FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Evaluación de resultados de un estudio piloto de Adherencia a Antagonistas de los Receptores AT-1 de Angiotensina II (ARA-II)

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2016

Autor: Elvira Molina Granizo.

Modalidad: Experimental. Evaluación de resultados.

Tutor/es: Blanca Lumbreras Lacarra y Elsa López Pintor.

Índice

RESUMEN. 2

INTRODUCCIÓN 3

MÉTODOS. 8

ANÁLISIS DE LOS DATOS. 12

RESULTADOS. 13

1) Resultados descriptivos. 13
2) Medida de adherencia de los pacientes incluidos en el estudio. 17
3) Relación entre las medidas de adherencia e hipertensión. 19
4) Variables asociadas a adherencia al tratamiento. 21

DISCUSIÓN. 23

BIBLIOGRAFÍA. 25

RESUMEN.

La problemática de la adherencia a los tratamientos sigue siendo un tema que no se ha solucionado en la práctica actual. Existen multitud de variables que pueden hacer que los pacientes no sean constantes en el tratamiento, sobre todo en enfermedades crónicas. Este es el caso de la hipertensión, donde el problema se agrava por ser una enfermedad silente, en la que las tasas de adherencia no superan el 50%. A pesar de que se han realizado estudios evaluando dicha adherencia, apenas se han realizado desde la Farmacia comunitaria y en pacientes que acuden de manera regular a recoger su medicación.

En este estudio se intenta identificar cuáles son los factores que llevan a abandonar el seguimiento del tratamiento antihipertensivo de los Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA-II), relacionando las distintas variables que pueden influir en pacientes que han acudido a recoger la medicación a su Farmacia comunitaria durante las últimas tres dispensaciones. Además del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas, se estudia si se ha producido algún cambio en la bioapariencia del tratamiento (color, tamaño o forma) o el cartonaje en las dispensaciones previas.

Se obtienen resultados significativos en la medida de la adherencia según su asociación con diversas variables, como la edad de los pacientes, si han sufrido alguna modificación en el tratamiento o si conocen la medicación que toman. Todos estos datos pueden ayudar a la comunidad médica a avanzar y a abordar los problemas principales que presentan los pacientes en estos casos. Así mismo, se abre una puerta a futuras investigaciones y a una concienciación de los profesionales de la salud, concretamente a los Farmacéuticos comunitarios, ya que son la primera línea de contacto que poseen los pacientes y los responsables de la dispensación de los tratamientos a los que están sujetos.

INTRODUCCIÓN

La adherencia al tratamiento es uno de los grandes problemas a los que la medicina tiene que hacer frente. Ya en 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) advertía del grave riesgo que supone el incumplimiento de los tratamientos, sobre todo los realizados a largo plazo en enfermedades crónicas[1]. Analizando estudios se observa que la adherencia al tratamiento es de solo el 50% en países desarrollados y son datos que alarman a la comunidad médica[1]. El hecho que se produzca el incumplimiento en la mayoría de pacientes crónicos revierte en su salud, ya que no se obtienen todos los beneficios que los fármacos proporcionan y, además, reduce la calidad de vida de los pacientes debido a la aparición de diversas complicaciones médicas. Estos hechos no influyen negativamente sólo en la salud del paciente sino que suponen un gasto extra en los presupuestos generales sanitarios de los países debido a las numerosas intervenciones a las que pueden verse sometidos, costosas en su gran mayoría, o frecuentes hospitalizaciones. Entre las numerosas enfermedades crónicas, las que son susceptibles de incumplimiento son los trastornos mentales, el VIH/sida y la hipertensión[1]. En esta última nos vamos a centrar en este estudio.

Actualmente, la hipertensión es una de las enfermedades con más incidencia a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo[2], con datos de la OMS de alrededor de 1 de cada 5 adultos, y se prevé que este número aumente en 2025[3]. Al año supone 9,4 millones de defunciones en el mundo por el desarrollo de otras patologías debidas a la hipertensión[4]. Estas patologías bien pueden ser accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, ceguera, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y aneurismas[4]. Normalmente es una enfermedad asociada a la edad adulta, con porcentajes altos de incidencia en mayores de 60 años. Sin embargo, el estilo de vida actual y el aumento de obesidad en niños muestra, cada vez más, signos de esta patología en adolescentes y jóvenes, lo que alarma a los profesionales de la salud así como a las instituciones de Salud Pública de los países.

Entre las causas más frecuentes de hipertensión se encuentran el tabaquismo, la ingesta alta de sal, alcoholismo, enfermedades como la diabetes y la obesidad o bien causas intrínsecas debidas a antecedentes familiares. Independientemente del origen (excepto por este último), el tratamiento se centra en dos actuaciones: primeramente se valoran las medidas higiénico-dietéticas y, finalmente, si estas no funcionan, se recurre a la terapia farmacológica. Los cambios en el estilo de vida a menudo arrojan resultados positivos en cuanto a la mejora de la tensión arterial, bien adoptando alimentación saludable, disminuyendo el sedentarismo, eliminando el tabaquismo y la ingesta de alcohol y sobre todo, consumiendo sal en menor medida[4]. Si estas actuaciones no son suficientes para abordar el problema, entre la terapia farmacológica se encuentran multitud de grupos de fármacos capaces de disminuir los niveles de tensión sanguínea del paciente, como beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, alfa-bloqueantes, diuréticos o fármacos que intervienen en el sistema renina-angiotensina, siendo estos últimos el tema de este estudio. Debido a que esta enfermedad no posee sintomatología clara, la adherencia al tratamiento suele ser baja. Los pacientes no tienen conciencia de su enfermedad y son susceptibles al abandono de la terapia si no se incide en la importancia de la misma.

