

# **UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Clínica**



**VALIDACIÓN TRANSCULTURAL DEL CUESTIONARIO  
MORISKY MMAS-8, EN POBLACIÓN ESPAÑOLA DE  
PACIENTES HIPERTENSOS.**

**TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:**

D. Juan Luis Hernández Rizo

**DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:**

Dra. Concepción Carratalá Munuera y Dr. Domingo Orozco  
Beltrán

**San Juan de Alicante, 2017**

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel  
Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos” presentado por D. Juan Luis Hernández Rizo bajo la dirección de la Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera y del Dr. D. Domingo Orozco Beltrán.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 6 de Septiembre de 2017

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*



Dña. Concepción Carratalá Munuera y D. Domingo  
Orozco Beltrán , como Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo “Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos. ” realizado por Juan Luis Hernández Rizo 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 firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 6 de septiembre de 2017.

Fdo. Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera

Directora

Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán Director

Tesis Doctoral



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Especialmente doy las gracias:

A mis padres, Juan Luis y Belén, por vuestro apoyo incondicional, por ser los mejores padres del mundo y un gran ejemplo de superación. Muchas gracias a mi padre por todas las horas que has dedicado a ayudarme en la realización de la tesis.

A mis hermanos Mario y Pablo, con quienes he estado toda la vida y hemos compartido tantos momentos. Aprovecho para decir lo mucho que os quiero, y que siempre estaremos juntos.

A mi novia Sandra, darte las gracias por tu comprensión y apoyo, por estar siempre a mi lado, por entender que muchos de nuestros fines de semana se hayan convertido en esta Tesis. Gracias por tu sonrisa, por tu cariño y por ayudarme siempre. Te quiero.

A mis abuelos, Josefina, Leandro, Josefina y Rafael, porque sé que dónde estéis estaréis orgullosos de mí. En especial, a mi abuelo Rafael, ya que solamente con una mirada, éramos capaces de entendernos. Por todas esas risas juntos y los momentos de complicidad. Por todas las veces que me ganaste jugando pin-pong, y como siempre decías: “soy el *number one*”. Os quiero a todos.

A mis tíos y primos, con los que he compartido grandes momentos, y otros tantos que nos quedan por vivir.

A la familia de mi novia, por lo mucho que me han apoyado y animado. Y sobretodo, por entender mis muchas ausencias. Especialmente a Loli, por todo el cariño y preocupación que ha demostrado en este tiempo.

A mis amigos, por estar ahí desde la escuela. En especial a Mario, mi compañero de batallas y fiel amigo.

A mis compañeros de la farmacia, Lidia, Ana, Judith, Yolanda, Cristina, Paula, Eduardo y Arturo, por aguantarme todos los días y apoyarme en todo momento.

A mis directores de la tesis, Concha y Domingo, gracias por aceptar la dirección de mi tesis, por vuestra extraordinaria labor en su dirección y capacidad para

enseñarme, por vuestra paciencia y ayuda incondicional.

A Jose Antonio, darte las gracias por todos los Miércoles que hemos pasado en el Hospital de Elda ayundamendome con la tesis.

A Zeneida, por todos los consejos y llamadas de apoyo. Por ayudar a motivarme en los momentos que estaba perdido.

A Pablo, quería darte las gracias por todo lo que me has ayudado, por todas las horas que hemos pasado juntos haciendo la tesis y por la buena amistad que ha surgido.

A todos los médicos del centro de salud de Petrel II, por ayudarme a recoger toda la información.

**¡MUCHAS GRACIAS A TODOS!**





## **LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

(AC): Antagonistas de los canales de calcio

(AF): Atención Farmacéutica

(AMPA): Automedición de la presión arterial

(ARA-II): Antagonistas del receptor de la angiotensina II

(AVAC): Años de vida ajustados por calidad

(BB): Bloqueadores beta

(cHDL): Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

(CHIP): Programa de Seguro de Salud Infantil

(cLDL): Colesterol

(CV): Cardiovascular

(DM): Diabetes mellitus

(DMA): Adherencia a la medicación diaria

(EAP): Enfermedad arterial periférica

(EC): Enfermedad coronaria

(ECa): Ensayos clínicos aleatorizados

(EPOC): Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(ERT): Enfermedad renal terminal

(ESH/ESC): Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*

(FDA): *Food and Drug Administration*

(JNC): *Joint National Committee*

(FoCo): Formador Colegial

(GIM): Grosor íntima-media

(HbA<sub>1c</sub>): Glucohemoglobina

(HSA): Hipertensión arterial sistólica aislada

(HTA): Hipertensión arterial

(HVI): Hipertrofia ventricular izquierda

(IAM): Infarto agudo de miocardio

(IC): Insuficiencia cardiaca

(IECA): Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

(IRC): Insuficiencia renal permanente que requiere diálisis o un trasplante de riñón

(MAPA): Monitorización ambulatoria de la presión arterial

(MMAS-8): Escala de la Adherencia a la Medicación de Morisky 8 items

(MEMS): Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos

(MPR): Tasa de posesión de medicación

(MVI): Masa ventricular izquierda

(OMS): Organización Mundial de la Salud

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*

(PA): Presión arterial

(PAS): Presión arterial sistólica

(PAD): Presión arterial diastólica

(PAPPS): Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud

(PC): Porcentaje de cumplimiento terapéutico

(PPAR): Receptores activadores de la proliferación peroxisomal

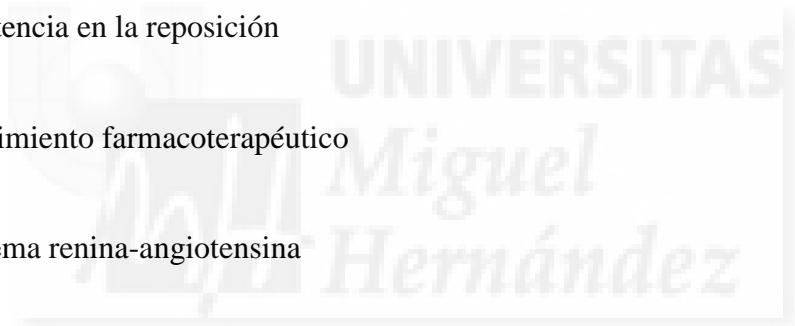
(PRM): Problemas relacionados con medicamentos

(PR): Persistencia en la reposición

(SFT): Seguimiento farmacoterapéutico

(SRA): Sistema renina-angiotensina

(TSN): Terapia de sustitución nicotínica



*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*



## Índice

	Página
<b>1. Introducción y Antecedentes.....</b>	<b>12</b>
1.1 Papel de la Farmacia Comunitaria a nivel Internacional y Nacional ...	12
1.2 El modelo farmacéutico americano .....	12
1.3 El modelo farmacéutico europeo.....	14
1.4 El modelo farmacéutico español.....	16
<b>2. Atención Farmacéutica .....</b>	<b>19</b>
2.1 Estado actual de la atención farmacéutica.....	21
2.2 Papel del nuevo modelo de cronicidad, incluyendo la Farmacia Comunitaria .....	22
<b>3. Enfermedades cardiovasculares .....</b>	<b>26</b>
3.1 Factores de riesgo cardiovascular .....	27
3.1.1 Hipertensión arterial.....	27
3.1.2 Dislipemia.....	27
3.1.3 Diabetes mellitus tipo 2 .....	28
3.2 Relación entre presión arterial y daño cardiovascular y renal.....	28
3.3 Definición y clasificación de la hipertensión arterial .....	29
3.4. Tratamiento farmacológico .....	31
3.4.1 Elección de fármacos antihipertensivos .....	31
3.4.1.1 Bloqueadores beta .....	31
3.4.1.2 Diuréticos.....	33
3.4.1.3 Antagonistas del calcio .....	34
3.4.1.4 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II .....	34
3.4.1.5. Inhibidores de la renina.....	35
3.4.1.6. Otros fármacos antihipertensivos.....	36
3.5. Cambios en el estilo de vida.....	36
3.5.1. Restricción de la ingesta de sal .....	37
3.5.2. Moderación en el consumo de alcohol .....	38
3.5.4. Reducción de peso .....	39
3.5.5. Ejercicio físico regular.....	40
3.5.6. Dejar de fumar .....	40
<b>4. Adherencia Terapéutica .....</b>	<b>44</b>
<b>5. Persistencia.....</b>	<b>51</b>
<b>6. Métodos de medida de la adherencia terapéutica.....</b>	<b>54</b>
<b>7. Validación de cuestionarios.....</b>	<b>59</b>
7.1 Adaptación transcultural de un instrumento.....	59
7.2 Proceso de traducción. ....	60
7.3 Propiedades psicométricas de un instrumento.....	63
7.3.1 Reproducibilidad.....	63
7.3.2 Validez.....	63
7.3.3 Sensibilidad.....	63
7.3.4 Utilidad .....	64
<b>8. Justificación del estudio.....</b>	<b>67</b>
<b>9. Hipótesis .....</b>	<b>69</b>
9.1 Hipótesis.....	69

9.2 Objetivos .....	69
9.2.1 Objetivo General .....	69
9.2.2 Objetivos Específicos .....	69
<b>10. Material y Métodos .....</b>	<b>71</b>
10.1 Diseño y tipo de estudio: .....	71
10.2 Ámbito de estudio .....	73
10.2.1 Población de estudio .....	73
10.2.2 Criterios de inclusión .....	73
10.2.3 Criterios de exclusión .....	74
10.2.3 Método de muestreo .....	74
10.2.4 Cálculo del tamaño muestra .....	74
10.2.5 Procedencia de los sujetos .....	75
10.3 Método de recogida de los datos .....	75
10.4 Variables .....	78
10.4.1 Variables de estudio e instrumentos de medición .....	78
10.5 Estrategia de Análisis estadístico de los datos .....	79
10.6 Aspectos éticos y Consentimiento informado .....	80
<b>11. Resultados .....</b>	<b>84</b>
11.1 Resultados del análisis descriptivo .....	84
11.2 Resultados Adherencia .....	84
11.3 Resultados de la validación .....	89
11.3.1 Fiabilidad. Consistencia .....	89
11.3.2 Fiabilidad. Estabilidad temporal .....	90
11.3.3 Validez de Constructo .....	92
<b>12. Discusión .....</b>	<b>94</b>
12.1 Adherencia .....	95
12.2 Validación .....	98
12.3 Limitaciones y ventajas .....	102
12.4 Futuras líneas de investigación .....	102
<b>13. Conclusiones .....</b>	<b>104</b>
<b>14. Anexos .....</b>	<b>106</b>
<b>15. Bibliografía .....</b>	<b>116</b>

# **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.**

## **1. Introducción y Antecedentes**

### **1.1 Papel de la Farmacia Comunitaria a nivel Internacional y Nacional**

La profesión farmacéutica ha evolucionado desde una primera etapa, centrada en la preparación de medicamentos, hacia una segunda más orientada al paciente. Esta nueva filosofía ha ido unida al desarrollo de la Atención Farmacéutica (AF)<sup>(1)</sup>. Entendida como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos y productos sanitarios. Se trata de un cambio importante, que está originando una situación transitoria de una envergadura similar a la que tuvo lugar cuando el farmacéutico dejó de dedicarse exclusivamente a la preparación y elaboración de medicamentos y comenzó a distribuir lo que, hasta la publicación de la Ley de Garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios, se denominaron “especialidades farmacéuticas”, y que actualmente, tras la ley, se denominan simplemente “medicamentos”, ya sean para uso humano o veterinarios<sup>(2)</sup>.

Con el paso del tiempo han surgido dos modelos de farmacia, por un lado el modelo desregulado, característico de la sociedad americana, frente al modelo regulado, característico de la sociedad europea<sup>(3)</sup>.

### **1.2 El modelo farmacéutico americano**

La estructura estadounidense de salud está formada por dos sistemas: Medicare<sup>(4)</sup>, es un seguro de salud para personas de 65 años o más, personas menores de 65 años con ciertas discapacidades, y de cualquier edad con problemas renales (IRC) insuficiencia renal permanente que requiere diálisis o un trasplante de riñón.

Medicaid<sup>(5)</sup> proporciona una cobertura de seguro de salud a más de 70 millones de personas, incluyedo más de 32 millones de personas con bajos ingresos, más de 20 millones de adultos no mayores (incluyendo padres), casi 7 millones de adultos mayores y más 10 millones de estadounidenses con discapacidades. Desde la implementación de la Ley del Cuidado de Salud a Bajo Precio (Affordable Care Medicaid), el número de personas cubiertas por Medicaid ha crecido en cerca de 17 millones, bajando la cifra de



gente sin seguro por debajo de 9 por ciento. Los estados, el gobierno federal y las partes interesadas se han asociado para hacer que Medicaid y el Programa de Seguro de Salud Infantil (CHIP), formen el sistema nacional de salud, mediante el fortalecimiento y la ampliación de la cobertura, mejorando la prestación de atención, la calidad y el fomento de la innovación<sup>(4,5)</sup>.

Frente a estos dos sistemas estatales y dado el elevado coste de la sanidad privada, lo habitual es tener la cobertura de una aseguradora privada<sup>(6)</sup>. El funcionamiento de estas aseguradoras es similar al caso español, porque es un médico de Atención Primaria el que tras una primera exploración remite a cada paciente al especialista o es el paciente el que puede dirigirse directamente al especialista que quiera. En el sistema estadounidense, y en ambos casos, una vez se ha realizado la visita, el paciente debe pagar una cuota.

Existen importantes diferencias entre los sistemas de salud estadounidense y español y, como consecuencia, entre los modelos farmacéuticos en cada país. Estas diferencias están principalmente relacionadas con aspectos legislativos que, a su vez, condicionan la política sanitaria seguida en cada territorio.

A diferencia de España y la mayoría de los países de la Unión Europea, en EEUU no existe una reserva exclusiva de la venta en farmacia de los medicamentos, sino que éstos pueden ser adquiridos en diferentes lugares.<sup>(7)</sup>

Las cadenas de drugstores lideran la distribución. Estas cadenas se definen como establecimientos comerciales, generalmente abiertos durante 24 horas, donde se pueden comprar una gran variedad de productos, entre ellos medicamentos sin receta. Estas cadenas han experimentado un fuerte crecimiento desde 2001, favorecido principalmente por la adquisición de farmacias independientes en distintos estados.

Las farmacias independientes, que ocupan el segundo lugar como establecimientos de distribución, se caracterizan por la posibilidad de pertenecer a un propietario que no sea farmacéutico.

La extrema competencia entre las cadenas de drugstores y las farmacias independientes ha provocado que en estas últimas puedan encontrarse objetos que poco

tienen que ver con la salud. Los supermercados pueden también incluir una sección de farmacia en su local<sup>(7)</sup>. El éxito de las farmacias en las grandes superficies radica en la alta frecuencia de visitas a la semana, haciendo cómoda la compra del medicamento. Las farmacias de las grandes superficies y supermercados no suelen tener una gama amplia de productos, y generalmente se encuentran situados en estanterías corrientes que no diferencian la sección del resto del establecimiento, donde el producto farmacéutico adquiere un rol más de mercancía que de producto destinado a la salud. La automedicación en este sentido adquiere un papel protagonista, que se ve acentuado por los distintos embalajes, cada cual más atractivo y sugerente a la vista. Con respecto al gasto farmacéutico de Estados Unidos, este se sitúa muy por encima del español<sup>(8)</sup>. La diferencia entre ambos radica en su composición, ya que en EEUU, a diferencia de España, el gasto sanitario privado supera con creces el público. En cualquier caso, el crecimiento del gasto sanitario al igual que en España supone una amenaza para la estabilidad económica, con el matiz de al tratarse de un país con un sistema sanitario liberal compromete seriamente la competitividad de las empresas, en lugar de poner en riesgo, como en el caso español, el equilibrio de las cuentas públicas<sup>(9)</sup>.

En cuanto al precio de los medicamentos, en Estados Unidos se establecen libremente por las empresas productoras<sup>(10)</sup>. Esta panorámica de libre competencia estadounidense no ha traído consigo menores precios de los fármacos, ya que los precios de venta de los medicamentos son bastante más elevados que en España.

### **1.3 El modelo farmacéutico europeo**

No se puede hablar de un modelo homogéneo para toda Europa, ya que la planificación de las farmacias intenta dar respuesta a necesidades concretas del sistema sanitario de cada país. Dentro de esta heterogeneidad ciertos países presentan modelos de prestación farmacéutica con características comunes, lo cual permite diferenciar tres esquemas de prestación farmacéutica en Europa<sup>(11)</sup>: casi la mitad de los miembros comparten el modelo de farmacia mediterráneo/continental, el resto de los países se reparten entre un segundo grupo que comparten el modelo anglosajón y un tercer grupo de países cuyos sistemas de ordenación farmacéutica, por sus características, no se engloban en ninguno de los anteriores.

España con su modelo farmacéutico caracterizado por el binomio titularidad-propiedad se presenta, junto con Italia, como país más representativo del modelo mediterráneo. Asimismo, como máximas representaciones del modelo anglosajón dentro de la Unión Europea podemos encontrar a Los Países Bajos o Irlanda.

A grandes rasgos, la regulación farmacéutica de los países que comparte este modelo, presenta un corte más liberal que la española, sin imposiciones en la propiedad ni en el establecimiento de las oficinas de farmacia.

Una situación intermedia entre estos dos modelos puede venir representada por el modelo continental presente en países como Bélgica o Francia. Estos países presentan aspectos de ambos modelos, sin llegar a identificarse con ninguno de los anteriores.

Por lo que se refiere a la propiedad<sup>(11)</sup> de las farmacias, muestra como la mayoría de países comparte la reserva de la actividad a los farmacéuticos. Aunque, como ya hemos mencionado existen países que permiten que la propiedad de las mismas pueda recaer en cualquier persona o sociedad, aunque con el requisito de que al frente de la botica siempre se encuentre un farmacéutico. Esto abre la puerta del sector a las empresas mayoristas de distribución de medicamentos, que en la mayoría de los países desregulados son propietarios de grandes cadenas de farmacias. Por tanto, de los distintos modelos europeos, podemos decir que son más los aspectos coincidentes entre ambos que los divergentes.

Aunque no pertenece a la Unión Europea, mencionaremos el caso noruego como ejemplo clave de la desregulación de los servicios de farmacia. No sería adecuado encasillar la regulación del sector en Noruega dentro del modelo anglosajón, ya que su regulación en farmacia es bastante más flexible que la existente en los países anteriormente citados. Tan evidentes son las divergencias que incluso se ha comenzado a hablar del modelo nórdico, con Noruega como principal protagonista.

Desde la eliminación de las reglas para el establecimiento en 2001, ha habido un gran incremento de aperturas de nuevas farmacias. Este desarrollo es, por una parte, considerado como positivo, ya que había escasez de farmacias antes de la liberalización pero, por otra parte, ha sido observado con preocupación, debido a una tendencia a la

concentración en las zonas urbanas, en detrimento de las áreas rurales<sup>(12)</sup>. La integración vertical es otra de las características de la prestación noruega<sup>(13)</sup>. Ha proliferando el establecimiento de cadenas de farmacias, que a su vez están concentradas en manos de grandes mayoristas.

El Libro Blanco de la Farmacia Comunitaria Europea<sup>(14)</sup> refleja el deseo de los farmacéuticos comunitarios europeos de avanzar en la profesión y en la práctica farmacéutica, para satisfacer las necesidades de los pacientes y afrontar los retos sanitarios actuales. Los gobiernos europeos buscan la optimización del uso de los medicamentos, conseguir un mayor valor para la farmacoterapia de los pacientes y reducir el coste sanitario general. Hacer un mejor uso de las competencias de los farmacéuticos europeos puede ayudarles a lograr estos objetivos. Para mejorar la contribución de las farmacias comunitarias a la efectividad y eficiencia de los sistemas sanitarios, los farmacéuticos comunitarios tienen que desempeñar un papel activo en el equipo de Atención Primaria, apoyar el uso de soluciones de salud electrónica en las farmacias comunitarias, así como desarrollar estrategias nacionales de gestión de medicamentos. El activo único que representa la red de farmacias comunitarias tiene que ser potenciado. La farmacia comunitaria, junto con otros agentes sanitarios y sociales, así como los gobiernos nacionales, tiene el compromiso de encontrar nuevas vías para mejorar la salud de la población y la calidad y eficiencia del sector sanitario, dentro del marco de las competencias sanitarias nacionales.

#### **1.4 El modelo farmacéutico español**

Existen dos principios clave en los que se encuentra basado este modelo: el farmacéutico es un agente de salud en servicio permanente, y la oficina de farmacia es un establecimiento sanitario privado de interés público<sup>(15)</sup>.

El modelo español de farmacia comunitaria es uno de los más accesibles del mundo. Para comprobarlo, basta con recordar que en nuestro país existen en la actualidad 21.559 oficinas de farmacia, con un ratio de una farmacia por cada 2.186 habitantes. Además, tres de cada cuatro oficinas de farmacia se encuentran situadas en municipios de menos de 5.000 habitantes, el 63% de ellas fuera de capitales de provincia. Y la consecuencia de todo ello es que la mayor parte de la ciudadanía tiene

garantizado el acceso a una farmacia comunitaria en su lugar de residencia (en concreto, el 99% de la población española).

La farmacia supone además un importante sector desde el punto de vista del empleo cualificado. El número de farmacéuticos que desarrollan su actividad en farmacia comunitaria asciende, en la actualidad, a 45.735 personas, siendo un 68,6% de ellas, mujeres.

Se trata, además, de un servicio valorado muy positivamente por los ciudadanos hasta el punto de que la cifra de reclamaciones sobre las farmacias que reciben las organizaciones de consumidores representan tan sólo el 0,27% del total de reclamaciones recibidas en nuestro país<sup>(16)</sup>.

En estos momentos, la diferencia más destacable de España respecto al resto de los Estados de la Unión Europea radica en el hecho de que ha restado capacidad de gestión a las farmacias en sus adquisiciones tras la publicación del Real Decreto Ley 8/2010, en el que, como se recoge en el capítulo, se establece una revisión del precio de los medicamentos excluidos del sistema de precios de referencia y la adecuación del número de unidades de los envases de los medicamentos a la duración estandarizada de los tratamientos, así como dispensación de medicamentos en unidosis. Todo ello con el objetivo de reducir los gastos en farmacia<sup>(17)</sup>. Además, las funciones sanitarias que sustentan el modelo de Farmacia se centran en la adquisición, custodia, conservación y dispensación de los medicamentos, productos sanitarios y de parafarmacia, pero también incluyen un amplio abanico de actividades. A consecuencia del creciente desarrollo de estas nuevas funciones sanitarias realizadas desde las farmacias comunitarias, las cuales se encuentran enfocadas a promocionar y prevenir la salud y desarrollar funciones de educación sanitaria para aumentar la adherencia a los tratamientos y el mejor control de la enfermedad crónica<sup>(18)</sup>.

## **2. Atención Farmacéutica**



## 2. Atención Farmacéutica

La atención farmacéutica es una actividad que con los años ha tomado más relevancia en España. Es una práctica relativamente nueva que surgió en Estados Unidos a principios de la década de los noventa del siglo xx por Hepler y Strand, quienes acuñaron el término de *pharmaceutical care* (atención farmacéutica) a la provisión responsable de farmacoterapia con el objetivo de obtener una mejora en la calidad de vida de los pacientes<sup>(1)</sup>. Se hizo referencia a la necesidad de introducir un cambio en el ejercicio profesional centrándolo en el paciente. Diseñaron las bases de la filosofía actual del concepto de atención farmacéutica (AF), destacando que la importancia recae en el paciente y no en el medicamento. Resaltaron la necesidad de dos condiciones para que se pueda denominar AF: *a)* que el farmacéutico dedique tiempo en determinar deseos, preferencias y necesidades específicas del paciente en cuanto a su salud y enfermedad y *b)* que el farmacéutico se comprometa a una asistencia continuada obteniendo los resultados definidos que mejoren la calidad de vida del paciente.

