



TOMA DE POSICIÓN SOBRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

SOCIEDAD ARGENTINA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CORDINACIÓN GENERAL

Dra. Judith Zilberman

SECRETARIOS

Dr. Walter Espeche y Dr. Carlos March

COORDINADORES DE CONTENIDOS

Dr. Martin Salazar

Dra. Carol Kotliar

Dr. Mario Bendersky

Dr. Roberto Ingaramo

Dr. Fernando Filippini

Dr. Pablo Rodriguez

Dr. Alberto R. Ré

Dr. Marcos Marín

PARTICIPANTES

Dra. Andrea Corrales Barboza Dr. Alejo Grosse.

Dr. Carlos E. March

Dr. Walter Espeche

Dr. José Osso

Dr. Diego Fernández

Dr. Juan Carlos Pereira Redondo

Dra. Olga Páez

Dr. Miguel Schiavone

Dra. Jorgelina Presta.

Dr. Diego Stisman

Dr. Alejandro De Cerchio

Dr. Gustavo Blanco

Dra. Monica Diaz

Dra. Laura Brandani

Dr. Carlos Galarza

Dr. Roberto Coloccini

Dr. Gustavo Staffieri.

Dra. Paula Cuffaro

Dr. Marcelo Orias

Dra. Mildren del Sueldo

Dr. Plinio Casola

Dr. Roberto Parodi

Dr. Nicolás Renna

Dr. Joaquin Serra

CONSEJO ASESOR

Dr. Horacio Carbajal, Dr. Felipe Inserra, Dr. Daniel Piskorz,

Dr. Alberto Villamil y Dr. Gabriel Waisman

Corrección de estilo: Dr. Pablo Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Pese al notable avance de la medicina, a la aparición de nuevas especialidades, de novedosos recursos tecnológicos y a la profundización en la investigación en diversas áreas, el control de la hipertensión arterial (HTA) permanece como un desafío sanitario ya que, en nuestro medio, la mayoría de los pacientes hipertensos no tiene su presión arterial (PA) controlada. Esta población inadecuadamente controlada está constituida por tres grupos principales: los que desconocen que padecen HTA, los que se saben hipertensos pero no reciben tratamiento y los que a pesar de recibir tratamiento antihipertensivo no logran controlar su PA.

En este último grupo la falta de control adecuado obedece a diversas razones, entre las que se destacan la inercia médica y la mala adherencia terapéutica por parte del paciente.^{1,2,3} Estos dos elementos se magnifican en presencia de una inadecuada relación médico-paciente y un entorno socioeconómico desfavorable.

La adherencia a la medicación y a los cambios del estilo de vida se define como el proceso por el cual los pacientes cumplen las indicaciones de acuerdo a lo prescripto. Se considera que un sujeto es adherente a la medicación cuando toma correctamente entre el 80% y el 100% de la misma. Aunque obvio, debe subrayarse que para que el tratamiento antihipertensivo sea efectivo debe ser aceptado por el paciente y ejecutado en su vida cotidiana.

La falta de adherencia es muy frecuente y particularmente importante en las enfermedades crónicas y asintomáticas como la HTA, donde constituye un factor crítico en el inadecuado control de la PA.^{4,5} Se ha estimado que sólo el 30 a 40% de los hipertensos continúa tomando la medicación al año de su prescripción, mientras que a los 5 años la adherencia desciende al 10-15%.^{2,3} En nuestro país, el único estudio diseñado para valorar la adherencia terapéutica mostró que a los seis meses de iniciado el tratamiento el 52% de los pacientes ya no eran adherentes.⁶

El bajo control de la HTA en la Argentina^{6,7} y la importancia de la falta de adherencia como factor fundamental del mismo ha llevado a la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial a desarrollar la presente toma de posición al respecto.

Pregunta 1

¿Es la adherencia terapéutica deficitaria un factor causal relevante del bajo control de la HTA?

Coordinación: Dr. Martin Salazar

Participantes: Dres. Andrea Corrales Barboza, Carlos E. March, José Osso, Juan Carlos Pereira Redondo, Miguel Schiavone, Diego Stisman.

A pesar que en los estudios clínicos controlados más recientes más del 70% de los hipertensos pueden ser controlados,⁷ el bajo control de la HTA hallado en muestras poblacionales es un problema sanitario a nivel mundial⁸ y en especial en los países en vías de desarrollo. Así, mientras que en EEUU los últimos datos disponibles nos hablan de una tasa de control del 50%,⁹ las halladas en países de América Latina son mucho menores siendo 24% el promedio en siete ciudades latinoamericanas, según datos del estudio *CARMELA*.¹⁰ En Argentina, en muestras poblacionales se han comunicado tasas de control entre 3 y 26%;¹¹ aunque los valores más altos son de los estudios más recientes (**FIGURA 1**).¹² Diferencias metodológicas hacen difícil afirmar que ha habido un avance al respecto. Es interesante destacar que en el estudio *RENATA*,¹³ efectuado en varias grandes ciudades de la Argentina, las tasas de control variaron sustancialmente en distintas ciudades sin una asociación definida con la disponibilidad de recursos en la zona geográfica.

Teniendo en cuenta que en el mundo real, fuera de los estudios clínicos controlados, sólo el 50% de los pacientes cumple con el tratamiento para la HTA durante el primer año de tratamiento,^{14,15} y que esta cifra desciende a valores tan

bajos como un 15% a los 5 años,¹ es comprensible que uno de las motivos que se postulan para explicar las bajas tasas de control en la comunidad sea la pobre adherencia terapéutica. En el meta-análisis de Nader y col.¹⁶ sobre más de 300.000 pacientes provenientes de 20 estudios diseñados para evaluar la adherencia a 7 fármacos (aspirina, las estatinas, y 5 clases de fármacos antihipertensivos) prescritos para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares (CV), la adhesión fue sólo 57% en una mediana de seguimiento de 2 años y significativamente inferior en prevención primaria que en secundaria. Por ello, diversas publicaciones coinciden en afirmar que la baja adherencia terapéutica es una de los principales responsables del bajo control de la HTA.¹⁶⁻¹⁷

Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre la falta de adherencia y el bajo control no es abundante y ha sido difícil de demostrar. La dificultad para evidenciar que una mayor adherencia mejora el control de la HTA se puede explicar por varios motivos.¹⁸ En primer lugar, cualquier trabajo que analice el cumplimiento terapéutico incrementa per se la adherencia en todos los grupos, incluidos los controles.¹⁹ Además, es posible que los pacientes que acepten participar en un estudio de adherencia presenten una adherencia superior a aquellos que se nieguen a participar, lo que constituye un sesgo de selección. Finalmente, la aplicación de cualquier medida de valoración de la adherencia incrementa por sí misma el cumplimiento terapéutico.

