

El policomprimido cardiovascular: una herramienta para mejorar la prevención cardiovascular

Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria

Domingo Orozco-Beltrán*, Concepción Carratalá-Munuera y Vicente Gil-Guillén

Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España

Palabras clave:
Adherencia terapéutica
Cumplimiento terapéutico
Cardiopatía isquémica

RESUMEN

En prevención secundaria cardiovascular, el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular es deficiente en los países europeos y la falta de adherencia terapéutica parece ser uno de los factores causales. La buena adherencia se asocia a un 20% de disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y un 38% de disminución de mortalidad por cualquier causa. Los pacientes con mala adherencia multiplican por 3 el riesgo de mortalidad. Sin embargo, la adherencia a los fármacos preventivos (ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, estatinas, etc.) ronda el 50% 1 año después del alta hospitalaria. La Organización Mundial de la Salud define adherencia terapéutica como el grado en que el comportamiento de una persona, con respecto a tomar la medicación o seguir una recomendación dietética o de cambio de estilo de vida, concuerda con las prescripciones del profesional sanitario consensuadas con el paciente. No existe un método ideal para medir la adherencia, pero se recomienda para la práctica clínica la pregunta de Haynes-Sackett y el cuestionario de Morisky-Green de ocho ítems. No obstante, el patrón de referencia sigue siendo el recuento de comprimidos, y se considera buena adherencia el consumo de más del 80% de la prescripción. Mejorar la comunicación entre médicos y pacientes, facilitar la continuidad asistencial mediante la colaboración con atención primaria, involucrar a otros profesionales sanitarios (farmacéuticos) y el desarrollo de terapias combinadas a dosis fijas, como la *polypill*, son estrategias que pueden mejorar la adherencia terapéutica y el grado de control y reducir los costes sanitarios.

Improving Treatment Adherence: One of the Most Effective Ways of Increasing Patient Survival in Secondary Prevention

ABSTRACT

In secondary cardiovascular prevention, the degree of control of cardiovascular risk factors in European countries is inadequate and poor treatment adherence appears to be one of the causative factors. Good adherence has been associated with a 20% reduction in the risk of cardiovascular disease and a 38% decrease in all-cause mortality. Patients with poor adherence have a three-fold increased risk of death. However, adherence to treatment involving preventive drugs (e.g. aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins) is only around 50% 1 year after hospital discharge. The World Health Organization defines treatment adherence as the degree to which an individual's behavior with respect to taking medications or implementing recommended dietary or lifestyle changes corresponds with the actions health-care professionals have agreed with the patient. There is no ideal way of measuring adherence but it is recommended that the Haynes-Sackett test and the Morisky-Green 8-item questionnaire should be used in clinical practice. Nevertheless, the reference standard remains the pill count, with good adherence being considered an intake more than 80% of that prescribed. Strategies for ensuring better treatment adherence, increasing the degree of disease control and reducing health-care costs include improving communication between doctors and patients, facilitating the continuity of care by collaborating with primary care staff, involving other health-care professionals (e.g. pharmacists) and developing fixed-dose combination therapies, such as the *polypill*.

Keywords:
Treatment adherence
Treatment compliance
Coronary heart disease

*Autor para correspondencia: Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Campus de San Juan, Ctra. Valencia-Alicante s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.

Correo electrónico: dorozco@goumh.umh.es (D. Orozco-Beltrán).

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 CV: cardiovascular
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 OMS: Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

La mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) tiende a disminuir en los países desarrollados. Sin embargo, al comparar la evolución de mortalidad por IAM entre España y Estados Unidos, se observa que la disminución es más marcada en el segundo y, aunque era muy superior a la española en los años noventa, actualmente se han igualado. Entre las causas de la reducción de la mortalidad coronaria destacan tanto el tratamiento del episodio agudo y el control de los factores de riesgo cardiovascular (CV) como el tabaquismo, la presión arterial, la glucemia, el colesterol, la obesidad o el sedentarismo². En cuanto a este último aspecto, las guías clínicas definen objetivos de control de estos factores que, de alcanzarse, permitirían una mejor prevención de los eventos CV^{4,5}. Pero los resultados publicados recientemente demuestran que son claramente mejorables: así se desprende de los resultados del EUROASPIRE, un estudio que ha revisado a 7.998 pacientes (el 24% mujeres) de 78 centros de 24 países europeos. A los 6 meses del alta hospitalaria tras un episodio de cardiopatía isquémica, solo el 54% de los pacientes presentaban buen control de la presión arterial (< 140/90 mmHg; < 140/80 mmHg en diabetes mellitus), a pesar de que el 83% tomaba bloqueadores beta y el 75%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), y solo el 19% presentaba buen control del colesterol (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 1,8 mmol/dl) a pesar de que el 86% de los pacientes tomaban estatinas. En cuanto a las medidas no farmacológicas, el 60% no realizaba actividad física regular y casi la mitad (49%) de los fumadores en el momento del evento seguían fumando. El 38% eran obesos (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30) y el 58% tenía obesidad central (perímetro abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres). Por lo tanto, en los países europeos, una amplia mayoría de los pacientes en prevención secundaria no alcanzan los objetivos establecidos por las guías clínicas a pesar de los grandes avances producidos en la terapia farmacológica y de conocer bien sus beneficios en prevención secundaria⁶.

