

Artículo original

¿Los pacientes con alto riesgo vascular toman correctamente la medicación antihipertensiva? Estudio Cumple-MEMS[☆]

Emilio Márquez-Contreras^{a,b,*}, Mariano de la Figuera-Von Wichmann^{a,c}, Josep Franch-Nadal^{a,d}, Jose Luis Llisterri-Caro^{a,e}, Vicente Gil-Guillén^{a,f}, José Luis Martín-de Pablos^{a,b}, José Joaquín Casado-Martínez^{a,b} y Nieves Martell-Claros^{a,g}

^a Grupo de Trabajo sobre Cumplimiento e Inercia, Sociedad Española de HTA (SEH-LELHA), Madrid, España

^b Unidad de Gestión Clínica La Orden, Huelva, España

^c ABS Sardenya, Barcelona, España

^d EAP Raval Sud y Unitat Suport a la Recerca-IDIAP, Barcelona, España

^e Centro de Salud Benlloch, Valencia, España

^f Universidad de Medicina, Alicante, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital San Carlos, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2011

Aceptado el 2 de enero de 2012

On-line el 19 de abril de 2012

Palabras clave:

Hipertensión

Alto riesgo vascular

Cumplimiento terapéutico

Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

Antagonista de los receptores de la angiotensina II

Estudio prospectivo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Valorar el cumplimiento terapéutico del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II) en la hipertensión arterial no controlada de pacientes de alto riesgo vascular.

Métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y multicéntrico desarrollado en 102 centros de atención primaria españoles. Se incluyó a 808 hipertensos tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II), no controlados y con alto riesgo vascular. Se realizaron cuatro visitas (inicial y tras 1, 3 y 6 meses). Se midió el cumplimiento mediante monitores electrónicos. Se calculó el porcentaje de cumplimiento medio, el porcentaje de cumplidores en general, cumplidores de una toma diaria, cumplidores en horario correcto y cobertura antihipertensiva. Se consideró cumplidor a aquel cuya tasa de cumplimiento estuviera entre el 80 y el 100%.

Resultados: Finalizaron el estudio 701 pacientes (media de edad, 63,7 ± 11,1 años). Las presiones arteriales sistólicas y diastólicas se redujeron significativamente ($p < 0,0001$): 18,8 y 9,8 mmHg respectivamente. Los controlados fueron el 70% (intervalo de confianza del 95%, 65,6-74,4%). Se observaron diferencias significativas con mayor control entre los cumplidores que entre los incumplidores ($p < 0,05$). La media del porcentaje de dosis tomadas fue del 87,9% (intervalo de confianza del 95%, 84,8-91%) y la cobertura terapéutica, el 82,4% (intervalo de confianza del 95%, 78,7-86,1%). Fueron cumplidores en general el 73,3% (intervalo de confianza del 95%, 69-77,6%); de una toma diaria, el 52,8% (intervalo de confianza del 95%, 48-57,6%), y en horario correcto, el 46,5% (intervalo de confianza del 95%, 41,9-51,1%). El cumplimiento se asoció a menor número de fármacos prescritos y no estar diagnosticado de diabetes ($p < 0,001$).

Conclusiones: Entre los hipertensos de alto riesgo vascular, el incumplimiento fue muy alto, fundamentalmente cuando toman cinco o más comprimidos diarios.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Do Patients With High Vascular Risk Take Antihypertensive Medication Correctly? Cumple-MEMS Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To assess compliance with treatment inhibit the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) in uncontrolled hypertension in patients at high cardiovascular risk.

Methods: Prospective, longitudinal, multicenter study, carried out in 102 Spanish primary care centers. We included 808 uncontrolled hypertensive patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers who were at high vascular risk; 4 visits were conducted: baseline and 1, 3, and 6 months later. Compliance was measured by electronic monitors. We calculated the mean percentage compliance, the overall percentage of compliers, once-daily compliers, compliers with the prescribed time frame, and antihypertensive coverage. We considered a patient to be a complier when the percentage compliance was 80%-100%.

Keywords:

Hypertension

High vascular risk

Compliance

Angiotensin-converting enzyme inhibitors

Angiotensin receptor blockers

Prospective study

[☆] El estudio fue presentado como comunicación oral en las VIII Jornadas Nacionales sobre Cumplimiento, organizadas por la SEH-LELHA, celebradas en Huelva en febrero de 2011.

* Autor para correspondencia: Puerto 7, 6.º D, 21003 Huelva, España.

Correo electrónico: emarquez@papps.org (E. Márquez-Contreras).

Results: In all, 701 patients completed the study (mean age, 63.7 [11.1] years). The systolic and diastolic blood pressures decreased significantly ($P < .0001$) to 18.8 mmHg and 9.8 mmHg, respectively. The control rate was 70% (95% confidence interval, 65.6%-74.4%) ($P = .0001$). The rate of control was significantly higher among compliers than noncompliers ($P < .05$). The mean percentage of doses taken was 87.9% (95% confidence interval, 84.8%-91%) and the mean therapeutic coverage was 82.4% (95% confidence interval, 78.7%-86.1%). Overall, 73.3% of the patients were compliers (95% confidence interval, 69%-77.6%), 52.8% (95% confidence interval, 48%-57.6%) were once-daily compliers, and 46.5% (95% confidence interval, 41.9%-51.1%) complied with the prescribed time frame. Noncompliance was associated with a higher number of drugs prescribed ($P < .001$).