En los últimos años se han publicado trabajos que aportan alguna evidencia respecto de la asociación entre la adherencia terapéutica y el control de la HTA. La relación más evidente surge en los hipertensos resistentes. Un trabajo reciente muestra que casi el 50% de los pacientes que eran considerados resistentes y en realidad eran no adherentes.²⁰

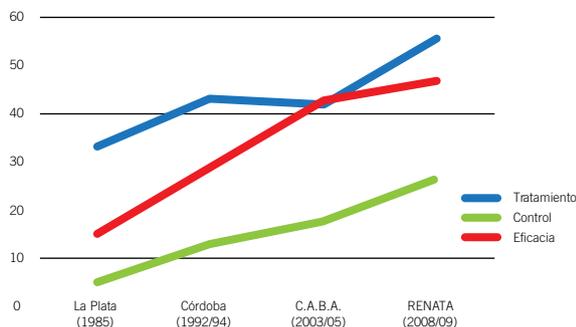
En el estudio *COMFORT*,²¹ los sujetos con una tasa de adherencia terapéutica < 90% a un régimen combinado de losartán más hidroclorotiazida mostraron una PA significativamente mayor a los que tenían una tasa de adhesión perfecta (100%). En nuestro país el estudio *ENSAT*, mediante el uso del test de Morisky-Green, demostró que sólo 48% de los hipertensos eran adherentes al tratamiento y que los no adherentes tenían valores más altos de PA.⁶

Otra línea de evidencia es la que relaciona la adherencia con la tasa de eventos CV. Varios estudios mostraron una reducción en el riesgo de eventos CV (tanto enfermedad coronaria como accidente cerebrovascular), número de internaciones y gastos en salud en pacientes adherentes.^{3,22-23} En

el mismo sentido, en nuestro país se demostró que quienes no respondían a un programa comunitario destinado a la reducción de la PA presentaban una mayor tasa de eventos.²⁴ Aunque estos trabajos no se focalizaron en el análisis del control de la HTA, es razonable sospechar que al menos una parte de la reducción de los eventos CV en los grupos de mayor adherencia fuera consecuencia de haber alcanzado menores valores de PA y/o un mejor control. En este sentido, un estudio recientemente publicado basado en una cohorte poblacional demostró una relación significativa entre los tres eslabones: baja adherencia a la medicación, PA inadecuadamente controlada e incidencia de enfermedad cerebrovascular.²⁵ Podríamos especular que mientras la tasa de control evalúa la adherencia en un punto determinado del tiempo, las tasas de eventos CV reflejan en forma más integral la adherencia lograda durante períodos prolongados de seguimiento.

En conclusión, los datos expuestos, aunque con limitaciones, sustentan la importancia de la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo como causa del bajo control y de la mayor morbimortalidad cardiovascular, en consonancia con lo sostenido en general para las patologías crónicas no transmisibles.^{4,26-27} Las causas de la baja adherencia a los antihipertensivos son múltiples²⁸ inherentes a la enfermedad (crónica asintomática), a los tratamientos (efectos adversos), regímenes complejos (uso concomitante de otros fármacos preventivos), al sistema de salud (accesibilidad, costos, actitud del médico) y, finalmente, a características de la personalidad de cada paciente.

Figura 1. Evolución de los porcentajes de tratamiento (tratados/total de hipertensos), control (hipertensos con PA < 140/90 mmHg/total de hipertensos) y eficacia del tratamiento (hipertensos con PA < 140/90 mmHg/total de tratados) en grandes centros urbanos de la Argentina.



Pregunta 2

¿El grado de adherencia terapéutica se relaciona con la morbimortalidad de la HTA?

Coordinación: Dr. Mario Bendersky

Participantes: Dres. Gustavo Blanco, Laura Brandani, Roberto Coloccini, Andrea CorralesBarboza, Paula Cuffaro, Mildren del Sueldo, Walter Espeche, Alejo Grosse.

La relación entre adherencia y control de la PA es lineal. Una alta tasa de adherencia (80% a 100%) a los fármacos antihipertensivos se asocia a un mayor probabilidad (OR 1,45; IC95% 1,04-2,02) de controlar la HTA comparado con niveles medios o bajos de adherencia. Además, esta tasa de adherencia, ha demostrado reducir la hospitalización por enfermedades CV y la morbilidad y mortalidad cardiovascular.^{2,3,24,29} Como contrapartida, la falta de adherencia aumenta el riesgo de todos los resultados adversos para la salud, incluida la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por enfermedades CV (HR: 1,57; IC95% 1,40-1,76).³ Un metaanálisis reciente sobre la adherencia y sus consecuencias CV, que comparó pacientes con baja y alta adherencia, demostró una disminución significativa del riesgo de eventos CV agudos en aquellos individuos con alta adherencia. Cuando se compararon con otras estrategias de prevención farmacológica cardiovascular (estatinas), aquellos que tenían una buena adherencia ($\geq 80\%$), tuvieron una reducción del 25% en el riesgo relativo de enfermedades CV, del 45% en el de mortalidad por cualquier causa para el tratamiento con estatinas, y un 29% en ambos casos para el tratamiento con antihipertensivos.³⁰

En eventos agudos como Infarto de Miocardio (IAM), angina inestable, ACV y Accidente Isquémico Transitorio (AIT) la mayoría de los metaanálisis informan que la adherencia

al tratamiento, con diferentes grupos farmacológicos, se asocia a tasas de reducción de los eventos de entre 30 y 38%.^{24,31-32} A su vez, la discontinuidad en el empleo de las drogas hace que el riesgo de las complicaciones CV retorne a los niveles pretratamiento, y pueda presentar efectos secundarios serios con la suspensión incrementando las internaciones y los costos de salud.²⁶

La adherencia no solo se refleja en el ámbito hospitalario sino también en la atención primaria de la salud, como demuestran Mazzaglia y col.²⁴ en una muestra mayor a 18000 hipertensos recientemente diagnosticados y tratados con antihipertensivos, sin enfermedad CV previa y seguidos por un año, reclutados en 400 centros de atención primaria en una ciudad de Italia. Uno de los objetivos de este seguimiento fue evaluar la relación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y la incidencia de eventos CV. La adherencia se clasificó en 3 categorías: alta ($\geq 80\%$), intermedia (40 a 79%) y baja ($\leq 40\%$). La conclusión principal fue que el riesgo de eventos CV disminuyó 38% en los pacientes con alta adherencia al tratamiento.

Algunos de los mecanismos propuestos para explicar los beneficios de la alta adherencia al tratamiento en los hipertensos son:

- El descenso del nivel de la PA
- El rápido control de la PA (<6 meses)
- La disminución de la variabilidad de la PA, que presenta una relación directa con el daño de órgano blanco
- Es un factor determinante en la prevención primaria de eventos CV, tanto en pacientes de alto como bajo riesgo cardiovascular

De igual modo, las personas con HTA que no cumplen adecuadamente su tratamiento, tienen mayor riesgo de sufrir un ACV y de morir por ello. Esto quedó demostrado en un estudio en Finlandia³³ que incluyó a 73527 pacientes ≥ 30 años, con diagnóstico de HTA y sin antecedentes de eventos previos. Aquellos con baja adherencia tuvieron casi cuatro veces más riesgo de morir a causa de un ACV en el segundo año después de la primera prescripción de medicación antihipertensiva, y tres veces más riesgo en el décimo año. Asimismo, en los no adherentes, la hospitalización por ACV fue mayor tanto a los 2 como a los 10 años de seguimiento (RR 2,74 y 1,71, respectivamente).

En conclusión, la falta de adherencia en los pacientes hipertensos está claramente relacionada con un incremento en la morbi-mortalidad cardio o cerebrovascular.

Pregunta 3

¿La falta de persistencia al tratamiento antihipertensivo incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular?

Coordinación: Dr. Fernando Filippini

Participantes: Dres. Laura Brandani, Diego Fernández, Olga Páez, Jorgelina Presta.

El olvido y la falta de persistencia, aunque relacionadas, representan dos caras de la falta de adherencia. El olvido es una acción involuntaria mientras que la falta de persistencia está relacionada con la incredulidad de la necesidad o importancia de un tratamiento. Las medidas para actuar sobre una o la otra pueden ser diferentes; sin embargo, pocos trabajos las diferencian.