FALTA DE ADHERENCIA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA CARDIOVASCULAR

La falta de adherencia terapéutica puede ser una de las principales causas de ese deficitario control de los factores de riesgo. Así, en un estudio realizado en 6.434 pacientes⁷, a los 12 meses del alta tras un IAM, la tasa de persistencia de la medicación recomendada fue inferior al 62%, y fue menor en los pacientes en mayor riesgo de muerte que en los de menor riesgo (el 45,9 frente al 61,5%). Es decir, casi el 40% de los pacientes no seguían la medicación recomendada a los 12 meses del alta y en los pacientes de mayor riesgo la proporción subía a más del 50%. Uno de los estudios más importantes publicados recientemente, un metanálisis⁸ sobre 20 estudios que incluyó a 376.162 pacientes tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, utilizó la visita a la farmacia para la continuidad del tratamiento como método de medición de la adherencia. Se analizaron siete grupos terapéuticos: ácido acetilsalicílico (AAS), diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), antagonistas del calcio y estatinas. La adherencia media obtenida fue del 57% (intervalo de confianza del 95% [IC95%],

50-64) tras un seguimiento de 24 meses, y fue un poco mejor en prevención secundaria que en prevención primaria (el 66 frente al 50%; $p = 0,012$). Es decir, un tercio de los pacientes en prevención secundaria⁹ no renuevan la medicación CV preventiva a los 2 años del evento.

En la fase I del estudio FOCUS, que utilizó el cuestionario de Morisky-Green en más de 2.000 pacientes en prevención secundaria, el grado medio de adherencia terapéutica a un IECA, una estatina y AAS fue del 45,5%. En otro estudio en prevención secundaria¹⁰ que analizó una intervención de mejora en la adherencia, la situación basal fue que el 61,5% de los pacientes reconocían estar tomando la medicación (AAS, IECA, estatina y dos hipotensores) en su declaración de cumplimiento. En otro estudio europeo, el registro APTOR¹¹, que comparó el seguimiento de las guías en 14 países 1 año tras el alta hospitalaria, los datos de España muestran que únicamente el 28% de los pacientes recibían tratamiento óptimo (AAS más tres o más de los siguientes: bloqueador beta, IECA/ARA-II, estatina, dieta o ejercicio). Otro estudio español¹² sobre la persistencia del consumo de fármacos preventivos (AAS, bloqueadores beta, IECA y estatinas) tras un evento cardiovascular en 7.462 pacientes observó que, a los 9 meses del alta hospitalaria, un 18% de los pacientes no alcanzaban el 75% de días de persistencia en ninguno de los fármacos prescritos y el 47,6% no lo hizo en tres o más grupos terapéuticos. En otro estudio observacional prospectivo¹³, el 24% de los pacientes no cumplían el tratamiento 7 días después del alta tras un infarto de miocardio; en el primer mes posterior al alta hospitalaria, el 34% de los pacientes interrumpieron el tratamiento de al menos uno de los fármacos y el 12%, los tres. Otro metanálisis¹⁴, con 44 estudios que incluyeron a 1.978.919 participantes que padecieron 135.627 eventos CV y 94.126 muertes por cualquier causa, concluyó que la buena adherencia (toma de al menos el 80% de la medicación) se asoció a un 20% de disminución del riesgo de enfermedad CV y un 38% de disminución de la mortalidad por cualquier causa. Se atribuyó el 9,1% de todos los eventos a la falta de adherencia.

La OMS informa que la adherencia a largos tratamientos de enfermedades crónicas en los países desarrollados se sitúa en torno al 50%, aunque con amplias variaciones entre los estudios publicados¹⁵. Se observa que la adherencia suele ser mayor con los tratamientos de corta duración y al inicio de los tratamientos crónicos y que la adherencia es peor cuanto más largo es el tratamiento¹⁶. Considera la falta de adherencia terapéutica un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y a su relación tanto con peor control de la enfermedad e incremento del riesgo de morbimortalidad como con reducción de la calidad de vida de los pacientes e incremento del gasto sanitario¹⁷. Enfatiza que «aumentar la efectividad de las intervenciones sobre la adherencia terapéutica podría tener mayor impacto en la salud de la población que cualquier mejora en los tratamientos médicos específicos».

Aunque se dice que en prevención CV llegamos demasiado tarde¹⁸, parece que la medición de la adherencia terapéutica es necesaria si se quiere mejorar el control de los factores de riesgo CV, y su modificación permitiría «llegar a tiempo» y mejorar los resultados observados hasta el momento.

Definición de adherencia

La OMS define adherencia terapéutica como el grado en que el comportamiento de una persona, con respecto a tomar la medicación o seguir una recomendación dietética o de cambio de estilo de vida, concuerda con las prescripciones del profesional sanitario consensuadas con el paciente¹⁹. Cumplimiento terapéutico es un término equivalente y se define como la proporción de dosis consumidas de las prescritas en un periodo determinado^{20,21}. Sin embargo, es un término que se debe abandonar¹⁹ porque no implica el acuerdo del paciente como el término adherencia.

