda

Al sureste de España se encuentra la Comunidad Valenciana, la cual tenía una población oscilante entre 3.722.362 habitantes en 1984 y 4.987.017 habitantes en el año 2013⁷⁵.

El Departamento de Salud de Elda cubre una zona industrial en la Comunidad Valenciana con un nivel económico y cultural medio-bajo. El número de habitantes presenta una oscilación entre 164.999 en 1984 y 193.588 en 2013⁷¹.

El Hospital General Universitario de Elda, Virgen de la Salud, se encuentra situado en las lomas de la sierra de La Torreta y da servicio a las localidades de Biar, Benejama, La Cañada, Campo de Mirra, Elda, Monóvar, Novelda, La Romana, Petrer, Pinoso, La Algueña, Sax, Salinas, Villena y La Encina. El número total de personas de estas localidades es de 194,481 a fecha 10 de febrero de 2014 (50,3% de mujeres y 49,7% de hombres).

Desde el año 2005 la Unidad de Investigación del Departamento de Salud de Elda desarrolla su actividad para dicho departamento. Esta unidad está ubicada actualmente en la planta sótano del primer edificio del hospital.

2. OBJETIVO

Como objetivo de esta tesis doctoral se plantea comprobar si la implantación de un sistema de copago farmacéutico puede influir en el control de la hipertensión arterial en un área de salud de la Comunidad Valenciana.

3. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta que el control de la hipertensión arterial es clave para prevenir complicaciones cardiovasculares y que no hemos encontrado estudios que analicen la relación entre control de la hipertensión arterial y copago farmacéutico⁷¹⁻⁷⁴, es relevante valorar si la implantación de un sistema de copago afecta al control de esta patología.

4. HIPÓTESIS

Como hipótesis se plantea que el copago farmacéutico no influye en el control de la hipertensión arterial.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Marco

Se planteó realizar un estudio en el Departamento de Salud de Eida Comunidad Valenciana, España). Este departamento da cobertura a una población de 198.090 habitantes con un nivel socio-económico medio-bajo^{76,77}. La atención médica (atención primaria y hospitalaria) y las visitas al servicio de urgencias son completamente gratuitas y tienen carácter universal. En lo referente a la contribución del paciente a la prestación farmacéutica hasta junio del año 2012, se basaba en los Reales Decretos 945/1978, 1605/1980 y 83/1993⁷⁸⁻⁸⁰. En estos decretos se indicaba la aportación a la prestación farmacéutica era del 40% para los trabajadores activos, el 10% para los enfermos de HIV y tratamientos crónicos y exentos de aportación los pensionistas, discapacitados y enfermos por motivos laborales. Posteriormente, entraron en vigor el Real Decreto Ley 16/2012 y Real Decreto 1192/2012 por los que se establecen cambios en la aportación del paciente a la prestación farmacéutica^{81,82}. Estos cambios quedan reflejados en la Figura 10.

Figura 10: Aportación del paciente a la prestación farmacéutica tras la implantación del copago farmacéutico

APORTACIONES Y TOPES MÁXIMOS LEGALES MENSUALES DEL ASEGURADO EN MATERIA DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA		
USUARIOS Y BENEFICIARIOS Renta (base liquidable general)		
PORCENTAJE SOBRE PVP		Descripción del código de clasificación de TSI
Activos con nivel de renta => 100.000 euros	60%	TSI 005 APORTACION 60 %
Activos con nivel de renta de 18.000 hasta 100.000 euros	50%	TSI 004 APORTACION 50 %
Activos con nivel de renta < 18.000 euros	40%	TSI 003 APORTACION 40 %
Pensionistas con nivel de renta < 100.000 euros	10%	TSI 002 APORTACION 10 %
*** Afectados por el síndrome tóxico y personas con discapacidad en los supuestos contemplados en su normativa específica *** Personas perceptoras de rentas de integración social *** Personas perceptoras de pensiones no contributivas *** Parados que han perdido el derecho a percibir el subsidio de desempleo en tanto subsista su situación	0%	TSI 001 EXENTOS APORTACION
*** Tratamientos derivados de accidente de trabajo y enfermedad profesional	0%	ATEP ACCIDENTE TRABAJO O ENFERMEDAD PROFESIONAL
Excluidos financiación farmacia AVS (MUFACE, MUGEJU, ISFAS, OTROS)	100%	TSI 006 PRODUCTOS NO FINANCIADOS
PENSIONISTAS (TOPES LEGALES MÁXIMOS MENSUALES)		
TOPE LEGAL DE APORTACIÓN MENSUAL (TAM)		LÍMITE DE CONTROL MENSUAL
Nivel de renta =>100.000 euros	60 euros	Máximo 60 euros / mes
Nivel de renta =>18.000 hasta 100.000 euros	18 euros	Máximo 30 euros / mes
Nivel de renta < 18.000 euros	8 euros	Máximo 30 euros / mes

5.2. Población de estudio.

Pacientes hipertensos del Departamento de Salud de Elda.