Se define como persistencia al lapso durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción voluntaria del mismo. Se calcula dividiendo el número de días que el paciente ha sido persistente por el número de días del período de seguimiento. La falta de persistencia en el tratamiento antihipertensivo es un factor importante entre las causas que llevan a no lograr un adecuado control de la PA.

El 30 a 70% de los hipertensos abandona el tratamiento durante el primer año desde su inicio, período en el que se obtienen los máximos beneficios del mismo por disminución de eventos CV. Esta situación fue evaluada por un estudio observacional holandés que incluyó 77193 pacientes en prevención primaria, con indicación reciente de tratamiento antihipertensivo, con un seguimiento de 4 años. En los dos primeros se determinó la persistencia al tratamiento (núme-

ro de días de uso continuo de antihipertensivos) y en los 2 años posteriores las incidencias de IAM, ACV o muerte. El 55% resultó no persistente al tratamiento antihipertensivo en este estudio, lo que se asoció con un aumento del 15% en el riesgo de IAM (RR 1.15; IC 95% 1.00-1.33) y de un 28% de ACV (RR 1.28; IC95% 1.15-1.45).^{24,34-36}

Una cohorte italiana de 242594 hipertensos, recientemente diagnosticados y tratados, fue seguida por 6 años durante los cuales 12016 pacientes presentaron al menos un evento CV. Aquellos pacientes con continuidad en el tratamiento tuvieron un riesgo 37% menor de sufrir un evento, comparados con los que discontinuaban su medicación (IC 95% 34-40).³⁷ De manera similar, en otro estudio, con un seguimiento a 3 años, los pacientes con menor adherencia presentaron mayor incidencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.³

Registros de la vida real, al igual que los estudios de investigación, también demuestran la estrecha relación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y los eventos CV, confirmando que la correcta adherencia farmacológica se asocia a un mejor pronóstico de morbimortalidad cardiovascular. En un metaanálisis publicado en el año 2006, se demostró que la buena adherencia tenía un efecto positivo en la salud.³⁸ Este mismo resultado se obtuvo en trabajos con pacientes que tenían IC, en los cuales la mejor adherencia demostró una significativa mejoría de los eventos CV y menores tasas de hospitalización.³⁹

Bramley y col⁴⁰ estudiando las prescripciones realizadas a 840 pacientes pertenecientes a planes de salud de los Estados Unidos, observaron que aquellos sujetos con mayor nivel de persistencia (a lo largo de un período de 3 años) tenían mayor probabilidad de alcanzar los valores recomendados de PA (OR 1.45; IC95% 1.04-2.02). Asimismo, la buena adherencia/persistencia de los pacientes se asocia a un menor uso de recursos (y de costos) debido a los eventos evitados.⁴¹⁻⁴²

Waisman y col⁴³ en un estudio observacional, de cohorte retrospectiva utilizando bases de datos secundarias obtenidas durante la dispensación de medicamentos y registros hospitalarios electrónicos en población adulto HTA y seguimiento a 2 años. Demostraron que la persistencia nunca llegó al 60% de los pacientes tratados a los 2 años, tampoco encontraron variables extra farmacológicas que pudieran explicar la diferente persistencia en los diferentes grupos terapéuticos.

En conclusión, la evidencia disponible sostiene la importancia de la persistencia en el tratamiento antihipertensivo para disminuir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Pregunta 4

¿Existen diferencias en la adherencia, entre la persistencia y el cumplimiento según la clase de drogas antihipertensivas?

Coordinación: Dr. Alberto R. Ré

Participantes: Dres. Alejandro De Cerchio, Mónica Díaz, Carlos Galarza, José Osso, Miguel Schiavone, Gustavo Staffieri.

Algunos de los determinantes mejor reconocidos de la adherencia al tratamiento antihipertensivo se relacionan con aspectos de la propia farmacoterapia y son: la tolerabilidad del medicamento, la complejidad del régimen, los costos de la medicación y la duración del tratamiento.

Un meta-análisis reciente basado en 17 estudios mostró los siguientes resultados: el promedio de adherencia al tratamiento osciló entre 28% para los -bloqueantes y el 65% para los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II). Los ARA II tuvieron un mejor cumplimiento terapéutico en comparación con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) (HR 1,33; IC95% 1,13 a 1,57), los bloqueadores de los canales de calcio (HR 1,57; IC95% 1,38 a 1,79), los diuréticos (HR 1,95; IC95% 1,73 a 2,20), y -bloqueantes (HR 2,09; IC95% 1,14 a 3,85). Tras ajustes realizados por posibles sesgos de publicación, desaparecieron las diferencias significativas entre ARA II e IECA y entre los diuréticos y -bloqueantes. Los autores concluyeron que existen diferencias en cuanto a la adherencia a los fármacos antihipertensivos en función de la clase a la que pertenecen.

can, siendo menor la adherencia a diuréticos y -bloqueantes y mayor con ARA II e IECA. La magnitud de esta diferencia fue importante ya que los pacientes que recibían ARA II o IECA fueron 75-100% más adherentes que los que recibían diuréticos. Sin embargo con ninguno de los grupos farmacológicos se consiguió una adhesión óptima al tratamiento.⁴⁴

En los pocos estudios que han evaluado los antihipertensivos genéricos con los de marca, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el riesgo de discontinuar el tratamiento.⁴⁵

La combinación de un ARA II o un IECA con hidroclorotiazida resulta en un porcentaje mayor de discontinuación que el observado sin el diurético. Esto no se observó al combinar un IECA con indapamida en dosis fijas, lo cual sugiere que los efectos colaterales de las tiazidas (menos marcados con indapamida) podrían estar involucrados.⁴⁶ Dentro de los IECA, ramipril fue el que menos se discontinuó.⁴⁷

En conclusión, aunque la evidencia es escasa, parecería que los pacientes bajo tratamiento con IECA y ARA II tendrían una mayor adherencia.

Pregunta 5

¿De qué forma práctica puede ser detectada y medida la adherencia al tratamiento? Métodos directos e indirectos. Validación de los diferentes métodos.

Coordinación: Dra. Carol Kotliar

Participantes: Dres. Laura Brandani, Plinio Casola, Alejandro De Cerchio, Carlos March, Juan Carlos Pereira Redondo, Gustavo Staffieri.

La identificación de la adherencia terapéutica es compleja debido a la ausencia de un método de referencia o patrón para su valoración.⁴⁸⁻⁵⁰ Su medición implica dos aspectos predominantes: a) cumplimiento de la dosis y de la forma de administración (compliance) y, b) persistencia en la duración del tratamiento prescrito.

Los métodos para medir adherencia se clasifican en directos e indirectos presentando todos ellos ventajas y limitaciones.^{47,51-56}

1. Métodos directos

Su principal ventaja es ser objetivos y muy precisos, aunque su complejidad y alto costo los hacen de poca utilidad en la práctica diaria.^{56, 57}

1.1. Tratamiento directamente observado (TDO)

Consiste en que el evaluador o responsable observa y comprueba la adecuada administración del medicamento. Se realiza en programas de salud pública en enfermedades crónicas transmisibles como tuberculosis y lepra, entre otras; siendo más complejo instrumentar este método en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles.

1.2. Determinación de la cantidad del fármaco en una muestra biológica

La determinación en plasma del fármaco ingerido es de alto costo y no es una práctica sencilla para aplicación diaria. Provee información acerca de la ingesta de la droga, pero no proporciona datos sobre el intervalo de dosis, la dosis ingerida, además de verse influenciada por los parámetros fármaco-cinéticos de la droga.