Otra palabra usada más recientemente es persistencia, dado que la eficacia del tratamiento no depende solo de la toma del fármaco cada

día, sino también de que se mantenga la terapia con el paso del tiempo. La persistencia se define como el tiempo que el paciente continúa consumiendo el fármaco como proporción de la duración prescrita. Se mide como la proporción de días que el paciente continúa con el tratamiento sin abandonarlo para un periodo dado (p. ej., 1 año) o también como la media de días hasta el abandono del fármaco²³.

Para recuperar las publicaciones relacionadas con este tema, se debe utilizar descriptores o *medical subject headings* (MeSH)²⁴. Los más recomendables son *Patient Compliance*, un término más antiguo cuyos sinónimos son *Patient Adherence*, *Patient Cooperation*, *Patient Non-Compliance* y *Patient Nonadherence*. Más recientemente se ha introducido otro descriptor recomendado, *Medication Adherence*, que se ajusta más a la definición de la OMS. También se utiliza *Treatment Refusal*.

Medición de la adherencia terapéutica

Los métodos para valorar el grado de adherencia terapéutica pueden ser directos o indirectos.

El método directo consiste en la determinación y cuantificación de la presencia del medicamento, o alguno de sus metabolitos o marcador incorporado a ellos, en alguno de los fluidos orgánicos del paciente; su concentración indica si el paciente los tomó o no. Entre sus ventajas destaca que son objetivos, específicos, exactos y fiables. Pueden ser útiles en ensayos clínicos. Entre sus inconvenientes destaca que son costosos, complejos, invasivos para el paciente, limitados a ciertos fármacos y poco viables para su uso en práctica clínica.

El método indirecto consiste en valorar la información que el paciente ofrece mediante entrevista clínica con cuestionarios validados o el recuento de comprimidos para calcular la diferencia entre los prescritos y los tomados. Son poco costosos, sencillos, no invasivos y los que se suele utilizar en la práctica clínica. Recientemente, el uso de medios electrónicos para la prescripción y dispensación de medicamentos ha abierto nuevas posibilidades que resultan más eficientes por su factibilidad. Estos métodos indirectos pueden ser de varios tipos.

Métodos basados en el recuento de comprimidos

De los métodos indirectos, suelen ser los más objetivos y se utilizan en los estudios como prueba de referencia para la validación de los demás. Están suficientemente validados respecto a métodos directos. Entre ellos destaca el recuento simple de comprimidos o el recuento mediante los monitores electrónicos de control de la medicación o *medication electronic monitoring system* (MEMS).

Métodos basados en la prescripción y dispensación electrónica

El uso de historias clínicas electrónicas (HCE) y la posibilidad de realizar prescripción y dispensación electrónica abren nuevas posi-

bilidades a la valoración de la adherencia terapéutica. Las dos medidas más utilizadas con estos nuevos medios son la tasa de posesión del fármaco (*medication possession ratio* [MPR]) y la proporción de días cubiertos con la receta (*proportion of days covered* [PDC]).

Métodos basados en la entrevista clínica

Son los más empleados en los estudios de investigación. El profesional sanitario (médico, farmacéutico o enfermero) entrevista al paciente, que responde a una o varias preguntas estructuradas relacionadas con la toma de la medicación o con la enfermedad en general. Ofrecen unos resultados de concordancia y validez variables entre diferentes estudios de validación. Los más empleados son el test de cumplimiento declarado de Haynes-Sackett y el test de Morinsky-Green. Este posee una versión más antigua de cuatro ítems y otra más reciente de ocho, denominada *Morisky Medication Adherence Scale* de ocho ítems (MMAS-8).

Otros métodos

Se utilizan otras formas indirectas que se asocian con el grado de adherencia, aunque con grados de validez variables según la medida: la opinión del médico que atiende habitualmente al paciente, la inasistencia a citas, la eficacia terapéutica obtenida y el grado de control.

No existe un método indirecto ideal para detectar la falta de adherencia que alcance sensibilidad y especificidad superiores al 80%, que sería el objetivo deseable.

Medición por recuento de comprimidos

El recuento de comprimidos suele ser el método de referencia (*gold standard*) en la medición de la adherencia terapéutica. Requiere mayor dedicación de tiempo, pues precisa al menos dos visitas, la primera para conocer la medicación que el paciente posee previamente y hacer la nueva prescripción para poder sumar los comprimidos prescritos más los que el paciente ya tenía, y una segunda para contar los comprimidos consumidos. El porcentaje de cumplimiento se calcula como se muestra en la tabla 1. Una variante del recuento de comprimidos es el uso de envases electrónicos de medicación que registran la fecha y la hora de apertura del envase. Naturalmente, la apertura del envase no garantiza la toma del comprimido, pero es un método indirecto también muy utilizado en estudios de adherencia^{25,26}. Es un método costoso utilizado más en estudios que en la práctica clínica, pero permite validar otros métodos. Un estudio que comparó el uso de MEMS y el recuento de comprimidos tradicional no observó diferencias entre ambos métodos, y concluyó que el MEMS no induce al paciente a una mayor adherencia²⁷. Un reciente metanálisis que comparó el uso de MEMS con el de cuestionarios autoaplica-