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(19)</sup> acepta esta idea de la AF viendo la importancia que tiene en la mejora de la calidad de vida del pacientes.

Según este modelo, los farmacéuticos en cooperación con pacientes, médicos y demás profesionales sanitarios, deben mejorar los resultados de la farmacoterapia previniendo, detectando y resolviendo los problemas relacionados con medicamentos (PRM) antes de que éstos den lugar a morbilidad y mortalidad<sup>(20)</sup>.

Hepler y Strand<sup>(20)</sup> dieron lugar a dos formas de AF al seguir caminos diferentes. Mientras que Hepler y sus colaboradores defendieron una AF específica orientada a aquellos pacientes con enfermedades crónicas, Strand y colaboradores alegaron que debería de hacerse de forma global, a todos los pacientes, en todas las patologías y los tratamientos farmacológicos asociados. La AF global se acerca más a la idealidad, no obstante conlleva mucha dificultad, y no es fácil ponerla en práctica<sup>(20)</sup>. Se establecieron unos mínimos subjetivos para todo paciente que acudiera a una farmacia comunitaria y se le dispensara un medicamento: deberían salir sabiendo para qué sirve el medicamento en cuestión, cómo tomarlo, cuándo tomarlo y la posible interacción con otros medicamentos con los que se pueda estar tratando.

En España se define el término AF en el marco de funciones encomendadas al farmacéutico por la Ley 16/1997 de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia<sup>(21)</sup>. Se proponen los siguientes conceptos:

La AF es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades. Dentro de la AF se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica por estar orientadas a la asistencia al sujeto en el manejo de los medicamentos antes que al medicamento en sí. Son actuaciones como: la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico (SFT) personalizado y todas aquellas otras que se relacionan con el uso racional del medicamento.

La dispensación de especialidades farmacéuticas es la situación en la que el sujeto solicita un medicamento concreto, generalmente mediante una prescripción médica o sin ella en el caso de que desee automedicarse (de forma adecuada o no). La actuación profesional del farmacéutico en este caso va mucho más allá de la mera entrega del medicamento, sino que debe ir orientada a discriminar la posible existencia de problemas potenciales, e ir acompañada de instrucciones sobre la adecuada utilización del medicamento.

Consulta o indicación farmacéutica es un servicio que se realiza cuando el paciente consulta al farmacéutico sobre el posible tratamiento para un problema de salud concreto, es decir, le pregunta «¿Qué me da para...?». En este caso estará siempre referido a aquellos síntomas o síndromes menores para los cuales la legislación permite la dispensación de un medicamento sin prescripción médica o supondrá la derivación al médico en caso necesario.

El SFT, es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de PRM, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de



salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Las buenas prácticas de AF deben incluir procedimientos normalizados de trabajo y consensuados, para la prevención, identificación y resolución de PRM<sup>(22,23)</sup>.

## 2.1 Estado actual de la atención farmacéutica

El uso de la farmacoterapia por parte de los pacientes supone riesgos, que pueden ser debidos tanto a aspectos relacionados con la necesidad de usar los medicamentos como a su falta de efectividad o bien a problemas de seguridad<sup>(24)</sup>:

- Un 30% de las visitas a los servicios de urgencias son consecuencia de un resultado no deseado de los medicamentos y más del 70% de ellos se hubieran podido evitar.
- Más de la mitad de los pacientes con enfermedades crónicas no cumplen adecuadamente con el tratamiento prescrito.

El estudio conSIGUE<sup>(25)</sup> es un programa de investigación para la implantación y futura sostenibilidad del Servicio de SFT en las farmacias comunitarias. En su desarrollo los Colegios de Farmacéuticos realizan una labor fundamental poniendo a disposición de las farmacias un Formador Colegial (FoCo).

Así se desprende de los datos finales del programa conSIGUE que ha evaluado los beneficios de la implantación de este servicio para pacientes mayores, crónicos polimedicados desde las farmacias:

- El servicio permite reducir un 54,1% los problemas de salud no controlados, un 53,1% las visitas a urgencias, un 59,8% los ingresos hospitalarios y mejora la calidad de vida percibida en 6,74 puntos.
- Los resultados de la investigación han permitido además dotarse de un programa que garantiza en un 90% de los casos la implantación del servicio en las farmacias.

- En el proyecto, promovido por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y la Universidad de Granada, han participado los Colegios de Albacete, Ciudad Real, Córdoba, A Coruña, Granada, Guadalajara, Guipúzcoa, Huelva, Las Palmas, Navarra, Santa Cruz de Tenerife y Valencia.

Ante esta realidad parece más evidente la necesidad de velar porque los medicamentos que usa la población sean necesarios, efectivos y seguros. La AF puede constituir una herramienta muy eficaz para mejorar el uso de los medicamentos por los pacientes. Los farmacéuticos estamos cada vez más concienciados de la importancia que supone llevar a cabo esta práctica clínica, aunque su grado de implementación es cuanto menos limitada, irregular y poco homogénea, puesto que hay farmacéuticos defensores del desarrollo de la AF y otros que creen inviable una práctica profesional que comporte la atención individualizada de los pacientes asumiendo nuevas responsabilidades profesionales. Es importante destacar que la legislación estatal y autonómica española reconoce la AF, el SFT y la necesidad de que el farmacéutico trabaje en colaboración con el resto de profesionales sanitarios como parte de su actuación. Es por esto por lo que hoy en día se dispone de una oferta formativa sobre AF amplia, variada y de calidad, incluyéndose como materia obligatoria en los nuevos planes de estudio<sup>(24)</sup>. No hay que olvidar que el objetivo último de la AF son los pacientes, quienes reconocen que el servicio de AF y el SFT les ayudan a conocer mejor su tratamiento, su enfermedad y a tener mayor cercanía con el farmacéutico.

El paciente reconoce al farmacéutico como un profesional sanitario de referencia y de continuidad. La figura del farmacéutico está altamente valorada. La AF se presenta como una alternativa de calidad muy eficaz para conseguir mejorar el resultado de los tratamientos y la asistencia sanitaria<sup>(26)</sup>.

## **2.2 Papel del nuevo modelo de cronicidad, incluyendo la Farmacia Comunitaria**

Las personas con condiciones de salud de carácter crónico son las que encuentran más dificultades para acceder al sistema de salud ya que no existe una adecuada correspondencia entre sus necesidades y la atención que reciben. Estos pacientes, generalmente población de mayor edad y limitación funcional, son los que

generan más demanda de atención en los diferentes ámbitos asistenciales y utilizan mayor número de recursos sanitarios y sociales<sup>(27)</sup>.

Se trata de optimizar recursos llevando a cabo intervenciones en las que el balance coste-efectividad sea positivo, esto se puede conseguir mediante la mejora de la comunicación con las personas, la personalización del trato a cada paciente y humanización de los cuidados. Éstos deberían ser los principios que rijan las intervenciones destinadas a mejorar el abordaje de la cronicidad.

Es importante garantizar la atención continuada de las personas cuyas condiciones de salud y limitaciones en la actividad de carácter crónico requieran atención sanitaria y social, impulsando la integración asistencial a nivel estructural y organizativo.

Para ello es imprescindible una reorientación de la atención sanitaria, donde algunas de las recomendaciones<sup>(28)</sup> se basan en la individualización de tratamientos teniendo en cuenta la terapéutica farmacológica basada en la evidencia científica, la prevención de acontecimientos adversos, aumento en la comunicación entre profesionales de Farmacia Hospitalaria y los equipos de Atención Primaria, así como con los profesionales de Farmacia Comunitaria.

También se propone facilitar el acceso de los profesionales de Farmacia Comunitaria a la información necesaria para el desarrollo de sus funciones como responsables de la dispensación de los medicamentos a los ciudadanos, y su cooperación en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de AF, contribuyendo a asegurar la eficacia y seguridad de los tratamientos<sup>(28)</sup>.

Además de potenciar la práctica sistematizada y evaluada de los programas de autocuidado, la intervención psicológica, las medidas fisioterápicas y otras medidas no farmacológicas como favorecedoras de la reducción de la medicalización de los procesos crónicos.

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*

Ayudando así a realizar una revisión sistemática de la medicación con el fin de prevenir y detectar problemas relacionados con medicamentos, y la mejora de la adherencia a los tratamientos.



# **3. Enfermedades cardiovasculares**

### **3. Enfermedades cardiovasculares**

Según el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud 2016 (PAPPS)<sup>(29)</sup>, las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año 2013 causaron en España 117.484 muertes (53.487 en varones y 63.997 en mujeres), lo que supone el 30% de todas las defunciones (el 27% en varones y el 34% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 252 por 100.000 habitantes (233 en varones y 271 en mujeres)<sup>(30)</sup>. Los dos principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto producen más del 50% de la mortalidad cardiovascular total. En España, la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (28%). Este porcentaje es mucho mayor en varones (36%) que en mujeres (22%). La preponderancia de la enfermedad isquémica del corazón se produjo por primera vez en el año 1996, y se debe al mayor descenso relativo del riesgo de muerte cerebrovascular respecto a la muerte por coronariopatía. Cabe destacar que en los varones empieza a predominar la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular casi 10 años antes, en 1987. En las mujeres, la diferencia de la enfermedad cerebrovascular sobre la coronariopatía se va acortando, aunque todavía predomina la primera. La segunda causa de muerte cardiovascular la constituye la enfermedad cerebrovascular, que representa cerca de la cuarta parte (24%) de la mortalidad cardiovascular global. Este porcentaje es mayor en las mujeres (25%) que en los varones (22%).

El riesgo de morir (tasas ajustadas por edad)<sup>(31)</sup> por las enfermedades cardiovasculares está disminuyendo en España desde mediados de los años setenta, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular. Sin embargo, debido al envejecimiento de la población, a pesar de que las tasas ajustadas de mortalidad por coronariopatía han disminuido en este período, el número de muertes ha aumentado, por lo que el impacto sanitario y social de estas enfermedades está aumentando.

En el ámbito internacional, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para el conjunto de las enfermedades del sistema circulatorio y para la enfermedad isquémica del corazón son más bajas que en otros países occidentales; en cuanto a la

mortalidad por enfermedad cerebrovascular, España ocupa una posición intermedia-baja<sup>(31)</sup>.

### **3.1 Factores de riesgo cardiovascular**

La hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes son factores de riesgo mayores y causales de enfermedad cardiovascular y mortalidad vascular y total<sup>(32)</sup>.

La carga de estos factores de riesgo cardiovascular en la población española se describe en el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España ENRICA<sup>(33)</sup>, realizado en el año 2010. Se trata de un estudio descriptivo, transversal, de base poblacional, representativo de la población española mayor de 18 años, donde se establece la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento y el control de cada uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

#### **3.1.1 Hipertensión arterial**

La HTA, definida como unas cifras de presión arterial (PA) sistólica/diastólica obtenidas de forma protocolizada en la clínica  $\geq 140/90$  mm Hg, o estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de salud pública importante por su alta prevalencia en muchos países, especialmente en personas mayores. Además, la HTA está todavía insuficientemente controlada en la mayoría de poblaciones y ámbitos clínicos<sup>(34,35)</sup>. La prevalencia de la HTA en la población general adulta de España es del 33%<sup>(34)</sup>. Aproximadamente, el 40% de los hipertensos desconoce que lo es, el 20% de los diagnosticados no está tratado con medicamentos antihipertensivos y la mitad de los tratados no alcanza objetivos terapéuticos de control según las actuales guías de práctica clínica<sup>(34,35)</sup>. Por ello, solo 1 de cada 4 hipertensos en la población general está adecuadamente controlado. Según datos del estudio DARIOS<sup>(36)</sup>, realizado en 10 comunidades autónomas de España, se evidencia poca variación geográfica en la frecuencia de hipertensión en personas de 35 a 74 años. Además, la prevalencia de enfermedad cardiovascular y de lesiones de órganos diana en el hipertenso es superior a la de la población general, y afecta a 1 de cada 4 pacientes<sup>(37)</sup>.

#### **3.1.2 Dislipemia**

La hipercolesterolemia, considerada como cifras de colesterol total  $> 200$  mg/dl, o bien tener un tratamiento farmacológico hipolipemiante, es el factor de riesgo más

prevalente y afecta al 50% de la población adulta española<sup>(33),(38)</sup>. Sin embargo, es el menos conocido (50%) y el menos tratado (42%)<sup>(32),(38)</sup>. Un 26% de la población tiene un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 50 mg/dl<sup>(38)</sup>. La elevada prevalencia de la hipercolesterolemia persiste aún para cifras de colesterol total  $\geq 250$ mg/dl: el 43% de los varones y el 40% de las mujeres en población de entre 35 y 74 años<sup>(38)</sup>.

### **3.1.3 Diabetes mellitus tipo 2**

La prevalencia de diabetes en España<sup>(33)</sup> en población general de 18 años o más es de un 7-13%, según algunos estudios de base poblacional en España<sup>(33),(39)</sup>; mayoritariamente conocida (79%), tratada con fármacos (85%) y controlada (69%). Un estudio poblacional en Cataluña<sup>(40)</sup> muestra que solo un 13% de los pacientes diabéticos tipo 2 que estaban en prevención primaria tenían buen control de los principales factores de riesgo cardiovascular (glucohemoglobina [HbA<sub>1c</sub>]  $\leq 7\%$ , PA  $\leq 130/80$  mmHg colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 130 mg/dl) y que un 12% de los que estaban en prevención secundaria tenían buen control (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$ , PA  $\leq 130/80$  mmHg y cLDL < 100 mg / dl).

### **3.2 Relación entre presión arterial y daño cardiovascular y renal**

Según la guía de práctica clínica del Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (ESH/ESC) 2013 para el manejo de la hipertensión arterial<sup>(41)</sup>, la relación existente entre los valores de PA y las complicaciones cardiovasculares (CV) y renales, mórbidas o mortales, se ha analizado en un amplio número de estudios observacionales<sup>(42)</sup>. Los resultados, ya referidos detalladamente en las ediciones de la guía de 2003 y 2007<sup>(43,44)</sup>, se pueden resumir como sigue:

1. La PA medida en consulta conlleva una relación continua e independiente entre la incidencia de complicaciones CV graves ictus, infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, insuficiencia cardiaca (IC) y enfermedad arterial periférica (EAP), así como con la enfermedad renal en estadio terminal<sup>(42),(45,46)</sup>. Esto es cierto para todas las edades y todos los grupos étnicos<sup>(47,48)</sup>.

2. La relación con la PA abarca desde valores elevados a valores relativamente



bajos de 110-115 mmHg de PA sistólica (PAS) y 70-75 mmHg de PA diastólica (PAD). Parece que la PAS es un predictor de complicaciones más potente que la PAD a partir de los 50 años de edad<sup>(49,50)</sup>, y se ha señalado que en ancianos la presión de pulso (la diferencia entre PAS y PAD) tiene un papel pronóstico adicional<sup>(51)</sup>. Esto aparece también indicado por el riesgo CV particularmente elevado que se observa en pacientes con PAS alta y PAD normal o baja HTA sistólica aislada (HSA)<sup>(52)</sup>.

3. Se observa también una relación continua entre las complicaciones y los valores de PA medidos fuera de consulta. Automedición de la presión arterial (AMPA) y monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

4. La relación entre la PA y la morbimortalidad CV se modifica con la presencia de otros factores de riesgo CV. Los factores de riesgo metabólico cuando la PA es alta son más frecuentes que con PA baja<sup>(53,54)</sup>.

### **3.3 Definición y clasificación de la hipertensión arterial**

La relación continua existente entre la PA y las complicaciones CV y renales hace difícil establecer la distinción entre normotensión e HTA cuando estas se basan en valores de corte de la PA. Esto es aún más evidente en la población general porque los valores de PAS y PAD tienen una distribución unimodal<sup>(55)</sup>. Sin embargo, en la práctica, los valores de corte de la PA se utilizan universalmente, tanto para simplificar la estrategia diagnóstica como para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento. La clasificación recomendada no ha variado desde las ediciones de la guía sobre HTA de la (ESH/ESC) de 2003<sup>(43)</sup> y 2007<sup>(44)</sup> (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg)<sup>(41)</sup>.**

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal Alta	130-139	y/o	85-89
HTA Grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA Grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA Grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA Sistólica Aislada.	≥ 140	y/o	< 90

La HTA se define como una PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg, según la evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados (ECa) que indica que, en pacientes con estos valores de PA, las reducciones inducidas por tratamiento farmacológico son beneficiosas<sup>(41)</sup>.

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. Recientemente se ha publicado la guía Europea 2016<sup>(56)</sup> en la que se puede consultar los detalles sobre la clasificación de la PA en niños según su edad y su talla sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la PA elevada en niños y adolescentes<sup>(56)</sup>.

### **3.4. Tratamiento farmacológico**

#### **3.4.1 Elección de fármacos antihipertensivos**

En la guía europea antihipertensiva de 2013<sup>(41)</sup> se hace referencia a las guías publicadas en 2003 y 2007<sup>(43,44)</sup>, en las cuales se revisó un gran número de estudios sobre el tratamiento antihipertensivo, y se llegó a la conclusión de que el mayor beneficio del tratamiento es la reducción de la PA y que dichos beneficios son en gran medida independientes del fármaco que se utilice. Aunque de vez en cuando aparecen metanálisis que reclaman la superioridad de una clase de fármacos sobre otra para algunas variables<sup>(57-59)</sup>, estos hallazgos suelen depender considerablemente de sesgos en la selección de los estudios y, de hecho, los metanálisis más importantes que se han realizado no muestran diferencias clínicas relevantes entre las distintas clases de fármacos<sup>(60-62)</sup>. Por ello la presente edición vuelve a confirmar que los diuréticos (tiacidas, clortalidona e indapamida), los bloqueadores beta (BB), los antagonistas de los canales de calcio (AC), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) 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.

No obstante, a continuación se discuten nuevos aspectos terapéuticos que han surgido.

##### **3.4.1.1 Bloqueadores beta**

A diferencia de otras guías de práctica clínica<sup>(63)</sup>, en las guías de la ESH/ESC de 2003<sup>(43)</sup> y 2007<sup>(44)</sup> en el documento de reevaluación publicado por la ESC en 2009<sup>(64)</sup>, se explicaron las razones por las que se mantenían los BB como una posible opción para el tratamiento antihipertensivo. Aunque reconociendo que la calidad de la evidencia era baja, un metanálisis del grupo Cochrane (que prácticamente reproducía uno anterior publicado en 2006 por el mismo grupo)<sup>(65,66)</sup> halló que los BB pueden ser inferiores a otros tipos de fármacos, pero no todos, en algunos resultados. Concretamente, parecen ser peores que los AC (pero no peores que los diuréticos y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA)), en cuanto a mortalidad total y complicaciones CV, inferiores a los AC y los bloqueadores del SRA en ictus, y similares a los AC, los

bloqueadores del SRA y los diuréticos en EC. Por otra parte, el importante metanálisis realizado por Law et al<sup>(60)</sup> mostró que el tratamiento con BB era: a) tan efectivo como las otras clases de fármacos antihipertensivos para la prevención de complicaciones coronarias, y b) muy efectivos para la prevención de complicaciones CV en pacientes con IAM reciente y pacientes con IC. En el metanálisis sobre la reducción de la PA de la Trialists' Collaboration<sup>(61)</sup>, se observó la misma incidencia de complicaciones CV con BB, diuréticos y sus combinaciones, comparados con otras clases de fármacos. La ligera inferioridad de los BB para la prevención del ictus se ha atribuido a su menor capacidad para reducir la PAS central y la presión de la onda de pulso<sup>(67,68)</sup>. Sin embargo, comparte esta menor eficacia con los IECA<sup>(60)</sup>, aunque se ha publicado que estos reducen mejor la PAS que los BB<sup>(67)</sup>. Parece que los BB: a) tienen más efectos secundarios (aunque la diferencia con otros fármacos es menos pronunciada en estudios a doble ciego)<sup>(69)</sup>, y b) en cierto grado son menos eficaces que los bloqueadores del SRA y los AC en regresión o retraso de daño orgánico, como hipertrófia ventricular izquierda (HVI), grosor íntima-media (GIM) carotídeo, rigidez aórtica y remodelado de arterias pequeñas<sup>(64)</sup>. Además, los BB tienden a aumentar el peso<sup>(70)</sup> y facilitan la aparición de diabetes mellitus (DM) en pacientes propensos, particularmente cuando se combinan con diuréticos<sup>(71)</sup>. Es posible que este fenómeno se haya sobrevalorado, ya que todos los análisis de estudios se limitaron a pacientes sin DM o con cifras de glucosa < 7,0 mmol/l, ignorando el hecho de que en un número considerable de pacientes con diagnóstico de DM basal no se confirma este diagnóstico al final del estudio, lo cual, obviamente, reduce el peso de la DM inducida por el tratamiento y suscita dudas sobre la precisión de la definición de DM utilizada en los análisis citados<sup>(72)</sup>. Algunas de las limitaciones de los BB tradicionales parece que no están presentes en los BB vasodilatadores, como celiprolol, carvedilol y nebivolol (más utilizados hoy), que reducen la presión central de la onda de pulso y la rigidez aórtica de forma más eficaz que atenolol o metoprolol<sup>(73-75)</sup> y tienen menos efectos en la sensibilidad insulínica que el metoprolol<sup>(76,77)</sup>. Recientemente se ha observado que el nebivolol, comparado con placebo, no empeora la tolerancia a la glucosa ni cuando se combina con hidroclorotiazida<sup>(78)</sup>. Los efectos de carvedilol y nebivolol se han demostrado favorables en varios ECa, aunque estos se centraban más en la IC que en la HTA arterial<sup>(79)</sup>. Por último, recientemente se ha descrito que los BB no aumentan (incluso reducen) los episodios de exacerbación y reducen la mortalidad de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>(80)</sup>.

### 3.4.1.2 Diuréticos

Los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensivo como mínimo desde la publicación del informe del *Joint National Committee* (JNC) en 1977<sup>(81)</sup> y el primer informe de la OMS en 1978<sup>(82)</sup>; en 2003 se clasificaron como el único fármaco de primera elección para el tratamiento de la HTA tanto en JNC-7<sup>(83)</sup> como en las guías de la OMS/Sociedad Internacional de HTA<sup>(83,84)</sup>. Para el uso generalizado de diuréticos tiacídicos, hay que tener en cuenta la observación del estudio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)<sup>(85)</sup> de que su asociación con IECA es menos eficaz en la reducción de complicaciones CV que la asociación del mismo inhibidor con un AC. Los interesantes hallazgos de este estudio<sup>(41)</sup> deber ser replicados, ya que en ningún otro estudio aleatorizado se ha demostrado una superioridad significativa de un AC sobre un diurético. Por esta razón, la evidencia proporcionada por el estudio ACCOMPLISH no parece tener suficiente peso para excluir los diuréticos de la primera línea de tratamiento.

Se ha argumentado también que es preferible el empleo de diuréticos como clortalidona o indapamida en lugar de los tiacídicos convencionales, como hidroclorotiazida<sup>(63)</sup>. La afirmación de que «no hay suficiente evidencia para confirmar el beneficio del tratamiento inicial con dosis bajas de hidroclorotiazida sobre los resultados clínicos»<sup>(63)</sup> no se sustenta en una revisión exhaustiva de la evidencia disponible<sup>(86,87)</sup>. Los metanálisis que reclaman que la hidroclorotiazida tiene menor capacidad de reducción de la PA ambulatoria que otros fármacos, o menor capacidad de reducción de las complicaciones que la clortalidona<sup>(88,89)</sup>, están limitados por el número de estudios analizados y porque no incluyen comparaciones directas entre distintos diuréticos (no existe ningún estudio aleatorizado importante). En el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention*), la clortalidona y la hidroclorotiazida no se compararon por asignación aleatoria y, en términos generales, la clortalidona se empleó a dosis más altas que la hidroclorotiazida<sup>(90)</sup>. Por lo tanto, no se puede establecer recomendaciones a favor de un diurético en particular.