Conclusions: In hypertensive patients at high vascular risk, the rate of therapeutic noncompliance was very high, mainly when they took 5 or more pills daily.

Full English text available from: www.revespcardiologia.org

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

HTA: hipertensión arterial

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

MEMS: monitores electrónicos de control de la medicación (medication event monitoring system)

PA: presión arterial

PCA: perímetro de cintura abdominal

INTRODUCCIÓN

Se considera cumplimiento del tratamiento «la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilo de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito, expresándose con él, el grado de coincidencia entre las orientaciones dadas por el profesional y la realización por parte del paciente, realizadas estas tras una decisión completamente razonada por este»¹.

Diferentes estudios han demostrado el impacto negativo del incumplimiento del tratamiento antihipertensivo en la morbimortalidad y en los costes sanitarios^{2,3}, y es esperable que influya más en los pacientes de alto riesgo vascular.

El control de la hipertensión arterial (HTA) en España ronda un 35-40% de los hipertensos⁴ y alcanza el 60% entre los pacientes con cardiopatía isquémica⁵. Una de las principales causas de la falta de control es el incumplimiento del tratamiento farmacológico, cuya prevalencia es del 45%⁶, y es relevante estudiarla en diferentes subgrupos de pacientes.

La mayoría de los estudios desarrollados que valoran el cumplimiento se han realizado evaluando a hipertensos leves-moderados y con bajo riesgo vascular que habitualmente toman un único antihipertensivo⁴. En España, sólo el estudio ETECUM valoró el cumplimiento con algún antihipertensivo concreto⁷.

No existen estudios que hayan valorado el cumplimiento con diferentes antihipertensivos ni en pacientes con alto riesgo vascular y se desconoce la prevalencia de los diferentes patrones de incumplimiento en ellos, por lo que se consideró relevante estudiar estos aspectos, para modificarlos.

Nuestro objetivo es valorar el cumplimiento terapéutico con inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) en el tratamiento farmacológico de la HTA no controlada de pacientes de alto riesgo vascular, medido mediante monitores electrónicos de control de la medicación (medication event monitoring system [MEMS]). La

relevancia de este estudio está justificada por la importancia de conseguir precozmente el control de la presión arterial (PA) para disminuir la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado⁸.

MÉTODOS

Tipo de estudio y cálculo muestral

Se ha diseñado un estudio prospectivo, longitudinal y multicéntrico en el que participaron 808 pacientes diagnosticados de HTA no controlada, según criterios del consenso de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) de 2007, desarrollado en 102 centros de atención primaria de España.

Para determinar el tamaño de una muestra para estudios que obtienen proporciones como resultados principales, se utilizó la siguiente fórmula⁹:

$$n = Z\alpha^2 \times p \times q / e^2$$

donde n = número de individuos necesarios; $Z\alpha = 0,01$, correspondiendo a un valor de 2,576; $e = 5\%$, como la precisión deseada; $p = 0,50$ y $q = 0,50$ como máxima indeterminación. El tamaño muestral tras los cálculos fue de 664 pacientes. Se añadió un 18% ante posibles pérdidas, lo que resultó en 808 pacientes.

Inicio y duración del estudio. Investigadores

La duración del estudio fue 12 meses (marzo de 2010-febrero de 2011). El periodo de inclusión fue 4 meses, y 6 meses el tiempo de seguimiento medio.

Participaron 134 investigadores que debían seleccionar a 6 pacientes cada uno, mediante un muestreo probabilístico proporcional en función del número de médicos de cada provincia. La selección de los centros de cada provincia se realizó proporcionalmente al número de estos.

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva entre los hipertensos no controlados que el investigador detectó en su consulta a demanda.

Criterios de inclusión

Pacientes con edad > 18 años, hipertensos diagnosticados (según criterios ESH/ESC 2007), en tratamiento antihipertensivo al menos 3 meses antes al inicio del estudio y no controlados (presión arterial diastólica [PAD] ≥ 140 y/o presión arterial sistólica [PAS] ≥ 90 mmHg) cuyo tratamiento antihipertensivo se decidió modificar; alto riesgo vascular (tener antecedentes de un infarto agudo de miocardio o enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, ictus, o pacientes con diabetes mellitus tipo 2 más un

factor de riesgo cardiovascular asociado); dar consentimiento informado por escrito y estar en tratamiento antihipertensivo con un IECA o ARA-II.

Criterios de exclusión

Padecer una HTA secundaria; mujeres embarazadas o lactantes; hipertensos que a criterio del investigador padecían una enfermedad cuya situación patológica pudiera interferir con el desarrollo del estudio; pacientes participantes en otros estudios de investigación y pacientes con un conviviente que esté tomando el mismo antihipertensivo.