Una investigación realizada sobre la adherencia al tratamiento antihipertensivo en 2012 en *Queen Mary University of London* refiere que un tercio de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y la mitad de los pacientes sin antecedentes de infarto, no son adherentes al tratamiento a largo plazo[2].

Si se analiza además la adherencia a cada uno de los fármacos prescritos para esta patología, se muestran resultados un tanto dispares. En un estudio realizado en *Hôspital européen Georges-Pompidou* en Francia, se obtuvo que la no adherencia a la terapia combinada con diversos fármacos prescritos para hipertensión (ETB; evidence-based treatment, un tratamiento que combina beta-bloqueantes, estatinas, aspirina o clopidogrel e inhibidores del enzima convertidora de angiotensina) aumenta significativamente (50% de pacientes no adherentes) frente a la terapia con un solo fármaco[5]. Sin embargo, si se

analizan los resultados del estudio realizado en Canadá en 2009, en el que también se estudiaba la adherencia a fármacos individualmente y en combinación, se observó que la diferencia entre la adherencia a uno y otro tratamiento no era significativa[6]. Valorando estos resultados, se debate en el ámbito científico qué terapia es la más acertada. De acuerdo con las recomendaciones del *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7), es preferible la terapia combinada en pacientes con una presión sanguínea elevada (alrededor de 20 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la presión diastólica), sin embargo no se recomienda en pacientes de edad avanzada[3]. Además se considera que esta terapia múltiple conlleva un alto riesgo de padecer numerosos efectos adversos[3].

Si nos centramos en la terapia individual, uno de los grupos farmacológicos más prescritos son los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II). En este amplio grupo se encuentran fármacos como Losartán, Valsartán, Olmesartán, Telmisartán, Candesartán e Irbesartán, comúnmente conocidos como sartanes y que se encuentran combinados, en muchas ocasiones, con diuréticos tiazídicos. Se puede observar su efectividad en el estudio publicado en 2010 por *University of Antwerpen* (Bélgica) en el que, tras un seguimiento de pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (dislipemia, fumadores y diabéticos), se obtuvo que el porcentaje de pacientes con un riesgo alto de padecer enfermedad cardiaca disminuyó significativamente, de un 45% a un 24,7% administrando alguno de estos fármacos, en 90 días[7].

Como bien se ha nombrado antes, existe un amplio abanico de posibilidades de tratamiento, entre los que encontramos los medicamentos de marca y los genéricos. Según *The European Medicines Agency* (EMA), un medicamento genérico es aquel que se ha desarrollado para ser igual que el "medicamento de referencia", es decir, aquel que primeramente obtuvo la autorización para ser comercializado[8]. Los genéricos contienen los mismos principios activos que los medicamentos de referencia y su uso es el mismo, sin embargo su apariencia, tanto externa como interna, el nombre, su presentación o sus

excipientes pueden ser distintos al de referencia. Son sujetos a una serie de pruebas que deben demostrar la similitud entre ambos. Estas pruebas se denominan estudios de bioequivalencia y son necesarios únicamente para los fármacos cuya absorción se realiza antes de ser liberados al torrente sanguíneo[8]. A pesar de que el medicamento de referencia haya sido sometido a estudios de seguridad tras su comercialización, no exime al genérico de la realización de estas pruebas. Son objeto de sistemas de control tras su autorización y de inspecciones reguladoras y de calidad[8].

La gran mayoría de pacientes suelen distinguir sus tratamientos según la forma o color del comprimido que toman, es por ello por lo que, cambios de fármacos pueden llevar a confusión y disminuir aún más la adherencia al tratamiento. En este tema se ha interesado *Food and Drug Administration of U.S.* (FDA), la cual puntualiza que no es obligatorio fijar una misma apariencia entre el medicamento genérico y el de referencia, sin embargo recomiendan mantener unas pautas de igualdad entre los mismos para no dificultar la toma en los pacientes[9]. John R. Peters, médico revisor en *The Center of Drug Evaluation and Research's Office of Antimicrobial Products*, describe el incremento de errores de medicación en pacientes que han sufrido algún cambio en la apariencia física de sus tratamientos[10]. La igualdad de apariencia entre fármacos se denomina bioapariencia y su utilización da lugar a controversias en el ámbito industrial debido a que, las empresas poseedoras de la patente en un primer momento buscan la exclusividad de su producto y la fidelización de los pacientes[11]. Concretamente en España, un estudio realizado en la Comunidad de Madrid en 2015 concluye que en nuestro Sistema Nacional de Salud no se posee de una regulación muy estricta sobre esto y que es muy común el cambio de medicación, sin tener en cuenta que la no bioapariencia de estos fármacos puede dar lugar a confusiones en los pacientes, lo que aumenta notablemente el incumplimiento del tratamiento[12]. Según la legislación vigente (Ley 29/2006 del 26 de Julio de 2006) el farmacéutico está autorizado a realizar una sustitución si el medicamento a dispensar es de menor precio que el medicamento prescrito y siempre manteniendo idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de

administración, dosificación y presentación, bien sean genéricos o de marca, sin hacer mención a la bioapariencia de los mismos[13].

Existen países donde el sistema de dispensación es muy distinto. En EE.UU. o Reino Unido los medicamentos retirados con receta son preparados en botes o blíster independientes de los de partida, facilitando las dosis exactas que el paciente necesita para ese período[14]. Por lo que, en estos casos, ya no sería posible la identificación del fármaco por su cartonaje, todo lo contrario a lo que sucede en España, donde una gran mayoría de pacientes reconocen sus tratamientos por la apariencia externa del cartonaje o el nombre del medicamento.