Se ha demostrado que la espironolactona tiene efectos beneficiosos en la IC<sup>(91)</sup> y, aunque no se ha probado en ensayos aleatorizados sobre HTA, se puede emplear como fármaco de tercera o cuarta línea y puede ayudar en el tratamiento eficaz de casos de

aldosteronismo primario no detectado. La eplerenona también ha demostrado un efecto protector en la IC y se puede utilizar como alternativa a la espironolactona<sup>(92)</sup>.

### **3.4.1.3 Antagonistas del calcio**

Los mismos autores que plantearon la cuestión han despejado las dudas surgidas sobre un posible exceso de complicaciones coronarias causado por los efectos de los AC. Algunos metanálisis apuntan que estos fármacos pueden ser ligeramente más eficaces para la prevención del ictus<sup>(60,61),(93)</sup>, aunque no está claro si esto se puede atribuir a un efecto protector de la circulación cerebral o a un control ligeramente superior o más estable de la PA con estos fármacos<sup>(64)</sup>. La cuestión de si los AC son menos eficaces que los diuréticos, los BB y los IECA para la prevención de la IC incipiente sigue estando abierta. En el metanálisis más importante realizado hasta la fecha<sup>(60)</sup>, se observó que los AC redujeron la aparición de IC en un 20%, aproximadamente, comparado con placebo, pero cuando se compararon con diuréticos, BB e IECA, fueron inferiores en alrededor del 20% (lo cual significa que la reducción fue del 19%, y no del 24%). La menor eficacia de los AC en la aparición de IC podría ser también una consecuencia del diseño de los estudios que llegaron a esta conclusión, cuyos protocolos requerían la disminución o la retirada de tratamientos esenciales en la IC (diuréticos, BB e IECA) a los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con AC<sup>(94)</sup>. De hecho, en todos los estudios en que el diseño permitía o prescribía el uso simultáneo de diuréticos, BB e IECA<sup>(95-98)</sup>, no fueron comparativamente inferiores para la prevención de la IC. En varios estudios controlados, los AC se mostraron más eficaces que los BB en la desaceleración de la progresión de la aterosclerosis carotídea y en la reducción de la HVI.

### **3.4.1.4 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II**

Ambas clases de fármacos son las más utilizadas en el tratamiento antihipertensivo. Algunos metanálisis han señalado que los IECA podrían ser inferiores a otros fármacos en la prevención del ictus<sup>(60),(62),(93)</sup> y que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) podrían ser inferiores a los IECA en la prevención del IAM<sup>(99)</sup> o la mortalidad por todas las causas<sup>(59)</sup>. Sin embargo, las hipótesis propuestas por estos metanálisis han perdido valor tras conocerse los resultados del estudio ONTARGET<sup>(41)</sup>, en el que se realizó una comparación directa de los resultados

obtenidos con el tratamiento con un IECA (ramipril) y un ARA-II (telmisartán). El estudio ONTARGET<sup>(41)</sup> demostró que la eficacia del telmisartán no es estadísticamente inferior a la del ramipril en lo que se refiere a la incidencia de complicaciones cardíacas graves, ictus y mortalidad por todas las causas. Este estudio también demostró que era errónea la hipótesis de que la actividad de los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) del telmisartán hacía que este compuesto fuese más efectivo para la prevención o el retraso del desarrollo de DM: la incidencia de DM de nueva aparición no fue significativamente diferente entre telmisartán y ramipril en el estudio ONTARGET<sup>(41)</sup>

Más recientemente se ha planteado la hipótesis de una asociación entre los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y la aparición de cáncer<sup>(100)</sup>. En un metanálisis mucho más importante, que incluye todos los ECa que investigaron los principales componentes de estos fármacos, no se encontró evidencia de un aumento de la incidencia de cáncer<sup>(101)</sup>, para el que tampoco se encontró una relación desde un punto de vista de mecanicista<sup>(102)</sup>. Entre otras de las conocidas propiedades de los IECA y los ARA-II están su peculiar eficacia para prevenir la proteinuria y su capacidad para mejorar los resultados en la IC crónica<sup>(41)</sup>.

#### **3.4.1.5. Inhibidores de la renina**

El aliskiren, un inhibidor directo de la renina en el punto de activación, está disponible para el tratamiento de pacientes hipertensos tanto solo combinado con otros fármacos antihipertensivos. Hasta la fecha, la evidencia disponible muestra que, cuando se administra solo, el aliskiren reduce la PAS y la PAD en pacientes hipertensos jóvenes y ancianos<sup>(103)</sup>, tiene mayor efecto antihipertensivo cuando se combina con un tiacídico, un bloqueador de renina-angiotensina (que actúa en otros canales) o un AC<sup>(104,105)</sup>, y la administración prolongada del tratamiento combinado puede tener efecto beneficioso en: *a)* el daño orgánico asintomático, como la excreción urinaria de proteínas<sup>(106)</sup>, o *b)* los biomarcadores pronósticos de IC, como el péptido natriurético cerebral<sup>(107)</sup>.

No se han realizado ensayos clínicos sobre los efectos del aliskiren en las complicaciones CV o renales mórbidas o mortales en la HTA. Recientemente se ha interrumpido el estudio ALTITUDE (*ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints*) realizado con pacientes diabéticos, en el que se administraba aliskiren combinado con un bloqueador de renina-angiotensina, porque en estos pacientes con

riesgo CV y renal elevado, se produjo mayor incidencia de eventos adversos, complicaciones renales graves enfermedad renal terminal (ERT) y muerte renal, hiperpotasemia e hipotensión<sup>(108)</sup>. Por lo tanto, esta estrategia de tratamiento está contraindicada en dichas entidades, del mismo modo que, según los resultados del estudio ONTARGET<sup>(41)</sup>, está contraindicada la combinación de un IECA y un ARA-II<sup>(109)</sup>.

Otro ensayo de grandes dimensiones, el estudio APOLLO<sup>(41)</sup> (*A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardio-vascular Events in Elderly People*), en el que se administró aliskiren combinado con un tiacídico o un AC, también se interrumpió a pesar de que no había evidencia de daño en el grupo asignado a aliskiren. En el futuro inmediato no se prevén estudios con objetivos de valoración consistentes sobre los efectos del aliskiren en pacientes hipertensos. No se han observado efectos beneficiosos en la mortalidad y los ingresos hospitalarios con la administración adicional de aliskiren al tratamiento convencional de la IC<sup>(110)</sup>.

#### **3.4.1.6. Otros fármacos antihipertensivos**

Los fármacos de acción central y los bloqueadores de los receptores alfa son agentes antihipertensivos eficaces. Hoy 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 ASCOT<sup>(41)</sup> (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*).

### **3.5. Cambios en el estilo de vida**

Los cambios adecuados en el estilo de vida son la piedra angular para la prevención de la HTA; son también importantes para su tratamiento, aunque nunca deben retrasar la instauración del tratamiento farmacológico en pacientes con un nivel de riesgo alto. Ensayos clínicos han demostrado que los efectos de los cambios en el estilo de vida en la reducción de la PA pueden ser equivalentes al tratamiento con un fármaco<sup>(111)</sup>, aunque el inconveniente más importante es el bajo nivel de adherencia a lo largo del tiempo, una cuestión que requiere especial atención superar. Los cambios en el estilo de vida pueden retrasar o prevenir de forma segura y eficaz la HTA en pacientes no hipertensos, retrasar o prevenir el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA 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<sup>(112)</sup>. Además del efecto de control de la PA, los cambios en el estilo de vida contribuyen al control de otros factores de riesgo CV y otras entidades clínicas<sup>(113)</sup>.

Las medidas recomendadas para el cambio en el estilo de vida con demostrada capacidad para reducir la PA son: *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 y otros tipos de dieta; *d)* reducción y control del peso, y *e)* actividad física regular<sup>(114)</sup>. Además es imprescindible insistir en el abandono del tabaco para mejorar el riesgo CV y porque fumar cigarrillos tiene un efecto vasopresor agudo que puede aumentar la PA ambulatoria diurna<sup>(115-117)</sup>.

### **3.5.1. Restricción de la ingesta de sal**

Existe evidencia de la relación causal entre la ingesta de sal y la PA; además, el consumo excesivo de sal puede contribuir al desarrollo de HTA resistente. Entre los mecanismos que relacionan la ingesta de sal con el aumento de la PA, se incluye el aumento de volumen extracelular y de la resistencia vascular periférica, debido en parte a la activación del sistema simpático<sup>(118)</sup>. En muchos países el consumo habitual de sal suele ser de 9-12 g/día, y se ha demostrado que la reducción del consumo a 5 g/día tiene un efecto reductor de la PAS moderado (1-2 mmHg) en individuos normotensos y algo más pronunciado en hipertensos (4-5 mmHg)<sup>(114),(119,120)</sup>. Por ello se recomienda a la población general una ingesta diaria de 5-6 g de sal. El efecto de la restricción de sodio es mayor en personas de raza negra, personas mayores y en individuos con DM, síndrome metabólico o ERC, y la restricción de sal puede reducir número y dosis de fármacos antihipertensivos<sup>(120,121)</sup>. No se ha determinado con claridad el efecto de la restricción de sal de la dieta en las complicaciones CV<sup>(122-125)</sup>, aunque el seguimiento a largo plazo del estudio TOHP<sup>(126)</sup> (*Trials of Hypertension Prevention*) mostró que la ingesta reducida de sal se asoció a menor riesgo de complicaciones CV<sup>(126)</sup>. En términos generales, no hay evidencia de que la reducción de la ingesta de sodio de elevada a moderada cause efecto nocivo alguno<sup>(127)</sup>. Caso por caso, la reducción efectiva del consumo de sal no es fácil de lograr. Es necesario informar y aconsejar sobre los alimentos que contienen sal añadida o tienen un alto contenido en sal. La reducción de la ingesta poblacional de sal es una prioridad sanitaria que requiere el esfuerzo combinado de industria alimentaria, gobiernos y toda la población, ya que el 80% del

consumo de sal implica alimentos con «sal oculta». Se ha calculado que la reducción de sal en los procesos de elaboración de pan, alimentos cárnicos, queso, margarina y cereales resultaría en un aumento de los años de vida ajustados por calidad (AVAC)<sup>(128)</sup>.

### **3.5.2. Moderación en el consumo de alcohol**

La relación entre consumo de alcohol, cifras de PA y prevalencia de HTA es lineal. El consumo regular de alcohol eleva la PA de pacientes hipertensos tratados<sup>(129)</sup>. Si bien el consumo moderado puede ser inofensivo, el consumo excesivo se asocia tanto con elevación de la PA como con aumento del riesgo de ictus. El estudio PATHS<sup>(355)</sup> (*Prevention and Treatment of Hypertension Study*) investigó los efectos de la reducción del consumo de alcohol en la PA. El grupo de intervención obtuvo una reducción de la PA 1,2/0,7 mmHg mayor que el grupo de control al cabo de 6 meses<sup>(130)</sup>. No se ha realizado ningún estudio para evaluar el impacto de la reducción del consumo de alcohol en los objetivos de valoración CV. Se debe aconsejar a los hipertensos que reduzcan el consumo de alcohol a un máximo diario de 20-30 g de etanol los varones y 10-20 g las mujeres. El consumo semanal total de alcohol no debe exceder los 140 g los varones y 80 g las mujeres.

### **3.5.3. Otros cambios en la dieta**

Se aconsejará a los pacientes hipertensos sobre el consumo de hortalizas, productos lácteos desnatados, fibra dietética y soluble, cereales integrales y proteínas de origen vegetal, con menos contenido en grasas saturadas y colesterol. La fruta fresca también es recomendable, aunque con precaución en pacientes con sobrepeso porque en algunos casos su alto contenido en hidratos de carbono puede favorecer el aumento de peso<sup>(114),(131)</sup>. La dieta de tipo mediterráneo ha despertado gran interés en los últimos años. Una serie de estudios y metanálisis han comunicado el efecto cardioprotector de la dieta mediterránea<sup>(132,133)</sup>. Se recomendará a los pacientes con HTA el consumo de pescado al menos dos veces por semana y 300-400 g/día de frutas y verduras. La leche de soja parece que reduce la PA, comparada con la leche desnatada de vaca<sup>(134)</sup>. Los ajustes de la dieta deben ir acompañados de otros cambios en el estilo de vida. En pacientes con la PA elevada, la dieta DASH<sup>(135)</sup> (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) combinada con ejercicio y pérdida de peso dio como resultado una mayor reducción de la PA y de la masa ventricular izquierda (MVI), comparada con la dieta sola<sup>(135)</sup>. Con respecto al consumo de café, una revisión sistemática realizada

recientemente ha mostrado que los estudios disponibles (10 ECa y 5 estudios de cohortes) no tenían suficiente rigor para establecer recomendaciones a favor o en contra del consumo de café para personas hipertensas<sup>(136)</sup>.

#### **3.5.4. Reducción de peso**

La HTA tiene una fuerte relación con el exceso de peso corporal<sup>(137)</sup> y la pérdida de peso suele ir acompañada de una reducción de la PA. En un metanálisis, la reducción media de PAS/PAD asociada a una pérdida de peso de 5,1 kg fue de 4,4/3,6 mmHg<sup>(138)</sup>. Se recomienda la pérdida de peso para pacientes hipertensos obesos o con sobrepeso para el control de los factores de riesgo, aunque la estabilización del peso podría ser un objetivo razonable para muchas de estas personas. En pacientes con manifestaciones de ECV establecida, los datos observacionales indican peor pronóstico tras la reducción del peso. Este parece ser el caso también para el paciente anciano. Se recomienda el mantenimiento de un peso corporal saludable (IMC alrededor de 25) y una adecuada circunferencia de cintura (< 102 cm los varones y < 88 cm las mujeres) a los sujetos no hipertensos para prevenir la HTA y a los pacientes hipertensos para reducir la PA. Pero hay que señalar que, según dos grandes metanálisis de estudios observacionales prospectivos de población, no se puede establecer con claridad el IMC óptimo. En la *Prospective Studies Collaboration* se llegó a la conclusión de que la mortalidad fue inferior con IMC 22,5-25<sup>(139)</sup>, mientras que en un metanálisis más reciente se observó que la mortalidad era menor entre los sujetos con sobrepeso<sup>(140)</sup>. La pérdida de peso puede mejorar la eficacia de la medicación antihipertensiva y el perfil de riesgo CV. Para la pérdida de peso se empleará una estrategia multidisciplinaria, que incluye consejos sobre la dieta y el ejercicio físico regular. Los programas para la pérdida de peso no suelen tener demasiado éxito y su influencia en la PA podría estar sobrevalorada. Además, los resultados a corto plazo frecuentemente no se mantienen a largo plazo. En una revisión sistemática de pacientes diabéticos<sup>(141)</sup>, la pérdida media de peso tras 1-5 años fue de 1,7 kg. En pacientes prediabéticos, las intervenciones combinadas sobre la dieta y el ejercicio físico resultaron en una reducción extra del peso, de 2,8 kg al año y otros 2,6 kg a los 2 años; aunque no se trata de resultados impresionantes, son suficientes para ejercer un efecto protector contra la incidencia de DM<sup>(142)</sup>. Según los datos del estudio AHEAD<sup>(41)</sup> (*Action for HEalth in Diabetes*), en pacientes con DM2 establecida, la pérdida intencionada de peso no redujo las complicaciones CV, por lo que probablemente el control general de los factores de

riesgo es más importante que la pérdida de peso en sí. La pérdida de peso también se puede promover mediante fármacos contra la obesidad, como el orlistat, y en mayor medida con la cirugía bariátrica, que al parecer disminuye el riesgo CV de pacientes muy obesos<sup>(143)</sup>. Se puede encontrar más detalles sobre este tema en un documento publicado recientemente por la ESH y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad<sup>(143)</sup>.

### **3.5.5. Ejercicio físico regular**

Los estudios epidemiológicos indican que la actividad física aeróbica regular puede ser beneficiosa tanto para la prevención como para el tratamiento de la HTA y la reducción del riesgo y la mortalidad CV. Un metanálisis de ECa mostró que el entrenamiento de resistencia aeróbica reduce la PAS y la PAD en reposo 3,0/2,4 mmHg en la población general y 6,9/4,9 mmHg en participantes hipertensos<sup>(144)</sup>. Se ha demostrado también en estudios de cohortes que incluso la actividad física menos intensa y de menor duración se asocia con una reducción del 20% en la mortalidad<sup>(145,146)</sup>, y sucede lo mismo con la forma física medida<sup>(147)</sup>. Se aconsejará a los pacientes hipertensos que practiquen al menos 30 min de ejercicio físico aeróbico dinámico de intensidad moderada (caminar, correr, montar en bicicleta o nadar) 5-7 días a la semana<sup>(148)</sup>.

El ejercicio aeróbico a intervalos también reduce la PA<sup>(149)</sup>. El impacto en la PA de otras formas de ejercicio, como la resistencia isométrica (desarrollo de fuerza muscular sin movimiento) y la resistencia dinámica (desarrollo de fuerza muscular con movimiento), se ha revisado recientemente<sup>(150,151)</sup>. El ejercicio dinámico de resistencia se siguió de una significativa reducción de la PA, así como de mejoras en los parámetros metabólicos; se puede recomendar la práctica de ejercicios de resistencia 2-3 días a la semana. No se recomiendan los ejercicios isométricos debido a que solo se dispone de datos de unos pocos estudios.

### **3.5.6. Dejar de fumar**

El tabaco es uno de los riesgos más importantes para la ECV aterosclerótica. Aunque la tasa de fumadores disminuye en la mayoría de los países europeos (donde tiene efecto la legislación antitabáquica), el consumo de tabaco todavía es muy común

en muchas regiones y grupos de edad, en parte debido a desigualdades relativas a la educación de la población<sup>(152)</sup>. Existe evidencia también de los efectos nocivos para la salud de los fumadores pasivos<sup>(153)</sup>. El tabaco causa un incremento agudo de la PA y la frecuencia cardiaca que persiste más de 15 min después de fumar un cigarrillo<sup>(115)</sup>, como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en las terminaciones nerviosas<sup>(154)</sup>. Se ha descrito un cambio paralelo de las catecolaminas plasmáticas y la PA, además de alteración barorrefleja, relacionados con el tabaco<sup>(154-156)</sup>. En estudios que utilizaban MAPA, se ha observado que tanto los fumadores normotensos como los hipertensos sin tratar presentaban valores de PA diurna más elevados que los no fumadores<sup>(116,117),(157)</sup>. No se han descrito efectos crónicos del tabaco en la PA en consulta<sup>(158)</sup>, la cual no disminuye al dejar de fumar. Aparte del impacto en los valores de PA, el tabaco es un poderoso factor de riesgo CV, y dejar de fumar probablemente sea la medida más eficaz de los cambios en el estilo de vida para la prevención de las ECV, incluidos ictus, IAM y enfermedad vascular periférica<sup>(159-161)</sup>.

Por lo tanto, en cada consulta se debe constatar el estado del paciente con respecto al tabaco y los pacientes hipertensos deben recibir consejos para dejar de fumar. Incluso en pacientes motivados, los programas para dejar de fumar solo tienen éxito en el 20-30% (al año)<sup>(162)</sup>. Cuando fuese necesario se puede considerar el uso de medicamentos para tratar la dependencia tabáquica, como la terapia de sustitución nicotínica (TSN), bupropión o vareniclina. Un metanálisis de 36 estudios en los que se comparaban la tasas de abandono del tabaco a largo plazo empleando bupropión comparado con un grupo control dio como resultado una tasa relativa de éxito de 1,69 (1,53-1,85)<sup>(163)</sup>, mientras que la evidencia sobre el efecto adicional de la combinación de bupropión con la TSN no fue adecuada<sup>(164)</sup>. La vareniclina, un agonista parcial de los receptores de la nicotina, ha mostrado moderado beneficio comparada con la TSN y el bupropión<sup>(163)</sup>, pero la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emitido recientemente una advertencia sobre el perfil de seguridad de este fármaco (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Aunque en estudios clínicos se ha demostrado la eficacia de estos fármacos, en la mayoría de los países están infrutilizados debido a los efectos secundarios, las contraindicaciones, la baja aceptación, los altos costes y la ausencia de reembolso. La prevención de recaídas es una piedra angular de la lucha contra la adicción a la nicotina; sin embargo, esta

cuestión está insuficientemente estudiada y la evidencia disponible es desalentadora<sup>(163)</sup>. Tampoco hay suficiente evidencia que respalde el empleo de intervenciones conductuales específicas; cabe esperar algunos resultados positivos de las intervenciones centradas en que el fumador evite situaciones en las que siente la tentación de fumar, así como de estrategias que animen al paciente a cambiar comportamientos, como las entrevistas de motivación. El tratamiento prolongado con vareniclina puede prevenir futuras recaídas, pero no se dispone de datos sobre el uso prolongado de sustitutos de la nicotina<sup>(165)</sup>.



## **4. Adherencia**

# **Terapéutica**



#### 4. Adherencia Terapéutica

La adherencia terapéutica abarca numerosos comportamientos relacionados con la salud que sobrepasan el hecho de tomar las preparaciones farmacéuticas prescritas. Los participantes en la Reunión sobre Adherencia Terapéutica de la OMS, en junio de 2001<sup>(166)</sup>, llegaron a la conclusión de que definir la adherencia terapéutica como “**el grado en que el paciente sigue las instrucciones médicas**” era un punto de partida útil. Sin embargo, se pensó que el término “médico” era insuficiente para describir la variedad de intervenciones empleadas para tratar las enfermedades crónicas. Además, la palabra “instrucciones” implica que el paciente es un receptor pasivo, que consiente el asesoramiento experto, en contraposición con un colaborador activo en el proceso de tratamiento.

El proyecto sobre adherencia terapéutica ha adoptado la siguiente definición de la adherencia al tratamiento prolongado. Una versión que fusiona las definiciones de Haynes<sup>(167)</sup> y Rand<sup>(168)</sup>:

***“El grado en que el comportamiento de una persona al tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”.***

Se hizo un fuerte hincapié en la necesidad de diferenciar la adherencia del cumplimiento u observancia. La diferencia principal es que la adherencia requiere la conformidad del paciente respecto de las recomendaciones. Creemos que los pacientes deben ser socios activos con los profesionales de la salud en su propia atención y esa buena comunicación entre ambos es un requisito esencial para una práctica clínica efectiva.

La adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional determinado por la acción recíproca de cinco conjuntos de factores, denominados “dimensiones”, de las cuales los factores relacionados con el paciente solo son un determinante. La creencia común de que los pacientes se encargan exclusivamente de tomar su tratamiento es desorientadora y, con mayor frecuencia, refleja una concepción errónea sobre cómo



otros factores afectan el comportamiento de la gente y la capacidad de adherirse a su tratamiento.

Existen varios factores que pueden originar un problema de adherencia, y la mayoría de ellos se encuentran estrechamente relacionados entre sí.<sup>(169,170-172)</sup>

En la **Tabla 2** se recogen los seis principales factores que influyen en la adherencia:

*1) Relacionados con el paciente.*

Aspectos como la edad, el entorno social y cultural, y el nivel de educación condicionan el resultado del tratamiento. De igual manera, se puede ver afectada la adherencia si el paciente presenta una inestabilidad emocional, depresión o personalidad hipocondríaca.