5.3. Diseño del estudio y participantes.

Estudio observacional transversal. Se seleccionaron a todos los pacientes hipertensos tratados con fármacos antihipertensivos del Departamento de Salud de Elda que tenían registro de valores de tensión arterial (al menos tres tomas en cada uno de los periodos) un año antes de la implantación del copago (periodo pre-copago: julio 2011-junio 2012) y un año y medio después de su implantación (periodo post-copago: julio de 2012-diciembre 2013) realizados en atención primaria y/o atención especializada ambulatoria. El diagnóstico de hipertensión fue determinado mediante el CIE-9 (401.x) y confirmado con la medicación prescrita. La medicación prescrita se determinó por el código ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system). El periodo post-copago fue ampliado 6 meses más que el pre-copago para que abarcara más tiempo desde su implantación y poder tener más información.

La muestra fue seleccionada a través de una consulta (a la base de datos) realizada en el sistema informático de prescripción farmacéutica (MPRE) y la historia clínica electrónica (SIA). El uso de la prescripción electrónica en nuestra región es obligatorio, es decir, todo medicamento debe ser prescrito a través de este sistema electrónico^{83,84}, excepto para las visitas a domicilio o cuando por problemas con la red no sea posible utilizar el sistema informático, estas recetas manuales se cargan directamente al historial farmacoterapéutico en cuanto son dispensadas en la Oficina de Farmacia. Respecto a la historia clínica electrónica, ésta es única, ya que integra de cada paciente toda la información relativa a atención especializada, ambulatoria y atención primaria⁸⁵ en toda la Comunidad Valenciana.

5.4. Variables y medidas

La variable principal del estudio fue el buen control de la hipertensión arterial después de la implantación del copago farmacéutico. Se considera control hipertensión arterial tener valores medios de presión arterial $<140/90$ mmHg o $<130/80$ mmHg en pacientes diabéticos o con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o ictus)²¹.

Como variables secundarias se consideraron aquéllas que podrían influir en el control de la presión arterial²⁶: sexo, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, ictus, edad (años), número de fármacos para la tensión arterial y para otros factores de riesgo cardiovascular (antidiabéticos, hipolipemiantes, antiagregantes y anticoagulantes). Por otra parte, se registró si el paciente recogía la medicación antihipertensiva de la oficina de farmacia y el control de la tensión arterial en el periodo pre-copago (media de valores).

Todas estas variables fueron obtenidas mediante los sistemas informáticos anteriormente descritos (historia clínica electrónica y sistema de prescripción informático).

Para valorar la situación de la prestación farmacéutica se determinaron los porcentajes de aportación de cada participante del estudio en los dos periodos analizados (ver marco) y se calculó su diferencia (post - pre). Aquellos individuos que presentaran una diferencia positiva, tenían un aumento de la aportación superior al periodo anterior (diferencia porcentual positiva). Por otro lado, aquéllos que tuvieran una diferencia nula, mantenían la misma aportación con respecto a la situación pre-copago (diferencia porcentual nula). Finalmente, los participantes que presentaran una diferencia negativa, tenían una disminución de la aportación farmacéutica en comparación al periodo anterior a

la implantación del copago (diferencia porcentual negativa). Este grupo de diferencias porcentuales (positiva, negativa y nula) fue la forma planteada de valorar la influencia del copago en nuestro estudio, ya que si valoráramos el importe total (o precio venta al público) de los fármacos prescritos, estaríamos cometiendo un error, debido a la variación de precios y a la economía del país y la del contribuyente.

5.5. Tamaño de la muestra

Un total de 331 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y de ellos 138 tuvieron buen control de la tensión arterial después de la implantación del copago farmacéutico. Se plantea el objetivo de contrastar un área bajo la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) (ABC) diferente de 0,5. Dado que no se realiza cálculo del tamaño muestral previo, se estima la potencia del contraste planteado con la muestra ya recogida. En dicho cálculo son empleados los parámetros siguientes: ABC esperada de 0,80 y error tipo I del 5%. Con todo ello se obtuvo una potencia del contraste cercana al 100%⁸⁵.