En esta situación la Farmacia Comunitaria juega un papel crucial, centrándose en el seguimiento del paciente y en la posible no adherencia a este nuevo medicamento dispensado. Es donde se realiza la primera toma de contacto entre el paciente y el medicamento y donde se volverá a producir en las siguientes dispensaciones, por lo que el farmacéutico debe cumplir su función de aclarar cualquier duda que pudiera surgir al paciente y percibir los problemas que pudiesen aparecer en el tratamiento, aún más tratándose de fármacos antihipertensivos, cuyos porcentajes de incumplimiento suelen ser elevados.

Se encuentran disponibles multitud de estudios relacionados con la adherencia a los tratamientos antihipertensivos, examinando cada uno de los grupos farmacológicos utilizados para ello. No obstante la problemática de la bioapariencia de los fármacos de este grupo no ha sido estudiada muy a fondo en la sociedad actual. Existen dos estudios que ahondan en el tema de la bioapariencia[15,16]. En ambos estudios se evaluó el impacto del cambio en la apariencia de un medicamento en la retirada o no de dicha medicación en la siguiente prescripción. Para ello, utilizaron la base de datos *HealthCore Integrated Research Database* (HIRD)15 y son, por tanto, estudios realizados en EE.UU. que han evaluado la influencia del cambio de la apariencia de un medicamento en el cumplimiento terapéutico (definido como tal si el paciente acude a la Farmacia Comunitaria a recoger su medicación). No obstante, no se

ha evaluado el impacto en la adherencia al tratamiento en aquellos pacientes que recogen la medicación. Por otro lado, no se ha estudiado el impacto en el cambio de cartonaje en la adherencia al tratamiento, ya que en EE.UU los medicamentos se prescriben por unidosis.

Teniendo en cuenta todo lo anterior y centrándonos en el momento actual, en el que se dispone de una variedad tan amplia de fármacos antihipertensivos, en el que la dispensación de genéricos está a la orden del día y en el que los cambios de medicación en la dispensación son tan habituales, es importante analizar el impacto del cambio de bioapariencia en la adherencia al tratamiento antihipertensivo, centrándonos en el seguimiento del tratamiento en pacientes denominados como cumplidores. Los ARA-II son antihipertensivos bien valorados, siempre y cuando la adherencia al tratamiento sea total. Es por esto por lo que son necesarios estudios en los que se combine su eficacia, la adherencia a los mismos y qué ocurre si existe un cambio de medicamento (marca, color, forma…). En todo ello el farmacéutico es fundamental y puede sacar a la luz resultados fiables que combinen todas las variables y que representen a la población de nuestro país.

El objetivo de este estudio se centra, por tanto, en la evaluación de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes, así como la influencia del cambio en la apariencia de un medicamento (así como en el impacto del cambio en el cartonaje) en la adherencia al tratamiento antihipertensivo ARA-II en pacientes que acuden a recoger la medicación a la Farmacia Comunitaria.

MÉTODOS.

Se realizó un estudio de cohortes con seguimiento prospectivo de dos meses de duración. El objetivo central es evaluar la adherencia al tratamiento con ARA-II teniendo en cuenta la posible influencia de la bioapariencia del medicamento y su apariencia exterior (cartonaje), además de tener en cuenta factores sociodemográficos y factores asociados a la adherencia.

Se realizó una primera visita (o visita basal) en la que el paciente era incluido en el estudio. En esa visita se recogían los datos relacionados con la

adherencia, variables clínicas y sociodemográficas del paciente y si se había producido algún cambio en el tratamiento en las tres últimas dispensaciones. Se realizaron dos visitas en los siguientes dos meses para evaluar si había habido cambios tanto en el tratamiento como en la adherencia.

Se obtuvieron datos de 13 oficinas de Farmacia distribuidas por la provincia de Alicante, colaboradoras de la asignatura Estancias de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández y que, además, cumplían con los siguientes requisitos: aceptación del farmacéutico titular a participar en el estudio, disponer de al menos 15 pacientes en tratamiento con ARA-II en las últimas tres dispensaciones y disponibilidad para llevar a cabo el seguimiento durante dos meses y realizar las entrevistas durante dicho período. Los sujetos (n = 112) eran pacientes habituales de la oficina de Farmacia, de ambos sexos, entre 30 y 95 años y cuya medicación incluía antihipertensivos ARA-II con al menos tres meses de tratamiento previo, en los que la dispensación era realizada mediante receta electrónica (registro de datos al que se tiene acceso desde la Farmacia comunitaria). Los antihipertensivos ARA-II incluidos son: Candesartán; Candesartán/Hidroclorotiazida; Valsartán; Valsartán/Hidroclorotiazida; Telmisartán; Telmisartán/Hidroclorotiazida; Irbesartán; Irbesartán/Hidroclorotiazida; Olmesartán; Olmesartán/Hidroclorotiazida; Eprosartán; Losartán. Los criterios de exclusión fueron: personas con discapacidades físicas o psíquicas severas que presentaban alguna imposibilidad para completar los cuestionarios, ceguera asociada a sordomudez, incapacidad cognitiva por enfermedad psiquiátrica o personas que no eran autónomas en su administración de medicamentos. Tras haberse comunicado todo lo relacionado sobre el procedimiento, aquellos que aceptaron participar debieron firmar el consentimiento informado.

El tamaño muestral de este estudio se realizó en base a la bioapariencia de los medicamentos. Cada farmacia debía incluir 15 pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- 5 pacientes cuya medicación haya mantenido la misma forma farmacéutica durante los 3 meses previos.