Criterios de retirada

Los pacientes podrían retirarse del estudio por decisión propia, hospitalización, incumplimiento previo que justificase no modificar el tratamiento, la falta de datos o la falta de garantía de estos.

Mediciones principales

Se determinó la PA, el peso, la talla y el perímetro de cintura abdominal (PCA). La PA se midió según las recomendaciones de la guía española de HTA 2005. Se midió el cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo mediante MEMS (Aardex, Suiza), un método suficientemente validado. Se calculó el tanto por ciento de cumplimiento (PC) según la fórmula:

$$PC = \frac{\text{número total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{\text{número total de comprimidos que debiera haber consumido}} \times 100$$

Se consideró PC final del estudio para cada hipertenso, el PC acumulado en el momento de finalización de su seguimiento (al terminar la última visita o al producirse su retirada).

Plan de trabajo

Se efectuaron cuatro visitas, que incluían la visita de inclusión, dos visitas de seguimiento y la visita final. En la visita de inclusión: a) se confirmaron los criterios de inclusión y exclusión; b) se informó al paciente verbalmente y por escrito y este firmó el consentimiento informado; c) se realizó la historia clínica; d) se midió peso, talla y PCA y se determinó la PA en dos ocasiones en el mismo brazo, y e) se les entregó un MEMS, se les modificaron los antihipertensivos, se prescribió un IECA o ARA-II, ya fuera *de novo*, por modificación de dosis del que tomaba con anterioridad o por cambio a otro diferente. Se seleccionaron estos fármacos por su reconocida indicación en pacientes hipertensos de alto riesgo vascular y para que fuesen más homogéneo el recuento de la medicación y más representativos los resultados de cumplimiento. El paciente adquirió los fármacos en la farmacia y los aportó al investigador, que extrajo de su caja los blísteres y cada comprimido dentro de su envase original fue recortado e introducido en el MEMS. Todos los antihipertensivos se incluyeron en él (IECA, ARA-II y otros). Se les explicó el funcionamiento. Se adiestró a todos los pacientes en el uso de los MEMS.

Las visitas de seguimiento se realizaron a las 4 y 12 semanas. Se midió la PA en dos ocasiones, el peso y el PCA. Si el paciente no alcanzaba los objetivos terapéuticos de control de la PA, el investigador podía modificar el tratamiento antihipertensivo a su criterio.

La visita final se realizó a las 26 semanas con un trabajo similar al de las visitas de seguimiento. Se recogieron los MEMS, que fueron enviados al centro coordinador, donde fueron analizados mediante un lector y el programa informático específico.

Variables en análisis

Edad y sexo. Número total de individuos, retiradas y sus causas. Número de enfermedades padecidas, número de fármacos consumidos, factores de riesgo vascular, medias de índice de masa corporal (IMC) y PCA. Se calcularon las PA medias clínicas (PAS y PAD) y el grado de control de la HTA (cifras de PAS y PAD medias < 140 y < 90 mmHg respectivamente) por visitas y al final. Asimismo se calculó el PC medio y el porcentaje de cumplidores final (variable principal), el porcentaje de días que ha tomado al menos un comprimido diario, el porcentaje de dosis tomada en horario recomendado (de 7:00 a 9:00) y se calculó la cobertura terapéutica o tiempo en el cual el paciente está cubierto terapéuticamente por un antihipertensivo, suponiendo un efecto de 24 h a un comprimido de dicho fármaco.

Se consideró cumplidor a aquel cuyo PC fuera > 80% e incumplidor al que lo tuviera inferior. Se valoraron los diferentes patrones de incumplimiento definidos en la bibliografía¹⁰.

Cumplidores: a) cumplidor absoluto, PC del 100%; b) cumplidor enmascarado, PC > 80% y PC diario < 80%; c) cumplidor con incumplimiento esporádico, PC > 80% y < 100%, y d) sobrecumplimiento, PC > 100%.

Incumplidores: a) incumplimiento absoluto, PC < 50%; b) incumplimiento parcial, PC 50-80%, y c) abandono del tratamiento: dejó definitivamente de tomar la medicación.

Otros patrones (cumplidores o incumplidores): a) incumplimiento previsto al presentar un patrón fijo de incumplimiento; b) vacaciones farmacológicas, periodos de al menos 3 días seguidos sin tomar la medicación; c) cumplimiento de bata blanca, toma la medicación los días previos y posteriores a la cita, con incumplimiento intermedio; d) incumplimiento en el horario, no toma la medicación entre las 7:00 y las 9:00, y e) incumplimiento mixto, se dan dos o más patrones de incumplimiento.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki y fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se utilizaron en el análisis bivariado los tests de la χ^2 y de la t de Student para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas respectivamente. Se realizó análisis multivariado por regresión logística hacia atrás por pasos. Se compararon las variables entre cumplidores e incumplidores. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó la base de datos Paradox 3.5 y el programa SPSS PC + s15.