Hay pacientes que no cumplen con su tratamiento debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo.

También por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento<sup>(171)</sup>.

En algunas ocasiones, el olvido es la principal fuente de incumplimiento, así como una actitud despreocupada hacia la enfermedad y/o el tratamiento, junto con el desconocimiento de la propia enfermedad y/o su terapia y de las consecuencias que ello puede suponer.

También existe la posibilidad de que el paciente presente una desconfianza frente al tratamiento, que desencadena con ello una escasa motivación de recuperar la salud.

Por último, es necesario destacar la especial relevancia de este problema en dos poblaciones especiales: ancianos y niños, en los que aspectos como la seguridad o la simplificación de los regímenes terapéuticos son clave<sup>(173-175)</sup>.

### *2) Características del régimen terapéutico.*

La medicación o administración de ésta (pautas posológicas, dosis, formas farmacéuticas y de administración...), conlleva que en muchas ocasiones los pacientes no sean adherentes al tratamiento; por lo que es muy importante que el farmacéutico se asegure que el paciente sepa esta información.

Además, hay que destacar que la complejidad del tratamiento puede llevar al paciente a cometer errores en la toma de la medicación aumentando de esa forma la no adherencia; por ello, en la medida de lo posible, la simplificación de los tratamientos es fundamental, para aumentar la adherencia del paciente a largo plazo y con ello la aparición de los efectos beneficiosos<sup>(176)</sup>

Esto también implica la polimedicación, que es un factor estrechamente relacionado con adherencia, ya que a mayor número de medicamentos mayor es la falta de ésta<sup>(177)</sup>.

Otras de las causas más importantes que tienen que ver con la medicación son los efectos adversos, que constituyen el principal motivo de interrupción de un tratamiento y en numerosas ocasiones el total abandono del mismo.

Por último, pero no por ello menos importante, el coste<sup>(178)</sup> de los tratamientos es un factor muy influyente en este ámbito, ya que los tratamientos farmacológicos generan en los pacientes un gasto importante, por lo que en algunas ocasiones el paciente abandona el tratamiento a mitad del mismo debido a problemas económicos.

### *3) Características de la enfermedad*

El principal problema se presenta si el paciente padece una enfermedad con ausencia o escasa sintomatología, así como una enfermedad leve y/o con ausencia de complicaciones, ya que no sentirá la necesidad del tratamiento para ésta.

Las enfermedades crónicas<sup>(176),(179)</sup>, las enfermedades recidivantes, y la coexistencia entre diferentes patologías incrementan la falta de adherencia a los tratamientos, ya que en la mayoría de ocasiones si los pacientes no observan resultados beneficiosos para su salud a corto plazo, tiene lugar el abandono del tratamiento.

*4) Características del entorno social y familiar*

Los lazos sociales actúan como soporte para mantener la salud, y también amortiguan los efectos negativos que pueden producir determinados acontecimientos de la vida sobre la salud, por ello la falta de comunicación familiar y/o social afecta de manera directa a la adhesión terapéutica<sup>(180)</sup>.

En muchas ocasiones la ausencia de antecedentes de la enfermedad en un entorno cercano, así como una nula o baja supervisión a la hora de la toma de la medicación, e incluso la soledad del paciente, derivan en una menor adherencia a la medicación.

*5) Relacionados con el equipo de asistencia sanitaria.*

Este factor se ve afectado por la burocracia asistencial, así como por los cambios de profesional sanitario a la hora del seguimiento del paciente, o el coste de la asistencia.

Además en algunos casos, sobre todo en enfermedades crónicas, es necesario monitorizar periódicamente al paciente para garantizar el éxito del tratamiento.

*6) Relacionados con los profesionales sanitarios*

El bajo tiempo disponible por paciente, es decir, la falta de tiempo en la comunicación médico-paciente da lugar a dificultades en la comunicación entre ambos. Esto puede generar un problema, que finalmente deriva en el abandono del tratamiento terapéutico por parte del paciente debido a no estar satisfecho con su consulta, no haber entendido correctamente el tratamiento o el problema de salud que presenta, bien por el uso de un lenguaje demasiado técnico, o por escasas o nulas instrucciones escritas acerca de su tratamiento<sup>(169,170)</sup>.

**Tabla 2. Los seis principales factores que influyen en la adherencia**<sup>(169-172)</sup>.

<b>Paciente</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad (niños y ancianos)</li> <li>- Nivel de educación bajo</li> <li>- Nivel económico bajo</li> <li>- Inestabilidad emocional</li> <li>- Escasa motivación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Olvido</li> <li>- Creencias limitantes de la enfermedad y el tratamiento</li> <li>- Despreocupación hacia enfermedad y/o tratamiento</li> <li>- Desconocimiento de enfermedad y/o terapia</li> <li>- Desconocimiento de consecuencias</li> </ul>
<b>Régimen terapéutico</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complejidad de pautas posológicas</li> <li>- Polimedicación</li> <li>- Efectos secundarios a la medicación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coste</li> <li>- Vía de administración dolorosa (parenteral frente oral)</li> </ul>
<b>Enfermedad</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomatología escasa o “silente”</li> <li>- Patología crónica y/o recidivante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complicaciones escasas o ausentes</li> <li>- Coexistencia de patologías</li> </ul>
<b>Entorno social y familiar</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de comunicación</li> <li>- Escasa supervisión en la toma de medicación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de antecedentes de la enfermedad en el entorno</li> <li>- Soledad (vivir solo)</li> </ul>
<b>Estructura sanitaria</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Burocracia asistencias</li> <li>- Cambios de profesional sanitario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultad de acceso a centros sanitarios</li> <li>- Coste de la asistencia</li> </ul>
<b>Profesional sanitario</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escaso tiempo por paciente</li> <li>- Dificultad en la comunicación entre profesional-paciente</li> <li>- Escasa o nula cooperación entre profesionales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenguaje demasiado técnico</li> <li>- Escasas o nulas instrucciones escritas</li> </ul>

***“La adherencia es un tema multidimensional donde se reúnen los esfuerzos de diferentes actores de la atención sanitaria”***<sup>(166)</sup>.

La adherencia terapéutica, se conceptualiza como el compromiso activo y voluntario del paciente en el tratamiento de su enfermedad, al seguir una terapia mutuamente acordada y compartir la responsabilidad con los prestadores de asistencia sanitaria<sup>(181)</sup>. Hentinen<sup>(182)</sup> describió la adherencia al autocuidado como un proceso activo, responsable y flexible de autocuidado, en el cual el paciente se esfuerza por

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*

lograr la buena salud al trabajar en estrecha colaboración con el personal sanitario, en vez de limitarse a seguir las reglas rígidamente.



## 5. Persistencia



## 5. Persistencia

La persistencia se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico, es decir, caracteriza la adherencia a la medicación por el número de reposiciones mensuales consecutivas, que se realizan en un periodo determinado, generalmente un año, a partir de la fecha de la prescripción inicial<sup>(183)</sup>.

Esta valoración se utiliza en enfermedades crónicas que requieren la administración de la terapia farmacológica durante periodos prolongados. Además, este método indirecto mide la persistencia del tratamiento sin entrar en el grado de control de la enfermedad. Por tanto, la persistencia nos va a permitir detectar a los pacientes que abandonan el tratamiento o que mantienen una continuidad adecuada de este. En este sentido, algunos autores<sup>(184)</sup>, consideran la valoración de adherencia 2 parámetros:

- 1) Adherencia a la medicación diaria (DMA), y aplican para su cálculo la fórmula:

$$DMA = \frac{\text{número total de comprimidos dispensados}}{\text{número total de días entre la primera y la última dispensación}} \times 100$$

- 2) Persistencia en la reposición (PR) o meses consecutivos de reposición desde la prescripción inicial.

De igual forma, el registro de dispensaciones en las farmacias informatizadas y de las prescripciones medicas permite realizar fácilmente su cálculo, lo que facilita un mejor control de los tratamientos crónicos. En la Comunidad Valenciana solo podemos ver las dispensaciones de los últimos 3 meses.

Además, en esta dimensión de cumplimiento de la medicación, se introduce un elemento de cronología que está ausente de una simple medida (MPR)<sup>(185,186)</sup>, para la cual los pacientes se clasifican como persistentes o no en base a un período de tiempo.

Se calcula como:

$$MPR = \frac{\text{Número de dosis que vuelve a reponer}}{\text{Número de dosis prescritas}} \times 100$$

Los individuos que son persistentes con la terapia, continúan con la toma de su medicación durante un período concreto, por lo que rellenan sus medicamentos con frecuencia y regularidad. Por el contrario, los individuos no persistentes pueden tener reposición de medicamentos esporádicamente o han dejado de volver a reponer sus medicamentos por completo.





## **6. Métodos de medida de la adherencia terapéutica**



## 6. Métodos de medida de la adherencia terapéutica.

Actualmente los métodos <sup>(169), (187-189)</sup> usados para la detección de la falta de adherencia son varios, ya que no se dispone de un método de referencia.

Éstos se pueden clasificar en:

- Métodos **DIRECTOS**, que se basan en la monitorización de concentraciones plasmáticas del paciente, y en la evolución clínica y datos analíticos.
- Métodos **INDIRECTOS**, que valoran el incumplimiento a partir de circunstancias relacionadas con él y con el grado en que se encuentra controlada la enfermedad. Los más utilizados son:

1) *Recuento de medicación*; a través de un simple recuento de comprimidos, teniendo en cuenta la fecha de prescripción, la de recuento y la cantidad de medicación en el envase. Se puede calcular, el porcentaje de cumplimiento terapéutico (PC) con ayuda de la siguiente fórmula <sup>(189)</sup>:

$$PC = \frac{\text{Número total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{\text{Número total de medicamentos que debía haber consumido}} \times 100$$

- 2) *Dispositivos electrónicos*; mediante los monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS), consiste en un envase que lleva incorporado, en su tapa, un sistema electrónico que registra cada vez que se produce una apertura del mismo.
- 3) *Registros de dispensación*; se trata de un método sencillo, de hecho es el más utilizado en nuestro medio, ya que actualmente con la receta electrónica se puede evaluar fácilmente la adherencia del paciente, controlando los periodos de dispensación.

Además de los nombrados anteriormente, existen dos métodos más que se encuentran dentro de este grupo, pero éstos en cambio son considerados subjetivos, ya que valoran las conductas y conocimientos del paciente sobre la enfermedad y el tratamiento pero con la información proveniente del propio paciente, de un familiar o del profesional sanitario, que en general, suelen sobreestimar la adherencia. Éstos son:

- 4) *Juicio médico*; con la correspondiente evaluación del resultado terapéutico para la comprobación de una correcta adherencia en base a la propia opinión del profesional sanitario.
- 5) *Cuestionarios*; existen varios tipos, pero dentro de los más utilizados se encuentran:
  - *Morisky-Green-Levine 4 ítems (MGL)*: es el más utilizado, ya que es de aplicación sencilla y accesible desde la historia clínica. Consiste en una serie de 4 preguntas <sup>(190)</sup> de respuesta simple (sí/no) que refleja la conducta del enfermo respecto a la adherencia y la suma de unas u otras respuestas permite una cierta categorización del paciente.  
En el año 2008 se valida una nueva escala de Morisky sobre cumplimiento terapéutico (MMAS-8)<sup>(191)</sup> formada por 8 cuestiones que ha demostrado mejores propiedades psicométricas que la primera escala que constaba de 4 cuestiones.<sup>(191-194)</sup>

Una reciente revisión sistemática<sup>(195)</sup> aplica un procedimiento de meta-análisis para investigar la no adherencia del medicamento en pacientes hipertensos adultos. Los estudios de investigación originales, realizados en pacientes hipertensos adultos, utilizando el cuestionario MMAS-8 para evaluar la adherencia a la medicación entre enero de 2009 y marzo de 2016. Se utilizaron estrategias de búsqueda completas de 3 bases de datos y palabras clave MeSH para localizar la literatura. Se estudió las características demográficas de los participantes, y se registraron los resultados de la no adherencia. Los tamaños del efecto para los resultados se calcularon como diferencias de medias estandarizadas utilizando el modelo de efectos aleatorios para estimar los efectos globales medios.

Se identificaron un total de 28 estudios de 15 países, que comprende en total de 13.688 pacientes hipertensos. De los 25 estudios incluidos en el meta-análisis de la participación de 12.603 sujetos, un número significativo (45,2%) de los pacientes hipertensos y un tercio (31,2%) de los pacientes hipertensos con comorbilidades eran adherentes a los medicamentos. Sin embargo, una proporción más alta (83,7%) de la no adherencia del medicamento se observó en los pacientes con la presión arterial no controlada. A pesar de que un porcentaje más alto (54%) de la no adherencia a los medicamentos antihipertensivos se observó en las mujeres ( $p < 0,001$ ), el riesgo de no adherencia era 1,3 veces mayor en los hombres, con un riesgo relativo de 0.883. En general, casi dos tercios (62,5%) de la no adherencia del medicamento se observó en los africanos y asiáticos (43,5%).

- Test Haynes-Sackett o test de cumplimiento autocomunidado: consta de dos partes. En la primera se trata de evitar la pregunta directa al paciente sobre si toma la medicación, ya que su contestación será afirmativa, para esto, le haríamos ver la dificultad que los pacientes tienen para tomar su medicación introduciendo la siguiente frase: “La mayoría de los pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos.” Posteriormente, y como segunda parte del test, se le harían preguntas acerca de si presenta problemas para seguir el tratamiento o la toma de medicamentos. En caso de respuestas afirmativa, se pregunta sobre la cantidad de comprimidos tomados en el último mes.
- Test de Batalla: analiza el “grado de conocimiento” que se posee sobre la enfermedad. Se realizan una serie de preguntas sobre la enfermedad y si se falla alguna respuesta se considera incumplimiento.

Teniendo en cuenta los métodos más utilizados de medida de la adherencia terapéutica, se recogen sus principales ventajas e inconvenientes en la siguiente tabla.  
*(Tabla 3)*

**Tabla 3: Ventajas y desventajas de los métodos utilizados en la medida de la adherencia terapéutica.**<sup>(187-195)</sup>

<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Recuento de medicación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo coste</li> <li>- Fácil aplicación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo</li> <li>- Sobreestimación</li> <li>- Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación)</li> <li>- Asume que no almacena medicación y la dispensación en un único centro</li> </ul>
<b>Dispositivos electrónicos (MEMS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis de dosis y frecuencia de administración</li> <li>- Patrones de adherencia en el tiempo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coste elevado</li> <li>- No disponibilidad absoluta</li> <li>- Infraestimación</li> <li>- Vulnerable a fallos tecnológicos</li> </ul>
<b>Registro dispensación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad y especificidad aceptable</li> <li>- Mide adherencia cuantitativa(número de dosis omitidas)</li> <li>- Mide el incumplimiento no intencionado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No detecta motivos de incumplimiento</li> <li>- No detecta adherencia cualitativa.</li> <li>- Sesgos de información: medicación sobrante de dispensaciones previas, paciente comparte medicación, suspensión del tratamiento, dispensación no centralizada.</li> <li>- Sobreestimación.</li> <li>- No útil si la dispensación es automática o para periodos largos de tiempo.</li> </ul>
<b>Cuestionario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo coste</li> <li>- Fácil aplicación</li> <li>- Permite investigar motivos de no adherencia</li> <li>- Mide adherencia cualitativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gran cantidad existente</li> <li>- Poco estandarizado</li> <li>- Sobreestimación de adherencia</li> <li>- Sensibilidad baja</li> <li>- Información de adherencia reciente(ej. últimos 30 días)</li> </ul>
<b>Determinación plasmática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Único método directo de adherencia</li> <li>- Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco</li> <li>- Ventaja en población con farmacocinética alterada(embarazo, disfunciones, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método objetivo, caro</li> <li>- Invasivo</li> <li>- Niveles pueden estar disminuidos por razones diferentes a la no adherencia(interacciones)</li> <li>- Información reciente</li> <li>- No estandarizado</li> </ul>



## **7. Validación de cuestionarios**

## **7. Validación de cuestionarios**

Para utilizar con garantía un cuestionario es necesario comprobar que mide apropiadamente y de modo constante en las mismas circunstancias, que es sensible a los cambios de la situación clínica, que en la práctica no presenta dificultades de aplicación, etc. Toda esta comprobación de sus características es lo que se llama proceso de validación. Este proceso se realiza inicialmente en el idioma original y debe reiterarse cuando se altera la estructura o cuando cambia el idioma en el que se aplica. Validar una versión en idioma diferente al original consiste en adaptar culturalmente el cuestionario al medio donde se quiere utilizar y volver a comprobar que conserva las características psicométricas adecuadas para medir aquello para lo que fue diseñado<sup>(196)</sup>. La calidad de la metodología utilizada es imprescindible para asegurar que los resultados que se obtienen en el estudio se puedan interpretar adecuadamente y utilizar en la práctica clínica<sup>(197)</sup>.

Es necesario disponer de instrumentos validados en el ámbito de la salud en el idioma original para poder comparar los resultados obtenidos con otros estudios nacionales e internacionales que hayan utilizado el mismo instrumento<sup>(198)</sup>. Existe una monografía en castellano que recopila, actualiza y analiza los instrumentos actualmente disponibles para la medición de la salud, la calidad de vida en la práctica y la investigación clínica; proporciona la información para conocer los principios básicos de la medida de la salud y una guía detallada de los cuestionarios desarrollados, traducidos y validados en español para que los profesionales sanitarios puedan optar, en cada momento y ámbito de aplicación sanitaria, por el instrumento a utilizar<sup>(199)</sup>.

Para validar un instrumento de medida hay que comenzar por adaptar culturalmente el cuestionario al medio donde se quiere utilizar y a continuación volver a medir sus características psicométricas.

### **7.1 Adaptación transcultural de un instrumento**

El desarrollo de estudios internacionales y la diversidad de culturas en algunos países están aumentando progresivamente<sup>(197)</sup>. Esto requiere tener accesibles instrumentos de evaluación que estén adaptados culturalmente en los distintos países<sup>(198)</sup>. La OMS recomienda desarrollar y utilizar indicadores de la salud estandarizados. En concreto exige a la investigación multicéntrica internacional tener

instrumentos validados en el ámbito de la salud para poder realizar estudios comparativos a nivel internacional<sup>(200)</sup>.

Algunos autores<sup>(201)</sup> señalan ciertos criterios para asegurar la calidad del instrumento: traducción, adaptación, validación de las propiedades psicométricas y redacción de las normas del instrumento en los distintos idiomas. Sin embargo la metodología para adaptar cuestionarios es poco conocida por profesionales sanitarios en nuestro medio, lo que explica la existencia y uso indiscriminado de instrumentos adaptados de manera incompleta o traducciones simplemente literarias<sup>(202)</sup>. Uno de los sesgos tradicionalmente encontrados en instrumentos culturalmente adaptados es la ausencia de equivalencia conceptual de los instrumentos en distintas culturas<sup>(201)</sup>. Por ello al validar un instrumento es necesario empezar con el proceso de traducción.

## **7.2 Proceso de traducción.**

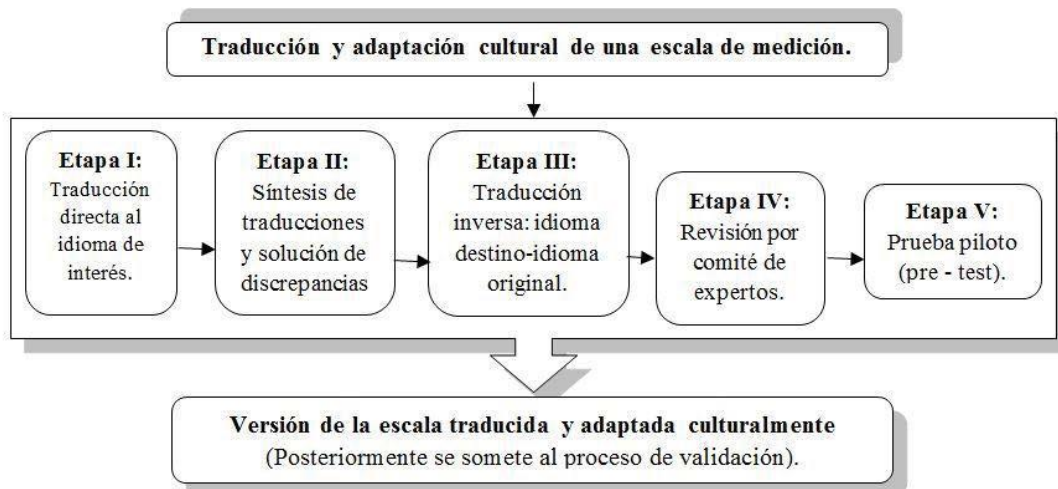
El proceso de traducción de un cuestionario es clave para asegurar la validez de un instrumento en distintas culturas. No puede limitarse a una simple traducción del cuestionario sino que debe seguir una metodología que asegure esa equivalencia<sup>(197)</sup>. Es un proceso riguroso que consiste en la traducción y adaptación cultural de la versión original a la versión adaptada<sup>(203)</sup>. El objetivo es conseguir que el instrumento sea equivalente a nivel semántico, conceptual, de contenido, técnico y de criterio en distintas culturas<sup>(204,205,206)</sup>. La equivalencia semántica asegura que el significado de cada ítem sea el mismo en cada cultura después de la traducción. La equivalencia conceptual nos afirma que el instrumento mide el mismo constructo teórico en cada cultura. La equivalencia de contenido certifica que el contenido de cada ítem es relevante en cada cultura. La equivalencia técnica nos dice que el método de recogida de datos es comparable en cada cultura. Por último, la equivalencia de criterio nos cerciora que la interpretación de la medida se mantiene igual cuando se compara con las normas de cada cultura estudiada<sup>(207)</sup>. La comprobación de la equivalencia técnica y de criterio de una nueva versión puede requerir de un análisis estadístico posterior, proceso que excede al de la traducción inicial.



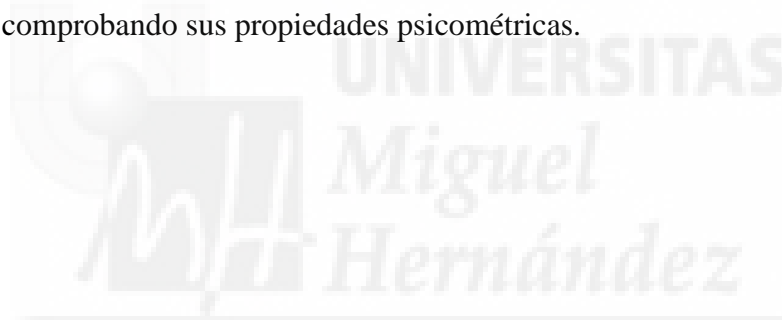
No existe una guía estándar para realizar el proceso de adaptación transcultural a otro idioma. La mayoría de los estudios realizados de traducción y adaptación de instrumentos utilizan diferentes métodos que incluyen una o más de las siguientes técnicas: traducción del instrumento, retrotraducción, técnica bilingüe, comité evaluador, y estudio piloto. Estas técnicas son recomendables, sin embargo, ninguna de ellas es completa por lo que se recomienda realizar más de una al mismo tiempo<sup>(208,209)</sup>.