- 5 pacientes cuya medicación haya sido modificada a otra bioaparente en alguna de las tres dispensaciones previas (cambio solo en el cartonaje).
- 5 pacientes cuya medicación haya sido modificada a otra no bioaparente en alguna de las tres dispensaciones previas (cambio en el cartonaje y la apariencia del tratamiento).

En la visita basal se obtuvieron los siguientes datos completando un cuestionario que incluía todas las variables a analizar.

La variable dependiente se define como adherencia a ARA-II. La evaluación de la misma se realizó mediante dos test, concebidos primeramente para la valoración del cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial (HTA): Test de Morisky-Green y Test de Batalla[17]. El primero consiste en una serie de 4 preguntas a las que corresponden las respuestas sí/no, que reflejan si el enfermo adopta o no actitudes favorables en relación a su tratamiento y proporciona información sobre las causas. Estas preguntas son[17]:

1. ¿Olvida alguna vez tomar la medicación para tratar su enfermedad?
2. ¿Es cuidadoso con la hora a la que debe tomarla?
3. Si se encuentra bien, ¿deja de tomarla?
4. Si se encuentra mal, ¿deja de tomarla?

Se considera un paciente cumplidor cuando responde de forma correcta a las 4 preguntas (No/Sí/No/No)[17].

El test de Batalla analiza el grado de conocimiento de la enfermedad por el paciente. A mayor conocimiento, mayor cumplimiento del tratamiento. Consta de 3 preguntas relacionadas con la enfermedad[17]:

1. ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida?
2. ¿Puede controlarse con dieta y/o medicación?
3. ¿Sabría decir dos o más órganos que puedan resultar afectados por una presión arterial elevada?

Las variables independientes fueron reflejadas en el cuestionario mediante una serie de preguntas realizadas a los sujetos. Estas variables fueron sociodemográficas, clínicas y el tipo de cambio en el tratamiento.

Variables sociodemográficas: edad, sexo, nacionalidad y nivel educativo.
Variables clínicas: conocimiento del nombre del medicamento dispensado, la función del mismo y la posología que lo determina; tiempo desde el inicio del tratamiento; forma de reconocer el medicamento; forma de conservación del medicamento; otras enfermedades crónicas y otros medicamentos que toma de manera concomitante y adherencia a los mismos.
Bioapariencia: a partir del registro de los datos del paciente, se accedió a las tres últimas dispensaciones y se clasificó según si hubo cambios en los últimos 3 meses a tratamiento bioaparente, a tratamiento no bioaparente o sin cambios. Para la clasificación de dichas formas se disponía de una guía, donde los medicamentos sujetos a este estudio estaban organizados según principio activo y dosis y, dentro de cada fármaco, los laboratorios y marcas agrupados según la bioapariencia o no entre ellos.

Los cuestionarios fueron realizados tras la dispensación de la medicación a los sujetos, en una zona de atención personalizada. A continuación se tomaron dos medidas de presión arterial como medida del impacto de la adherencia en la salud del paciente.

-Finalmente se pactó la fecha de una segunda visita (Visita 2) en la que el paciente debía volver a la Farmacia Comunitaria con la caja que se había dispensado en la visita basal. Además de ello, se solicitaron los números de teléfono para realizar un recordatorio de dicha cita. Este procedimiento fue repetido en la tercera visita (Visita 3).

-Visitas 2 y 3. En estas dos visitas se evaluaba la adherencia al tratamiento mediante la realización del Test de Morisky-Green. Así mismo, el farmacéutico

procedía con la toma de dos medidas de presión arterial y un recuento de comprimidos desde la última dispensación.

Además de las variables, se cumplimentaron los datos del tratamiento de inclusión: nombre del medicamento dispensado, principio/s activo/s, dosis y código nacional, tanto en la primera visita como en las posteriores.

ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Todos los datos fueron informatizados de manera anónima. La precisión estadística se determinó mediante el cálculo de intervalos de confianza del 95% utilizando el método apropiado según el tipo de medición y los datos disponibles. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS IBM versión 22.0.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables cualitativas del estudio, mediante el cálculo de la mediana y el rango intercuartil (o media y desviación estándar según la distribución). La frecuencia total y frecuencia relativa de cada categoría y los intervalos de confianza del 95% se calcularon para las proporciones. Se evaluó la asociación entre cada una de las variables independientes con la variable final (adherencia al tratamiento medida por cada uno de los métodos utilizados, aunque se consideró la prueba de Morisky-Green como el método de referencia para la evaluación de la adherencia).

RESULTADOS.

En la visita basal se incluyeron un total de 112 pacientes, distribuidos en 12 Farmacias comunitarias seleccionadas. De estos, como se observa en la Figura 1, se incluyeron 107 pacientes en la primera visita (4,5% de pérdidas) y en la segunda visita un total de 90 pacientes (15,9% de pérdidas respecto a la primera visita).

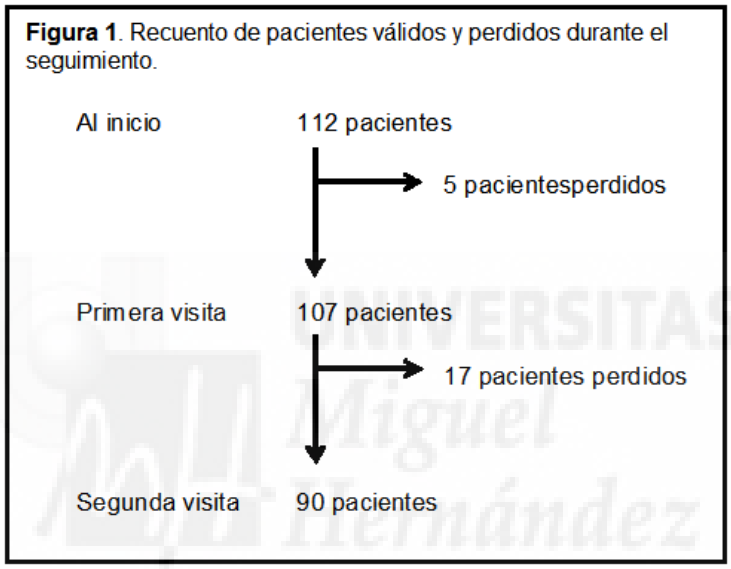

Figura 1. Recuento de pacientes válidos y perdidos durante el seguimiento.