Tabla 1
Medición de la adherencia terapéutica: recuento de comprimidos

Visita	Acción	Método	Resultado
Primera visita	Contar los comp. que ya tenía el paciente más los comp. de la nueva prescripción y decidir posología (p. ej., 1 comp./día)	El paciente tenía 10 comp. sobrantes y se prescriben 30 comp.: el paciente posee 40 comp.	40
	Comprimidos que debería haber consumido por el tiempo transcurrido y la posología	Si han transcurrido 30 días y la posología es 1 comp./día, debería haber tomado 30 comp.	30
Segunda visita transcurrido un plazo determinado (p. ej., 30 días)	Comprimidos consumidos	Se comprueba que quedan 15 comp. Como el paciente tenía 40, ha consumido 25	25
	Cálculo del porcentaje de cumplimiento: comprimidos consumidos respecto a los que debería haber tomado	Ha consumido 25 y debería haber tomado 30; $25 / 30 \times 100 = 83,3\%$	83%

Recuento = (cápsulas dispensadas - cápsulas devueltas \times 100) / cápsulas prescritas

comp.: comprimido.

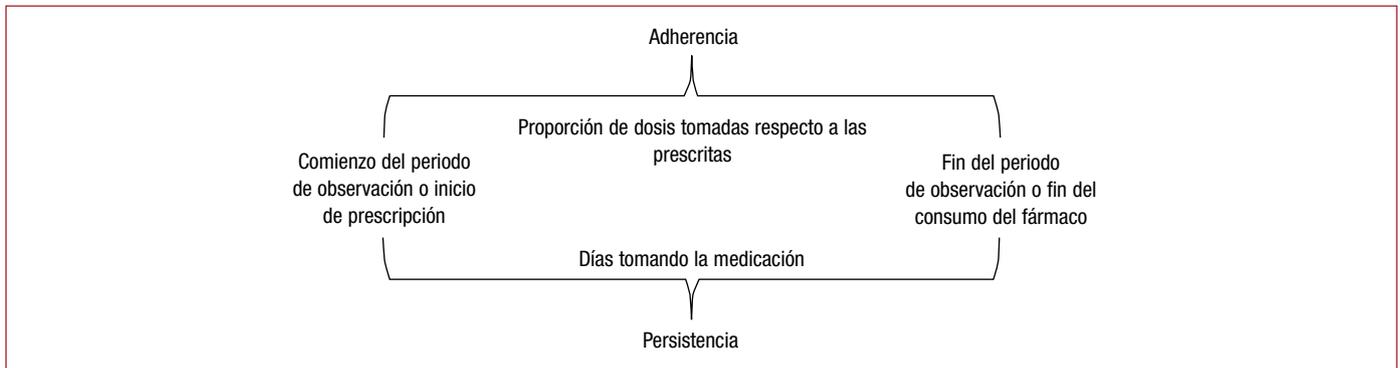


Figura. Concepto de adherencia y persistencia. Modificado con permiso de Cramer et al²².

bles muestra una correlación moderada, lo que indica que los cuestionarios proporcionan una buena estimación de la adherencia²⁸.

Medición por prescripción y dispensación electrónica

El recuento de comprimidos suele ser el método de referencia, pero el uso de HCE permite disponer de nuevas formas de seguimiento de la medicación. Entre estas destaca la MPR²⁹ o tiempo que un paciente continúa con el tratamiento prescrito como proporción de pacientes que continúan el tratamiento en un periodo determinado o como la media de días hasta la interrupción del tratamiento o la proporción de días cubiertos con la prescripción (PDC). En la figura se muestra la diferencia entre la persistencia y el recuento de comprimidos.

Se considera buena adherencia la toma de al menos el 80% de los comprimidos³⁰. Algunos autores consideran el criterio del 90% y hay estudios que utilizan este punto de corte³¹, pero el más empleado es el anterior.

Medición por cumplimiento declarado: la pregunta de Haynes-Sackett

En un estudio sobre hipertensión arterial, Haynes y Sackett³² efectuaron por primera vez una pregunta directa al paciente para valorar su adherencia terapéutica, realizada con empatía, asumiendo las dificultades que la mayoría de los pacientes tienen para tomar un tratamiento crónico (tabla 2): «*People often have difficulty taking their pills for one reason or another and we are interested in finding out any problems that occur so that we can understand them better*». Es una pregunta con alta especificidad (pocos falsos positivos), pero baja sensibilidad (muchos falsos negativos) en el diagnóstico de la falta de adherencia. Es decir, que el paciente que contesta afirmativamente tiene un problema de adherencia, pero si la respuesta es negativa, no hay garantías de un diagnóstico correcto. Dado que realizarla consume muy poco tiempo en la consulta, es una forma recomendada de medición de la adherencia, pues permite identificar la falta de adherencia de manera sencilla y rápida, aunque identifica a pocos pacientes.