5.6. Métodos estadísticos

Se describieron las variables empleando la metodología habitual de la investigación biomédica, es decir, frecuencias absolutas, porcentajes, medias, desviaciones estándar, medianas y rangos intercuartílicos. Se calcularon las odds ratio (OR) no ajustadas para cada una de las variables secundarias con el

objetivo de determinar factores asociados a nuestra variable principal (buen control de la tensión arterial después de la implantación del copago). A nivel multifactorial se implementó un modelo multivariante de regresión logística binaria con todas las variables secundarias (no un modelo por pasos) como variables independientes y el control de la tensión arterial después del copago como variable dependiente. De esta forma se obtuvieron las OR ajustadas para cada uno de los factores analizados. La bondad de ajuste del modelo fue valorada mediante el likelihood ratio test. Por otra parte, para medir la capacidad de discriminación del modelo multivariante, se calculó el ABC de sus probabilidades pronosticadas. Además, estas probabilidades fueron empleadas para realizar gráficos cartesianos que ayudaran a comprender los resultados de forma clara y sencilla. Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza (IC) asociado. El paquete estadístico utilizado fue el IBM SPSS Statistics 19.0.

5.7. Cuestiones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda. Al ser un estudio de registros informáticos, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes, el comité aprobó este procedimiento. Por otra parte, dado que se realizó una extracción de datos del sistema electrónico de historias clínicas, se solicitó autorización a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana a través de PROSIGA⁸⁶, la cual fue concedida para este estudio. El estudio se realizó de acuerdo con los principios

básicos de la Declaración de Helsinki World Medical Association y cumplió con las normas descritas en las guías de buena práctica clínica de la Unión Europea.



6. RESULTADOS

De un total de 331 pacientes hipertensos, 138 tuvieron buen control de la presión arterial tras la implantación del copago farmacéutico (41,7%, IC 95%: 36,4-47,0%). En la Tabla 2 se observan tanto las características descriptivas como analíticas de la muestra de pacientes analizados. Destacamos alta prevalencia de diabetes mellitus (37,8%), de dislipidemia (46,5%) y de enfermedad cardiovascular (enfermedad isquémica del corazón, 14,5%; accidente cerebrovascular, 4,5%). En lo que refiere a la medicación, se observa que la mayoría recoge sus prescripciones de la farmacia (73,1%) y que el 71% de los pacientes tuvieron un incremento del gasto farmacéutico tras la implementación del copago farmacéutico. Finalmente, se aprecia que la edad media fue avanzada (71,6 años).

En lo que refiere a los factores asociados valorados de forma no ajustada (Tabla 2), se encuentra asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) del buen control de la presión arterial después del copago con no tener diabetes mellitus, tener buen control de la presión arterial antes de la implantación del copago farmacéutico y un menor número de fármacos para la presión arterial y para otros factores de riesgo cardiovasculares. Cuando todas las variables secundarias se introducen de forma conjunta en un modelo multivariante (Tabla 2), de forma estadísticamente significativa obtenemos asociación del buen control de la presión arterial post-copago, únicamente con el control de la presión arterial pre-copago y un menor número de fármacos para la presión arterial. El modelo multivariante fue muy significativo ($p < 0,001$) y arrojó una ABC superior al 80% (Figura 11).

Tanto de forma univariada ($p=0,519$) como multivariada ($p=0,925$) el copago farmacéutico no tuvo influencia en el control de la presión arterial (Tabla 2). Este resultado queda reflejado en la Figura 12, donde se observa que las probabilidades pronosticadas obtenidas del modelo multivariante de control de la presión arterial después del copago, son muy similares entre todos los grupos una vez ajustadas por el resto de variables secundarias.