2. Métodos indirectos

Son más sencillos, prácticos y de un costo mucho menor

que el de los métodos directos. La principal desventaja es su menor objetividad ya que, en la mayoría de los casos, se basan en información brindada por el paciente motivo por el cual, no infrecuentemente, se sobrestima la adherencia terapéutica.

2.1. Entrevista personalizada o autocuestionario

La entrevista personalizada es una alternativa muy razonable para valorar la adherencia, y probablemente la más útil en el ámbito de la práctica asistencial.⁴⁹ Para sistematizarla y poder obtener resultados reproducibles se recomienda el uso de cuestionarios validados por haber sido reportados en estudios por otros autores, o por su uso en la práctica clínica como los test de Batalla, de Morisky-Green, o de Haynes-Sackett (**TABLAS 1 Y 2**).

2.2. Recuento de la medicación sobrante

El recuento de la medicación sobrante consiste en valorar la medicación remanente en el envase del medicamento, considerando la dosis prescrita y el tiempo de tratamiento. Se considera que el cumplimiento es aceptable cuando el consumo es del 90 al 100% de los comprimidos. Éste es un método fácil de realizar, cuantificable y atractivo para valorar la adherencia; sin embargo es alterable por el paciente (puede desechar medicación antes de la consulta) y no detecta errores en la posología (por ej. suspensión o incrementos el fin de semana) por lo que, si bien ha sido validado y utilizado en ensayos clínicos, no es un método recomendable para valorar la adherencia en la práctica diaria.⁵⁶⁻⁵⁹

2.3. Monitoreo electrónico

Los sistemas electrónicos de monitoreo, que registran cada vez que el paciente abre el frasco de medicamentos para tomar una pastilla, son considerados el estándar de oro y se basan en el registro de adherencia en términos de cantidad e intervalos entre las dosis, constituyendo el método más fiable para evaluar la precisión de otras medidas indirectas de adherencia. No obstante, es un método costoso, invasivo y que no permite dar cuenta de la toma real de medicamentos, pues el paciente puede abrir el frasco y sacar la pastilla, pero no necesariamente ingerirla y los pacientes podrían ser susceptibles al efecto Hawthorne que implica el cambio en el comportamiento como efecto de estar siendo observados o monitoreados.⁵⁴

2.3.1. MEMS (medication event monitoring system):

sistema en el cual un monitor registra cada vez que se produce la apertura del envase del medicamento, almacenando en su memoria la fecha y hora de la misma.²⁰

2.3.2. Proteus Digital Health Inc: consiste en la incorporación de un microchip especial en cada dosis de droga, de forma que al ingerir la misma se emite una breve señal de onda corta que es detectada por un parche adhesivo que porta el paciente, el cual amplifica la señal, para luego vía Bluetooth llegar a una red telefónica inalámbrica conectada a una computadora.

El MEMS ha sido ampliamente utilizado desde 1988 en trabajos científicos de HTA, y es un método extensamente validado en las últimas 3 décadas. La tasa de error de los 2 métodos oscila alrededor del 3%. Una limitación adicional del MEMS, subsanada con el sistema Proteus Digital Health Inc, es que la apertura del envase se asume como un equivalente a la toma de la medicación.⁵⁴

2.4. Escalas de autoeficiencia

Son métodos indirectos de valoración basados en el concepto de la autoeficiencia o autoeficacia que hace referencia a la creencia o confianza que tiene un individuo para realizar una tarea específica con el objeto de alcanzar un resultado deseado (psicología conductual).^{55,56}

2.4.1. Escala MASES (Medication Adherence Self-Efficacy Scale): fue la primera de este tipo para valorar la adherencia a la medicación en hipertensos desarrollándose posteriormente un modelo reducido de dicha escala, MASES-R, así como validaciones de la misma en otras poblaciones, considerándose como métodos fiables para valorar la adherencia terapéutica.⁶⁰

2.4.2. Escala de Morisky y colaboradores (Morisky Medication Adherence Scale o MMAS): consiste en 8 ítems y se le atribuye una sensibilidad del 93% y una especificidad del 53% para identificar baja adherencia.⁵⁷

2.4.3. Brief Illness Perception Questionnaire-Revised (BIPQ-r):

investiga las percepciones de la HTA como enfermedad, es una escala con 9 puntos a completar. Es la versión abreviada de la Perception Questionnaire-Revised (IPQ-r), que contiene una pregunta que resume los tópicos de cada subescala del IPQ-r. 8 de los 9 puntos del BIPQ-r están valorados del 0 al 10, mientras que el punto 9 requiere que los participantes indiquen del 1 al 3 la percepción de la causa de su HTA al “estilo de vida”, “estrés”, o “herencia”.^{58,59,61,62}

TABLA 1. MÉTODOS INDIRECTOS DE EVALUACIÓN DE ADHERENCIA

AUTOCUESTIONARIOS	Test de Batalla
	Test de Haynes-Sackett
	Test de Morisky-Green
RECUENTO DE MEDICACIÓN SOBRANTE	
MONITOREO ELECTRÓNICO	<i>MEMS (medication event monitoring system)</i>
	<i>Proteus Digital HealthInc</i>
ESCALAS DE AUTOEFICIENCIA	MASES (medication adherence self efficacy scale) y versión reducida MASES R
	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)
	Briefliness Perception Questionnaire Revised (BIPQ-r)

TABLA 2. EJEMPLOS DE AUTOCUESTIONARIOS

Cuestionario o encuesta	CARACTERÍSTICAS	EJEMPLO
Test de Batalla	<p>Evalúa la adherencia a través del conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.</p>	<p>Una sola respuesta incorrecta de las siguientes se asocia a falta de adherencia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida? 2. ¿Se puede controlar con dieta y/o medicación? 3. Cite dos o más órganos que pueden lesionarse por tener la PA elevada.
Test de Haynes-Sackett	<p>Esta técnica se basa en preguntar al enfermo sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento al paciente, también es conocido como "prueba de comunicación del autocumplimiento". La prueba tiene dos partes, en la primera se evita formular una pregunta directa acerca del cumplimiento.</p> <p>Para evitar una respuesta que no refleje la realidad, y se efectúan comentarios generales acerca de la dificultad que tienen la mayoría de los pacientes para tomar la medicación. En la segunda parte del test se interrogaría para conocer el estado de cumplidor o incumplidor.</p>	<p>Se formula la siguiente pregunta: "La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?"</p> <p>Si la respuesta es afirmativa se interroga acerca del número medio aproximado de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo determinado (por ejemplo último mes o semana). Luego se determina el porcentaje en relación al número de comprimidos indicados, considerándose como una buena adherencia terapéutica cuando el paciente refiere haber tomado entre el 80 y el 110% del total de los comprimidos prescritos.</p>

Pregunta 6

¿Cuáles son los principales factores que interfieren con la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico? ¿Qué intervenciones son eficaces para modificarlos? Factores socioeconómicos, factores vinculados al sistema de salud, al médico y a los pacientes.

Coordinación: Dr. Roberto Ingaramo

Participantes: Dres. Paula Cuffaro, Alejo Grosse, Carlos March, Roberto Parodi, Nicolás Renna, Miguel Schiavone.
Introducción

La Organización Mundial de la Salud clasifica a los factores implicados en una inadecuada adherencia terapéutica en socioeconómicos, vinculados al sistema de salud, vinculados con el médico y vinculados con los pacientes.⁴

Existen numerosos predictores de escasa adherencia. El reconocimiento de los mismos puede alertar al profesional sobre la falta de cumplimiento de las directivas o la necesidad de modificar conductas propias (**TABLA 3**).