Los métodos más utilizados son: la traducción lineal, la traducción lineal con estudio piloto y la traducción-retrotraducción con personas monolingües o bilingües. El método que se considera más completo y garantiza una mayor calidad en el proceso de traducción es la traducción- retrotraducción por personas bilingües o monolingües<sup>(197)</sup>. Este método debe evaluar en primer lugar si el fenómeno que mide el cuestionario existe en la cultura a la que se adapta. A continuación se realizan al menos dos traducciones de la versión original a la lengua de la población diana por traductores bilingües cuya lengua materna sea la población diana. La traducción debe ser conceptual por lo que la persona que traduce debe conocer además del idioma los contenidos y el propósito del cuestionario. A partir de estas traducciones varios evaluadores miden la equivalencia semántica de las distintas versiones y un comité de revisión diseña una primera versión del cuestionario que puede testarse o no en un estudio piloto con pacientes con las mismas características que los pacientes a los que va dirigido el cuestionario. El comité de revisión, en su caso, analiza los resultados obtenidos y diseña una segunda versión del cuestionario. Esta versión se retrotraduce a la lengua original por dos personas bilingües. Estas versiones se comparan con la versión original en equivalencia semántica y el Comité de Revisión decide si se requiere modificar la versión obtenida antes de medir las propiedades psicométricas. El consensuar la última versión con alguno de los autores de la versión original del cuestionario es garantía de calidad del proceso de adaptación del cuestionario<sup>(202)</sup>.

Fig.1. Síntesis de la metodología sugerida para la traducción y adaptación cultural de una escala<sup>(210)</sup>.



Una vez finalizado el proceso de traducción se lleva a cabo la validación del instrumento comprobando sus propiedades psicométricas.



### **7.3 Propiedades psicométricas de un instrumento.**

#### **7.3.1 Reproducibilidad**

Es el grado en que un instrumento es capaz de medir sin error<sup>(211)</sup>. Mide la proporción de variación en las mediciones que se debe a la variedad de valores que toma una variable y que no es producto del error sistemático (sesgo) o aleatorio (azar). Es decir, esta propiedad determina la proporción de la varianza total atribuible a diferencias verdaderas que existen entre los sujetos<sup>(211,212)</sup>.

El coeficiente alfa de Cronbach es el recurso estadístico más utilizado para evaluar la fiabilidad de un instrumento<sup>(213,214)</sup>. Su valor está comprendido entre 0 y 1 y depende tanto del número de ítems que componen la escala como de la correlación media entre ellos<sup>(215-217)</sup>. Adicionalmente, cuando el instrumento está compuesto por un grupo de dominios (sub-escalas), debe calcularse el coeficiente alfa de Cronbach para los ítems de cada dominio respecto del valor del puntaje del mismo (correlación ítem-dominio)<sup>(215)</sup>.

El valor mínimo aceptado para este coeficiente es de 0,70; valores inferiores indican que la fiabilidad de la escala utilizada es baja. Por otro lado, se espera un valor máximo de 0,90; valores mayores indican que hay redundancia o duplicación, lo que significa que varios ítems están midiendo exactamente el mismo elemento de un dominio o constructo; por lo tanto, dichos ítems deben eliminarse. Usualmente, se prefieren valores de alfa entre 0,80 y 0,90<sup>(218)</sup>.

#### **7.3.2 Validez**

La validez es la capacidad que tiene el instrumento para medir el constructo que pretende medir y para lo cual fue diseñado<sup>(211)</sup>. Se reconocen cinco que componen la validez de un instrumento: validez de apariencia, de contenido, de criterio, convergente-divergente y de constructo<sup>(211,212)</sup>. La validez podrá evaluarse para todas o algunas de estas dimensiones dependiendo del tipo de escala objeto de la validación.

#### **7.3.3 Sensibilidad**

La sensibilidad es la capacidad de un instrumento para detectar cambios a través del tiempo en la realidad que mide, tanto entre los individuos como en la respuesta de un mismo individuo sobre dicho constructo. Esta propiedad es común en escalas

diagnósticas, ensayos clínicos o mediciones prospectivas, en los que la sensibilidad al cambio y la especificidad permiten evaluar la respuesta a un tratamiento o intervención; sin embargo, es poco frecuente en estudios con variables como el bienestar, la satisfacción, las percepciones y las actitudes<sup>(211,212,215,219,220)</sup>.

#### **7.3.4 Utilidad**

Un instrumento no es útil si su aplicación resulta difícil, compleja o costosa. Este parámetro hace referencia a aspectos como el tiempo necesario para la aplicación del instrumento, la sencillez en el formato, la claridad de las preguntas, si se requiere o no de entrenamiento al personal que lo aplica. Además identifica si su registro, codificación, interpretación y evaluación es simple. Esta característica se evalúa mediante la realización de una prueba piloto, con grupo pequeño de participantes, de modo tal que puedan realizarse modificaciones oportunas en términos de su viabilidad<sup>(215,219,221)</sup>.



Tabla 4 Resumen de una evaluación psicométrica de escalas en salud <sup>(240)</sup>.

¿CÓMO VALIDAR UN INSTRUMENTO DE MEDIDA DE LA SALUD?

Tabla 1. Características psicométricas de un instrumento

ASPECTOS PSICOMÉTRICOS		DESCRIPCIÓN	
FIABILIDAD	Consistencia interna	<i>Alfa de Cronbach</i>	Mide el grado de correlación interna entre los ítems
		<i>Mitad y mitad</i>	Compara las correlaciones entre las dos mitades de un instrumento
	Estabilidad	<i>Kuder-Richarson</i>	Obtiene el grado de correlación entre variables dicotómicas
		<i>Correlación internunciados</i>	Obtiene el grado de correlación entre cada variable y la puntuación total
		<i>Test-retest</i>	Mide la constancia de las respuestas obtenidas en repetidas ocasiones con los mismos sujetos
	Equivalencia		Determina la consistencia de las puntuaciones de los instrumentos
Armonía interjueces		Mide el grado de concordancia entre observadores que miden el mismo fenómeno	
VALIDEZ	Validez aparente		Determina el grado en el que los ítems parecen medir lo que se proponen
	Validez de contenido	<i>Método Delphi</i>	Método para obtener la opinión de un panel de expertos
		Modelo de estimación de magnitud	Determina la intensidad percibida de un estímulo físico o social
		<i>Modelo de Fehring</i>	Explora si el instrumento mide el concepto que quiere medir con la opinión de un grupo de expertos
		<i>Metodología Q</i>	Mide la validez de contenido con un grupo de expertos
	Validez de criterio		Mide el grado de correlación entre un instrumento y otra magnitud que mida el mismo criterio
		<i>V.concomitante</i>	Mide el grado de correlación entre dos medidas del mismo concepto al mismo tiempo en los mismos sujetos
	<i>V. predictiva</i>	Mide el grado de correlación entre la medida de un concepto y una medida posterior del mismo concepto. Mide como un instrumento predice una evaluación	
	Validez de constructo	<i>Convergente-divergente</i>	Mide si el instrumento correlaciona con variables esperables y no correlaciona con las que no se esperan
		<i>Análisis factorial</i>	Reduce un número de variables a factores de variables para distinguir las dimensiones subyacentes que establecen las relaciones entre los ítems
<i>Validez discriminante</i>		Mide el grado del instrumento para distinguir entre individuos que se espera que sean diferentes	
SENSIBILIDAD		Habilidad del instrumento para reflejar cambios en el estado de salud debido a una intervención conocida	
FACTIBILIDAD	<i>Porcentaje de respuestas</i>	Mide si el cuestionario es asequible para utilizarlo en el campo que se quiere utilizar	
	<i>Tiempo de cumplimentación</i>		
	<i>Percepción de los pacientes y los profesionales</i>		



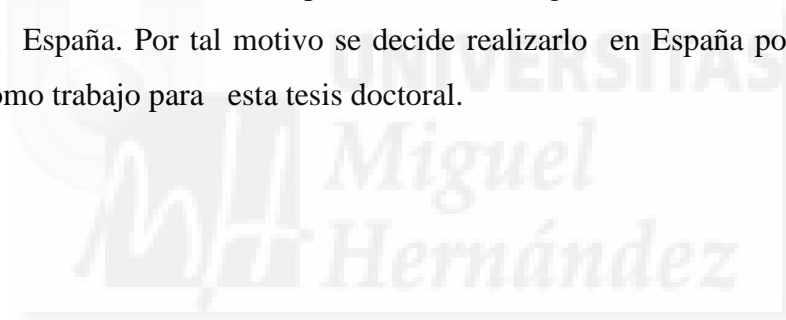
# **8. Justificación del estudio**

## **8. Justificación del estudio**

Recientemente ha sido desarrollada una escala o cuestionario autocumplimentado MMAS-8. Debido a la amplia utilización de esta escala como una herramienta de medición de la adherencia, es muy importante su traducción y validación de la misma a la lengua española, para medir la Viabilidad, Fiabilidad y Validez.

La validación de un cuestionario es un proceso complejo que implica múltiples procesos o fases como la viabilidad, fiabilidad, repetibilidad, sensibilidad al cambio y la adaptación transcultural<sup>(210)</sup>.

Por último destacar que este cuestionario ya ha sido utilizado y validado en otros estudios<sup>(195)</sup>, en los que se valora la adherencia a la medicación en enfermedades crónicas como la HTA en otros países. Sin embargo, este cuestionario no se ha validado en España. Por tal motivo se decide realizarlo en España por primera vez, sirviendo como trabajo para esta tesis doctoral.



## **9. Hipótesis**





## **9. Hipótesis**

### **9.1 Hipótesis**

El farmacéutico como profesional experto en medicamentos tiene una gran accesibilidad a los enfermos crónicos, por ello, la utilización del cuestionario MMAS-8 a través de su validación al español para medir la adherencia terapéutica en pacientes hipertensos del ámbito de la atención primaria puede tener un impacto muy favorable sobre la medida de la adherencia a la medicación, y analizar su capacidad de discriminación en el idioma español.

### **9.2 Objetivos**

#### **9.2.1 Objetivo General**

Traducir, validar, y examinar las propiedades psicométricas de la versión española de MMAS-8 en pacientes mayores de 18 años con HTA en España.

#### **9.2.2 Objetivos Específicos**

1. Conocer y cuantificar la adherencia al tratamiento en pacientes con HTA tratados con fármacos antihipertensivos, medida por una versión en español de la Escala de la Adherencia a la Medicación de Morisky MMAS-8 sobre la HTA.
2. Estudiar el nivel de asociación existente entre las variables explicativas con la adherencia al tratamiento, en pacientes HTA.
3. Realizar la validación del cuestionario MMAS-8 en la población española mediante el análisis de Fiabilidad, analizando la consistencia interna y la estabilidad temporal.
4. Realizar la validación del cuestionario MMAS-8 en la población española mediante el análisis de Validez, analizando la validez del constructor.

# **10. Material y Métodos**



## 10. Material y Métodos

**10.1 Diseño y tipo de estudio:** Observacional tipo de estudio descriptivo validación de cuestionarios. A través de una adaptación transcultural cuyo objetivo es conseguir un instrumento equivalente al desarrollado en el país de origen, no se trata de una simple traducción sino que conlleva una metodología la cual asegurará la equivalencia conceptual y semántica con el original<sup>(212)</sup>.

### Estudio en 3 fases.

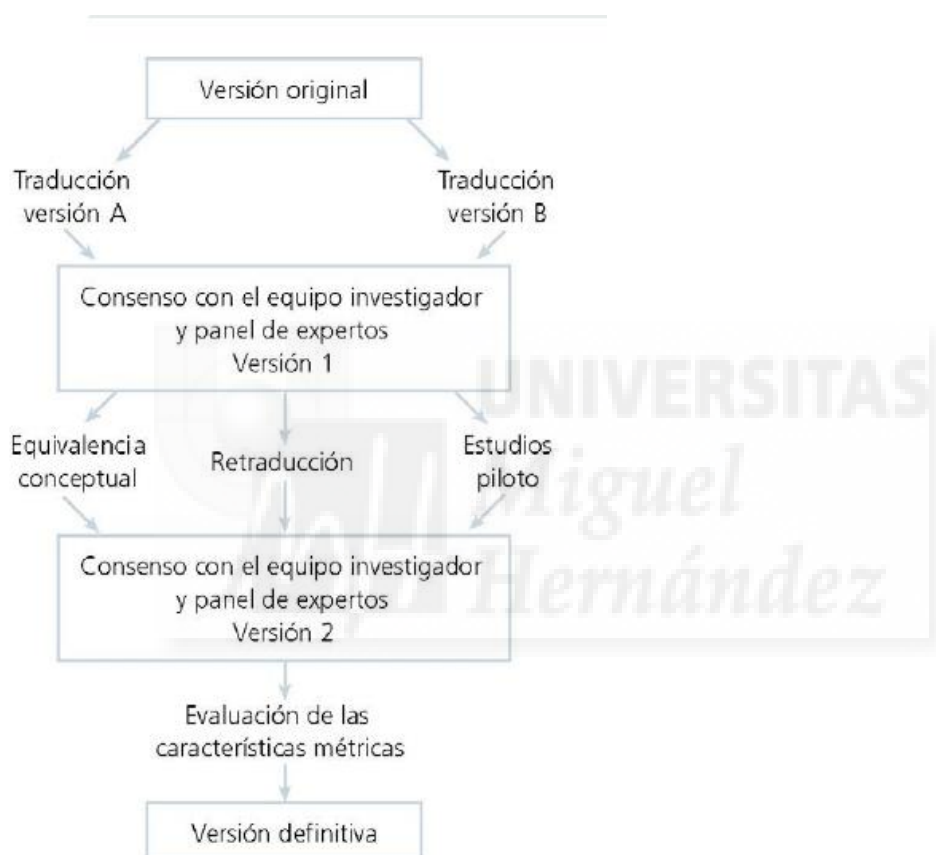


Figura N°2. Esquema del proceso de adaptación transcultural de un cuestionario.

### **Fase cero: Estudio piloto con 30 pacientes.**

Se pasó el borrador del cuestionario con las preguntas del estudio a 30 pacientes hipertensos mayores de 18 años antes del comienzo del estudio. Estos pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria conforme acudían a la Farmacia Comunitaria Cristina Franco Giménez situada en la localidad de Petrel. El tiempo de recogida de los datos fue de 1 mes. Los pacientes firmaron el consentimiento informado y fueron incluidos en el estudio.

Este “pretexto” permitió identificar:

- Tipos de preguntas más adecuados.
- Si el enunciado fue correcto y comprensible, y si las preguntas tenían la extensión adecuada.
- Si es correcta la categorización de las respuestas.
- Si existían resistencias psicológicas o rechazo hacia algunas preguntas.
- Si el ordenamiento interno fue lógico; si la duración estuvo dentro de lo aceptable por los encuestados.

### **Primera fase (1-2 meses).**

Una vez que el paciente aceptó participar, se les pasó la escala MMAS-8 (Anexo 2) en relación a su tratamiento con antihipertensivos, un cuestionario sobre aspectos clínicos y sociodemográficos, al mismo tiempo, se completó una hoja de datos a partir de los datos recogidos en el programa Abucasis (de Historias Clínicas), pudimos acceder a esta información gracias a la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Elda. Dicha hoja de recogida de datos contuvo un breve cuestionario para el paciente y cuidador si lo hubiera, para evaluar hábitos de vida, nivel socio-cultural, presencia o no de cuidador/es, etc. (Anexo 1).

### **Segunda fase (2-4 meses).**

En una segunda fase (pasados 2-4 meses), se volvió a citar a estos pacientes y se les pasó de nuevo la MMAS-8 con el objetivo de evaluar la adherencia real de los pacientes al tratamiento antihipertensivo.

### **Sujetos. Fase 0.**

El pretexto cognitivo o estudio piloto, se realizó directamente por el investigador. Durante esta fase, el investigador contactó con los pacientes para

informarles del estudio, solicitar su colaboración, y previo consentimiento verbal, citó posteriormente para la formalización de los trámites y la realización del estudio piloto, firmando el consentimiento informado. (El proceso, así como el contenido en todos sus aspectos será el mismo que el propuesto para las fases 1 y 2 del estudio), ya que se trata de un estudio piloto.

### **Sujetos. Fase 1.**

La obtención de los datos de control de la presión arterial de los pacientes se obtuvo de los controles habituales del paciente que se realizaron en la Farmacia Comunitaria Cristina Franco Giménez.

## **10.2 Ámbito de estudio**

En la Farmacia Comunitaria de D<sup>a</sup> Cristina Franco Giménez en la población de Petrel (Alicante). La duración del estudio fue de un año 1/1/2016 hasta 1/1/2017.

### **10.2.1 Población de estudio**

La población estudiada estuvo formada por los pacientes mayores de 18 años, en tratamiento antihipertensivo durante al menos 6 meses. Los datos se recogieron en la Farmacia Comunitaria Cristina Franco Giménez en la población de Petrel.

### **Selección de la Muestra**

#### **10.2.2 Criterios de inclusión**

- 1-Pacientes mayores de 18 años, que acudan a la Farmacia Comunitaria.
- 2-Pacientes que estén en tratamiento durante al menos los últimos 6 meses con antihipertensivos.
- 3-Pacientes que hablen español.
- 4.- Que firmen el consentimiento informado

### **10.2.3 Criterios de exclusión**

1-Pacientes de la Farmacia que no hablen español, puesto que el objetivo del estudio es validar el cuestionario Morisky de 8 ítems de adherencia en español.

2-Pacientes que hayan tenido que interrumpir el tratamiento con antihipertensivos o se les haya retirado por su médico durante el periodo de estudio.

3-Analfabetismo.

4-Pacientes con afectación neurológica o psicológica que impida la cumplimentación de los cuestionarios.

5-Pacientes cuya expectativa de vida sea inferior a un año.

6-Pacientes en los cuales la enfermedad deterioró la capacidad de autovaloración.

7-Pacientes cuya situación patológica pudiera interferir con el desarrollo del estudio: problemas físicos, sociales o psicológicos que les impida seguir un tratamiento de manera autónoma.

### **10.2.3 Método de muestreo**

Muestreo consecutivo, consiste en seleccionar a los pacientes que cumplan los criterios de selección, a medida que acudían a la farmacia comunitaria, durante el tiempo que duró el estudio

### **10.2.4 Cálculo del tamaño muestra**

Siguiendo la metodología de Korb-Savoldelli et al <sup>(222)</sup> se han incluido a 275 pacientes en el estudio, lo cual representa un ratio de 35:1 (número pacientes: número ítems) para evaluar la validez del cuestionario. Con este tamaño muestral se supera el porcentaje empírico de estructuras factoriales correctas del 70% estimadas en el trabajo

de Costello et al<sup>(223)</sup> y se consigue una precisión de un intervalo de confianza al 95% de  $\pm 0,035$  para un coeficiente alfa de Cronbach de 0,8.

### **10.2.5 Procedencia de los sujetos**

En el estudio participaron todos los pacientes que acudieron por cualquier motivo a la Farmacia Comunitaria Cristina Franco Giménez situada en Petrel (Alicante), los cuáles fueron seleccionados aplicando los criterios de inclusión y se solicitó su colaboración en el mismo momento a través del consentimiento informado. Sólo en el caso de que firmasen el consentimiento informado se procedió a realizar los siguientes procedimientos por parte del investigador principal:

- Realización de un cuestionario “ad hoc” que incluirá aspectos clínicos y socio-demográficos.
- Escala Morisky de 8 ítems traducido en español al paciente.
- Se realizó un estudio piloto con 30 sujetos, para la adaptación transcultural.

La selección de la muestra, se realizó de forma consecutiva conforme los pacientes acudan a la Farmacia antes mencionada.

### **10.3 Método de recogida de los datos**

La recogida de datos se llevó a cabo en la Farmacia Comunitaria Cristina Franco Giménez en Petrel (Alicante), el investigador principal realizó una entrevista a los pacientes que voluntariamente participaron en el estudio, se les entregó una hoja informativa Anexo 3, y se les hizo firmar el consentimiento informado Anexo 4, posteriormente se les realizó una entrevista. Toda la información del paciente se recogió en el cuaderno de recogida de datos. Anexo 1 realizado para dicho estudio.

Para la toma de la PA se utilizó el aparato o tensiómetro Omron m3-it Anexo 5, que se encuentra en el listado de tensiómetros validados por la Sociedad Española de Hipertensión, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

### ***Condiciones del paciente***

Relajación física

Evitar ejercicio físico previo

Reposo durante 5 minutos antes de la medición

Posición adecuada (evitar actividad muscular isométrica): sedestación, espalda recta y apoyada en el respaldo de la silla y brazos apoyados a la altura del corazón, piernas no cruzadas

Evitar medir en casos de disconfort, vejiga llena, etc.

### ***Relajación mental***

Ambiente tranquilo y confortable. Relajación previa a la medición

Reducir la ansiedad o inquietud en la medida de lo posible

Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar

### ***Circunstancias a evitar***

Consumo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos

Síntomas (p.ej. dolor) o agitación psíquica / emocional

## ***2. Condiciones del equipo***

Equipo automático validado y calibrado en el último año

Manguito adecuado al tamaño del brazo: la cámara debe cubrir el 80% del perímetro; si ésta es demasiado pequeña, se pueden obtener lecturas falsamente altas. En caso de dudas, se debe elegir el tamaño más grande de manguito

Sistema de cierre (velcro) que sujete con firmeza

El sistema neumático debe ser estanco, sin fugas ni holguras



### **3. Proceso de medición**

Seleccionar el brazo con PA más elevada, si lo hubiese

Ajustar el manguito sin holgura y sin que comprima

Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman

El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial

El manguito debe quedar a la altura del corazón, pero no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador

### **4. Técnica**

Seguir las instrucciones del fabricante

De forma general, se requiere encender el esfigmomanómetro y proceder a la realización de la medida presionando el botón indicado para tal fin

Esperar a finalizar la lectura y registrar la misma en la hoja apropiada

#### **-Medición:**

Se realizaran 3 medidas consecutivas y se recogerá como medida a estudio el valor medio.

#### **-Meses que los pacientes retiran la medicación:**

(Dato que obtendremos al consultar el historial clínico del paciente en el Centro de Salud Petrel II, recogeremos las preinscripciones que ha retirado el paciente en un año)

## **10.4 Variables**

### **10.4.1 Variables de estudio e instrumentos de medición**

#### **Instrumento de medida la Escala Morisky y su medición Anexo 5**

La adherencia a la medicación fue valorada usando la versión en español de la MMAS-8 proporcionada por el autor. Las preguntas se formulan para evitar el sesgo de decir sí a todas las respuestas (por ejemplo, la redacción de la pregunta 5 se invierte para evitar la tendencia a responder de la misma manera a una serie de preguntas, independientemente de su contenido). Las opciones de respuesta son “sí” o “no” para los ítems del 1 a 7, mientras que el ítem 8 se contesta según una escala de respuesta tipo Likert de cinco puntos. Cada respuesta “no” es valorada como 1 y cada respuesta “sí” como 0, con excepción del ítem 5 en el que la respuesta “sí” es valorada como 1 y la respuesta “no” como 0. Para el ítem 8, el código (0-4) tiene que ser normalizado dividiendo el resultado por 4 para calcular la puntuación total. El rango de puntuación total de la MMAS-8 va desde 0 a 8, reflejando la puntuación 8 una alta adherencia, las puntuaciones 7 o 6 reflejan una adherencia media y las puntuaciones inferiores a 6 una baja adherencia. La utilización de la escala fue autorizada por Donald Morisky, titular de los derechos de autor del instrumento.