Medición por cuestionarios: los tests de Morisky-Green y Morisky MMAS-8

El cuestionario de Morisky-Green probablemente sea el más utilizado en estudios de investigación para medir la adherencia. En el año 1986 se publicó el cuestionario de cuatro ítems³³ (tabla 3), que se ha venido empleando extensamente a pesar de sus problemas de validez³⁴. En 2008 se publicó el nuevo cuestionario de ocho ítems³⁵, que al parecer presenta mejores indicadores de validez y actualmente es el método más empleado en los estudios de investigación (tabla 4). En

Tabla 2

Medición de la adherencia terapéutica: pregunta de Haynes-Sackett

Los pacientes a menudo tienen dificultades en tomar los comprimidos todos los días, ¿tiene Ud. dificultad en tomar los suyos?

La respuesta positiva es diagnóstica de mala adherencia. La respuesta negativa se debe completar con otros métodos

Tabla 3

Medición de la adherencia terapéutica: Cuestionario Morisky-Green de cuatro ítems (MMAS-4)

	Sí	No
1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para su enfermedad?		
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?		
3. Cuando se encuentra mejor, ¿deja de tomar la medicación?		
4. Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?		
Total de preguntas correctas		

Mala adherencia: contesta mal a una de las cuatro preguntas; buena adherencia: contesta correctamente a las cuatro preguntas. Correctas: 1, no; 2, sí; 3, no; 4, no.

Tabla 4

Medición de la adherencia terapéutica: Cuestionario Morisky-Green de ocho ítems (MMAS-8)

	No (1); Sí (0)
1. ¿Alguna vez se olvida de tomar las pastillas para su enfermedad?	
2. A veces algunas personas no toman sus medicamentos por otros motivos que no son olvidarse de ello. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día en el que no tomó la medicación?	
3. ¿Ha reducido alguna vez la dosis de su medicación o ha dejado de tomarla sin decírselo a su médico porque se sentía peor cuando la tomaba?	
4. Cuando viaja o sale de casa, ¿se olvida a veces de llevar consigo su medicación?	
5. ¿Tomó ayer sus medicamentos?	
6. Cuando le parece que sus síntomas están bajo control, ¿deja a veces de tomar los medicamentos?	
7. Tomar la medicación cada día es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez le molesta tener que adherirse a su plan de tratamiento?	
8. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?: nunca/rara vez (4); de vez en cuando (3); a veces (2); habitualmente (1) o siempre (0)	
Total de puntos	

< 6: adherencia baja; 6-7: adherencia media; > 7: adherencia alta.

el artículo de validación se describe, para un punto de corte de 6 puntos, una sensibilidad del 93% (el 7% de falsos negativos) y una especificidad del 53% (el 47% de falsos positivos). Se ha comprobado buena concordancia de esta escala con la renovación de la medicación³⁶. La distribución habitual suele estar en torno a un tercio de pacientes con baja adherencia (< 6 puntos), la mitad con adherencia media (6-7) y un 15% con buena adherencia.

Otros métodos

En otro estudio³⁴ se validaron seis métodos diferentes de medición de la falta de adherencia de los pacientes con dislipemia. La pregunta de Haynes-Sackett, la asistencia a citas y el juicio subjetivo del médico presentaron la mejor especificidad (91,2-89,5%); la más alta fue para el test de Haynes-Sackett. El mejor valor predictivo negativo (77,7%) lo presentó el grado de control, es decir, si el resultado es negativo (paciente bien controlado), la probabilidad de buena adherencia es alta, casi del 80%.

En otro estudio en pacientes con hipertensión arterial³⁷ el cumplimiento declarado obtenido mediante la pregunta de Haynes-Sackett logró la mejor especificidad (93,4%) y el mejor valor predictivo positivo (81,8%). El grado de conocimiento de la enfermedad obtuvo la mejor sensibilidad (81,9%). Otro estudio, también en pacientes con hipertensión arterial³⁸, mostró que la pregunta de Haynes-Sackett posee la mayor especificidad (96,7%) y el conocimiento de la enfermedad, la mejor sensibilidad (83,3%). Otro estudio, también en pacientes hipertensos³⁹, validó seis métodos de medición: Haynes-Sackett, juicio médico, Morisky, conocimientos de la enfermedad, asistencia a citas y grado de control. La pregunta de Haynes-Sackett documentó la mejor especificidad (96,7%), mientras que los conocimientos del paciente sobre la enfermedad presentaron la mejor sensibilidad (83,3%). Otro estudio en pacientes con hipertensión arterial⁴⁰ validó cuatro métodos indirectos de medición: Haynes-Sackett, Morisky, conocimientos de la enfermedad y grado de control. La pregunta de Haynes-Sackett objetivó la mejor especificidad (96,7%) y la sensibilidad más baja (13,7%) y el grado de conocimiento de la enfermedad presentó la mejor sensibilidad (79,5%).