Factores socioeconómicos

Existen varios factores psicosociales que pueden influir en la adherencia, tales como creencias, bajo nivel de educación, falta de seguridad económica y desempleo.⁶³ El bajo nivel socioeconómico condiciona una capacidad de subsistencia insuficiente lo que favorece un modelo de conducta desordenado y hace que el paciente no se atenga a la disciplina regular de consultas médicas y tratamientos. Los altos costos de los medicamentos y el escaso apoyo social son otros de los factores que intervienen en la escasa adherencia.^{64, 65}

Factores vinculados al sistema de salud

La responsabilidad de la adherencia debería compartirse entre todos los integrantes del sistema, a saber: el prestador de asistencia sanitaria, el paciente y el sistema de atención de la salud ⁶⁶. La relación inadecuada entre el prestador y el paciente, la falta de incentivos al cumplimiento correcto del mismo, la escasa información respecto a la enfermedad y el tratamiento, favorecen la falta de adherencia ⁶⁷⁻⁶⁹. Sumado a esto, el personal de salud sobreestima la importancia del tiempo que emplea dando información al paciente y subestima el deseo de los pacientes para obtener información. En general, el escaso tiempo de las consultas atenta contra la posibilidad de establecer programas de tratamiento y seguimiento.

Factores vinculados con el médico

El médico emplea muy poco tiempo en sus consultas para valorar la adherencia. Un reciente estudio comprobó que el 80% de los médicos prácticamente no había efectuado ninguna acción para valorar la adherencia.⁷⁰ Se ha demostrado la escasa comprensión que el paciente tiene de los tratamientos indicados por el médico y del diagnóstico de su enfermedad.⁷¹ El abuso de términos técnicos, la comunicación ineficaz con el paciente, la escasez de información sobre las consecuencias a largo plazo, sus posibles complicaciones, el objetivo y metas del tratamiento como los efectos adversos del mismo, comprometen la ya escasa comprensión del paciente acerca de su enfermedad, favoreciendo la no adherencia.⁷² La prescripción de regímenes farmacológi-

cos complejos y/o de altos costos atenta también contra la misma. La inercia médica demostrada al no adoptar con la suficiente celeridad los cambios farmacológicos requeridos a los fines de controlar la enfermedad, es otra de las causas de la escasa adherencia atribuible al médico.⁷³

Factores vinculados con el paciente

Si bien están asociados a los descriptos en el párrafo precedente, existen hábitos y situaciones clínicas que se asocian con un menor cumplimiento del tratamiento como en el caso de los sujetos fumadores,⁷⁴ los que tienen trastornos psiquiátricos, síntomas depresivos y alteraciones cognitivas (ancianos)⁷⁵. La falta de comprensión de su enfermedad y de participación en el proceso de toma de decisiones en el tratamiento, las creencias culturales y populares, sus experiencias con anteriores tratamientos y la falta de motivación para mantenerlos también afectan el grado de adherencia.⁷⁶

La **TABLA 4** muestra las situaciones que hacen sospechar el no cumplimiento de los tratamientos por parte del paciente.

Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica

Las estrategias para mejorar el cumplimiento se resumen en la **TABLA 5**.

TABLA 3. PREDICTORES DE ESCASA ADHERENCIA

- Edad
- Drogas (número, dosis, tolerancia al fármaco, costos)
- Patologías asociadas (depresión, ansiedad, migraña)
- Sensaciones subjetivas (sentirse bien o sentirse mal)
- Inercia médica
- Escasa comprensión de los tratamientos
- Situación socioeconómica
- Adherencia de «guardapolvo blanco»
- Tratamiento inadecuado

TABLA 4. SOSPECHA DE NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

- Escasas consultas anuales
- No concurrir a las visitas programadas
- Falta de control de la PA en el consultorio
- Tratamientos complejos o polifarmacia (> 7 drogas)
- Efectos colaterales de las drogas
- No poseer cobertura social médica

TABLA 5. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

ESTRATEGIA	CARACTERÍSTICA
Pesquisa de la mala adherencia	Rutinaria en cada consulta con algún test
	Validado
Régimen Farmacológico	Simple (acción prolongada de las drogas, una sola toma diaria, reconocida eficacia, bajo costo)
Consultas programadas regulares	En lo posible no mayor a 4-6 meses
Monitoreo regular	Llamadas telefónicas, email
Educación del paciente y compromiso familiar de soporte y control	Desde el diagnóstico e inicio del tratamiento
Grupos de ayuda	Reuniones regulares
Apoyo especial en ancianos	Sugerir asistir a las consultas acompañados

Pregunta 7

¿El uso de terapias combinadas y la polipíldora mejoran la adherencia al tratamiento?

Coordinación: Dr. Pablo Rodríguez

Participantes: Dres. Plinio Casola, Roberto Coloccini, Paula Cuffaro, Mildren Del Sueldo, Walter Espeche, Diego Fernández, Diego Stisman.

Existe mucha evidencia sobre la relación inversa entre el número de fármacos usados y el cumplimiento del tratamiento, desde que en 1968 Gatley publicara su trabajo que dio impulso inicial al tema.⁷⁷⁻⁷⁹ De esta manera, si a mayor cantidad de comprimidos diarios es menor la adherencia, entonces el uso de combinaciones libres no mejora el cumplimiento porque indefectiblemente aumenta el número de comprimidos necesarios para un efectivo control. Esto no es un problema menor, como lo demostró el estudio ENSAT realizado en nuestro país, en el que, mediante el uso del Test de Morisky-Green, se demostró que sólo un 48.1% de los pacientes era adherente al tratamiento.⁶

La evidencia disponible es cada vez más contundente sobre las claras mejorías tanto en la adherencia como en la persistencia al tratamiento con el uso de combinaciones fijas en un único comprimido como lo demuestra un trabajo publicado en el 2013 que evalúa el Plan de Salud de los EEUU en pacientes hipertensos que requieren combinaciones con terapia triple, en dónde la utilización de combinaciones fijas mejoraron la adherencia y los resultados clínicos sin aumentar los costos de salud.⁸⁰

Recientemente, un metaanálisis de Gupta y col. evaluó los efectos de las combinaciones fijas en distintos aspectos del tratamiento antihipertensivo. Los datos sobre adherencia fueron obtenidos en 3 estudios de cohorte (n=17642) y 2

trials (n=357). En ellos, la combinación de drogas en un solo comprimido se asoció con un 21% de incremento en la adherencia comparado con la prescripción de drogas separadas. En cuanto a la persistencia, en otros 3 estudios de cohorte (n=12653), el uso de drogas combinadas en un solo comprimido se asoció con un 50% de incremento de la persistencia, aunque en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este mismo metaanálisis, la evaluación de 6 estudios retrospectivos (n=30295) mostró un incremento significativo del 29% de la adherencia y la persistencia a favor de la combinación de drogas en un solo comprimido.⁸¹

Incluso en comparaciones que utilizan las mismas drogas en combinación fija o libre las diferencias son significativas. Un estudio comparando una combinación fija de amlodipina/benazepril con la combinación libre de las mismas drogas detectó en el grupo con la asociación fija una adherencia del 87% versus un 69% en el uso de drogas separadas (p<0.0001).⁸²