1) Resultados descriptivos.

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en este estudio. Un 41,1% de los participantes son hombres mientras que el 58,9% son mujeres. Se analizó la edad teniendo en cuenta el percentil intercuartílico, lo que resultó en rangos de menores de 58 años (22,3%), de 58 a 68 años (26,8%), de 68 a 75 años (19,6%) y mayores de 75 años (22,3%). El nivel educativo variaba entre pacientes sin estudios, con un valor del 16,1%, pacientes con estudios primarios, con un valor del 42,0% y pacientes con estudios secundarios o universitarios, con un valor del 33,9%. La gran mayoría de participantes fueron de nacionalidad Española, siendo solo un 0,9% de los participantes de otra nacionalidad.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.			
Variables		n = 112	Porcentaje
Sexo	Hombre	46	41,1%
	Mujer	66	58,9%
	Total	112	100,0%
Edad	< 58 años	25	22,3%
	58 - 68 años	30	26,8%
	68 - 75 años	22	19,6%
	> 75 años	25	22,3%
	Total	112	100,0%
Nivel educativo	Sin estudios	18	16,1%
	Estudios primarios	47	42,0%
	Estudios secundarios/universitarios	38	33,9%
	Total	103	92,0%
	Perdidos	9	8,0%
Nacionalidad	Española	111	99,1%
	Otra	1	0,9%
	Total	112	100,0%

En la Tabla 2 se pueden encontrar las características clínicas de los pacientes en las que se observa que un 80,4% de los pacientes no habían padecido previamente un evento cardiovascular. Además, se analizaron las características que conocen los pacientes sobre su tratamiento antihipertensivo. El 75,0% de los participantes sabía reconocer el nombre del medicamente, el 92,0% la preparaba él mismo y el 90,2% tomaba algún otro medicamento para otra/s patología/s diagnosticadas. La mayoría supo contestar sobre la utilidad del medicamento (93,8%) y, observando la duración del mismo, se obtuvieron tres rangos de análisis: menos de un año con tratamiento antihipertensivo (19,6%), de 1 a 5 años (37,5%) y más de 5 años (34,8%).

Tabla 2. Características clínicas y de la medicación de los pacientes incluidos en el estudio.			
Variables		n = 112	Porcentaje
¿Algún evento cardiovascular previo?	Sí	17	15,2%
	No	90	80,4%
	Ns/Nc	3	2,7%
	Total	112	100,0%
¿Conoce el nombre del medicamento?	Sí	84	75,0%
	No	26	23,2%
	Total	110	98,2%
	Perdidos	2	0,8%
¿Conoce la utilidad del medicamento?	Tensión	105	93,8%
	No sabe	6	5,4%
	Total	111	99,1%
	Perdidos	1	0,9%
¿Desde cuándo lo toma?	< 1 año	22	19,6%
	1 - 5 años	42	37,5%
	> 5 años	39	34,8%
	Total	103	92,0%
¿Quién prepara la medicación?	Yo mismo	103	92,0%
	Cuidador/familiar	7	6,3%
	Total	110	92,2%
	Perdidos	2	0,8%
¿Toma algún medicamento más?	Sí	101	90,2%
	No	8	7,1%
	Total	109	97,3%
	Perdidos	3	2,7%

Entre los principios activos más dispensados (Tabla 3) se encuentran Candesartán (14,3%), Valsartán (15,2%) y Valsartán con Hidroclorotiazida (24,1%). Se observó en la visita basal, con respecto al tratamiento, que más de la mitad de los participantes (57,1%) no habían tenido cambio en los últimos tres meses; 21 pacientes (18,8%) habían tenido un cambio a biaparente y 19 (17,0%) un cambio a no bioaparente. Durante el seguimiento se anotaron los cambios de fármacos que iban surgiendo. Así en la primera visita 100 pacientes (89,3%) no habían tenido cambios desde la visita basal, solo 3

(2,7%) pacientes habían tenido un cambio a bioaparente y otros 3 (2,7%) un cambio a no bioaparente. Los resultados con respecto a la tercera visita varían, siendo 79 pacientes (70,5%) sin cambios, 5 pacientes (4,5%) con cambio a bioaparente y 3 pacientes (2,7%) con cambio a bioaparente.

Tabla 3. Principios activos.			
Variables		n = 112	Porcentaje
Principio activo	Candesartán	16	14,3%
	Candesartán/Hidroclorotiazida	11	9,8%
	Eprosartán/Hidroclorotiazida	1	0,9%
	Irbesartán	8	7,1%
	Irbesartán/Hidroclorotiazida	9	8,0%
	Losartán	1	0,9%
	Olmesartán	5	4,5%
	Olmesartán/Hidroclorotiazida	2	1,8%
	Telmisartán	7	6,3%
	Telmisartán/Hidroclorotiazida	8	7,1%
	Valsartán	17	15,2%
	Valsartán/Hidroclorotiazida	27	24,1%

2) Medida de adherencia de los pacientes incluidos en el estudio.