Se valoró la intervención realizada durante el estudio entre el primer mes y el final del estudio (intervención: seguimiento, modificación del tratamiento según práctica clínica, uso de MEMS y boletines informativos sobre el estudio a investigadores), calculando si las diferencias observadas en el control de la HTA tenían relevancia clínica. Esta relevancia se calculó a través de sus indicadores, como son el cálculo de la reducción del riesgo absoluto, reducción del riesgo relativo (RRR), número de pacientes que es necesario tratar con la intervención para evitar un mal control de la HTA y riesgo relativo (RR) como medida de asociación⁹.

RESULTADOS

Finalizaron el estudio 701 (86,7%) pacientes, que constituyen la muestra final. Se excluyó a 107 individuos, lo que supone casi un 14% de pérdidas, por los siguientes motivos: 7 por viajes o cambios

de domicilio, 3 por retirada de antihipertensivos, 46 no usaron los MEMS, 42 por no acudir a las citas previstas y 10 por mal funcionamiento del MEMS. La edad media del total fue $63,7 \pm 11,1$ años; 372 eran varones (53,1%) y 329, mujeres (46,9%; sin diferencias significativas por edad y sexo) (fig. 1). Finalizaron todas las visitas 648 individuos, aunque 701 fueron evaluables, ya que tenían todos los recuentos por MEMS hasta su retirada.

Las características generales de la muestra se presentan en la tabla 1. La PAS y la PAD descendieron significativamente entre las visitas iniciales y finales ($p < 0,0001$), 18,8 y 9,8 mmHg para PAS y PAD respectivamente (tabla 2).

La media del porcentaje de dosis tomadas fue del 87,9% (IC95%, 84,8-91%); el porcentaje medio de días en los que se tomaban correctamente una dosis del antihipertensivo, el 73,4% (IC95%, 69,1-77,7%), y el porcentaje de días que tomaban la medicación en el horario correcto (de 7:00 a 9:00), el 63,17% (IC95%, 58,5-67,8%). La cobertura terapéutica fue del 82,4% (IC95%, 78,7-86,1%).

Fueron cumplidores en general el 73,3% (IC95%, 69-77,6%) ($n = 514$); cumplidores de una toma diaria, el 52,8% (IC95%, 48-57,6%) ($n = 370$), y cumplidores en el horario correcto, el 46,5% (IC95%, 41,9-51,1%) ($n = 326$). En la tabla 3 se presenta el porcentaje de cumplidores catalogados según diferentes PC. En la figura 2 se representa el porcentaje de cumplidores en función del número de comprimidos prescritos.

Los diferentes patrones descritos¹⁰ se presentan en la tabla 4.

Al valorar las variables que pueden influir en el incumplimiento terapéutico, se realizó un análisis bivariable (tabla 1). Se observó significación estadística en el mayor número de fármacos consumidos y la presencia de diabetes ($p < 0,001$). Para descartar

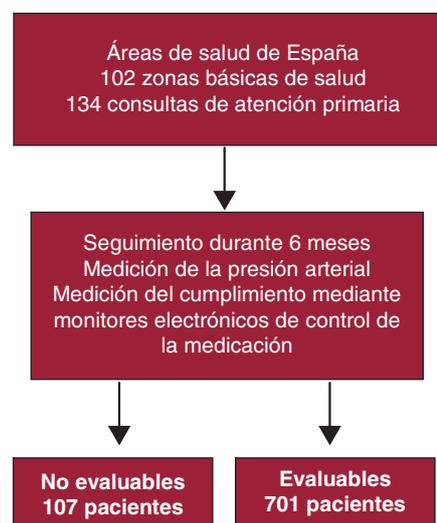


Figura 1. Esquema general del estudio. Estudio prospectivo, longitudinal, en el que se evaluó el cumplimiento terapéutico con antihipertensivos mediante monitores electrónicos en hipertensos de alto riesgo vascular.

que esta fuera un factor de confusión, se realizó un análisis multivariable por regresión logística por pasos atrás. Se introdujeron variables que a juicio clínico, aunque no fueran significativas, podían ser relevantes (edad, sexo, etc.). El modelo obtenido fue