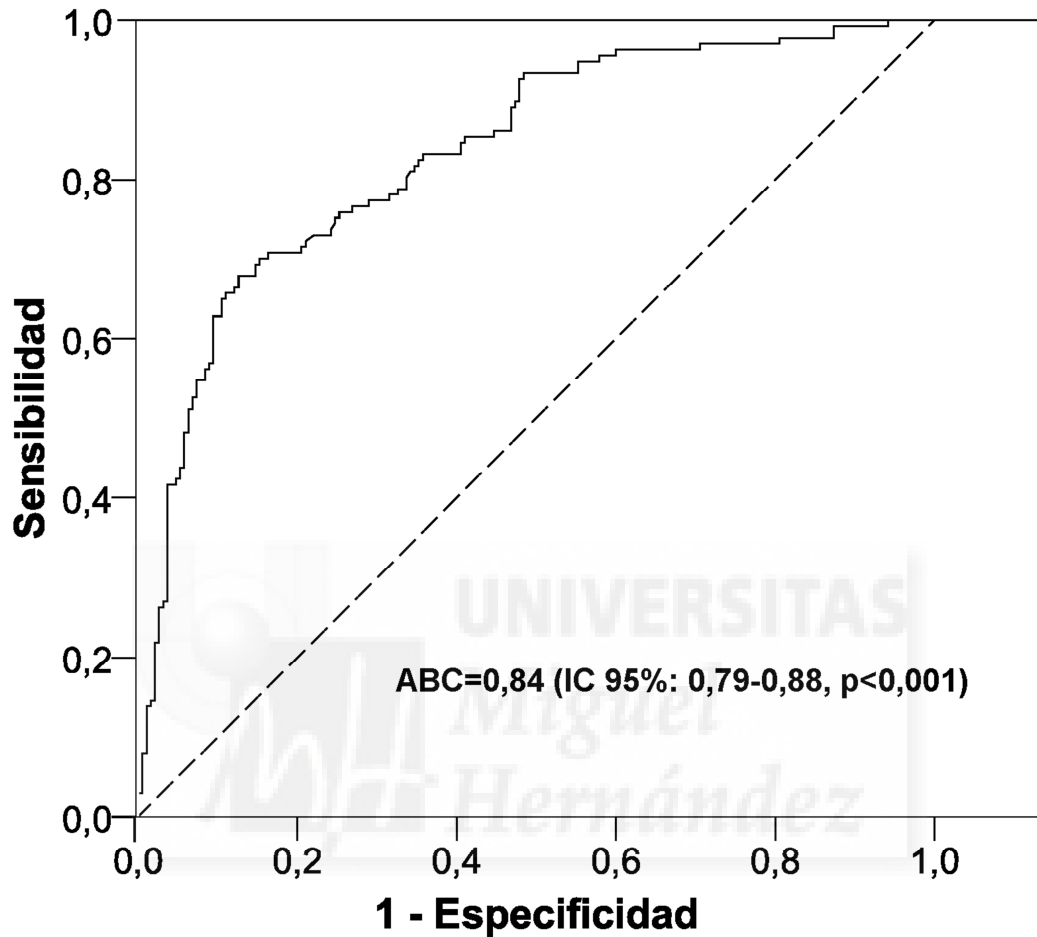


Tabla 2: Análisis descriptivo e inferencial del control de la hipertensión arterial después del establecimiento del copago farmacéutico. Datos de 2011-2013.

Variable	Total* n=331	OR crudas (IC 95%)	p-valor	OR ajustadas (IC 95%)	p-valor
Sexo hombre	179(54,1)	0,76(0,49-1,17)	0,208	0,98(0,54-1,79)	0,959
Diabetes mellitus	125(37,8)	0,18(0,11-0,30)	<0,001	0,50(0,18-1,39)	0,182
Dislipemia	154(46,5)	0,70(0,45-1,08)	0,107	1,45(0,63-3,34)	0,379
Cardiopatía isquémica	48(14,5)	0,73(0,39-1,38)	0,332	1,61(0,52-4,96)	0,410
Ictus	15(4,5)	0,49(0,15-1,59)	0,215	1,07(0,24-4,72)	0,932
Recoge la medicación	242(73,1)	1,43(0,86-2,38)	0,163	1,59(0,84-2,98)	0,152
Control antes del copago	118(35,6)	10,27(6,07-17,39)	<0,001	9,11(5,08-16,34)	<0,001
Diferencia porcentual:					
Negativa	39(11,8)	1	0,519	1	0,925
Sin diferencia	57(17,2)	1,61(0,70-3,71)		1,13(0,40-3,23)	
Positiva	235(71,0)	1,26(0,62-2,54)		0,95(0,37-2,47)	
Edad (años)	71,6±12,3	1,00(0,98-1,02)	0,936	1,02(0,99-1,05)	0,204
Fármacos para la hipertensión arterial	2(2-3)	0,60(0,45-0,79)	<0,001	0,62(0,43-0,89)	0,010
Fármacos para otros FRCV	1(0-2)	0,61(0,50-0,74)	<0,001	0,65(0,38-1,13)	0,128