Según los test realizados sobre adherencia, se obtienen valores altos de cumplimiento. El Test de Batalla realizado en la visita basal revela que un 71,9% de los pacientes son cumplidores frente a un 19,3% que no lo son, resultados obtenidos del estudio de las respuestas (Tabla 4). Los Test de Morisky-Green realizados en las tres visitas se muestran en la Tabla 5, obteniéndose un descenso del cumplimiento conforme avanza el seguimiento. En la visita basal los resultados son de un 70,5% de pacientes cumplidores; en la segunda visita un 56,3% y en la tercera de un 60,0%. También se realizó un recuento de comprimidos en cada una de las visitas del seguimiento y se clasificaron los pacientes en adherentes o no adherentes según si los comprimidos reales e ideales coincidían. Atendiendo a este criterio, en la segunda visita hay un mayor número de pacientes adherentes (73 pacientes adherentes correspondientes a un 65,2 y 34 pacientes no adherentes correspondientes a un 30,4%) y estos datos disminuyen con respecto a la tercera visita (64 pacientes adherentes correspondientes a un 57,1% y 26 pacientes no adherentes correspondientes a un 23,2%). En la tabla 6 se establecen los resultados de pacientes hipertensos en las distintas visitas y las presiones arteriales medias.

Tabla 4. Resultados Test de Batalla.

Criterio		n = 112	Porcentaje
¿Es una enfermedad para toda la vida?	Sí	101	90,2%
	No	5	4,5%
	Ns/Nc	6	5,4%
	Total	112	100%
¿Puede controlarse con dieta y/o medicamentos?	Sí	99	88,4%
	No	5	4,5%
	Ns/Nc	8	7,1%
	Total	112	100%
¿Conoce los órganos afectados por esta patología?	Conoce	83	86,3%
	Ns/Nc	21	21,8%
	Total	104	100%

Tabla 5. Resultados Test de Morisky-Green.							
		Visita basal		Primera visita		Segunda visita	
Criterio		n = 112	Porcentaje	n = 112	Porcentaje	n = 112	Porcentaje
¿Se olvida alguna vez de tomarlo?	Sí	22	19,6%	17	15,9%	21	23,9%
	No	90	80,4%	90	84,1%	67	76,1%
Total		112	100,0%	107	95,5%	88	78,5%
Perdidos		0	0,0%	5	0,5%	24	21,4%
¿Es cuidadoso con la hora a la que debe tomarlo?	Sí	101	90,2%	96	89,7%	80	88,9%
	No	11	9,8%	11	10,3%	10	11,1%
Total		112	100,0%	107	95,5%	90	80,4%
Perdidos		0	0,0%	5	0,5%	22	15,6%
Si se encuentra bien, ¿deja de tomarlo?	Sí	8	7,1%	6	5,6%	3	3,3%
	No	104	92,9%	101	94,4%	87	96,7%
Total		112	100,0%	107	95,5%	90	80,4%
Perdidos		0	0,0%	5	0,5%	22	15,6%
Si se encuentra mal, ¿deja de tomarlo?	Sí	7	6,3%	6	5,7%	3	3,4%
	No	105	93,8%	100	94,3%	86	96,6%
Total		112	100,0%	106	94,6%	89	79,5%
Perdidos		0	0,0%	6	5,4%	23	20,5%

Tabla 6. valores de hipertensos y medias de presión arterial.							
		Visita basal		Primera visita		Segunda visita	
		HTA	Porcentaje	HTA	Porcentaje	HTA	Porcentaje
HTA	Sí	25	22,5%	20	18,5%	14	15,6%
	No	86	77,5%	88	81,5%	76	84,4%
Total		111	100,0%	109	100,0%	90	100,0%
PAS media		131 (± 14)		128 (± 12)		130 (± 11)	
PAD media		76 (± 10)		74 (± 10)		74 (± 9)	

3) Relación entre las medidas de adherencia e hipertensión.

Al analizar la relación entre los resultados del Test de Morisky-Green y los pacientes hipertensos (con valores superiores a 140/90 mmHg) no se obtienen valores altos de pacientes cumplidores con la presión arterial elevada. Así, en la visita basal, sólo el 16,7% de los pacientes son cumplidores e hipertensos (Tabla 7. $p < 0,001$). Si se observa el análisis de la comparación entre la respuesta "¿se olvida alguna vez de tomarlo?" con los pacientes hipertensos, se obtienen valores similares a los concluyentes del Test de Morisky-Green si la respuesta ha sido "no" (pacientes cumplidores). Tras el seguimiento, el porcentaje de pacientes hipertensos disminuye significativamente en la última visita, siendo un 3,4% de los participantes hipertensos y cumplidores (Tabla 8).

Tabla 7. Relación entre Test de Morisky-Green e hipertensión en visita basal.

		HTA		Total	p valor
		Sí	No		
Test Morisky-Green	Cumplidor	13	65	78	0,023
		11,7%	58,6%	70,3%	
	No cumplidor	12	21	33	
		10,8%	18,9%	29,7%	
	Total	25	86	111	
		22,5%	77,5%	100,0%	

Tabla 8. Relación entre Test de Morisky-Green e hipertensión en segunda visita.

		HTA		Total	p valor
		Sí	No		
Test Morisky-Green	Cumplidor	3	57	60	< 0,001
		3,4%	65,5%	69,0%	
	No cumplidor	8	19	27	
		9,2%	21,8%	31,0%	
	Total	11	76	87	
		12,6%	87,4%	100,0%	

En la Tabla 9, el test de Batalla revela que un 10,0% de los participantes cumplidores según los resultados de este test, son pacientes hipertensos y que solo un 2,0% de los no cumplidores tienen valores altos de tensión (> 140/90 mmHg). Sin embargo, esta asociación no es significativa (p = 0,634).