Tabla 1
Análisis descriptivo y bivariable del cumplimiento terapéutico

VARIABLES	Total (n = 701)	Cumplidores (n = 514; 73,3%)	Incumplidores (n = 187; 26,7%)	p
Sexo				
Mujeres	329 (46,9)	243 (47,3)	86 (46)	ns
Varones	372 (53,1)	271 (52,7)	101 (54)	ns
Edad (años)	63,7 ± 11,1	63,6 ± 11,1	63,9 ± 11,2	ns
Enfermedades padecidas	3,9 ± 1,3	3,8 ± 1,2	4,2 ± 1,4	ns
Número de fármacos consumidos inicialmente	5,5 ± 1,1	4,9 ± 1,1	6,5 ± 1,1	< 0,001
IMC	30,3 ± 2,9	30,2 ± 2,8	30,5 ± 3,1	ns
PCA (cm)	104,1 ± 10,1	104,2 ± 10	103,9 ± 10,2	ns
Evolución de la HTA (años)	5,7 ± 3,1	5,6 ± 3,2	5,9 ± 3	ns
Prescripción de antihipertensivo				ns
De novo	67 (9,6)	51 (9,9)	16 (8,6)	ns
Modificación	246 (35,1)	180 (35)	66 (35,3)	ns
Cambio	388 (55,4)	283 (55,1)	105 (56,1)	ns
Pacientes a los que se ha añadido antihipertensivos a lo largo del estudio	145 (20,7)	107 (20,8)	38 (20,3)	ns
Edad como factor de riesgo cardiovascular	587 (83,7)	430 (83,7)	157 (84)	ns
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura	136 (19,4)	102 (19,8)	34 (18,2)	ns
Dislipemia	475 (67,8)	350 (68,1)	125 (66,8)	ns
Diabetes mellitus	385 (54,9)	255 (49,6)	130 (69,5)	< 0,001
Tabaquismo	179 (25,5)	134 (26,1)	45 (24,1)	ns
Obesidad	329 (46,9)	245 (47,7)	84 (44,9)	ns
Hipertrofia ventricular izquierda	113 (16,1)	83 (16,1)	30 (16)	ns
Microalbuminuria	116 (16,5)	85 (16,5)	31 (16,6)	ns
Retinopatía	38 (5,4)	28 (5,4)	10 (5,3)	ns
Enfermedad coronaria	245 (34,9)	177 (34,4)	68 (36,4)	ns
Enfermedad vascular periférica	180 (25,7)	136 (26,4)	44 (23,5)	ns
Ictus	108 (15,4)	79 (15,4)	29 (15,5)	ns

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PCA: perímetro de cintura abdominal. Datos como n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2

Presiones arteriales medias clínicas sistólicas, diastólicas inicial y tras 1, 3 y 6 meses, en general

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	p (inicial-final)
PAS (mmHg)	149,5 ± 15	138,4 ± 16	134,7 ± 19,2	130,7 ± 24,9	0,0001
PAD (mmHg)	86,3 ± 11,8	80,8 ± 10	78,7 ± 11,6	76,5 ± 14,8	0,0001

p (inicial-final): diferencias estadísticamente significativas en los descensos entre inicio del estudio y final; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Resultados expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 3

Distribución de la muestra según el porcentaje de cumplimiento y diferentes formas de cumplir

	PC < 80%	PC 80-90%	PC > 90%
Cumplidores del total de dosis	26,7% (n = 187)	8% (n = 56)	65,3% (n = 458)
Cumplidores de una toma diaria	47,2% (n = 331)	15,4% (n = 108)	37,4% (n = 262)
Cumplidores en horario correcto	53,5% (n = 375)	18,8% (n = 132)	27,7% (n = 194)

PC: porcentaje de cumplimiento.

Cumplidores del total de dosis: aquellos en quienes se mide el porcentaje de cumplimiento del total de dosis tomadas.

Cumplidores de una toma diaria: aquellos en quienes se mide el porcentaje de días que han tomado un comprimido diario.

Cumplidores en horario correcto: aquellos en quienes se mide el porcentaje de dosis tomada en horario recomendado (de 7:00 a 9:00).

muy significativo ($p < 0,001$) y el porcentaje de clasificación fue del 79% (tabla 5).

Al mes, los controlados eran el 50,1% ($n = 351$); al tercer mes, el 62,9% ($n = 441$) y al final del estudio, el 70% ($n = 491$) (IC95%, 65,6-74,4%). El incremento en el porcentaje de pacientes controlados fue significativo ($p = 0,0001$). En el análisis bivariante se observaron diferencias significativas con un mayor control de la HTA entre los cumplidores que entre los incumplidores ($p < 0,05$) (fig. 3) y entre las mujeres respecto a los varones ($p < 0,05$). En el análisis multivariante el buen control de la HTA se asoció al cumplimiento y al sexo (tabla 6). El modelo fue muy significativo ($p < 0,001$) y predijo de forma correcta en un 72%.

La reducción del riesgo absoluto sobre el control de la HTA fue del 19,9%; la RRR, del 29%; el número de pacientes que es necesario tratar con la intervención para evitar un mal control de la hipertensión, de 5, y la RR, de 0,71 ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Este estudio ha valorado el cumplimiento antihipertensivo en pacientes de alto riesgo vascular mediante MEMS en una muestra de 701 hipertensos que estuvieran tomando un IECA o ARA-II, lo que representa el estudio con mayor muestra en el ámbito nacional e internacional que estudia este objetivo. Su importancia clínica destaca por el gran beneficio del control de la PA precoz al disminuir los eventos cardiovasculares en hipertensos con riesgos elevados como los seleccionados en el presente estudio^{7,8}.

Se observó un descenso significativo de las cifras de PA; el control de la HTA al final era del 70%, y destaca cómo el porcentaje de controlados aumentó de manera significativa en las visitas de

seguimiento y fue superior entre los cumplidores que entre los incumplidores. La magnitud de la relevancia clínica de la intervención realizada durante el estudio sobre el control de la HTA fue importante entre el primer mes y el final del estudio. Fue necesario tratar a 5 hipertensos con la intervención para evitar 1 caso de mal control de la HTA y el efecto protector se refleja en un $RR < 1$. Esto indica que la intervención realizada por los investigadores tuvo un relevante impacto clínico en el control de la HTA de hipertensos de alto riesgo vascular.