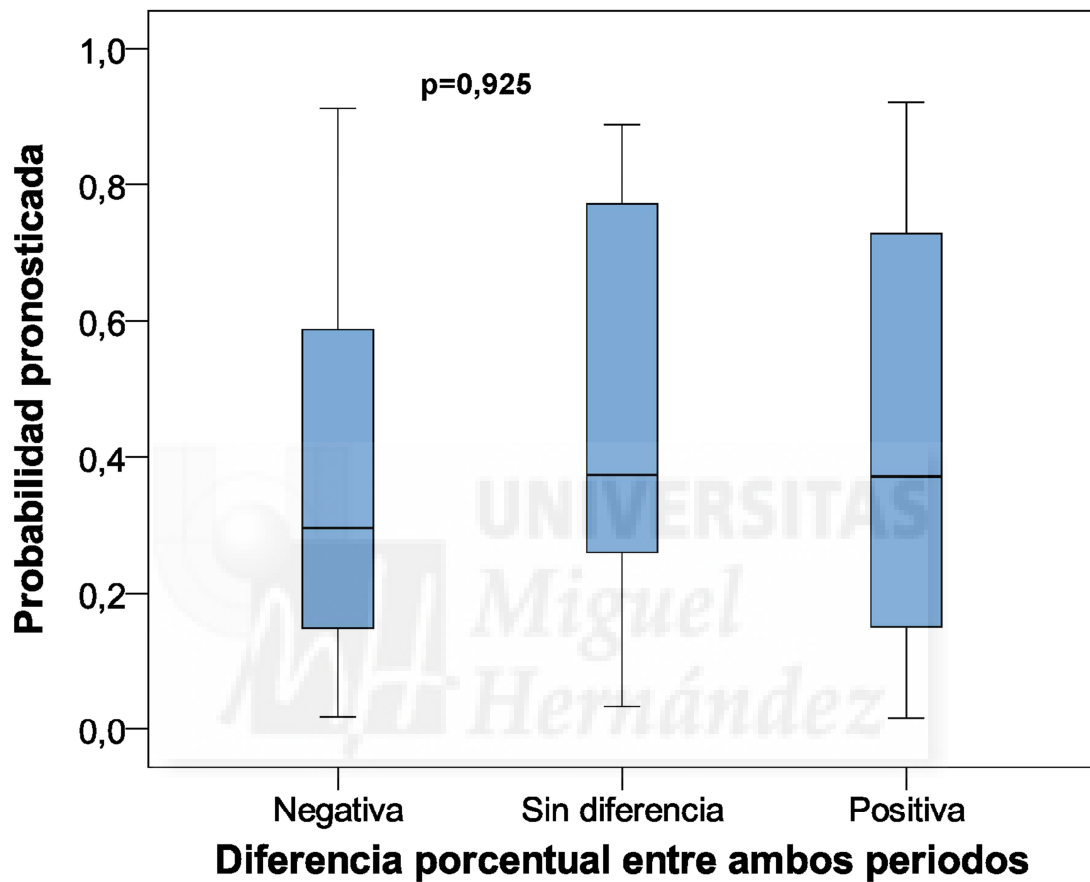
*: Variables cualitativas, n (%); variables cuantitativas, media (desviación estándar) / mediana (rango intercuartil). FRCV, factores de riesgo cardiovascular; OR, odds ratio, IC, Intervalo de confianza. Bondad de ajuste del modelo multivariante: $X^2=125,98$, $p < 0,001$

Figura 11: Curva ROC para las probabilidades pronosticadas de buen control de la hipertensión arterial.



ABC, área bajo la curva ROC; IC, intervalo de confianza.

Figura 12: Probabilidades pronosticadas de buen control de la hipertensión arterial según copago farmacéutico.



Diferencia negativa: experimentar una reducción en la prestación farmacéutica tras la implementación del sistema de copago.

Diferencia nula: mantener la prestación farmacéutica tras la implementación del sistema de copago.

Diferencia positiva: experimentar un aumento en la prestación farmacéutica tras la implementación del sistema de copago.

7. DISCUSIÓN

7.1 Sumario

Este estudio encontró que una vez ajustado por otros factores (edad, sexo, control de la presión arterial en la situación pre-copago...), el copago farmacéutico no tuvo influencia en el control de la presión arterial. Por otra parte, se encontró de forma estadísticamente significativa que los pacientes hipertensos que estaban bien controlados antes del copago, tenían mayor probabilidad de estarlo después del mismo. Finalmente, un menor número de fármacos antihipertensivos se asoció con un buen control de la presión arterial.

7.2. Fortalezas y limitaciones del estudio

La fortaleza principal de este trabajo es el objetivo que se está valorando, ya que en nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado artículos que valoren la influencia de un sistema de copago farmacéutico en el control de la hipertensión arterial, lo que da carácter innovador a los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Por otra parte, se obtuvo una ABC superior al 80%. Esto nos indica que los factores empleados para tratar de explicar el control de la presión arterial son muy adecuados. Finalmente, la potencia que ofreció la muestra empleada fue cercana al 100%, cuando en las tablas de cálculo de tamaño muestral se utiliza el 80 ó el 90%.

En lo que refiere al sesgo de selección debemos de tener en cuenta que para determinar qué pacientes pertenecen a nuestra muestra, hemos empleado un sistema informático en el que casi el total las prescripciones son realizadas de forma informatizada. Como en nuestros criterios de inclusión hemos

establecido que todos los pacientes debían de estar tratados farmacológicamente, este sesgo queda minimizado^{84,87}. Para minimizar el sesgo de información se revisaron de forma exhaustiva todos los contactos clínicos de los pacientes en atención primaria y atención especializada ambulatoria, valorando todos los diagnósticos y fármacos prescritos por los profesionales sanitarios a cada uno de los pacientes. Finalmente, el sesgo de confusión fue abordado mediante el empleo de un modelo matemático multivariante con gran poder discriminante ($ABC=0,84$).