#### **Variables independientes**

- Sexo (hombre/mujer)
- Fecha de nacimiento
- Municipio de Residencia (Elda, Petrel, Novelda, Monovar, Pinoso, Novelda, Sax)
- Centro de Salud al que pertenece el sujeto (Petrel I, Petrel II, Acacias, Marina Española)
- Tipo de aportación en receta (TSI 1 exento de aportación, TSI 2 pensionista aportación del 10%, TSI 3 activos aportación del 40%, TSI 4 activos aportación del 50%, TSI 5 activos aportación del 60%, TSI 6 excluidos de la farmacia)
- Estado civil (viven en pareja o en familia, vive solo, tiene cuidador)
- Nivel de estudios (Básicos, bachiller, diplomatura, licenciatura o grado, máster, doctorado)

- Consumo de tabaco (Fumador/no fumador/exfumador)
- Medicación para la HTA (Familia a la que pertenece el fármaco)
- Medición de la presión arterial ( Presión arterial sistólica y la diastólica en mmHg)
- Tiempo que se ha retirado la medicación (en meses)
- Coste de tratamientos para la administración ( en euros)
- Coste para el paciente (en euros)
- Número de principios activos ( en cada comprimido)
- Dosis ( en mg de los tratamientos antihipertensivos)
- Número de comprimidos/día

Todas las variables se recogieron mediante la entrevista con el paciente, menos la variable (Número de meses que ha retirado la medicación), ya que en las Farmacias Comunitarias de la Comunidad Valenciana solo podemos revisar los últimos 3 meses que el paciente ha retirado su medicación. Se recopiló dicha información haciendo una revisión de su historia clínica, gracias a la aprobación de Comité Ético del Hospital de Elda. No se realizó ninguna prueba o analítica fuera de la práctica clínica habitual.

### **10.5 Estrategia de Análisis estadístico de los datos**

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables. Se han calculado número y porcentaje para las variables cualitativas, y valores medios, desviación estándar y/o rango intercuartilico para las cuantitativas.

Para evaluar asociaciones entre las variables cualitativas y la adherencia se ha aplicado el test Chi-Cuadrado. Para las variables cuantitativas el procedimiento ANOVA.

Para estimar las asociaciones entre la baja adherencia y la media-alta adherencia se han ajustado modelos de regresión logística estimando el Odds Ratio de baja adherencia con un intervalo de confianza al 95%, en cada una de las variables explicativas.

*Para la Validación:*

Se realizó un análisis para medir los aspectos psicométricos del cuestionario, para la consistencia interna, se utilizó el alfa de Cronbach. Se ha identificado a las preguntas con peor comportamiento.

Para evaluar la estabilidad temporal se calcularon tablas de doble entrada para cada pregunta a una muestra inicial de 48 sujetos, aplicando el test de McNemar para evaluar cambios en las respuestas, así como el coeficiente de concordancia Kappa. Para evaluar la concordancia antes/después se ha calculado el coeficiente de correlación intraclass (CCI) con un intervalo de confianza al 95%. Este coeficiente, mide la concordancia en datos continuos. Su rango esta entre 0 y 1, siendo 0 concordancia nula y 1 concordancia perfecta.

Se ha evaluado el cambio en la clasificación de la adherencia al tratamiento antes/después mediante una tabla de doble entrada, calculando el coeficiente de concordancia Kappa.

Para evaluar la validez del cuestionario (validez del constructor) se ha realizado un análisis de componentes principales de carácter exploratorio, calculando la varianza explicada por cada componente, e identificando las preguntas con peor comportamiento. Morisky et al. (191) en su marco teórico propone una dimensión para este cuestionario, por lo que el análisis de componetes principales exploratorio nos confirmará o refluatará esta única dimensión.

Se aceptarán los tests como significativos cuando el valor de p sea menor de 0,05.

Los análisis se han realizado mediante el programa SPSS v18 y el programa R v3.2.5.

## **10.6 Aspectos éticos y Consentimiento informado**

Se realizó una hoja de información y otra de consentimiento informado para los participantes del estudio, según las normativas vigentes. ver Anexos ( 2 y 3 ).

El estudio se sometió al dictamen de la Comisión de Ética del Hospital General Universitario de Elda, consiguiendo la autorización para su realización Anexo 6. Los

pacientes para poder participar deben firmar la hoja de consentimiento informado. La documentación generada en este estudio sólo será utilizada por los investigadores. Durante el tiempo que dure el estudio, los documentos serán custodiados bajo llave, en soporte papel y digital en el departamento de medicina clínica del hospital de Elda. Tras la finalización del mismo, la documentación pasará a cargo de la Comisión de investigación del Departamento de Elda, del cual proceden todos los pacientes del estudio.

En el cuaderno de recogida de datos no habrá ninguna variable identificativa del paciente. Solo aparecerá un número de código y en hoja aparte custodiada por el investigador principal.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. Los datos de los pacientes derivados de la red ABUCASIS durante el estudio, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a una clave única y sin sentido fuera del contexto del sistema.

En lo referente a los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”, la base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que dicho código no identificable por el que no será posible desvelar su identidad.

- Métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos principales:

-En nuestro caso no se utilizaron métodos para minimizar los principales riesgos porque no ha sido un estudio de intervención.

- Ley de protección de datos.

La información obtenida fue anónima y solo accesible al investigador/es del estudio y/o sus colaboradores. Se trató con confidencialidad, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

- Beneficios potenciales.

No se espera un beneficio directo para el paciente. No obstante el detectar mediante el cuestionario una falta de adherencia, en la práctica clínica, puede servir de motivación al paciente y al médico para trabajar en su mejora. Ello redundará en un incremento de los objetivos de buen control para la presión arterial, dado que la falta de adherencia es la primera causa de mal control, y se consigue un aumento de la prevención de los eventos cardiovasculares en estos pacientes.



# 11. Resultados



## **11. Resultados**

### **11.1 Resultados del análisis descriptivo.**

En el análisis descriptivo de la **Tabla 5**, se analizan 275 sujetos de los cuales un 52% (143) eran hombres, la edad media fue de 66,5 años. El 89,1% (245) de los pacientes pertenecían a la localidad de Petrel y el 60,4% (166) al Centro de Salud Petrel II. Un 54,9% (151) de los encuestados pertenecieron al régimen pensionista. El 86,5% (238) de los pacientes contestaron que no era fumadores frente a un 6,2% que si lo eran. La mayoría de los pacientes tenían un nivel de estudios primarios. La media de la PAS y la PAD fueron 126 y 84 mmHg respectivamente. La media de número de meses en la que el paciente retiró la medicación fue de 11,2 meses. Cabe destacar que el 72,7% (200) de los principios activos utilizados fueron los ARAII

### **11.2 Resultados Adherencia**

Los datos de adherencia a la medicación, se clasificaron en 3 grupos. El primer grupo corresponde a la **baja adherencia** 33,8% (n=93), que obtuvieron una puntuación menor a 6. El segundo grupo de pacientes 29,5% (n= 81), se clasificaron para **media-adherencia** al conseguir una calificación entre 6-7,99. Por último, el tercer grupo de pacientes de **alta adherencia** obtuvo unos resultados 36,7% (n=101) al obtener una puntuación de 8. Ver **Tabla 5**.



**Tabla 5. Características de las variables sociodemográficas y clínicas**

		Total	N (%) Media (DE) Media (min-max)
Adherencia por Morisky	<6 Baja adherencia	275	93 (33,8%)
	6-7,99 Media adherencia		81 (29,5%)
	8 Alta adherencia		101 (36,7%)
Hombres		275	143 (52,0%)
Edad		275	66,5 (11,7)
Ciudad	Elda	275	30 (10,9%)
	Petrel		245 (89,1%)
Centro de Salud	Petrel I	275	78 (28,4%)
	Petrel II		166 (60,4%)
	Otros		31 (11,3%)
Tipo de paciente	Exentos	275	24 (8,7%)
	Pensionistas		151 (54,9%)
	Activos		100 (36,4%)
Tabaco	Fumador	275	20 (7,3%)
	Exfumador		17 (6,2%)
	No fumador		238 (86,5%)
Nivel de estudios	Estudios Primarios	275	235 (85,5%)
	Estudios secundarios o superiores		40 (14,5%)
PAS		275	126 (1,5)
PAD		275	84 (1,8)
Tratamientos antihipertensivos	Tiempo con la medicación (meses)	275	11,2 (6-12)
	Coste para el sistema (euro/paciente)	275	17,5 (11,6)
	Coste para el paciente (euro)	275	1,7 (3,5)
	Número de comprimidos/día	275	1,1 (1-4)
	Número de principios activos	275	1,5 (1-4)
	Dosis (gramos)	274	40,2 (1,5-600)
	Número de clases terapéuticas	275	1,5 (1-4)
	ARAII	275	200 (72,7%)
	Tiazídicos	275	90 (32,7%)
	Beta-bloqueantes	275	6 (2,2%)
	Bloqueadores del calcio	275	51 (18,5%)
	IECA	275	38 (13,8%)
	Antihipertensivos centrales	275	0 (0,0%)
	Diuréticos de Asa	275	7 (2,6%)
	Bloqueadores de la Aldosterona	275	2 (0,7%)
	Alfa-bloqueantes	275	10 (3,6%)
	Otros	275	0 (0,0%)
Vasodilatadores	275	0 (0,0%)	

**DE: Desviación Estándar**

- En la **Tabla 6**, podemos resaltar que los pensionistas y los activos presentan menor adherencia que el grupo de los exentos. La mayor PAS media aparece en el grupo de alta adherencia. Por otro lado, el coste medio para el paciente es mayor en el grupo de **baja adherencia** siendo de 2,7 euros y presenta un valor=0,004. En cuanto a el número medio de comprimidos al día es 1 para este mismo grupo. El coste medio para el paciente es superior en el grupo de baja adherencia. El número medio de comprimidos al día es también menor en el grupo de baja adherencia. Se observó que la adherencia no se asocia con el resto de variables.

**Tabla 6. Clasificación de los pacientes según su grado de adherencia**

		<6 Baja adherencia		6-7,99 Media adherencia		8 Alta adherencia		p-value
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Masculino	53	57,0%	46	56,8%	44	43,6%	0,103
	Femenino	40	43,0%	35	43,2%	57	56,4%	
Ciudad	Elda	14	15,1%	7	8,6%	9	8,9%	0,288
	Petrel	79	84,9%	74	91,4%	92	91,1%	
Centro de Salud	Petrel 1	28	30,1%	22	27,2%	28	27,7%	0,390
	Petrel 2	50	53,8%	52	64,2%	64	63,4%	
	Otros	15	16,1%	7	8,6%	9	8,9%	
Tipo	Exento	12	12,9%	8	9,9%	4	4,0%	0,049*
	Pensionista	41	44,1%	48	59,3%	62	61,4%	
	Activo	40	43,0%	25	30,9%	35	34,7%	
Nivel de estudios	Básico	77	82,8%	71	87,7%	87	86,1%	0,643
	Sec. o superiores	16	17,2%	10	12,3%	14	13,9%	
Tabaco	Nunca	80	86,0%	73	90,1%	85	84,2%	0,204
	Fumador	4	4,3%	6	7,4%	10	9,9%	
	Exfumador	9	9,7%	2	2,5%	6	5,9%	
Edad		66,2 (11,7)		67,4 (12,1)		66,1 (11,4)		0,737
PAS		120 (1,5)		127 (1,4)		130 (1,4)		<0,001*
PAD		81 (1,2)		87 (2,7)		85 (1,4)		0,118
Meses con la medicación		11,2 (1,0)		11,2 (1,2)		11,2 (1,1)		0,968
Coste Sistema (euro/paciente)		18,0 (10,9)		15,9 (11,7)		18,5 (12,1)		0,279
Coste para el paciente (euro)		2,7 (4,7)		1,1 (2,8)		1,3 (2,5)		0,004*
Número de pastillas/día		1,0 (0,1)		1,2 (0,5)		1,1 (0,3)		0,003*
Número de principios activos		1,4 (0,6)		1,5 (0,7)		1,5 (0,7)		0,362
Dosis (gramos)		50,1 (77,1)		35,5 (62,8)		34,7 (72,4)		0,260

\* p < 0,05

En la **Tabla 7** podemos observar que se agruparon la adherencia terapéutica en 2 categorías : los grupos de media y alta adherencia para detectar la baja adherencia. No han habido cambios en las asociaciones significativas respecto a la **Tabla 6**.

**Tabla 7. Adherencia terapéutica con dos categorías.**

		<6 Baja adherencia		≥ 6 Media-alta adherencia.		p-value
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	53	57,0%	90	49,5%	0,236
	Femenino	40	43,0%	92	50,5%	
Ciudad	Elda	14	15,1%	16	8,8%	0,115
	Petrel	79	84,9%	166	91,2%	
Centro de Salud	Petrel 1	28	30,1%	50	27,5%	0,128
	Petrel 2	50	53,8%	116	63,7%	
	Otros	15	16,1%	16	8,8%	
Tipo	Exento	12	12,9%	12	6,6%	0,023*
	Pensionista	41	44,1%	110	60,4%	
	Activo	40	43,0%	60	33,0%	
Nivel de estudios	Primarios	77	82,8%	158	86,8%	0,371
	Secundarios o sup.	16	17,2%	24	13,2%	
Tabaco	Nunca	80	86,0%	158	86,8%	0,106
	Fumador	4	4,3%	16	8,8%	
	Exfumador	9	9,7%	8	4,4%	
Edad		66,2 (11,7)		66,6 (11,7)	0,786	
PAS		120 (1,5)		129 (1,3)	<0,001*	
PAD		81 (1,2)		85 (2,1)	0,057	
Tiempo con la medicación (meses)		11,2 (1,0)		11,2 (1,1)	0,965	
Coste para el sistema (euro/paciente)		18,0 (10,9)		17,3 (11,9)	0,630	
Coste para el paciente (euro)		2,7 (4,7)		1,2 (2,6)	0,001*	
Número de comprimidos/día		1,0 (0,1)		1,1 (0,4)	<0,001*	
Número de principios activos		1,4 (0,6)		1,5 (0,7)	0,154	
Dosis (gramos)		50,1 (77,1)		35,1 (68,1)	0,101	

\* p < 0,05

En la **Tabla 8**, se han calculado los Odds ratio de las magnitudes de asociaciones de las variables explicativas con la baja adherencia. Se observó que los pensionistas se asocian menos con la baja adherencia (OR: 0,37) que los exentos. Por otro lado a mayor PAS se observa una OR de 0,66 con un intervalo de confianza de (0,55-0,80) y un valor de  $p < 0,001$ . Respecto a la PAD, se observa un OR de 0,81 con un intervalo de confianza de (0,67-0,99) y un valor de  $p = 0,041$ , por lo que presentan menor riesgo de baja adherencia. Por último, cuanto mayor coste para el paciente, mayor riesgo de baja adherencia, o sea, al aumentar el coste para el paciente la adherencia disminuye.

**Tabla 8 .Magnitud de las asociaciones de las variables explicativas con la baja adherencia. Modelos logísticos, ajuste simple.**

		OR	95% IC	p-value
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	0,74	(0,45-1,22)	0,237
Ciudad	Elda	1		
	Petrel	0,54	(0,25-1,17)	0,119
Centro de Salud	Petrel 1	1		
	Petrel 2	0,77	(0,44-1,36)	0,367
	Otros	1,67	(0,72-3,89)	0,231
Tipo	Exento	1		
	Pensionista	0,37	(0,16-0,90)	0,027*
	Activo	0,67	(0,27-1,63)	0,374
Nivel de estudios	Primarios	1		
	Secundarios o superiores	1,37	(0,69-2,72)	0,373
Tabaco	Nunca	1		
	Fumador	0,49	(0,16-1,53)	0,220
	Exfumador	2,22	(0,83-5,98)	0,114
Edad		1,00	(0,97-1,02)	0,785
PAS		0,66	(0,55-0,80)	<0,001*
PAD		0,81	(0,67-0,99)	0,041*
Tiempo con la medicación (meses)		1,01	(0,79-1,27)	0,965
Coste para el sistema (euro/paciente)		1,01	(0,98-1,03)	0,628
Coste para el paciente (euro)		1,12	(1,04-1,20)	0,002*
Número de comprimidos/día		-	-	-
Número de HTA		-	-	-
Número de principios activos		0,75	(0,50-1,12)	0,155
Dosis (gramos)		1,00	(1,00-1,01)	0,111

\*  $p < 0,05$

### 11.3 Resultados de la validación

#### 11.3.1 Fiabilidad. Consistencia

En la **Tabla 9** observamos el nivel en el que las diferentes preguntas están relacionadas entre sí, para una muestra de 275 pacientes. Las 8 preguntas del cuestionario presentan un coeficiente alpha de Cronbach de 0,7878, que se puede considerar aceptable.

**Tabla 9. Coeficiente de alpha de Cronbach**

n	Alpha de Cronbach	IC 95%
275	0,7878	(0,7545; 0,8211)

En la **Tabla 10** se calculó el Alpha de Cronbach si se eliminara una pregunta. La pregunta que peor se comporta es la P5. Si se eliminara del cuestionario, el alpha subirá hasta 0,7927.

**Tabla 10. Resultados de alpha de Cronbach por preguntas**

	Alpha si se elimina la pregunta	Cambio
puntuacion_P1	0,7525	-0,03530
puntuacion_P2	0,7579	-0,02983
puntuacion_P3	0,7835	-0,004265
puntuacion_P4	0,7284	-0,05939
puntuacion_P5	0,7927	0,004897
puntuacion_P6	0,7858	-0,001951
puntuacion_P7	0,7264	-0,06133
puntuacion_P8	0,7689	-0,01890

### 11.3.2 Fiabilidad. Estabilidad temporal

En la **Tabla 11** muestra la concordancia obtenida en los resultados del cuestionario al ser evaluado por los mismos sujetos en dos momentos del tiempo distintos. De las 8 preguntas del cuestionario, en 2 (preguntas P2 y P4) ha habido cambios significativos entre las repuestas antes/después. Esto supone un 25%. Ninguna pregunta presenta un coeficiente Kappa significativamente mayor de 0, por lo que no hay concordancia significativa en ninguna pregunta.

**Tabla 11. Resultados estabilidad temporal.**

ANTES		DESPUÉS				p-valor <sup>1</sup>	Coef. Kappa (IC95%)
		No		Si			
		n	%	n	%		
P1	No	21	60,0%	14	40,0%	0,155	0,116 (-0,150; 0,382)
	Si	6	46,2%	7	53,8%		
P2	No	21	53,8%	18	46,2%	0,011*	-0,011 (-0,243; 0,211)
	Si	5	55,6%	4	44,4%		
P3	No	34	77,3%	10	22,7%	0,092	0,013 (-0,234; 0,259)
	Si	3	75,0%	1	25,0%		
P4	No	20	52,6%	18	47,4%	0,023*	-0,051 (-0,290; 0,187)
	Si	6	60,0%	4	40,0%		
P5	No	0	0,0%	1	100,0%	0,070	-0,038 (-0,104; 0,028)
	Si	7	14,9%	40	85,1%		
P6	No	42	91,3%	4	8,7%	0,688	-0,059 (-0,117; -0,001)
	Si	2	100,0%	0	0,0%		
P7	No	41	95,3%	2	4,7%	0,688	0,186 (-0,227; 0,600)
	Si	4	80,0%	1	20,0%		

\* p < 0,05

<sup>1</sup> Test de McNemar

		DESPUÉS						p-valor	Coef. Kappa (IC95%)
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
P8	1	31	81,6%	6	15,8%	1	2,6%	0,957	0,007 (-0,224; 0,237)
	2	6	85,7%	1	14,3%	0	0,0%		
	3	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%		

En la **Tabla 12** presenta la puntuación total antes/después en el que se obtiene el coeficiente de correlación intraclase (CCI) toma el valor 0,3673 que se puede considerar bajo, por lo que no hay buena concordancia entre las puntuaciones totales antes/después.

Puntuación total antes/después.

**Tabla 12. Puntuación coeficiente de correlación intraclase.**

n	CCI	IC 95%
48	0,3673	(-0,1286; 0,6453)

En la **Tabla 13** muestra la clasificación de la adherencia al tratamiento farmacológico antes/después. En el 30,8% de los casos han pasado de baja a media adherencia en la segunda medición. En el 54,3% de los casos han pasado de media a baja adherencia en la segunda medición. No hay ningún caso en alta adherencia ni antes ni en segunda medición. No hay concordancia significativa entre las clasificaciones de adherencia al tratamiento antes/después.

**Tabla 13. Clasificación adherencia antes/después**

		DESPUES						Coef. Kappa (IC95%)
		Baja		Media		Alta		
		n	%	n	%	n	%	
ANTES	Baja	9	69,2%	4	30,8%	0	,0%	0,110 (-0,115; 0,334)
	Media	19	54,3%	16	45,7%	0	,0%	
	Alta	0	,0%	0	,0%	0	,0%	

### 11.3.3 Validez de Constructo

En la **Tabla 14** se ha realizando un análisis de componentes principales sobre los 8 ítems a nivel exploratorio, se obtuvieron 2 dimensiones significativas, y no 1 como sugiere Morisky <sup>(191)</sup> en su marco teórico. Pudimos observar que la pregunta que menos aporta y peor se comporta es la P3.

**Tabla14.Validez de constructo**

	Componente 1	Componente 2	
P1	0,81		
P2	0,78		
P4	0,75		
P7	0,71		
P8	0,68		
P6		0,75	
P5		0,69	
P3		0,40	
% varianza explicada	36,3%	20,9%	Total: 57,2%





## **12. Discusión.**



## **12. Discusión**

En este trabajo se ha observado que los pacientes que obtuvieron una puntuación menor a 6 en el cuestionario MMAS-8, presentan baja adherencia siendo el 33,8% de los pacientes del estudio. Respecto a los resultados de validación que miden la consistencia del cuestionario, obtuvimos un alpha de Cronbach de 0,7878 que se puede considerar aceptable. Por otra parte, no se ha detectado una buena estabilidad temporal en el cuestionario al no obtener una buena concordancia en los resultados. Respecto a la validez de constructo, obtuvimos 2 dimensiones significativas y no 1 como sugiere Morisky <sup>(191)</sup> en su marco teórico.

Por lo que sabemos, este es el primer estudio que valora las propiedades psicométricas en español de la escala MMAS-8 en pacientes hipertensos. Anteriormente, De las Cuevas C et al <sup>(224)</sup> en 2014 se validó en España el MMAS-8 en pacientes psiquiátricos ambulatorios. El objetivo de este estudio fue determinar las propiedades psicométricas de la versión española de la MMAS-8 en una muestra de 967 pacientes psiquiátricos en régimen ambulatorio. Los resultados mostraron una adecuada validez de constructo, con una clara tendencia a una solución monofactorial, donde todos los ítems colaboraron en el índice final de adherencia. También la MMAS-8 permitió diferenciar el nivel de adherencia entre diferentes trastornos psicopatológicos. Los hallazgos de este estudio indican que la MMAS-8 es una medida aceptable y válida para medir la adherencia a la medicación y que puede ser utilizada con muestras de pacientes psiquiátricos.

En cuanto a los datos obtenidos:

## 12.1 Adherencia

Una reciente revisión sistemática y metanálisis, realizada por Abegaz TM. et al<sup>(195)</sup>, en la que se analizan 25 estudios epidemiológicos sobre adherencia a la medicación en los pacientes hipertensos incluyendo 12.603 sujetos, que cubren 15 países, por lo tanto la gran población garantiza la fiabilidad de este estudio. Utilizando el mismo cuestionario MMAS-8 que en nuestra tesis. Por lo que es posible obtener evidencia directa de la situación sobre la falta de adherencia de los pacientes hipertensos.

En la Figura 3 se muestra el Forest plot donde se comparan todos los trabajos sobre adherencia en pacientes hipertensos utilizando MMAS-8. Donde se observa que la falta de adherencia a los medicamentos antihipertensivos fue del 45,2% (95% intervalo de confianza [IC] = 34,4 a 56,1,  $P < 0,001$ ). Mientras que en nuestro estudio la baja adherencia al tratamiento antihipertensivo es del 33,8%, habría que pensar si de alguna manera influye el modelo o sistema sanitario, puesto que el no financiar los medicamentos puede influir en peores tasas de adherencia.