Fueron cumplidores en general el 73,3% de la muestra, pero el 52,8% eran cumplidores de una toma diaria y el 46,5%, cumplidores en el horario correcto. Como se puede observar, el incumplimiento del total de comprimidos fue del 26,7%, pero cuando se analiza si los pacientes han tomado cada día un comprimido, el incumplimiento se incrementa en un 20%; esto quiere decir que muchos pacientes toman por diversas razones algunos días dos comprimidos y otros muchos ninguno (patrón de cumplimiento enmascarado), y de forma similar, cuando se valora la hora de la toma de la medicación, el incumplimiento del horario llega a un 53,5%.

La prevalencia del incumplimiento en España oscila entre el 7,1 y el 66,2%. Márquez et al³, en una revisión de todos los estudios de

Tabla 4

Porcentaje de presentación de los diferentes patrones de cumplimiento

<i>Cumplidores</i>	73,3% (n = 514)
Cumplidor absoluto	9,2% (IC95%, ± 2,6%)
Cumplidor enmascarado	20,5% (IC95%, ± 3,9%)
Cumplidor con incumplimiento esporádico	40,6% (IC95%, ± 4,7%)
Sobrecumplimiento	3% (IC95%, ± 1,6%)
<i>Incumplidores</i>	26,7% (n = 187)
Incumplimiento absoluto	4,1% (IC95%, ± 1,9%)
Incumplimiento parcial	20,3% (IC95%, ± 3,9%)
Abandono del tratamiento	2,3% (IC95%, ± 1,4%)
Total	100%
<i>Otros patrones</i>	
Incumplimiento previsto (≥ 80 o < 80)	2,1% (IC95%, ± 1,3%)
Vacaciones farmacológicas (≥ 80 o < 80)	30% (IC95%, ± 4,4%)
Cumplimiento de bata blanca (< 80)	2,8% (IC95%, ± 1,6%)
Incumplimiento del horario de la toma	47,2% (IC95%, ± 4,8%)
Incumplimiento mixto (≥ 80 o < 80)	40,5% (IC95%, ± 4,7%)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

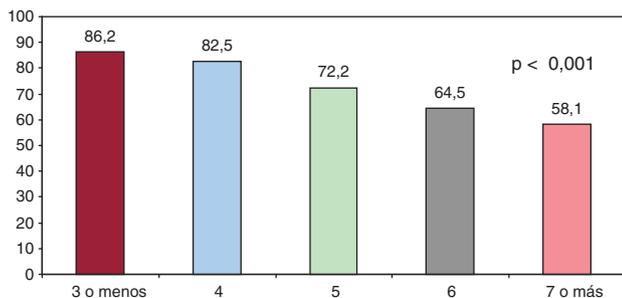


Figura 2. Porcentaje de cumplidores según el número de comprimidos prescritos.

Tabla 5

Análisis multivariable tomando como variable dependiente cumplimiento/incumplimiento

Variables	OR (IC95%)	p
Diabetes (no/sí)	0,20 (0,12-0,32)	< 0,001
Número de comprimidos	0,52 (0,45-0,59)	< 0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.
Porcentaje de clasificación, 79%.

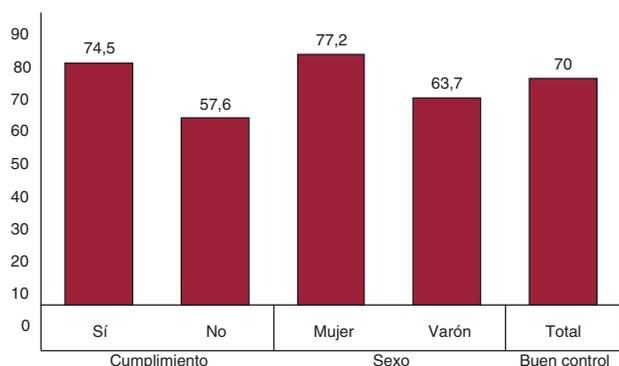


Figura 3. Análisis bivariable entre el buen control de la hipertensión arterial y las variables significativas ($p < 0,05$) del estudio en porcentajes.