7.3. Comparación con la literatura existente

A la hora de comparar nuestros resultados con los publicados por otros autores, se nos presenta una dificultad, ya que los estudios encontrados realizados en pacientes hipertensos pertenecen al sistema sanitario público de USA, que es muy diferente al español, y ninguno de ellos ha valorado la influencia del copago farmacéutico en el control de la hipertensión arterial⁸⁹⁻⁹¹. En estos trabajos se observa principalmente que un incremento de la aportación farmacéutica produce menor adherencia al tratamiento antihipertensivo. Al contrario de estos artículos, nuestro trabajo no obtuvo asociación del resultado (control de la presión arterial) con el copago. Nosotros pensamos que esto podría ser debido a que la mayoría de pacientes hipertensos son pensionistas (generalmente mayores de 65 años) y la aportación que tienen que realizar es por norma general de un 10% del precio del medicamento con un gasto máximo mensual de 8 ó 18€ (Tabla 3). Todo ello

podría explicar, hablando en términos poblacionales, que no se observen diferencias del control de la presión arterial en función del copago farmacéutico.

Tabla 3: Aportación del paciente a la prestación farmacéutica tras la implantación del copago farmacéutico (Real Decreto Ley 16/2012 y Real Decreto 1192/2012).

Categoría	Aportación (%)
Exentos de pago: Parados que no perciben subsidio de desempleo Perceptores de pensiones no contributivas Perceptores de rentas de integración social Tratamientos derivados de accidente de trabajo y enfermedad profesional Afectados por el síndrome tóxico y personas con discapacidad	0
Pensionistas (renta en €):	
<18.000	10 (hasta 8 €/mes)
18.000-99.999	10 (hasta 18 €/mes)
≥100.000	60 (hasta 60 €/mes)
Activos (renta en €):	
<18.000	40
18.000-99.999	50
≥100.000	60

Definiciones: **1) subsidio de desempleo:** ayuda económica que reciben los parados que no tienen derecho a la prestación por desempleo y va dirigido a parados sin recursos económicos y a colectivos de difícil integración; **2) Prestación por desempleo:** prestación contributiva por pérdida del trabajo, su duración y cuantía está determinada por el tiempo que el trabajador haya cotizado por desempleo en el régimen de la Seguridad Social; **3) Pensiones no contributivas:** prestaciones económicas que se reconocen a aquellos ciudadanos que carezcan de recursos suficientes para su subsistencia, aun cuando no hayan cotizado nunca o el tiempo suficiente para alcanzar las prestaciones del nivel contributivo; **4) Renta de Integración Social:** prestación social destinada a garantizar recursos económicos de subsistencia a quien carezca de ellos, acciones de integración personal, familiar, social y, si es el caso, laboral; **5) Accidente de trabajo:** es el que sucede al trabajador durante su jornada

laboral o bien en el trayecto al trabajo o desde el trabajo a su casa; **6) Enfermedad Profesional:** enfermedad contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena; **7) Síndrome del aceite tóxico:** intoxicación masiva sufrida en España en la primavera de 1981. Esta enfermedad afectó a más de 20,000 personas ocasionando la muerte de unas 330 personas. En 1989 el Tribunal Supremo consideró probada la relación de causalidad entre la ingesta de aceite de colza desnaturalizado y la enfermedad; **8) Discapacidad:** condición bajo la cual ciertas personas presentan alguna deficiencia física, mental, intelectual o sensorial que a largo plazo afectan la forma de interactuar y participar plenamente en la sociedad.

Por otra parte, se observó un mayor control de la hipertensión arterial en aquellos pacientes que ya tenían la presión arterial controlada antes del copago. Esto es un resultado esperado. Finalmente, un mayor número de fármacos antihipertensivos se asoció a un peor control de la presión arterial. Esto podría ser debido a la asociación existente entre incumplimiento y número de fármacos.

7.4. Implicaciones para la investigación

Si tenemos en cuenta que no hemos encontrado trabajos que valoren la influencia del copago farmacéutico en el control de la hipertensión arterial, sería interesante realizar estudios en otros sistemas sanitarios u otras patologías, como la diabetes mellitus. Esto es una cuestión importante, ya que existen sistemas sanitarios que tienen cuota fija y variable por receta, clasificación de medicamentos según patologías o efectividad, etc⁶⁶. Esta variabilidad en los sistemas de prestación farmacéutica podría dar lugar a diferencias en el control de la hipertensión. En otras palabras, se necesitan más estudios que valoren esta asociación (copago farmacéutico y control de la presión arterial) para poder aportar una mayor evidencia científica y plantear políticas sanitarias en beneficio del paciente.