Ante un paciente con mal control y sospecha de falta de adherencia, una buena estrategia en práctica clínica sería hacer en primer lugar la pregunta de Haynes-Sackett. Si el paciente responde afirmativamente, ya se identifica como no adherente. Si responde negativamente (no tiene problemas con tomar la medicación), se debería aplicar el cuestionario MMAS-8 para identificar a un mayor porcentaje de pacientes con baja adherencia.

Consecuencias de la falta de adherencia en prevención cardiovascular

Diversos estudios muestran las consecuencias de la falta de adherencia en la prevención de los eventos CV. Por ejemplo, algunos se han centrado en las consecuencias de la adherencia parcial que muchos pacientes presentan⁴¹. Para ello se comparó la incidencia acumulada de revascularización coronaria o evento CV mayor (IAM, angina inestable, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca) entre pacientes con mala adherencia (< 40% de los comprimidos), adherencia parcial (40-79% de los comprimidos) o buena adherencia (≥ 80% de los comprimidos) a estatinas e IECA. Se observó, tras 40 meses de seguimiento, menor incidencia de eventos CV en los pacientes con buena adherencia que en los no adherentes (el 18,9 frente al 26,3%; $p < 0,01$). Sin embargo, los parcialmente adherentes no presentaron menos eventos (el 24,7 frente al 26,3%; $p = 0,22$). Es decir, la adherencia parcial tiene las mismas consecuencias que la falta de adherencia. Los resultados fueron similares para las estatinas ($p = 0,015$) y para los IECA/ARA-II ($p = 0,007$). En otro estudio⁴² de mortalidad tras 1 año de seguimiento, los pacientes que tenían buena adherencia a solo uno o ninguno de los fármacos preventivos respecto

a los que tenían buena adherencia a tres fármacos presentaron mayor riesgo de muerte al año (el 13,6 frente al 4,9%; *odds ratio* [OR] = 3,04; IC95%, 2,40-3,86). Asimismo, los que tenían buena adherencia a solo dos fármacos también presentaron mayor riesgo de muerte (el 9,7 frente al 4,9%; OR = 2,09; IC95%, 1,77-2,47).

Factores asociados a la falta de adherencia terapéutica

El olvido es la principal causa de mala adherencia, aunque hay muchos más factores o circunstancias que pueden dificultar una buena adherencia. En la tabla 5 se exponen los principales factores^{17,19,43}, a los cuales se añaden los publicados en el estudio FOCUS⁴⁴ sobre los pacientes con cardiopatía isquémica. Aunque coinciden en muchos de ellos, hay algunos más específicos en este tipo de población.

Tabla 5

Factores asociados a la falta de adherencia terapéutica

Entorno	Factores asociados
El paciente	Olvido Negación de enfermedad o de su gravedad Falta de información Costes de los fármacos Bajo nivel cultural, analfabetismo Falta de apoyo social Edad, sexo y nivel socioeconómico ⁴⁴
El fármaco	Efectos secundarios Muchas tomas Complejidad del tratamiento
La enfermedad	Asintomática (falta de recordatorios físicos) Depresión Enfermedades asociadas (multimorbilidad): DM, obesidad, HTA, tabaquismo, sedentarismo ⁴⁴ Tiempo de evolución del IAM y localización ⁴⁴ Antecedentes de insuficiencia cardiaca o angina ⁴⁴
El profesional	Mala relación médico-paciente Falta de comunicación Falta de continuidad en los cuidados
El entorno sanitario	Falta de registros Mala organización de la consulta Falta de trabajo en equipo Continuidad de cuidados Distancia al centro médico ⁴⁴

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio.

Intervenciones para mejorar la adherencia en prevención secundaria

Las intervenciones realizadas para mejorar la adherencia terapéutica se han dirigido a los ya citados factores asociados que se pudiera modificar. En una reciente publicación⁴⁵ que resume nueve revisiones sistemáticas realizadas sobre intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos, se concluye que la eficacia global de las intervenciones fue moderada y no se observaron diferencias relevantes entre intervenciones conductuales, educativas y combinadas. Algunos componentes de estas intervenciones, como son el asesoramiento al paciente o las estrategias de simplificación posológica, parecen ser herramientas eficaces en la mejora de la adherencia en este grupo poblacional.

Parece que la simplificación posológica sería una de las herramientas más sencillas de introducir en la terapia farmacológica para mejorar la adherencia. Un paciente diabético, por ejemplo, puede necesitar entre 3 y 10 comprimidos al día para conseguir el control de los factores de riesgo CV⁴⁶. En este sentido, un análisis de 76 estudios de valoración de la adherencia mediante monitores electrónicos⁴⁷ mostró que la adherencia disminuía con el número de comprimidos,

la adherencia de los pacientes con 4, 3 o 2 comprimidos al día era significativamente menor que con una sola toma diaria. En otra revisión de siete estudios⁴⁸, la adherencia de los pacientes diabéticos fue un 10-13% mayor con una sola toma al día (de un principio activo o combinaciones a dosis fijas) que con varias dosis, incluso hubo menor consumo de recursos sanitarios, menores costes y mejora de la esperanza de vida. El estudio FOCUS⁴⁹ comparó el uso de tres fármacos a dosis fijas (AAS, IECA y estatina) administradas en un comprimido único, denominado *polypill*, con el de los tres fármacos en forma de tres comprimidos independientes. La *polypill* aumentó un 22% la proporción de pacientes adherentes (el 50,8 frente al 41%) tras 9 meses de seguimiento.