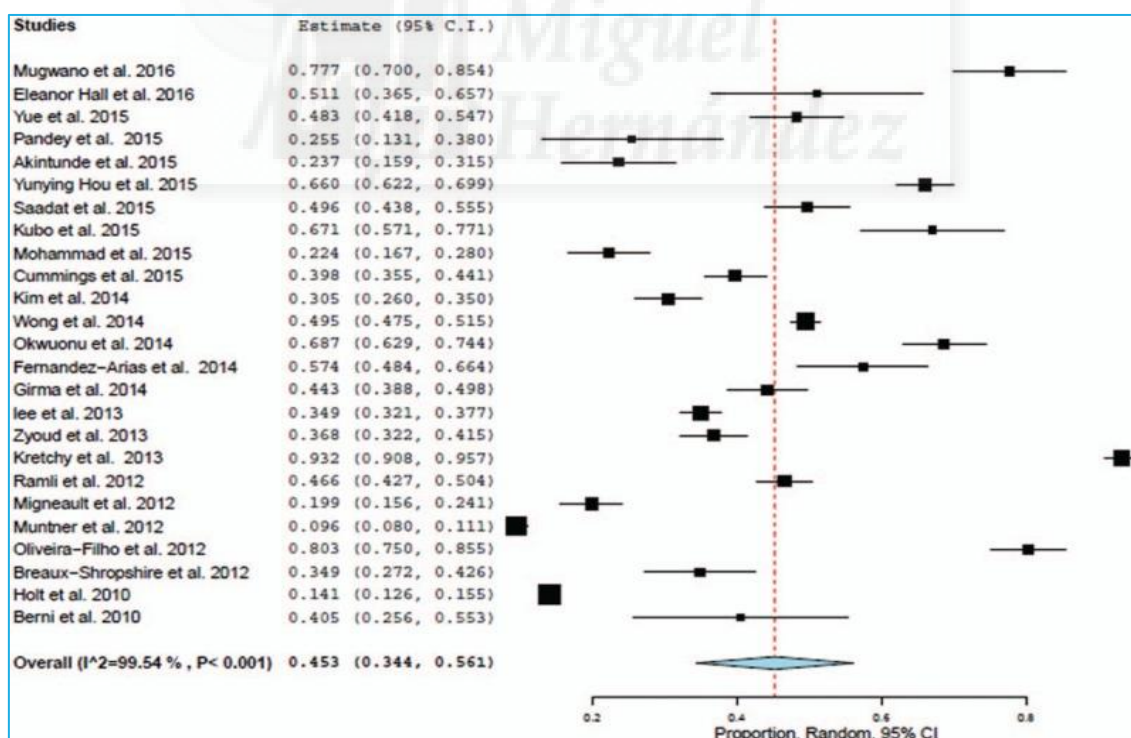


Fig.3 Forest Plot de los 25 estudios del metaanálisis

Otra revisión sistemática y meta-análisis, realizada por Wasem Alsabbagh et al<sup>(225)</sup>, estudió la relación del estatus socioeconómico y la no adherencia a los fármacos antihipertensivos. Para comprender el grado en que el estatus socioeconómico puede afectar a la no adherencia a la medicación antihipertensiva, se realizó una revisión de 56 estudios con 4.780.293 sujetos, en donde concluyen que, el estatus socioeconómico podría ser un importante determinante de la falta de adherencia a través de su efecto sobre la asequibilidad y no sólo el acceso a los medicamentos, sino también conocimientos sobre la salud y la medicación. De hecho, el estatus socioeconómico más alto reduce la estimación del riesgo de falta de adherencia en 31 de las 40 cohortes examinadas, en comparación con los resultados de nuestra tesis podemos descartar que el que el coste medio para el paciente es mayor en el grupo de baja adherencia siendo de 2,7 euros y presenta una  $p$  valor=0,004, por lo que se puede apreciar que al aumentar el precio de los medicamentos disminuye la adherencia. Otro dato significativo que obtuvimos en los resultados fue que el grupo de pensionistas y los activos presentaron una menor adherencia que el grupo de los exentos (ver tabla 6). Una explicación sería que los pacientes exentos no tendrían que pagar la aportación a diferencia del grupo de los pensionista que abonarían el 10% del coste de la medicación, en el caso de los activos 40%, 50%, 60%, del importante del medicamento dependiendo del tipo de renta, o el 100% del precio del medicamento por estar excluidos de la financiación de las Farmacias de la Agencia Valenciana de Salud.

En esta misma revisión sistemática, analizaban la relación con el principio activo, los más utilizados fueron los beta bloqueantes con 102.690 sujetos, seguidos por los bloqueadores del calcio 29.324 sujetos y en tercer lugar los IECAS 27.114 sujetos, comparado con los resultados obtenidos en nuestra tesis obtuvimos que el principio activo más utilizado fue los ARA-II con 200 pacientes (72,7%) de una muestra de 275 pacientes (ver tabla 5). Esto puede ser debido a que los ARA-II no inhiben el metabolismo de la bradiquinina u otras quininas, por lo que rara vez se ven asociados con la tos seca y persistente o el angioedema que limita la terapia con un IECA.

En otro artículo Julie A. Schmittiel et al<sup>(226)</sup>, estudió los factores a nivel del sistema de atención de salud de Medicare Star. En el que participaron un total de 129.040 pacientes con diabetes mayores de 65 años, se midió la adherencia a los medicamentos antihipertensivos, hipoglucémiantes y hipolipemiantes. Como resultados

obtuvieron que el uso que hicieron los pacientes del servicio que ofrece la farmacia de enviar la medicación por correo mejoró la adherencia al tratamiento (RR = 1,07, 1,06, 1,07;  $P < 0.001$ ) para antihipertensivos, medicamentos orales para la diabetes, y estatinas, respectivamente. El disminuir el copago por medicamentos  $\leq$  \$ 10 (RR = 1,02, 1,02, 1,02;  $P < 0.001$ ) y un máximo anual  $\leq$  \$ 2000 (RR = 1,02, 1,01, 1,02;  $P < 0.001$ ) fueron también significativamente asociados con una mayor adherencia para todos los 3 grupos terapéuticos, como ocurre con los resultados obtenidos en nuestra tesis, el hecho de aumentar el precio de los medicamentos puede provocar la disminución de la adherencia. Un dato que debemos tener en cuenta, es el buen resultado que obtuvimos en nuestro trabajo al sumar la media y alta adherencia, obteniendo un resultado de 66,2% (182) de los 275 pacientes que componen el estudio.

Al comparar otros estudios que han utilizado el cuestionario MMAS-8 en otros países como método para medir la adherencia, observamos en el trabajo realizado por Beata Jankowska-Polańska et al <sup>(227)</sup>, que realiza una relación entre los conocimientos y la adherencia al tratamiento de los pacientes hipertensos. Obtuvieron unos resultados en los que el 73% de los pacientes tenían un nivel bajo de conocimientos sobre la hipertensión arterial. Cuando se compararon los resultados con pacientes con un alto nivel de conocimientos, los pacientes que tenían unos conocimientos bajos obtuvieron una puntuación más baja en el MMAS-8 ( $6,45 \pm 1,45$  vs  $7,08 \pm 1,04$ ;  $P = 0,038$ ). El análisis de los factores mostró unos resultados estadísticamente significativos en las determinantes independientes de la buena adherencia en las que se incluyen un alto nivel de conocimiento ( $\beta = 0,208$ ;  $P = 0,001$ ), el tratamiento no farmacológico ( $\beta = 0,182$ ;  $P = 0,006$ ), y mediciones de la presión arterial ( $\beta = 0,183$ ;  $P = 0,004$ ). El factor más significativo en MMAS-8 fue el conocimiento en el dominio de “adherencia fármaco” ( $\beta = 0,303$ ;  $P < 0.001$ ). Comparados con los resultados de nuestra tesis el 85,5% (235) fueron pacientes que tienen estudios primarios, frente a 14,5% (40) pacientes que tienen estudios secundarios o superiores, esta diferencia entre nuestra tesis y el artículo puede deberse a las particularidades de la muestra estudiada, en nuestro estudio no obtuvimos resultados significativos entre el nivel de estudios de los pacientes y la baja adherencia.

Nuestra tesis, utiliza el mismo cuestionario, el MMAS-8 que Donald E. Morisky et al <sup>(191)</sup> que lo validó en Mayo de 2008. En donde se examinan las propiedades psicométricas y prueba la validez de una nueva herramienta para medir la adherencia mediante un cuestionario de 8 preguntas, validándolo con el anterior cuestionario de adherencia de 4 ítems, también diseñado por el propio autor. Se denominó cuestionario MMAS-8. Se evaluaron diversos determinantes psicosociales de la adherencia, como el conocimiento sobre la enfermedad, el apoyo social, la satisfacción con la atención y la complejidad del régimen terapéutico. En el estudio de Morisky et al <sup>(191)</sup> participaron 1367 pacientes, comparándolo con nuestro trabajo que fue de 275 pacientes, la media de edad fue de 52,5 años, mientras que nosotros obtuvimos una edad media de 66,5 años de edad. El 40,8% de los encuestados eran hombre, frente al 52% de nuestro trabajo. Respecto al nivel de estudios que tenían los encuestados el 51% tenían estudios de la escuela secundaria, frente al 85,5% de nuestra tesis que tenían un nivel básico de estudios.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, el artículo <sup>(191)</sup> obtuvo unos resultados de 32,1% en baja adherencia, 52,0% en media adherencia y 15,9% de alta adherencia, frente al 33,8% en baja adherencia, 29,5% en media adherencia y un 36,7% en alta adherencia que obtuvimos en nuestra tesis. Destacar que los resultados de los pacientes de nuestro estudio que obtuvieron una alta adherencia en comparación con los del artículo fue de más del doble.

## **12.2 Validación**

Ningún instrumento presenta el máximo grado de correlación en las distintas situaciones, por ello es necesario determinar el grado de correlación aceptable. Según algunos autores, el margen aceptable para los coeficientes de fiabilidad se sitúa entre 0,7 y 0,9 <sup>(228,229)</sup>.

Destacar que en nuestro trabajo hemos obtenido 0,79 en el coeficiente de fiabilidad. Según los autores George y Mallery <sup>(230)</sup>, el alfa de Cronbach por debajo de 0,5 muestra un nivel de fiabilidad no aceptable; si tomara un valor entre 0,5 y 0,6 se podría considerar como un nivel pobre; si se situara entre 0,6 y 0,7 se estaría ante un nivel débil; entre 0,7 y 0,8 haría referencia a un nivel aceptable; en el intervalo 0,8-0,9 se podría calificar como de un nivel bueno, y si tomara un valor superior a 0,9 sería excelente

Un artículo reciente, de Beata Jankowska-Polanska, et al <sup>(227)</sup>, realizado en Polonia en 2016, estudió a 160 pacientes hipertensos. En dicho estudio, obtuvieron un alpha de Cronbach de 0,81, mientras que en nuestra tesis obtuvimos un resultado de 0,78. Se volvió a calcular el alpha de Cronbach eliminando la pregunta que peor se comportaba, en el caso del artículo la pregunta 5 del cuestionario, al igual que en nuestra tesis. Los resultados que obtuvieron fueron de 0,85, mientras que en nuestro trabajo obtuvimos un alpha de Cronbach de 0,79 (ver tabla 9). Respecto a los datos de la estabilidad temporal, el test-retest del artículo presentaba una fiabilidad satisfactoria ( $r =$  desde 0,461 hasta 0,905;  $P < 0.001$ ), sin embargo los resultados obtenidos en nuestra tesis se podrían considerar bajos, ya que se obtuvo un coeficiente de correlación intraclase 0,37 no significativo. La validez de constructo de la escala presentó dos dimensiones al igual que nuestro trabajo, a diferencia de una dimensión como propone el autor <sup>(191)</sup>.

El estudio realizado por Ashur ST et al <sup>(231)</sup>, en los Países Árabes en 2015, recogió una muestra de 103 pacientes diabéticos, en el que obtuvieron un alpha de Cronbach de 0,70, un poco inferior a la de nuestro trabajo 0,79. El artículo mostró una moderada fiabilidad split-media ( $r=0,65$ ).

La traducción y validación que realiza Mahlagha Dehghan et al <sup>(232)</sup> de la versión Persa del MMAS-8 para un total de 330 pacientes hipertensos en el año 2016, obtuvo una aceptable consistencia interna, alpha de Cronbach 0,80 y una excelente estabilidad (correlación intraclase = 0,95). Mientras que en nuestro estudio obtuvimos una similar alpha de Cronbach 0,79 y una menor coeficiente de correlación intraclase 0,37 el cual no fue significativo.

El artículo que valida la MMAS-8 en portugués Alfredo Dias de Oliveira-Filho et al <sup>(233)</sup>, para una muestra de 937 pacientes hipertensos, con una edad media de 57,1 años (SD = 12,7 años), obtuvo una consistencia interna de (alpha de Cronbach 0,682), un poco inferior a la que obtuvimos en la tesis 0,79. La fiabilidad de la prueba test-retest fue satisfactoria (de Spearman  $r = 0,928$ ;  $P < 0.001$ ). Destacar que en nuestro trabajo usamos la correlación intraclase, el cual es un índice que refleja tanto los cambios en los

valores medios como la correlación entre las distintas medidas, siendo una medida más adecuada para medir concordancia.

El artículo realizado por Sangeeta Tandon et al <sup>(234)</sup> que lleva a cabo la validación del MMAS-8 para una muestra de 154 pacientes diabéticos de África subsahariana, obtuvo un alpha de Cronbach de 0,47, siendo inferior a la de nuestro estudio 0,79.

Respecto al coeficiente de correlación intraclase obtuvo una puntuación adecuada 0,6851, frente a los 0,37 que obtuvimos en nuestra tesis.

El estudio realizado por Isabelle Arnet et al <sup>(235)</sup> en Alemania con un grupo de 70 pacientes con enfermedades cardiovasculares en 2015, tenían una edad media de 65,7 ± 9,9 años), muy similar a la media de edad de nuestro estudio. Respecto a la consistencia interna, se obtuvo un alpha de Cronbach de 0,31, que se puede considerar moderada baja. Un dato que debemos destacar es que, a la hora de realizar el análisis de los componentes de los 8 ítems, obtuvieron cuatro dimensiones, a diferencia de nuestra tesis que obtuvimos dos.

Un artículo Anatole J Cardiol et al <sup>(236)</sup>, realizado en Turquía, incluyeron a 196 pacientes hipertensos de tres regiones diferentes. Obtuvieron un alpha de Cronbach de 0,79, igual a la que hemos obtenido en nuestra tesis 0,79. Respecto a los resultados de validez de constructo, se obtuvo una dimensión al igual que obtuvo el trabajo realizado por Morsiky <sup>(191)</sup>, sin embargo nuestro trabajo obtuvimos dos dimensiones.

Un reciente estudio, Zongo A et al <sup>(237)</sup> realizado en 2016 en Quebec, reunió a 901 individuos diabéticos, el artículo obtuvo un alpha de Cronbach de 0,60, por lo que se sitúa por debajo del valor aceptable de 0,70. Respecto a los resultados de validez de constructo, el estudio presentó dos dimensiones al igual que nuestro trabajo.

El artículo Donald E. Morisky et al <sup>(191)</sup>, en el que participaron un total de 1367 pacientes hipertensos, la media de edad fue de 52,5 años, mientras que en nuestro trabajo fue de 66,5 años, el artículo obtuvo un alpha de Cronbach de 0,83, que se puede considerar fiable, en cuanto a nuestro estudio, el resultado fue de 0,79, un poco inferior a la que obtuvo el autor, pero muy cercana. Respecto a la validez de constructo el autor



obtuvo una dimensión, mientras que nosotros obtuvimos dos dimensiones. En relación a los coeficientes de correlación que se utilizan para medir la tendencia al cambio de una medida. Hay que tener en cuenta que cuando estudiamos la fiabilidad interesa utilizar una prueba que mida algo más que una tendencia o relación entre dos variables, y para ello se aconseja utilizar el coeficiente de correlación intraclass, dicha medida se utilizó en nuestro trabajo de tesis para analizar los cambios en los valores medios.

Un reciente artículo, realizado por Obreli-Neto PR et al <sup>(238)</sup> en Brasil, en el que se evaluó el efecto de un programa de AF sobre la adherencia farmacoterapéutica en 200 pacientes ancianos diabéticos e hipertensos, se midió la adherencia a la farmacoterapia mediante la prueba de Morisky-Green de 4 ítems traducida al Portugués y se recogieron las variables clínicas: presión sanguínea, glucosa en ayunas, hemoglobina A1C, triglicéridos y colesterol total. Los resultados indicaron una efectividad de la AF con un aumento de la adherencia farmacoterapéutica y una mejora en los resultados de las variables clínicas.

Un estudio publicado por Armado Guirado E et al <sup>(239)</sup> en Barcelona, con una muestra de 996 pacientes, evaluó la eficacia de un programa de educación sanitaria para pacientes con HTA. Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, con asignación al azar de los grupos. La intervención consistió en que una enfermera informase al paciente y entregase unos folletos por escrito. En cada visita se utilizaron cuestionarios en los que midieron, el conocimiento de la hipertensión y su medicación, la adherencia al tratamiento (mediante la prueba de Morisky-Green), hábitos de estilo de vida saludables, presión arterial sistólica y diastólica e índice de masa corporal, con un seguimiento de 12 meses. Como resultados del estudio obtuvieron que la intervención educativa no tuvo un impacto significativo en la adherencia de los pacientes a la medicación.

### **12.3 Limitaciones y ventajas**

Las posibles limitaciones de este tipo de estudios están relacionadas con:

El proceso de traducción del cuestionario es clave para asegurar la validez de un instrumento en distintos idiomas. No puede limitarse a una simple traducción del cuestionario sino que debe seguir una metodología que asegure esa equivalencia <sup>(240)</sup>. Es un proceso riguroso que consiste en la traducción y adaptación cultural de la versión original a la versión adaptada. Por ello tuvimos que solicitar al autor de la versión original Morisky que nos enviara la traducción realizada por su equipo siguiendo la metodología adecuada. Posteriormente, se realizó un estudio piloto para ver cómo se comportaba la traducción española entre la población de estudio. Todo ello es garantía de calidad para el proceso de adaptación del cuestionario.

Una vez hecha esta parte, lo siguiente es evaluar las propiedades psicométricas del instrumento, es un criterio esencial para determinar la calidad de su medición. Las dos características métricas esenciales para valorar la precisión de un instrumento son la fiabilidad y la validez. Para ello, se utilizaron las pruebas estadísticas adecuadas para medir estos aspectos, destacar que tuvimos en cuenta el índice de correlación intraclase para medir la concordancia, siendo una media más fiable.

En cuanto a la población de estudio son pacientes similares a los que pueden vivir en cualquier población de mismas características a la nuestra. Y que sean del ámbito de la atención primaria.

### **12.4 Futuras líneas de investigación**

Sería interesante como futuras líneas de investigación utilizar más muestra de diferentes CCAA para ver cómo se comporta el cuestionario, aunque en algunos estudios <sup>(231,235,236)</sup> han utilizado incluso muestras más pequeñas que la nuestra.



## **13. Conclusiones**

### **13. Conclusiones**

#### **Para el objetivo principal**

1. Se realizó la adaptación transcultural del cuestionario y se examinó las propiedades psicométricas de la versión española de la MMAS-8. Obteniendo un coeficiente alpha de Cronbach de 0,79. Un coeficiente de correlación intraclase (CCI) toma el valor 0,36 y 2 dimensiones significativas.

#### **Para los objetivos secundarios:**

2. Se calculó la adherencia de los pacientes hipertensos, donde obtuvimos 33,8% de baja adherencia, 29,5% de media adherencia, 36,7% de alta adherencia al tratamiento.

3. Las variables que se asociaron a la baja adherencia fueron, el tipo de aportación del paciente, la presión arterial sistólica y diastólica y el coste medio de los medicamentos.

4. Respecto al análisis de fiabilidad, se obtuvo una aceptable consistencia interna, por otro lado, la estabilidad temporal observamos que ninguna pregunta presentaba un coeficiente Kappa significativamente mayor de 0,37 por lo que no hubo concordancia significativa en ninguna pregunta.

5. El análisis de la validez del constructo del cuestionario, presentó dos dimensiones, frente a una como propone el autor.



## **14. Anexos**

## 14. Anexos

### Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos:

NÚMERO DE CÓDIGO*
SEXO: * Hombre / Mujer      FECHA DE NACIMIENTO
¿ A QUÉ POBLACIÓN PERTENECE? * Petrel ,Elda, Monovar, Novelda,Sax, Pinoso
¿A QUÉ CENTRO DE SALUD PERTENECE? *Petrel I, Petrel II, Acacias, Marina Española
TIPO DE APORTACIÓN EN RECETA *TSI 1,TSI 2,TSI3,TSI4,TSI5,TSI6
ESTADO CIVIL * vive en pareja, vive solo, tiene cuidador
NIVEL DE ESTUDIOS *Básico,bachiller,diplomado,licenciado,master,doctorado
¿CONSUME TABACO?
FUMA
NO FUMA
EX-FUMADOR
Nº DE CIGARRILLOS
¿MEDICACIÓN PARA HTA QUE ESTÁ TOMANDO? * DOSIS : Mg
Nº de principios activos, Nº de comprimidos día, Grupo terapéutico .
1-MEDIDAS DE PRESIÓN ARTERIAL *
2-MEDIDAS DE PRESIÓN ARTERIAL *
3-MEDIDAS DE PRESIÓN ARTERIAL *
NÚMERO DE MESES QUE HA SACADO LA MEDICACIÓN: 1-12 meses
COSTE DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN
COSTE DE LOS TRATAMIENTOS PARA EL PACIENTE

## Anexo 2. Cuestionario MMAS-8

CUMPLIMENTACIÓN DE LA ESCALA EN LA PRIMERA VISITA: Fecha ( \_/ \_/ \_ ) CUESTIONARIO ADHERENCIA

### CUESTIONARIO ADHERENCIA TERAPÉUTICA MMAS-8 ITEMS HIPERTENSIÓN

ítems	No (1)	Si (0)
<b>1-¿A veces se le olvida tomar la medicación para la hipertensión?</b>		
2- En las últimas dos semanas, ¿Hubo algún día que se le olvidó tomar la medicación para la hipertensión?		
<b>3-¿Alguna vez redujo o no tomó la medicación sin hablar antes con su médico porque se sentía peor cuando la tomaba?</b>		
4-¿Cuando está de viaje o sale de casa se le olvida llevar su medicación?		
<b>5-¿Se tomó la medicación para la hipertensión ayer?</b>		
6-Cuando tiene la presión estable o controlada, ¿Deja de tomar su medicación?		
<b>7-Tomar la medicación todos los días, es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez sintió que fue un inconveniente tomar la medicación para la hipertensión?</b>		

	4 (1)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.2)
<b>8.- ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos los medicamentos para la hipertensión?</b>					

4=Nunca/Rara vez; 3=De vez en cuando; 2= A veces; 1=Habitualmente; 0=Todo el tiempo.

### **Anexo 3**

#### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Título del estudio: VALIDACIÓN EN ESPAÑOL DEL “MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE-8” (MMAS-8©) EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIHIPERTENSIVOS

Promotor: Hospital General Universitario de Elda

Nº Código del Protocolo:5-12-2016

Versión:V.1

Fecha: 5-12-2016

##### **1.INTRODUCCIÓN:**

Nos dirigimos a usted para informarles sobre un estudio clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

##### **2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento.

##### **3.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

El estudio consiste en hacer un cuestionario de preguntas al paciente, en el que se obtendrá unos datos para posteriormente medir el grado de cumplimiento al tratamiento.



#### 4.CONFIDENCIALIDAD:

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su farmacéutico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al Comité Ético de Investigación Clínica, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.