cumplimiento publicados en España hasta 2005, observaron que la media ponderada de incumplimiento fue del 32,53%. El incumplimiento obtenido en nuestro estudio (27%) refleja un mejor cumplimiento respecto a la población española con hipertensión leve-moderada, en general. En los estudios en que el cumplimiento se midió mediante MEMS, se ha observado un incumplimiento del 17% en el estudio EAPACUM¹, el 13,9% en el estudio CUMAMPA¹¹ y el 33,8% en el estudio ECCON en hipertensos leves-moderados¹². Fuera de España, Van Onzenoort et al¹³, con hipertensos leves-moderados holandeses, obtuvieron un porcentaje de incumplidores del 9% en un estudio de intervención con automedida domiciliar de la PA y del 39% en otro estudio sin intervención. Lee et al¹⁴, en población americana, encontraron un 47% de incumplidores. En estudios realizados con ARA-II, Dusing et al¹⁵, con hipertensos leves alemanes tratados con valsartán, obtuvieron un porcentaje de incumplidores del 11,7% en el grupo de control y del 5% en el grupo de intervención con medidas informativas. Mengden et al¹⁶ observaron que los hipertensos no controlados tratados con candesartán/hidroclorotiazida mejoraron el control y el cumplimiento del tratamiento. En el estudio ETECUM⁷ realizado en España, se valoró el cumplimiento mediante recuento de comprimidos con candesartán, y se observó un porcentaje de incumplidores del 22% en el grupo de control y del 15% en el grupo de intervención telefónica. Por consiguiente, el incumplimiento en pacientes de alto riesgo vascular en general fue superior a lo observado en la bibliografía. Posiblemente uno de los factores haya sido el mayor número de comprimidos que tomaban los pacientes respecto a otros estudios que han valorado HTA leves-moderadas. En este estudio se ha observado una significativa relación entre

Tabla 6

Análisis multivariable tomando como variable dependiente control/mal control de la presión arterial

Variables	OR (IC95%)	p
Cumplimiento (sí/no)	1,90 (1,47-2,52)	0,011
Sexo (mujer/varón)	1,69 (1,20-2,35)	0,029

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.
Porcentaje de clasificación, 72%.

incumplimiento, número de comprimidos y la presencia de diabetes. El mejor cumplimiento en el estudio CUMPLE se asoció a menor número de fármacos prescritos y no estar diagnosticado de diabetes. El porcentaje de control de la HTA fue superior entre los cumplidores y las mujeres hipertensas. En el análisis multivariable se observó que el buen control de la HTA se asocia al cumplimiento y el sexo.

Conocer la prevalencia de los diferentes patrones de cumplimiento y su influencia en el control podrá ayudarnos a establecer diferentes estrategias para disminuir el incumplimiento terapéutico de nuestros pacientes, ya que no será igual la intervención en un paciente con vacaciones farmacológicas que en otro con un patrón de cumplimiento de bata blanca, fundamentalmente si su influencia en el control de la HTA fuese diferente de forma relevante.

Se ha observado que el porcentaje de cumplidores absolutos —los pacientes que toman durante el seguimiento todos los días un comprimido— es bajo (9,2%), es decir, que los demás pacientes incumplen en alguna ocasión en mayor o menor medida, y este hallazgo es muy relevante. El patrón más frecuente entre los cumplidores fue el cumplidor con incumplimiento esporádico y entre los incumplidores, el incumplidor parcial. Destaca la relevancia del patrón vacaciones farmacológicas, que afecta al 30% de la muestra, y el incumplimiento del horario de la toma, que fue del 47,2%. Ambos patrones influyen negativamente en el control; las vacaciones, porque al dejar de tomar varios antihipertensivos sucederá un incremento importante de la PA al tercer día y el incumplimiento horario se traducirá en menor cobertura terapéutica antihipertensiva, con la consiguiente superior carga antihipertensiva diaria.

El estudio podría representar a la generalidad de hipertensos no controlados de alto riesgo vascular atendidos en atención primaria, ya que se ha obtenido una importante muestra que es representativa, mediante muestreo consecutivo, con un relevante número de investigadores de diferentes zonas básicas de salud y distribuidos por todas las provincias españolas. Cumple los criterios recomendados por Haynes et al¹⁷ para estudios de cumplimiento. Así, el diagnóstico de la HTA ha sido correcto, el método de medida del cumplimiento —los MEMS— están validados y se valoraron los resultados sobre cumplimiento y sobre la HTA, con un seguimiento de un 80% de la muestra en más de 50 individuos, y se realizó un cálculo de la magnitud de la relevancia clínica de la intervención. Podrían haber influido como sesgo los pacientes excluidos (13%), pero fueron una proporción menor que la previamente calculada (18%), y un análisis de ellos demuestra que sus características iniciales eran similares a las de los evaluados. Asimismo, el conocimiento del estudio y uso de los MEMS y los boletines recibidos por los médicos de forma periódica a lo largo del estudio han podido influir en una mayor intensidad de la intervención del médico. Sin embargo, estas limitaciones se asumen en los estudios observacionales de eficacia sanitaria en la práctica clínica y de efectividad clínica¹⁸.

Los MEMS son el método más recomendado de medida del cumplimiento¹⁹, a pesar de observarse que inicialmente mejora el cumplimiento (efecto Hawthorne) y el control de la PA²⁰⁻²², efectos que decaen con el trascurso del tiempo; los pacientes valoran positivamente este método²³ para su control y uso²⁴. Los MEMS pueden ayudar a detectar el incumplimiento como una causa de hipertensión resistente²⁵ y refractaria²⁶ y conocer los diferentes patrones de incumplimiento.

Como línea futura de investigación, se recomiendan estudios diseñados con el objetivo de la búsqueda de estrategias que mantengan su eficacia a largo plazo, sobre todo en los pacientes hipertensos polimedicados y pluripatológicos de muy alto riesgo²⁷, por la necesidad de conseguir controles de la PA precoces para disminuir su morbimortalidad cardiovascular^{8,9}.