La terapia combinada con AAS, hipotensores y estatina (denominada terapia *polypill*) se ha demostrado segura, reduce los factores de riesgo, mejora la adherencia en la prevención CV⁵⁰ y reduce los costes sanitarios⁵¹, especialmente en prevención secundaria. En pacientes en prevención secundaria CV, también se ha demostrado que mejora la adherencia un 33% comparada con la prescripción habitual⁵², y se ha propuesto incluirla en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Las terapias *polypill* tienen el potencial de facilitar el control de los factores de riesgo CV y disminuir la epidemia global de enfermedad CV simplificando la prescripción, con lo que mejora el coste-efectividad de esta, la adherencia terapéutica y la adherencia a las guías clínicas⁴⁴. Algunos autores y líderes de opinión sostienen que se debería recomendar, especialmente en prevención secundaria⁵⁰.

La continuidad de cuidados es otro factor que también parece asociado con una mejor adherencia. Un estudio⁵³ que analizó este aspecto mediante un cuestionario específico mostró que una buena continuidad de cuidados se asociaba a buena adherencia (OR = 3,37; IC95%, 3,15-3,60) respecto a los pacientes con baja continuidad. Otro estudio⁵⁴ evidenció que entre los pacientes con mayor continuidad de cuidados se daba menor número de medicamentos inapropiados (OR = 0,44; IC95%, 0,43-0,45) y menos duplicidad de fármacos (OR = 0,22; IC95%, 0,21-0,23). Además hubo menor número de hospitalizaciones y menos gasto sanitario. Por ello es importante que el paciente perciba una buena comunicación entre el cardiólogo y el médico de familia que ofrezca más continuidad y proximidad.

El coste de los fármacos es otro factor que también parece influir. Así, se ha observado⁵⁵ que la reducción del copago de las estatinas para los pacientes del seguro MEDICARE en Estados Unidos se asoció a un aumento en la adherencia terapéutica y una reducción de los costes sanitarios, especialmente entre los pacientes de mayor riesgo.

La participación de otros profesionales como los farmacéuticos, que son quienes habitualmente dispensan la medicación al paciente, puede ser de utilidad. Algunos estudios han demostrado, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el buen papel del farmacéutico en la mejora de la adherencia y la asociación entre la adherencia a los tratamientos prescritos y los resultados en salud^{56,57}.

Un factor poco considerado es los cambios en la apariencia de los fármacos como consecuencia de la prescripción de genéricos. Ello hace que el paciente reciba el mismo principio activo pero en comprimidos que cambian su apariencia externa. Un interesante artículo⁵⁸ sobre pacientes tras un IAM analiza los cambios realizados en el tratamiento con estatinas, bloqueadores beta, IECA/ARA-II o AAS. Un 29% de los pacientes padecieron estos cambios; las estatinas son los fármacos más frecuentes y los bloqueadores beta, los menos. Se produjo un incremento del 34% en la tasa de falta de persistencia tras un cambio en el color de la pastilla (OR = 1,34; IC95%, 1,12-1,59) y de un 66% tras un cambio en la forma.

Otras intervenciones, como las educativas dirigidas a mejorar los conocimientos del paciente sobre la enfermedad, no han dado buenos resultados⁴⁵. Probablemente sea una intervención necesaria, pero no suficiente, como tampoco lo es la percepción del sujeto de una mejora en el control⁴⁵.

De las estrategias descritas, se echa en falta más estudios sobre la opinión de los pacientes sobre la falta de adherencia. Sería interesante

incorporar la percepción de los pacientes y su familia sobre este fenómeno.

Puede concluirse que alrededor del 50% de los pacientes en prevención secundaria CV deciden abandonar el tratamiento prescrito, y en la adherencia a estilos de vida saludables la proporción es similar o menor⁵⁹. Mejorar la comunicación entre médicos y pacientes, facilitar la continuidad asistencial mediante colaboración con atención primaria, involucrar a otros profesionales sanitarios (farmacéuticos) y el desarrollo de terapias combinadas a dosis fijas, como la *polypill*, son estrategias que permitirían mejorar la adherencia terapéutica, el grado de control y reducir los costes sanitarios⁶⁰. Podría decirse que la falta de adherencia tiene firme asociación con menor eficacia terapéutica. La adherencia parcial tiene las mismas consecuencias que la ausencia de ella.