Polipíldora y Adherencia

El uso de la polipíldora en prevención primaria es controvertido y uno de los aspectos que se señala es la incertidumbre acerca de la adherencia a la medicación. Los escépticos de la polipíldora, para su uso en prevención primaria, argumentan que es poco probable que los individuos asintomáticos adhieran a un régimen permanente de tratamiento médico. Las altas tasas de adherencia citados en algunos estudios muestran un panorama optimista, pero no se disponen de datos con respecto a adherencia a largo plazo así como pruebas sólidas de costo-efectividad que apoyen su uso en personas con escasos o desconocidos factores de riesgo.⁸³⁻⁸⁵

En el estudio *IMPACT* realizado en Nueva Zelanda en centros de atención primaria se aleatorizaron pacientes a atención habitual o tratamiento con polipíldora (con dos versiones disponibles: 75 mg de Aspirina, Simvastatina 40 mg y Lisinopril 10 mg con atenolol 50 mg o 12,5 mg de hidroclorotiazida). En esta población, el tratamiento con combinación a dosis fija mostró una mayor adherencia (81 vs 46%; RR 1.75, IC95% 1.52-2.03), pero las mejoras en los factores de riesgo clínicos no alcanzaron significación estadística. La diferencia en la PA sistólica fue de -2,2 mm Hg (p=0,21), de la PA diastólica -1,2 mm Hg (P = 0,22) y no hubo diferencias significativas en el colesterol. La aceptabilidad fue alta, tanto para los médicos generales y los pacientes, aunque la tasa de abandono también fue elevada.⁸⁶

El estudio *UMPIRE*, realizado en pacientes de alto riesgo vascular, comparó una combinación fija de Aspirina, Simvastatina y 2 antihipertensivos versus tratamiento usual. Luego de 15 meses de seguimiento, los pacientes fueron adherentes en el 86% del grupo combinación fija versus el 65% del grupo tratamiento habitual.⁸⁷

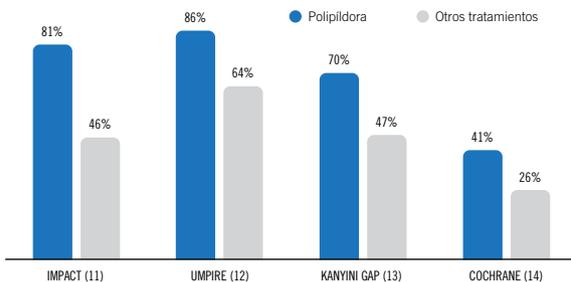
Finalmente, en un grupo de pacientes con enfermedad CV establecida o riesgo mayor al 15% seguidos por 18 meses, el grupo aleatorizado al tratamiento con una polipíldora que incluía drogas y dosis iguales a las del estudio *IMPACT*, mostró una mayor adherencia que el grupo que continuaba con el tratamiento habitual (70% vs. 47%; RR 1.49, IC95% 1,30-1,72), sin diferencias en PA sistólica y niveles séricos de colesterol.⁸⁸ (Figura 2)

Una reciente revisión de Cochrane de nueve trabajos incluyendo pacientes en prevención primaria y secundaria, concluyó que los efectos de la polipíldora sobre mortalidad y eventos CV comparados con el tratamiento estándar no parece tener diferencias, aunque la adherencia mejoró en un 33% (41 vs 26%).⁸⁹

Los estudios realizados exclusivamente en prevención secundaria son escasos. En pacientes post IAM, el estudio *FOCUS* comparó tratamiento habitual versus una polipíldora (Ramipril a distintas dosis, Aspirina y Estatina). Luego de 9 meses de seguimiento, el grupo polipíldora tenía una notable mejoría en la adherencia (50 vs 41 %). En este estudio, la menor edad, la depresión y un plan de tratamiento de drogas complejas, se asocian con una menor adherencia a la medicación. Mientras tanto, la adherencia es mayor en los pacientes con altos niveles de cobertura de seguro y de apoyo social.⁹⁰

En conclusión, hay evidencia suficiente como para afirmar que el uso de combinaciones de fármacos en dosis fijas es una herramienta útil para mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo.

Figura 2. Adherencia al tratamiento en pacientes en prevención primaria: polipíldora vs otros tratamientos.



Pregunta 8

¿La inercia interviene en el control del paciente hipertenso?

Coordinación: Dr. Marcos Marín

Participantes: Dres. Andrea Corrales Barboza, Walter Espeche, Olga Páez, Jorgelina Presta, Joaquin Serra, Diego Stisman.

Es bien conocido el escaso grado de control de la HTA. En nuestro país, el estudio *RENATA*, demostró que solo el 26.5% de los hipertensos tiene su PA bien controlada.¹³ Este escaso grado de control encuentra tres grandes responsables: el paciente, el médico y el sistema de salud.

La actitud del médico cumple un rol importante en el control de la HTA. Así, por ejemplo, se ha visto que en los grandes estudios clínicos se requieren 2 ó 3 drogas para alcanzar los objetivos terapéuticos. Sin embargo, en nuestro país el 71% de los pacientes hipertensos toma una sola droga.¹⁴ La utilización de dosis bajas y las combinaciones de drogas no sinérgicas o irracionales son otros motivos relacionados con el bajo control de la HTA en relación a la conducta médica. Por último, la inercia médica es el factor más importante en la falta del control de la HTA en relación a la responsabilidad médica.

El término de inercia clínica fue acuñado por vez primera por Phillips y col.,⁹¹ en el año 2001, cuando la definieron como “los fallos del médico en la iniciación o en la intensificación del tratamiento cuando están indicados”. Por lo tanto, la inercia médica puede ser diagnóstica o terapéutica, la primera es cuando el profesional no diagnostica HTA a pesar de tener varios valores de PA elevados en su consultorio, mientras que la inercia terapéutica es la ausencia del refuerzo terapéutico cuando los objetivos terapéuticos no se han logrado. Existe un reconocimiento del problema pero una falla en la actuación. Esta conducta pasiva y com-

paciente por parte del médico se observa tanto en la HTA como en otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la dislipidemia.

La inercia clínica es una actitud frecuente de observar, difícil de explicar y complicada en justificar. Se reconocen múltiples causas y entre ellas podemos destacar: la escasa formación profesional, la falta de confianza en las guías o consensos, la percepción de los médicos de que los pacientes hipertensos están bien controlados, la falta de tiempo en la consulta médica y otros problemas relacionados con el sistema de salud.

Existen pocos estudios que evaluaron la inercia médica, con excepción de España en donde varios estudios transversales indicaron que la inercia terapéutica en el tratamiento de la HTA oscilaba entre el 51 y el 88% de los hipertensos no controlados.^{72,92-98} La inercia terapéutica del médico y la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente son las principales causas de la HTA no controlada.

El estudio *CONTROL-PROJECT* evaluó el riesgo CV absoluto de los hipertensos mal controlados atendidos en las consultas de atención primaria en España y las actitudes de los médicos frente al problema. El 64% de los pacientes presentaron un riesgo alto de tener un episodio CV a 10 años. La actitud conservadora o pasiva del médico, que no percibe o asume el riesgo real de las complicaciones en cuanto a morbimortalidad, se puso en evidencia ya que el 55% intensificó las medidas higiénico-dietéticas, el 56% lo citó en 2-3 semanas (no creyó en la PA registrada), el 45% modificó el tratamiento farmacológico, el 31% creyó que no precisaba modificación terapéutica y el 14% consideró que la PA era poco elevada y no necesitaba modificaciones.⁷²

Es interesante mencionar el resultado de 3 estudios de corte transversal que se realizaron en centros de atención primaria de España (*PRESCAP*) en los años 2002, 2006 y 2010.⁹⁴⁻⁹⁷ En estos estudios se determinó el grado de control de la HTA y se puso más énfasis en valorar la inercia terapéutica, básicamente en los cambios terapéuticos y en el agregado de medicamentos. El grado de control de la HTA fue mejorando estudio tras estudio. Así en el 2002 fue del 36,1%, en el 2006 del 41,1% y en el 2010 del 46,3%. Del mismo modo la inercia terapéutica fue mejorando con los años; los médicos españoles de atención primaria no modificaban el tratamiento en un 81.73% en el 2002, en un 69.6% en el 2006 y en un 58.6% en el 2010. Si bien se observó una mejoría en la inercia médica, esta fue inaceptablemente alta.