CONCLUSIONES

En hipertensos de alto riesgo vascular y mal controlados, la intervención del investigador desarrollada durante el seguimiento produce el control de la HTA en 2 de cada 3 pacientes, y es necesario tratar a 5 para evitar 1 caso de mal control de la HTA. El incumplimiento es inferior al de la población general hipertensa española, pero superior al observado en otros estudios con ARA-II específicos en hipertensos con menor riesgo vascular. Aunque el porcentaje de cumplidores en general fue del 73,3%, los cumplidores de una toma diaria de fármacos fueron el 52,8% y los cumplidores en el horario correcto prescrito, el 46,5%; el mayor incumplimiento se dio entre quienes tenían prescritos más de cinco fármacos, y destaca el alto porcentaje de presentación de los patrones de incumplimiento, vacaciones farmacológicas e incumplimiento del horario de la toma.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Laboratorios Boehringer-Ingelheim la beca de financiación concedida para el desarrollo del estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, De la Figuera-Von Wichmann M, Casado-Martínez JJ, Martín de Pablos JL, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens*. 2006;24:169-75.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
- Hughes D. When drugs don't work: economic assessment of enhancing compliance with interventions supported by electronic monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:621-35.
- Cordero A, Fácila L, Galve E, Mazón P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Supl 1:101-15.
- Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:766-73.
- Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Martell Claros N, De la Figuera M, Casado Martínez JJ, Marín de Pablos JL. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la HTA en España, entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38:325-32.
- Márquez Contreras E, Vegazo García O, Martell Claros N, Gil Guillén V, De la Figuera M, Casado Martínez JJ, et al. Efficacy of telephone and mail intervention in patient compliance with antihypertensive drugs in hypertension. *ETECUM-HTA study*. *Blood Press*. 2005;14:151-8.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- Gil Guillén VF, Orozco Beltrán D, Quirce Andrés F, Merino Sánchez J. Aplicación práctica de la estadística. En: *Tratado de epidemiología clínica*. II Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante. Madrid: Cyma Duphont-Pharma; 1995. p. 101-58.
- Márquez Contreras E. Evaluación práctica del incumplimiento. *Hipertensión*. 2008;25:205-13.
- Márquez-Contreras E, Martín de Pablos JL, Gil-Guillén V, Martell-Claros N, Motero Carrasco J, Casado-Martínez JJ. La inercia clínica profesional y el incumplimiento farmacológico: ¿cómo influyen en el control de la hipertensión arterial? Estudio CUMAMPA. *Hipertensión (Madr)*. 2008;25:187-93.
- Márquez Contreras E, Martell Claros N, Gil Guillén V, Martín de Pablos JL, De la Figuera Von Wichman M, Casado Martínez JJ, et al. Intervención no farmacológica como estrategia para favorecer el control de la HTA y mejorar el cumplimiento antihipertensivo. *Aten Primaria*. 2009;41:501-10.
- Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, Nelemans PJ, Van der Kuy PH, et al. Effect of self-measurement of blood pressure on adherence to treatment in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2010;28:622-7.
- Lee JY, Kusek JW, Greene PG, Bernhard S, Norris K, Smith D, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens*. 1996;9:719-25.
- Düsing R, Handrock R, Klebs S, Tousset E, Vrijens B. Impact of supportive measures on drug adherence in patients with essential hypertension treated with valsartan: the randomized, open-label, parallel group study VALIDATE. *Hypertens*. 2009;27:894-901.
- Mengden T, Vetter H, Tousset E, Uen S. Management of patients with uncontrolled arterial hypertension—the role of electronic compliance monitoring, 24-h ambulatory blood pressure monitoring and Candesartan/HCTZ. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:36.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Gil VF, Puras A, Suárez E, Ruilope LM, Luque M, Aristegui I, et al. Influencia del incumplimiento terapéutico en los pacientes con hipertensión esencial no controlados con monoterapia. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:109-13.
- Christensen A, Christrup LL, Fabricius PE, Chrostowska M, Wronka M, Narkiewicz K, et al. The impact of an electronic monitoring and reminder device on patient compliance with antihypertensive therapy: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28:194-200.
- Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, Dirksen CD, Van der Weijden T, Stoffers HE, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2007;20: 119-25.
- Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kessels AG, Kroon AA, Neef C, Van der Kuy PH, et al. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23:149-54.
- Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens*. 2009;27:1540-51.
- Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, Burnier M. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: a cluster 12-month randomised controlled study. *Eur J Intern Med*. 2008;19:427-34.
- Schoenthaler A, Ogedegbe G. Patients' perceptions of electronic monitoring devices affect medication adherence in hypertensive African Americans. *Ann Pharmacother*. 2008;42:647-52.
- Baulmann J, Düsing R, Vetter H, Mengden T. Therapy resistant hypertension—significance of electronic compliance monitoring. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:2379-82.
- Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001;19:335-41.
- Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Cosín J, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64: 587-93.