CONFLICTO DE INTERESES

D. Orozco-Beltrán y V.F. Gil-Guillén han participado como ponentes en dos conferencias patrocinadas por Ferrer S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- Orozco-Beltrán D, Cooper RS, Gil-Guillén V, Bertomeu-Martínez V, Pita-Fernández S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. Rev Esp Cardiol. 2012;65:1079-85.
- Wijesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. JAMA. 2010;303:1841-7.
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. J Am Soc Hypertens. 2015;9:453-98.
- Kotseva K. El tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria no cumple las normas de las guías europeas: resultados de las encuestas EUROASPIRE. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1095-8.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16.
- Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS, Farzadfar F, Lozano R, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. Lancet. 2007;370:2054-62.
- Shore S, Jones PG, Maddox TM, Bradley SM, Stolker JM, Arnold SV, et al. Longitudinal persistence with secondary prevention therapies relative to patient risk after myocardial infarction. Heart. 2015;101:800-7.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med. 2012;125:882-7.
- Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2071-82. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.021
- Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:918-29.
- Zeymer U, James S, Berkenboom G, Mohacsi A, Iñiguez A, Coufal Z; APTOR investigators. Differences in the use of guideline-recommended therapies among 14 European countries in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:218-28. doi: 10.1177/2047487312437060
- Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. J Manag Care Pharm. 2013;19:247-57.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA. 2002;288:462-7.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34:2940-8.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations. A quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42:200-9.
- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. Int J Clin Pract. 2008;62:76-87.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119:3028-35.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde? Rev Esp Cardiol. 2008;61:291-8.

19. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organisation; 2003.
20. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:105-16.
21. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schoffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ*. 2010;13:8-15.
22. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
23. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4:175-94.
24. Uso de descriptores para recuperar información en PubMed [citado 16 Jul 2015]. Disponible en: <https://nmlm.gov/training/resources/meshtri.pdf>
25. Márquez-Contreras E, De la Figuera-Von Wichmann M, Franch-Nadal J, Llisterra-Caro JL, Gil-Guillén V, Martín-de Pablos JL, et al. ¿Los pacientes con alto riesgo vascular toman correctamente la medicación antihipertensiva? Estudio CumpleMEMS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:544-50.
26. Manias E, Willis A. Medication adherence in people of culturally and linguistically diverse backgrounds: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:964-82.
27. Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, Neef C, Van der Kuy PH, et al. Electronic monitoring of adherence, treatment of hypertension, and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2012;25:54-9.
28. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:99. doi: 10.1186/1477-7525-8-99
29. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
30. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*. 2004;15:1003-8.
31. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. 2002;19:279-84.
32. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2:757-64.
33. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence and long-term predictive validity of blood pressure control. *Med Care*. 1986;24:67-74.
34. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Torres MT, Merino J. Validez de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria*. 1997;19:465-8.
35. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:348-54.
36. Krousel-Wood MA, Islam T, Webber LS, Morisky DE, Muntner P. Concordance of self-reported medication adherence by pharmacy fill in patients with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15:59-66.
37. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria*. 1997;19:372-6.
38. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. [Validity of 6 indirect methods to assess treatment compliance in arterial hypertension]. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:532-6.
39. Márquez Contreras E, Gutiérrez Marín C, Jiménez Jerez C, Franco Rubio C, Baquero Sánchez C, Ruiz Bonilla R. [Therapeutic observance in arterial hypertension. Reliability of indirect methods assessing therapeutic compliance]. *Aten Primaria*. 1995;16:496-500.
40. Gil VF, Belda J, Muñoz C, Martínez JL, Soriano JE, Merino J. [Validity of four indirect methods which evaluate therapeutic compliance for arterial hypertension]. *Rev Clin Esp*. 1993;193:363-7.
41. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014;167:51-58.
42. Zeymer U, Jünger C, Zahn R, Bauer T, Bestehorn K, Senges J, et al. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1563-70.
43. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458-65.
44. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:613-21.
45. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria*. 2015. pii: S0212-6567(15)00157-2
46. Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Multidrug treatment of type 2 diabetes: a challenge for compliance. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S231-5.
47. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
48. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1157-68.
49. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
50. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD, Yusuf S, Attaran A, Bosch J, Joseph P, Lonn E, McCreedy T, et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J*. 2014;35:353-64.
51. Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:101-10. doi: 10.1038/ncpcardio1419
52. Huffman MD, Yusuf S. Polypills: essential medicines for cardiovascular disease secondary prevention? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1368-70.
53. Chen CC, Tseng CH, Cheng SH. Continuity of care, medication adherence, and health outcomes among patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a longitudinal analysis. *Med Care*. 2013;51:231-7.
54. Chu HY, Chen CC, Cheng SH. Continuity of care, potentially inappropriate medication, and health care outcomes among the elderly: evidence from a longitudinal analysis in Taiwan. *Med Care*. 2012;50:1002-9.
55. Davidoff A, Lopert R, Stuart B, Shaffer T, Lloyd JT, Shoemaker JS. Simulated value-based insurance design applied to statin use by Medicare beneficiaries with diabetes. *Value Health*. 2012;15:404-11.
56. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:714-25.
57. López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Bore M, Muro Perea N, et al. Ensayo clínico aleatorizado de un programa de atención farmacéutica al alta frente a seguimiento habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Farm Hosp*. 2006;30:328-42.
58. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry 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;161:96-103. doi: 10.7326/M13-2381
59. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria, bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 2:10-6.
60. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Glob Heart*. 2013;8:263-71.