#### Anexo 4

### CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Título del estudio: VALIDACIÓN EN ESPAÑOL DEL “MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE-8” (MMAS-8©) EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIHIPERTENSIVOS

Código del protocolo:5-12-2016

Versión:V.1

Fecha:5-12-2016

Promotor: Hospital General Universitario De Elda

YO,D/a

En relación al estudio arriba indicado:

- Se me ha propuesto participar.
- He leído la hoja de información que se ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y mi participación.
- He recibido suficiente información, se me ha respondido convenientemente y lo he entendido.

Y he hablado con el investigador, D/a Juan Luis Hernández Rizo.

COMPRENDO:

- Que mi participación es voluntaria
- Que puedo retirarme del estudio:
  - 1º.Cuando quiera.
  - 2º.Sin tener que dar explicaciones.
  - 3º.Sin que esto repercuta en mi atención farmacéutica.

ASÍ, PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO Y DOY MI CONSENTIMIENTO PARA EL ACCESO Y UTILIZACIÓN DE MIS DATOS EN LAS CONDICIONES DETALLADAS EN LA HOJA DE INFORMACIÓN.

EN ELDA a, de de

Firma del paciente

Firma del investigador

(Este documento se firmará por duplicado, quedándose una el paciente y otra el investigador)

## Anexo 5



Tensiómetro Omron m3-it

**Anexo 6**

©Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Item).	©Escala Morisky de Adherencia a los Medicamentos (MMAS-8-ítems)
You indicated that you are taking medication after your transplant surgery.	Usted indicó que está tomando medicamentos después de su cirugía de trasplante.
Individuals have identified several issues regarding their medication-taking behavior and we are interested in your experiences.	Ciertas personas han identificado varios aspectos relacionados con su comportamiento a la hora de tomar medicamentos. Deseamos conocer las experiencias que ha tenido usted.
There is no right or wrong answer.	No hay respuestas correctas ni incorrectas.
Please answer each question based on your personal experience with your anti-rejection medication.	Por favor, conteste cada pregunta según su experiencia personal con su medicamento anti-rechazo.
(Please circle the correct number)	(Ponga un círculo alrededor del número que proceda)
No=1 Yes=0	No=1 Sí=0
1. Do you sometimes forget to take your anti-rejection pills?	1. ¿Alguna vez se olvida de tomar sus pastillas para la hipertensión?
2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your anti-rejection medicine?	2. A veces algunas personas no toman sus medicamentos por otros motivos que no son el olvidarse de ello. Pensando en las últimas dos semanas, ¿hubo algún día en el que no tomó el medicamento para la hipertensión?
3. Have you ever cut back or stopped taking your anti-rejection medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it?.....	3. ¿Ha reducido alguna vez la dosis de su medicación para la hipertensión o ha dejado de tomarla sin decírselo a su médico porque se sentía peor cuando lo tomaba?
4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your anti-rejection medication?	4. Cuando viaja o sale de casa, ¿se olvida a veces llevar consigo su medicación?
5. Did you take your anti-rejection medicine yesterday?	5. ¿Tomó ayer su medicamento para la hipertensión?
6. When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medicine?	6. Cuando le parece que sus síntomas están bajo control, ¿deja a veces de tomar su medicación?
7. Taking anti-rejection medication everyday is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your anti-rejection treatment	7. Tomar la medicación para la hipertensión cada día es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez le molesta el tener que

	adherirse a su plan de tratamiento para la hipertensión?
8. How often do you have difficulty remembering to take all your anti-rejection medications?	8. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos su medicación para la hipertensión?
Never/Rarely	1.Nunca/Rara vez. Puntuación(1)
Once in a while	2.De vez en cuando. Puntuación (0,8)
Sometimes	3.A veces. Puntuación (0,6)
Usually	4.Habitualmente. Puntuación (0,4)
All the time	5.Siempre. Puntuación (0,2)

©Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Item). Adaptado por D Orozco-Beltrán. Universidad Miguel Hernández.



## Anexo 7



Departamento de Elda

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600-Elda. <http://www.elda.san.gva.es>  
Tfno: 96 698 9019 Fax: 96 697 5148. email: ceic\_helda@gva.es

**(9) AUTORIZACIÓN DEL PRESIDENTE DEL CEIC PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

**Dr. D. Alejandro Lizaur de Utrillo,**

Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Elda.

En relación al ensayo clínico / estudio postautorización / proyecto de investigación siguiente:

Código del protocolo: MMAS-8

Versión: V.1

Fecha: 05/12/2016

Nº EudraCT: 2016-002259-11

Promotor:

Titulado:

VALIDACIÓN EN ESPAÑOL DEL "MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE-8" (MMAS-8©) EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIHIPERTENSIVOS).

Cuyo Investigador principal será:

Cargo: FARMACÉUTICO

Servicio:

Centro: FARMACIA CRISTINA FRANCO GIMENEZ

HACE CONSTAR:

1. Que tras valoración del protocolo, está de acuerdo en que dicha investigación se lleve a cabo en el Departamento de Elda.
2. Que el investigador principal y los colaboradores por él propuestos reúnen las condiciones de idoneidad para realizarlo.
3. Que el Servicio y/o Centro cuenta con las instalaciones y equipamiento idóneos para realizarlo.
4. Que el proyecto puede realizarse sin detrimento de las tareas asistenciales que habitualmente tienen encomendadas el investigador principal y los colaboradores.
5. Que las pruebas y visitas que se realizarán a los pacientes, según el protocolo del proyecto:  
Sí son las habituales en pacientes con la misma enfermedad no incluidos en el estudio.

En caso negativo, liste a continuación cuáles considera extraordinarias\* (pruebas, nº visitas, medicación, etc.):

Y para que conste, firmo la presente en ELDA, a 10 de ENERO de 2016

(firma)

Fdo. Alejandro Lizaur Utrilla  
Presidente del CEIC

\*(Se entiende como ordinaria la realización de pruebas o actividades que sean práctica habitual o conveniente en este tipo de enfermos o patología, aún cuando no se realicen en un centro determinado en ese momento pero que sería recomendable que se realizaran (según la bibliografía). Cuando un centro no disponga in situ de equipamiento para realizar una prueba pero esta esté debidamente concertada, se considerará como propia del centro y práctica habitual de acuerdo a los protocolos al respecto)  
Lo extraordinario debe indicarse y desglosarse en la memoria económica por el Investigador Principal.

# 15. BIBLIOGRAFÍA



## **15. Bibliografía**

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533–543.
2. BOE.es - Documento BOE-A-2006-13554 [Internet]. Boe.es. 2017 [cited 12February2017]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-13554>.
3. El modelo de Farmacia Español frente a otras [Internet]. [citado 2 marzo de 2017]. Disponible en: <http://studylib.es/doc/495545/el-modelo-de-farmacia-esp%C3%B1ol-frente-a-otras>
4. Medicare.gov: the official U.S. government site for Medicare [Internet]. [última visita 18 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.medicare.gov/>
5. National Medicaid & CHIP Program Information [Internet]. [última visita 9 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.medicaid.gov/medicaid/program-information>
6. De la Puente Pacheco MA. Reforma sanitaria en Estados Unidos y su aproximación al turismo médico global. *Contexto.* 2017;5:93–104.
7. La farmacia en Estados Unidos. *Offarm.* [Internet]. [última visita 10 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-farmacia-estados-unidos-13072949>
8. Gasto público Salud 2015 [Internet]. *datosmacro.com.* [última visita 10 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.datosmacro.com/estado/gasto/salud>
9. Medidas urgentes. Sistema Nacional de Salud [Internet]. [última visita 10 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>



10. Rovira Forns J. Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control. Salud Colect. marzo de 2015;11(1):35-48.

11. Farmacéuticos CG de. Documentos y Declaraciones [Internet]. Portalfarma. [citado 11 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/farmacaiinternacional/documentos-declaraciones/Paginas/default.aspx>

12. Gabinete López-Santiago | Artículos traspasos de farmacias - Liberalización de farmacias en Noruega [Internet]. [citado 11 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.lopez-santiago.com/index.php?seccion=actualidad&subseccion=articulos&idActualidadContent=1342>

13. Falsos mitos de liberar la farmacia [Internet]. [citado 11 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.aproafa.com/noticia.php?noticia=31569&blt=1>

14. De la Unión Europea AF. Libro Blanco de la Farmacia Comunitaria Europea. Brus PGEU [Internet]. 2012 [citado 23 de febrero de 2017]; Disponible en: [http://www.academia.edu/download/43482094/12.11.15ES\\_European\\_Community\\_Pharmacy\\_Blueprint.pdf](http://www.academia.edu/download/43482094/12.11.15ES_European_Community_Pharmacy_Blueprint.pdf)

15. BOE.es - Índice por secciones del día 27/07/2006 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/>

16. Características del modelo de farmacia y su regulación. | es | [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.perezllorca.com/es/ResultadosBuscadorTodaWeb>

17. Farmacéuticos CG de. Recopilación Legislativa [Internet]. Portalfarma. [citado 12 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/profesionales/legislacion/recopilacion/Paginas/indicegeneral.aspx>

18. Disposiciones Generales [Internet]. [citado 12 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pd>

19. Saldaña M. La atención farmacéutica. Rev Soc Esp Dolor. mayo de 2006;13(4):213-5.

20. Iñesta García A. Atención farmacéutica, estudios sobre uso de medicamentos y otros. Rev Esp Salud Pública. agosto de 2001;75(4):285-90.

21. BOE.es - Documento BOE-A-1997-9022 [Internet]. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1997-9022](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1997-9022)

22. Manual para la Atención Farmacéutica [Internet]. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual\\_AF/Manual\\_AF05\\_3edHpeset.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf)

23. Consenso sobre Atención Farmacéutica [Internet]. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/228.pdf>

24. Intervención Farmacéutica en una farmacia comunitaria para la mejora de la calidad de vida de pacientes con artrosis [Internet]. [citado 14 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/36130/1/T36923.pdf>

25. Farmacéuticos CG de. Programa conSIGUE [Internet]. Portalfarma. [citado 13 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/InvestigacionFarmacia/conSIGUE/Paginas/Programa-conSIGUE.aspx>

26. Farmacéuticos CG de. Farmacia Comunitaria en España [Internet]. Portalfarma. [citado 14 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacionfcolegial/profesionfarma/Paginas/colegiaciondatestadisticos.aspx>

27. Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, et al. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the Chronic Care Model. *Hosp Q.* 2003;7(1):73-82.
28. Estrategia abordaje cronicidad[Internet]. [citado 14 de marzo de 2017]. Disponible en:  
[http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/estrategia\\_abordaje\\_cronicidad.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/estrategia_abordaje_cronicidad.pdf)
29. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Álvarez FV, Alemán Sánchez JJ, Navarro Pérez J, Orozco-Beltrán D, León CF, Gil Guillén V. [Not Available]. *Aten Primaria.* 2016 Jun;48 Suppl 1:4-26. doi: 10.1016/S0212-6567(16)30185-8
30. INEbase: Operaciones estadísticas: clasificación por temas [Internet]. [citado 15 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>
31. World Health Organization Regional Office for Europe. European health for all database (HFA-DB).
32. Labarthe D. *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: a global challenge.* 2nd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2011.
33. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
34. Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension.* 2012;60:898-905.
35. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP

2010. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:653-61.

36. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.

37. Martín-Rioboo E, García Criado E, Perula de Torres LA, Cea- Calvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVIA. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:243- 50.

38. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008- 2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:551-8.

39. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.

40. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.

41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3-16. doi:10.3109/08037051.2014.868629.

42. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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;360:1903–1913.

43. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
44. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al , 2007 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* 2007;25:1105–1187.
45. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129–1134.
46. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010;77:194–200.
47. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–716.
48. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;20:338–341.
49. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
50. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, et al. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60: 1117–1123.
51. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–1415.
52. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225–9.

53.Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S–10S.

54.Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261.

55.Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570–583.

56.Lurbe i Ferrer E. 2016 - Guías europeas para el manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: nuevos conceptos para un viejo problema. *An Pediatría*. 1 de octubre de 2016;85(4):167-9.

57.Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.

58.Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136–1151.

59.van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. 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;33:2088–2097.

60.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.

61.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;165:1410–1419.

62. 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: 1527– 1535.

63. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.

64. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.

65. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Nov 14,11:CD002003.doi

66. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006;24:2131–2141.

67. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.

68. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55: 1314–1322.

69. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928– 1932.

70. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250– 254.

71. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.

72. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007;25:2463–2470.

73. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601–2606.

74. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 351–356.

75. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–1128.

76. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.

77. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591–596.

78. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934–942.



79. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
80. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880–887.
81. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977;237:255–261.
82. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7–56.
83. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
84. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992.
85. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
86. 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;30:660–668.
87. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011;14:249–251.
88. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*

2011;57:590– 600.

89.Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110–1117.

90.Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689–694.

91.Pitt B, Zannad F, RemmeWJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.

92.Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

93.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; 46:386–392.

94.Zanchetti A, Calcium channel blockers in hypertension. in Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012, chapt 22:204–218.

95.Liu L, Zhang Y, Liu G, LiW, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.

96.Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: theCAMELOTstudy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.

97. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.

98. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Aulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nemenin M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.

99. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838–854.

100. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627–636.

101. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623–635.

102. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011;32:19–22.

103. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012–1018.

104. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a

thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284.

105. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951–959.

106. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

107. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120–1127.

108. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367,2204–2213.

109. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372: 547–553.

110. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.

111. 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;144:485–495.

112. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081–3087.

113. 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.

114. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.

115. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35–40.

116. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.

117. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265: 2226–2228.

118. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012;59:614–620.

119. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475–481.

120. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1–15.

121. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099.

122. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
123. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
124. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
125. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:3073–3080.
126. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885–888.
127. O'Donnell MJ, Mentz A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013;34:1034–1040.
128. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010;96:1920–1925.
129. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1: 647–651.
130. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158: 1197–1207.
131. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
132. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-

analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.

133.Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. The PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.

134.Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900–1902.

135.Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126–135.

136.Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, MuradMH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245–2254.

137.Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007;16:347–353.

138.Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.

139.Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083:1096.

140.Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82.

141.Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003817.

142.Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005270.

143.Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1047–1055.

144.Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.

145.Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453–2460.

146.Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–1288.

147.Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012;30:1310–1312.

148.Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404–411.

149.Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Stoylen A. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151–160.

150.CornelissenVA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950–958.

151.Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the



management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.

152.Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756–764.

153.Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010;15: 251–256.

154.Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.

155.Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528–534.

156.Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555–1560.

157.Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271–274.

158.Primatesa P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187–193.

159.Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.

160.Rosenberg L, KaufmanDW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313: 1511–1514.

161.Manson JE, Tosteson H, RidkerPM, Satterfield S, Hebert P, O'ConnorGT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*

1992;326:1406–1416.

162.Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000165.

163.Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006103.

164.Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000031.

165.Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003999.

166.Sabate E. *WHO Adherence Meeting Report*. Geneva, World Health Organization, 2001.

167.Haynes RB. Determinants of compliance: *The disease and the mechanics of treatment*. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.

168.Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*, 1993, 72:68D-74D.

169.Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, et al. Adherencia terapéutica: Estrategias prácticas de mejora. *Notas Farmacoter Serv Madrileño Salud*. 2006;13:31–8.

170.Orueta Sánchez, R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:40-48.

171.Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009;41(6):342–8.

172.Bonafont X, Costa J. Adherencia al tratamiento farmacológico. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2004;16(3):9-14. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions)

173. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol de la Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farm Hosp.* 2006;30:280-283.
174. Grupo de trabajo sobre incumplimiento . Incumplimiento terapéutico en los ancianos. *Med Clin (Barc).* 1993;100:736-740.
175. Trivedi MH, Lin EH, Katon WJ. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. *CNS Spectr.* 2007;12:1-27.
176. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296–310.
177. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2001;23:1311–20.
178. Taylor H, Leitman R. Higher out-of-pocket costs cause massive non-compliance in the use of prescription drugs. *Health Care News.* 2002;22:1–3.
179. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria.* 2006;38: 325–32.
180. Puente Silva F. Adherencia terapéutica. México, DF: La Vanguardia de la Salud, 1985:10-96.
181. Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: Steps in the development of self-care. *Social Science and Medicine*, 1978, 12:369–376.

182.Hentinen M. Hoitoon sitoutuminen. [Adherence to treatment.] *Pro Nursing Vuosikirja [Pro Nursing Annual Book]*, 1987, Julkaisusarja A 1 [Publication Series A 1]:78–82.

183.Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal* [Internet]. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2008;11(1):44–7.

184.Grant RW, O’Leary KM, Weilburg JB, Cantante DE, Meigs JB. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med*. 2004; 164(21): 2343-8,

185.Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care*. 2005;11(7):449–57.

186.Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, et al. Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist Intervention in Patients with Depression: A Randomized Controlled Trial (PRODEFAR Study). *PLoS One*. 2013;8(8).

187.Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas [electrónico].*Infac. Intranet Osakidetza*. País Vasco: 2011; 16: 1–6.

188.Palop Larrea V, Martinez Mir F. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-120.

189.Márquez-Contreras E. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico en la diabetes tipo 2. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2012;29(SUPPL.1):14–9.

190.Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.

191.Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*.

2008;10(5):348–354.

192.Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults. *J Clin Hypertens*. 2012;14(7):429–434.

193.Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Apr 13;9:569-78. doi: 10.2147/PPA.S76139. Review. PubMed PMID: 25926723; PubMed Central PMCID: PMC4403684.

194. Morisky DE, Levine DM, Green LW, Shapiro S, Russell RP, Smith CR. Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertensive patients. *Am J Public Health*. 1983 Feb;73(2):153-62. PubMed PMID: 6849473; PubMed Central PMCID: PMC1650522.

195.Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2017;96(4):e5641.

196.Argimon J, Jiménez J. Validación de cuestionarios. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Madrid: Elsevier 2004.

197.Maneesriwongul W, Dixon J. Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs* 2004; 48: 175-186.

198.Mc Dowell i, newell c. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press 1996.

199.Badía x, Alonso J. Ed. *La medida de la salud: guía de escalas de medición en español*. 4a edición. Barcelona: Editec 2007.

200.Patrick D, Erickson P. *Health Status and Health Policy. Quality of life in health care: evaluation and resource allocation*. New York: Oxford University Press 1993.

201. Hui C, Triandis H. Measurement in cross-cultural psychology: A review and comparison of strategies. *J Cross-Cult Psychol* 1985; 16: 131-152.

202. Agra Y. Adaptación transcultural y validación al español del Rotterdam Symptom Checklist para medir calidad. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid: 1997.

203. Chwalow A. Crosscultural validation of existing quality of life scales. *Patient Educ Couns* 1995; 26: 313-318.

204. Cella D, Hernández L, Bonomi A, Corona M, Vaquero M, Shiomioto et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality of life instrument. *Med Care* 1998; 36: 1407-1418.

205. Dunckley M, Hughes R, Addington Hall J, Higginson I. Translating clinical tools in nursing practice. *J Adv Nurs* 2003; 44: 420-426.

206. Hilton A, Skrutkowski M. Translating instruments into other languages: development and testing processes. *Cancer Nurs* 2002; 25:1-7.

207. Flaherty J, Pathak D, Mitchell T, Wintrober, Richman J, Birz S. Developing instruments for cross-cultural psychiatric research. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 257-263.

208. Brislin R. Wording and translation of research instruments. En: Lonner W, Berry J (Eds). *Field Methods in Cross-Cultural Research*. London: Sage 1986.

209. Dauphinee S et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA project approach. *J Clin Epidemiol* 1998; 913-923.

210. De las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol*. 2015;15(2):121-129.

211. Mokkink, LB., Terwee, CB., Patrick, DL., Alonso, J., Stratford, PW., et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010; 19: 539-549.

212. Argimon, J., Jiménez, V. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3a. ed. Madrid: Elsevier España. 2004.
213. Soler, S. Coeficientes de confiabilidad de instrumentos escritos en el marco de la teoría clásica de los tests. *Educ Med Super.* 2008; 22: 1-14.
214. Cronbach, L. Coefficient alpha and internal structure of test. *Psychometrika.* 1951; 16: 297-333.
215. García de Yébenes Prous, MA., Rodríguez Salvanés, F., Carmona Ortells, L. [Validación de cuestionarios]. *Reumatol Clin* 2009; 5: 171-177.
216. Bland, JM., Altman, DG. Cronbach's alpha. *BMJ* 1997; 314: 572.
217. Soler S, Soler L. Usos del coeficiente alfa de Cronbach en el análisis de instrumentos escritos. *Rev. Med. Electrón.* 2012; 34: 1-6.
218. Streiner, DL Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess* 2003; 80: 99-103.
219. Sánchez, R., Echeverry, J. [Validación de escalas utilizadas para medir factores en medicina]. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2004; 6: 302-318.
220. Guya, G., Walter, S., Norman, G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluation instruments. *J Chronic Dis* 1987; 40: 171-178.
221. Ramada Rodilla, JM., Serra Pujadas, C., Delclós Clanchet, GL. [Cross-cultural adaptation and health questionnaires validation: revision and methodological recommendations]. *Salud Publica Mex* 2013; 55: 57-66.
222. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, Durieux P, Sabatier B. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Jul;14(7):429-34.

223. Costello AB, Osborne JW. Best Practices in Exploratory Factor Analysis: Four Recommendations for Getting the Most from Your Analysis. Practical Assessment, Research & Evaluation; 2005. Available at: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=10&n=7>, Accessed April 14, 2017.

224. De las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol.* 2015;15(2):121–129.

225. Alsabbagh MH, Lemstra M, Eurich D, Lix LM, Wilson TW, Watson E, Blackburn DF. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2014 Mar;17(2):288-96.

226. Schmittiel JA, Nichols GA, Dyer W, Steiner JF, Karter AJ, Raebel MA. Health care system-level factors associated with performance on Medicare STAR adherence metrics in a large, integrated delivery system. *Med Care.* 2015 Apr;53(4):332-7.

227. Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Dudek K, Mazur G. Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Dec 7;10:2437-2447.

228. Nunnally J. *Psychometric theory.* New York: McGraw-Hill 1978.

229. Polit D, Hungler B. *Nursing research: principles and methods.* Philadelphia. JB Lippincott & Co 1999.

230. George D, Mallery, P. *SPSS/PC+ step by step: A simple guide and reference.* Belmont, CA. Estados Unidos Wadsworth Publishing Company 1995.

231. Ashur ST, Shamsuddin K, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE. Reliability and known-group validity of the Arabic version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale among type 2 diabetes mellitus patients. *East Mediterr Health J.* 2015 Dec 13;21(10):722-8.

232. Dehghan M, Dehghan-Nayeri N, Iranmanesh S. Translation and validation of the



Persian version of the treatment adherence questionnaire for patients with hypertension. *ARYA Atheroscler.* 2016 Mar;12(2):76-86.

233. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm.* 2014 May-Jun;10(3):554-61.

234. Tandon S, Chew M, Eklu-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Nov;110(2):129-36.

235. Arnet I, Metaxas C, Walter PN, Morisky DE, Hersberger KE. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients. *J Eval Clin Pract.* 2015 Apr;21(2):271-7.

236. Hacıhasanoğlu Aşıl R, Gözüm S, Çapık C, Morisky DE. Reliability and validity of the Turkish form of the eight-item Morisky medication adherence scale in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 Dec;14(8):692-700.

237. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, Durieux P, Sabatier B. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Jul;14(7):429-34.

238. Obreli-Neto PR, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, Cuman RK. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm.* 2011 Aug;33(4):642-9.

239. Amado Guirado E, Pujol Ribera E, Pacheco Huergo V, Borrás JM; ADIEHTA Group. Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. *Gac Sanit.* 2011 Jan-Feb;25(1):62-7.

*Validación transcultural del cuestionario Morisky MMAS-8, en población española de pacientes hipertensos.*

240. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(1):63-72.