Tabla 9. Relación entre Test de Batalla e hipertensos.					
		HTA		Total	p valor
		Sí	No		
Test de Batalla	Cumplidor	10	68	78	0,634
		10,0%	68,0%	78,0%	
	No cumplidor	2	20	22	
		2,0%	20,0,0%	22,0%	
	Total	12	88	100	
		12,0%	88,0%	100,0%	

La asociación entre recuento de comprimidos y HTA de la última visita, revela resultados similares a los anteriores, con porcentajes bajos de pacientes adherentes con hipertensión (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre hipertensión y recuento de comprimidos en última visita.					
		HTA		Total	p valor
		Sí	No		
Recuento de comprimidos	Adherente	5	57	62	0,006
		9,1%	64,8%	70,5%	
	No adherente	8	18	26	
		14,8%	85,2%	29,5%	
	Total	13	75	88	
		14,8%	85,2%	100,0%	

4) Variables asociadas a adherencia al tratamiento.

A continuación se muestran los resultados de aquellas variables relacionadas de manera significativa con la adherencia al tratamiento, evaluada por el recuento de comprimidos (el método más fiable para su análisis, de acuerdo a la literatura disponible) y los niveles de hipertensión.

Tabla 11. Relación entre hipertensión y conocimiento del nombre del medicamento.

		HTA		Total	p valor
		Sí	No		
¿Sabe el nombre del medicamento?	Sí	8	61	69	0,047
		9,0%	68,5%	77,5%	
	No	6	14	20	
		6,7%	15,7%	22,5%	
	Total	14	75	89	
		15,7%	84,3%	100,0%	

Tabla 12. Relación entre recuento de comprimidos y cambios de medicación en primera visita.

		Recuento de comprimidos		Total	p valor
		Adherente	No adherente		
Cambio de visita basal a primera visita	Sin cambios	66	31	97	0,022
		64,1%	30,1%	94,2%	
	Cambio a bioaparente	0	3	3	
		0,0%	2,9%	2,9%	
	Cambio a no bioaparente	3	0	3	
		2,9%	0,0%	2,9%	
	Total	69	34	103	
		67,0%	33,0%	100,0%	

Tabla 13. Asociación entre recuento de comprimidos y edad.					
		Recuento de comprimidos		Total	p valor
		Adherente	No adherente		
Edad	< 58 años	17	7	24	0,021
		17,2%	7,1%	24,2%	
	58 - 68 años	24	4	28	
		24,2%	4,0%	28,3%	
	68 - 75 años	10	12	22	
		10,1%	12,1%	22,2%	
	> 75 años	15	10	25	
		15,2%	10,1%	25,3%	
	Total	66	33	99	
		66,7%	33,3%	100,0%	

Al medir la relación entre los resultados del Test de Morisky-Green y el recuento de comprimidos realizado en la primera visita, se obtienen resultados significativos (p = 0,008), con un porcentaje de cumplidores según ambos criterios del 78,1%. En la Tabla 11 se puede apreciar que el 68,5% de los pacientes que conocen el nombre del medicamento, obtienen valores bajos de tensión.

La mayoría de pacientes no tuvieron cambios en la apariencia de sus tratamientos, sin embargo también se obtienen resultados significativos al relacionar esta variable con el recuento de comprimidos, ambos de la primera visita (p = 0,022). El 64,1% de los participantes que no tuvieron cambios en la medicación, fueron adherentes. De los que tuvieron cambios, aquellos a los que se les dispensó un medicamento bioaparente son pacientes no adherentes (2,9%). Aunque al analizar los resultados de aquellos cuyo cambio fue a no bioaparente, todos son considerados adherentes según el recuento (2,9%) (Tabla 12).

Igualmente se observan resultados significativos en la Tabla 13 según los percentiles de edad y si esta es una limitación para la adherencia. Se observa que los pacientes más adherentes son aquellos que se sitúan entre 58 y 68 años y los mayores de 75 años (p = 0,021).

DISCUSIÓN.

A pesar de que no hay un gran número de pacientes que hayan modificado su tratamiento durante el seguimiento, se obtienen datos interesantes con respecto a la adherencia. La bioapariencia del fármaco no parece que evidencie gran impacto en la adherencia para los pacientes. Según el análisis, los cambios a medicamentos bioaparentes muestran un bajo cumplimiento del tratamiento y, sin embargo, la modificación a no bioaparente resulta en un mayor cumplimiento. Los estudios publicados relacionados con este tema concluyen resultados contrarios[15,16], por lo que se puede deducir que haya otra variable que influye en estas medidas, como bien puede ser la edad, que sí resulta ser una limitación en la adherencia, como queda reflejado en las tablas. También se puede observar con respecto al reconocimiento del tratamiento por parte del paciente, que un gran porcentaje de los que conocen el nombre del medicamento mantienen los niveles de tensión controlados, es decir, no se clasifican como pacientes hipertensos. De esto se deduce que hay una mayor adherencia cuanto mayor es el conocimiento sobre el medicamento.

Además, los resultados muestran que los pacientes que suponen ser adherentes según el test de Morisky-Green verdaderamente lo son, ya que se observa al realizar el recuento de comprimidos, aunque a medida que avanza el seguimiento los porcentajes disminuyen. También se obtienen estos resultados al relacionarlo con los valores de hipertensión: las cifras de cumplidores son menores en la última visita con respecto a la basal. A pesar de esto, el número de hipertensos también se reduce. Se puede interpretar que haya confusión por parte del paciente al valorar su adherencia en los test, ya que la gran mayoría son participantes con otro tipo de tratamientos farmacológicos, y que por ello perciban baja adherencia a todos sus tratamientos en general cuando realmente su tensión está controlada.