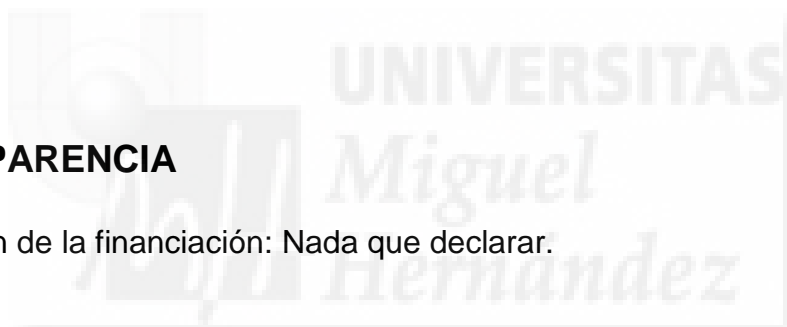
8. CONCLUSION

En nuestro país con un sistema sanitario de atención médica gratuita en el que se implantó un determinado sistema de copago de prestación farmacéutica, se observó que dicho sistema no influyó en el control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Sin embargo tener controlada la tensión arterial en el periodo pre-copago y un menor número de medicamentos, se relacionó con buen control de la hipertensión arterial.

Se necesita un mayor número de estudios para plantear políticas sanitarias que encuentren un equilibrio entre la cantidad aportada por el contribuyente y el buen control de la presión arterial.

9. TRASPARENCIA

Declaración de la financiación: Nada que declarar.



10. REFERENCIAS

1. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med.* 1991;84(10):621.
2. Cameron JS. Villain and victim: the kidney and high blood pressure in the nineteenth century. *J R Coll Physicians Lond.* 1999;33(4):382-94.
3. Freis ED. Treatment of hypertension with chlorothiazide. *J Am Med Assoc.* 1959;169(2):105-8.
4. Freis E, Wilson IM. Potentiating effect of chlorothiazide (diuril) in combination with antihypertensive agents; preliminary report. *Med Ann Dist Columbia.* 1957;(9):468 passim.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011-53.
6. Pawald R, Strauss S, McAlister F. How do cardiovascular risk factors affect wheter we recommend therapy for hypertension In Mulrow Cynthia D, ed. *Evidence-Based Hypertension*, pp 33-80. London: BMJ Publishing Group; 2001.
7. de la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. [Evaluation and management of hypertension in Spain. A consensus guide]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(3):104-16.

8. Erdine S, Redon J, Böhm M, Ferri C, Kolloch R, Kreutz R, et al. Are physicians underestimating the challenges of hypertension management? Results from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide (SHARE) survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5):786-92.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
10. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens.* 2002;20(11):2157-64.
11. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003;289(18):2363-9.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-23.
13. Banegas Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. [Hypertension-related mortality and arterial pressure in Spain]. *Med Clin (Barc).* 1999;112(13):489-94.
14. Aranda P, Villar J, editores. Grupo Colaborativo Andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al Andalus 1990. Sevilla: Consejería de Salud; 1993.

15. Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Divison JA. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a Spanish population. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(1):31-6.
16. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. [The problem of arterial hypertension in Spain]. *Rev Clin Esp.* 2002;202(1):12-5.
17. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension.* 1998;32(6):998-1002
18. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. [Prevalence of obesity in the Spanish adult population: 14 years of continuous increase]. *Med Clin (Barc).* 2005;124(5):196-7.
19. Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K; Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in ontario. *Am J Med.* 2010;123(2):173-81.
20. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Cosín J, et al. [Factors associated with uncontrolled hypertension in patients with and without cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):587-93

21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62. Erratum in: *J Hypertens.* 2007;25(10):2184.
22. Cordero A, León M, Andrés E, Ordoñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Prev Med.* 2009;48(2):134-9.
23. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ.* 1989;298(6676):784-8.
24. Aggarwal B, Mosca L. Lifestyle and psychosocial risk factors predict non-adherence to medication. *Ann Behav Med.* 2010;40(2):228-33.
25. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez AI, et al. [Factors affecting the control of blood pressure and lipid levels in patients with cardiovascular disease: the PREseAP Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):317-21.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

27. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
28. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
29. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee *J Hypertens*. 1999;17(2):151-83.
30. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983-92.
31. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
32. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742.

33. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:485–95.
34. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J.* 2011;32(24):3081-7.
35. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24(2):215-33.
36. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA.* 1991;265(17):2226-8.
37. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 1997;277(9):739-45.
38. Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens.* 1996;10(1):1-8.

39. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
40. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000028. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD000028.
41. Quan A, Kerlikowske K, Gueyffier F, Boissel JP. Pharmacotherapy for hypertension in women of different races. In: *The Cochrane Library* 2002;Oxford: Update Software.
42. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):865-72.
43. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

44. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1410-9.
45. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362(9395):1527-35.
46. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA.* 1977;237(3):255-61.
47. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1978;(628):7-56.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.

49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127> (Acceso Mayo 2015).
50. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management--is nice always good? *J Hypertens.* 2012;30(4):660-8.
51. Zanchetti A. Hypertension: meta-analyses: first-rank evidence or second-hand information? *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(5):249-51.
52. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD002003.
53. Zanchetti A, Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease.* Elsevier; 2012. pp: 204–218.
54. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005;46(2):386-92.
55. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2006;114(8):838-54.

56. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33:2088–97.
57. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
58. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
59. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149-58.
60. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs in Nairobi, Kenya, from 25-29 November 1985.
61. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Boletín Oficial del Estado, número 178, de 27-07-2006).

62. Starting or strengthening a drug bulletin. A practical manual: International Society of Drug Bulletins and World Health Organization. 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicine-docs/en/d/Js8111e/> (Acceso Mayo 2015).
63. Management Sciences for Health and World Health Organization. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health; 2007.
64. Baos, V. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 1999.
65. Barber N. What constitutes good prescribing? BMJ. 1995;310(6984):923-5.
66. Mas Canal N, Cirera L, Viñolas G. Los sistemas de copago en Europa, Estados Unidos y Canadá: Implicaciones para el caso español. IESE, DI-939, 11/2011. Disponible en: <http://www.iese.edu/research/pdfs/DI-0939.pdf> [Acceso Abril 2015].
67. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, Abrahamowicz M, Scott S, Mayo N, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. JAMA. 2001;285(4):421-9.
68. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado nº 98 (20 de abril de 2012).

69. Legido-Quigley H, Otero L, la Parra D, Alvarez-Dardet C, Martin-Moreno JM, McKee M. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *BMJ*. 2013;346:f2363.
70. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijó S, Lopez-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(3):279-87.
71. Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64914.
72. Zeng F, Chen CI, Mastey V, Zou KH, Harnett J, Patel BV. Effects of copayment on initiation of smoking cessation pharmacotherapy: an analysis of varenicline reversed claims. *Clin Ther*. 2011;33(2):225-34.
73. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *Am J Manag Care*. 2006;12(11):678-83.
74. Yang W, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Chang J, Bensimon AG, et al. Copayment level, treatment persistence, and healthcare utilization in hypertension patients treated with single-pill combination therapy. *J Med Econ*. 2011;14(3):267-78.
75. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es> (Acceso Mayo 2015).

76. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract.* 2015;69(4):474-84.
77. Palazón-Bru A, Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, Sepehri A, Folgado-de la Rosa DM, Orozco-Beltran D, et al. Construction and validation of a model to predict nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet therapy to hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):883-9.
78. Real Decreto 945/1978, de 14 de abril, por el que se da nueva regulación a la aportación del beneficiario de la Seguridad Social en la dispensación de las especialidades farmacéuticas. *Boletín Oficial del Estado* nº 108 (6 de mayo de 1978).
79. Real Decreto 1605/1980, de 31 de julio, por el que se modifican los tipos de cotización para desempleo, Seguridad Social y Fondo de Garantía Salarial y se revisa el porcentaje de participación de los beneficiarios en el precio de determinados medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* nº 186 (4 de agosto de 1980).
80. Real Decreto 83/1993, de 22 de enero, por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud. *Boletín Oficial del Estado* nº 43 (19 de febrero de 1993).

81. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado nº 98 (24 de abril de 2012).
82. Real Decreto 1192/2012, de 3 de agosto, por el que se regula la condición de asegurado y de beneficiario a efectos de la asistencia sanitaria en España, con cargo a fondos públicos, a través del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado nº 186 (4 de agosto de 2012).
83. Resolución de 13 de enero de 2010, resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se establecen nuevas condiciones en la prescripción, planificación y entrega de recetas médicas oficiales de la Conselleria de Sanitat. (4 de marzo de 2011).
84. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pallarés-Carratalá V, Valls-Roca F, Sanchís-Domenech C, et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. PLoS One. 2014;9(3):e91567.
85. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology. 1983;148(3):839-43.

86. Resolución de 15 de octubre de 2009, del secretario autonómico de Sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA-Gaia). Diario Oficial de la Comunitat Valenciana nº 6151 (24 de noviembre de 2009).
87. Resolución de 13 de enero de 2010, resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se establecen nuevas condiciones en la prescripción, planificación y entrega de recetas médicas oficiales de la Conselleria de Sanitat. (4 de marzo de 2011).
88. Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(5):e64914.
89. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. Am J Manag Care. 2006;12(11):678-83.