Entre los médicos que modificaban el tratamiento, la acción más importante en el *PRESCAP* 2002 fue el cambio de droga (47%); mientras que en el *PRESCAP* 2006 y 2010

fue el aumento de dosis (46%) y el agregado de otra droga (55.6%) respectivamente. De tal modo también se pudo observar que disminuyó la prescripción de monoterapia y como contrapartida aumentó la terapia combinada. Los principales predictores de la inercia terapéutica fueron la percepción del médico del control de la PA, el tratamiento con terapia combinada y la ausencia de factores de riesgo o enfermedad CV. Parece paradójico que la terapia combinada fuese un predictor de inercia médica. Esta se explica por el hecho que al menos los médicos de atención primaria fueron renuentes a agregar una tercera o cuarta droga cuando la HTA no estaba bien controlada.

Diferentes estudios han analizado las características clínicas o las razones que pueden estar asociadas con la inercia terapéutica. En un estudio realizado entre médicos de atención primaria de 1596 centros de 16 países de cuatro continentes, las principales razones para no intensificar el tratamiento antihipertensivo en pacientes con HTA no controlada fueron el supuesto de que el tiempo después de comenzar la última droga era demasiado corto para alcanzar su pleno efecto, la satisfacción con una clara mejoría de la PA o con una PA cerca de la meta y la aceptación de buenos controles domiciliarios de la PA.⁹⁸

En otros estudios realizados en atención primaria, la inercia médica fue atribuida a que los médicos estaban satisfechos con el valor de la PA de sus pacientes. En una encuesta realizada en 2629 médicos europeos, más del 90% consideraron que los valores de la PA deben ser superiores a las metas recomendadas.⁹⁹ Por último, en otro estudio transversal que evaluó las razones de la inercia médica en 512 médicos, fueron: los valores de la PA cercanos a la normal, la presencia de comorbilidades, la sospecha de fenómeno de guardapolvo blanco y la percepción de la dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos.¹⁰⁰

Las intervenciones destinadas a disminuir la inercia médica se pueden separar en dos grupos: las dirigidas al médico y las dirigidas al paciente. Entre las primeras se utilizan: formación continua, uso de protocolos, guías, etc. las que, en general, no tienen gran impacto en forma aislada. En el *HYPERTENSION IMPROVEMENT PROJECT*, la intervención sobre los médicos mediante material de ayuda, control de calidad y entrenamiento implicó solo un impacto menor sobre el control de la PA. Siendo el mismo relevante solo cuando se acompañó con intervención sobre los pacientes (educación y control del tratamiento no farmacológico) y el sistema de salud (aumento del tiempo de la visita médica). Seguramente la combinación de todas las estrategias resulte la alternativa más exitosa.^{101,102}

Conclusión

Con los notables progresos logrados en las últimas décadas, la problemática de la Hipertensión Arterial podría resumirse hoy en unos pocos puntos:

- 1. Detectar a los hipertensos lo antes posible,**
- 2. Descartar causas secundarias y evaluar comorbilidades,**
- 3. Iniciar el tratamiento y ajustarlo hasta lograr un adecuado control y**
- 4. Lograr que el paciente cumpla el tratamiento a largo plazo.**

Actualmente y en nuestro medio en particular, los problemas más importantes son la detección temprana y particularmente la adhesión del paciente a su tratamiento a largo plazo.

En este documento se han evaluado con minuciosidad todas las condiciones que intervienen en la adhesión del paciente a su tratamiento. No es sólo un problema de accesibilidad a la medicación o la posible existencia de efectos adversos de los fármacos o del costo económico, sino también un tema cultural que condiciona el continuar tomando la medicación por plazos prolongados, como es el caso de muchos sujetos que requerirán tratamiento continuo por 20, 40 o quizás 60 o mas años.

Puesto que una mejor adherencia significa una vida más plena y prolongada, esperamos que esta Toma de Posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial contribuya a que la comunidad médica comprenda con mayor profundidad este complejo problema y que ello se traduzca en una mejor aproximación de todos los agentes de la salud con el paciente a fin de mejorar la adhesión al tratamiento a largo plazo.

Agradecimientos especiales: a los Dres. Martin Salazar y Alberto Villamil por su contribución en la revisión general de los contenidos.

Referencias Bibliografía

1. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275–301.
2. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Anti-hypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med.* 2010;25:495–503.
3. Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48:418–425.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. World Health Organization, Ginebra, Suiza, 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf
5. De Geest S, Ruppert T, Berben L, Schönfeld S, Hill M. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: a narrative review *EuroIntervention* 2014;9:1102-1109
6. Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnolt M, Bellido C, Piskorz D y col. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT) *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34: 104-111.
7. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am CollCardiol.* 2008 Nov 25;52(22):1749-57.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219
9. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303(20):2043-50
10. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 2010;28:24-34.
11. Carbajal HA Situación de la hipertensión arterial en Argentina. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2013;30(3):101-106.
12. Salazar MR. ¿Está mejorando el control de la hipertensión arterial en la Argentina? *Rev Argent Cardiol* 2012;80:105-106.
13. Marin M, Fabregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Arg de Cardiol* 2012; 80:121-129.
14. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens.* 2006;24:1193–1200.
15. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125:882-887.
16. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117:e510–e526.
17. Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, Black HR, Chawla P, Messerli FH, et al. Implications of a health and lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch Intern Med* 2000; 160:481–490.
18. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013;62(2):218-225
19. vanOnzenoort HAW, Menger FE, Neef C, Verberk WJ, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. Participation in a clinical trial enhances adherence and persistence to treatment: a retrospective cohort study. *Hypertension* 2011;58:573–578.
20. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31:766-774
21. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K et al; Comfort Investigators. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study. *QJM.* 2013;106:909-914.
22. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Imbordino V et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605.
23. Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J ClinPharmacol* 2010;69: 74-84.
24. Salazar MR, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisiniegui BC, Balbín E, Dulbecco CA et al. Blood pressure response to a community-based program and long-term cardiovascular outcome. *Am J Hypertens* 2014;27:1061-1068
25. Cummings DM, Letter AJ, Howard G, Howard VJ, Safford MM, Prince V et al. Medication adherence and stroke/TIA risk in treated hypertensives: results from the REGARDS study. *J Am SocHypertens* 2013;7:363-369
26. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)* 2011;30:91-99
27. Hays RD, Kravitz RL, Mazel RM, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH et al. The impact of patient adherence on health outcomes for patients with chronic disease in the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1994;17:347-360
28. Egan BM, Basile JN. Controlling blood pressure in 50% of all hypertensive patients: an achievable goal in the healthy people 2010 report?. *J Invest Med* 2003; 51: 373-385.
29. Shin S, Song H, Oh S-K, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients.