Este estudio posee una limitación muy importante: el número de pacientes incluidos. No se puede determinar con mucha exactitud cuál es el impacto de

los cambios de bioapariencia en los tratamientos, ya que no hay suficientes participantes en esta categoría. Además se produjeron un gran número de abandonos durante el seguimiento, lo que disminuyó el grupo de estudio y así la posibilidad de observar datos concluyentes.

Por todo esto, se puede dar pie a futuras líneas de investigación que sean capaces de asociar todas estas variables y se establezcan estudios con el mínimo posible de limitaciones para poder extraer resultados definitivos que analicen el impacto que puede tener el aspecto de los fármacos con la adherencia a los tratamientos, tanto hipertensivos como de otra rama de la farmacología. Esto puede ser determinante para el control del cumplimiento de los pacientes por parte de los profesionales de la salud, para que se puedan evitar las posibles complicaciones que supone el abandono de las terapias y se aborden los problemas que puedan surgir a los pacientes para poder evitarlo.

Se puede concluir que, si se produce un cambio en la apariencia de los medicamentos primeramente consumidos, puede variar la adherencia en aquellos pacientes con edades superiores a los 60 años, por lo que, desde la Farmacia Comunitaria se deben evitar las modificaciones a este grupo de personas o, si se producen, asegurar que comprende y conoce la medicación dispensada. Asimismo se deduce que, cuanto más conoce el paciente su medicación, más adherente resulta, por lo que la información es crucial desde el primer momento de la prescripción. Además es importante legislar para conseguir unificar las apariencias de los tratamientos para una misma patología y así evitar el no cumplimiento de los pacientes por el no reconocimiento del medicamento, o bien redactar guías de protocolo para seguir si la dispensación va a ser modificada por el Farmacéutico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003 [acceso 2 de noviembre de 2016]. Comunicados de prensa. El incumplimiento del tratamiento prescrito para las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran envergadura. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/es/

2. Naderi SH, BMedSci, Bestwick JP, MSc, Wald DS. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. Am. J. Med.2012;125:882-7.

3. Tadevosyan A, MacLaughlin EJ, Karamyan VT. Angiotensin II type I receptor antagonists in the treatment of hypertension in elderly patients: focus on patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas.2011;2:27-39.

4. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. 2015 [acceso 23 de septiembre de 2016]. Preguntas y respuestas. Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. Disponible en: http://www.who.int/features/qa/82/es/

5. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, De Peretti C, Weill A, Ricordeau P, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. Arch. Cardiovasc. Dis.2010;103:363-375.

6. Lamb DA, Eurich DT, McAlister FA, Tsuyuki RT, Semchuk WM, Wilson TW, et al. Changes in Adherence to Evidence-Based Medications in the First Year After Initial Hospitalization for Heart Failure: Observational Cohort Study From 1994 to 2003. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.2009;2:228-235.

7. Lins R, Coen N, Aerts A, MacDonald K, Brié H, Hermans C, et al. Modelling of blood pressure and total cardiovascular risk outcomes after second-line valsartan therapy: The BSCORE study. Arch. Cardiovasc. Dis.2011.104:428-434.

8. European Medicines Agency [sede Web]. 2007 [actualizada el 7 de diciembre de 2012; acceso el 24 de septiembre de 2016]. Q&A: Generic/hybrid applications. Generic medicines. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c

9. U.S. Department of Health and Human Services Food an Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. Guidance for Industry. Maryland, EE. UU. Food And Drug Administration. 2015.

10. Food and Drug Administration [sede Web]. 2015 [acceso el 23 de Octubre de 2016]. News & Events. From our perspective: The importance of the physcal characteristics of generic drugs. Peters JR. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm471446.htm

11. González Navarro B. A vueltas con la Bioapariencia y su licitud como argumento comercial. Cuadernos de Derecho Farmacéutico.2014;49:6-13.

12. Arancon-Monge JM, de-Castro-Cuenca A, Serrano-Vázquez A, Campos-Díaz L, Díaz-Eraso M, del Cura-González I, et al. Study CAMBIMED: Effects of changes in medication appearance on safety of antihypertensive and hypolipidemic treatments in chronic patients older than 65 years in primary health care. BMC Public Health.2015;15:211.

13. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, 178, 27 de julio de 2006.

14. López-Pascual C. La farmacia en Inglaterra: estructura general y nuevas tendencias. Farmacéuticos comunitarios [serie en Internet]. 2007 [acceso 3 de octubre de 2016];2(3):24-7. Disponible en: http://ifarcom.org/system/files/journals/398/articles/2-3-24-27.pdf

15. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choundhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. Ann Intern Med.2014;161:96-10.

16. Lenahan JL, McCarthy DM, Davis TC, Curtis LM, Serper M, Wolf MS. A Drug by Any Other Name: Patients' Ability to Identify Medication Regimens and Its Association With Adherence and Health Outcomes. J. Health Commun.2013;18:31-9.

17. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria.2008;40(8):413-7.
18. U.S. National Library of Medicine [Página principal en internet]. Bethesda, Washington DC:[actualización: 2 de noviembre de 2016; acceso el 8 de noviembre de 2016].[aprox. 1 pantalla]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/highbloodpressure.html

UNIVERSITAS Miguel Hernández

UNIVERSITAS
Miguel
Hernández