- Hypertens Res 2013;36:1000-1005.
30. 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;34:2940-2948
 31. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-94.
 32. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
 33. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightingale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.*2006;12:239-245
 34. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008;24:121-127.
 35. Chobanian A. Impact of Nonadherence to Antihypertensive Therapy. *Circulation* 2009; 120: 1558-1560.
 36. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ et al; CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-2011.
 37. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-618.
 38. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333:15
 39. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ et al; CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-2011.
 40. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightingale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:239-245
 41. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43:521-530.
 42. Giorgi MA, Volman S, Pereira L, Coca A. Análisis de la persistencia de pacientes bajo tratamiento antihipertensivo en un programa de educación y administración de medicación. *Hipertensiesgovasc* 2011; 28:137-142.
 43. Gabriel Darío Waisman, Leonardo Guillermo Gar, Gustavo Hernán Izbizky, Juan José Tortellá. Persistencia en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial entre diferentes grupos terapéuticos y comparación entre combinaciones a dosis fijas de ara ii + bloqueantes cálcicos vs. leca + bloqueantes cálcicos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2012; 69(4): 202-212
 44. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611-1621
 45. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, Catapano A, Agabiti-Rosei E, Gensini G et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens* 2014;32:1146-1153.
 46. Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011;29:1012-1018.
 47. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens.* 2001; 19: 335-341.
 48. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611-1621
 49. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, Catapano A, Agabiti-Rosei E, Gensini G et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens* 2014;32:1146-1153.
 50. Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011;29:1012-1018.
 51. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens.* 2001; 19: 335-341.
 52. Zeller A, Taegtmeier A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertens Res* 2008;31: 1765-1771.
 53. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between non-adherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin.Epidemiol* 2008;61: 282-288.
 54. Schoberberger R, Janda M, Pescosta W, Sonneck G. The Compliance Praxis Survey (COMPASS): A multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication. *J Hum Hypertens* 2002; 16:779-787.
 55. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. *Notas Farmacoterapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.* 2006; 13(8). Disponible en <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobwhere=1181245436984&ssbinary=true&blobheader=application/pdf>.
 56. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens* 1988;1(3 Pt 1):309-312
 57. Zeller A, Ramseier E, Teagtmeier A, Battegay E. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res.* 2008 Nov; 31(11):2037-2043.
 58. Hacıhasano lu R, Gözüm S, Capik C. Validity of the Turkish version of the medication adherence self-efficacy sca-

- le-short form in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:241-248
59. Ogedegbe G, Mancuso CA, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 520-529.
 60. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995;153:1423-1431.
 61. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:36-43
 62. Horne R. Representations of medication and treatment: advances in theory and measurement. In: Petrie KJ, Weinman JA, eds. *Perceptions of Health and Illness: Current Research and Applications*. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 1997.
 63. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
 64. Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. *SocSci Med* 1985;20:29-37.
 65. Crowley MJ, Grubber JM, Olsen MK, Bosworth HB. Factors associated with non-adherence to three hypertension self-management behaviors: preliminary data for a new instrument. *J Gen Intern Med* 2013;28: 99-106.
 66. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Evidence for the effectiveness of CME. A review of 50 randomized controlled trials. *JAMA* 1992;268:1111-1117.
 67. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274:700-705.
 68. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995;153:1423-1431.
 69. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489-497.
 70. Dunbar JM, Agram WS: Compliance with medical instructions. En: Ferguson JM, Taylor CB (eds): *The Comprehensive Handbook of Behavioural Medicine*. New York, Spectrum Publications; 1980.
 71. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304-314.
 72. Márquez-Contreras E, Coca A, De la Figuera von Wichmann M, División JA, Llisterri JL, Sobrino J, y col. Perfil del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial no controlada. Estudio Control-Project. *Med Clin (Barc)* 2007;128:86-91.
 73. Ho PM, Maddox TM, Shetterly SM, Rumsfeld JS, Magid DJ. The costs of healthcare associated with medication non-adherence. *Circulation* 2008; 117: e460. Abstract.
 74. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76>.
 75. Kripalani S, Henderson LE, Jacobson TA, Vaccarino V. Medication use among inner-city patients after hospital discharge: patient-reported barriers and solutions. *Mayo ClinProc* 2008;83:529-535.
 76. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension* 1980;2:757-764.
 77. Gatley MS. To be taken as directed. *J R Coll Gen Pract* 1968; 16: 39-44.
 78. Márquez-Contreras E, Gil-Guillén VF, De La Figuera-Von Wichmann M, Franch-Nadal J, Llisterri-Caro JL, Martell-Claros N et al; Working Group on Non-compliance and inertia, Spanish Society of Hypertension (SHE-LELHA). Non-compliance and inertia in hypertensive Spaniards at high cardiovascular risk: CUMPLE study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:11-17.
 79. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2415-2422.
 80. Panjabi S, Lacey M, Bancroft T, Cao F. Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am SocHypertens* 2013; 7:46-60.
 81. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:399-407.
 82. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1279-1283.
 83. Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health* 2014; 80:24-34.
 84. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
 85. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006; 368:679-686.
 86. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348:g3318.
 87. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A et al; 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;310:918-929.
 88. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S et al; Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J PrevCardiol* 2015;22:920-930.
 89. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 16; 4:CD009868.
 90. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Or-

- tiz A, Alvarez L et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am CollCardiol* 2014; 64):2071-2082.
91. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135:825-834.
 92. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Echarri R, González-Pedel V, Ruilope LM; CONTROLRISK Investigators. Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain. The CONTROLRISK study. *J Hum Hypertens* 2007;21:479-485.
 93. Marquez Contreras E, Martín de Pablos JL, Gil Guillen V, Martel Claros N, Motero Carrasco J, Casado Martínez JJ. La inercia clínica profesional y el incumplimiento farmacológico. ¿Cómo influyen en el control de la HTA? Estudio CUMAMPA. *Hipertension* 2008; 25:187-193.
 94. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Divison Garrote JA, Santos Rodríguez JA, y col. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:165-171.
 95. Alonso-Moreno FJ, Llisterri-Caro JL, Rodríguez-Roca GC, Ferrero Madueño M, Gonzalez-Segura Alsina D, Divison Garrote JA, et al. Conducta del médico de Atención Primaria ante el mal control de los pacientes hipertensos. Estudio PRESCAP 2006. *Rev Clin Esp* 2008; 208:393-399.
 96. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Diaz MA, Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, y col. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc)* 2012; 139:653-661.
 97. Escobar C, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Valls F, Calderon A et al; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians; PRESCAP 2010 investigators. Evolution of therapy inertia in primary care setting in Spain during 2002-2010. *J Hypertens* 2014;32:1138-1145.
 98. Ferrari P; National Coordinators for the Reasons for not Intensifying Antihypertensive Treatment (RIAT) trial. Reasons for therapeutic inertia when managing hypertension in clinical practice in non-Western countries. *J Hum Hypertens* 2009;23:151-159.
 99. Erdine S, Redon J, Böhm M, Ferri C, Kolloch R, Kreutz R et al; SHARE Steering Committee. Are physicians underestimating the challenges of hypertension management? Results from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide (SHARE) survey. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:786-792.
 100. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Carratalá-Munuera C, Marquez-Contreras E, Durazo-Arvizu R, Cooper R, y col. Clinical inertia in poorly controlled elderly hypertensive patients: a cross-sectional study in Spanish physicians to ascertain reasons for not intensifying treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13:213-219.
 101. Márquez Contreras E, Martín de Pablos JL, Casado Martínez JJ, Contreras Rodríguez R, Segovia Brome R, García León M. Eficacia de diferentes estrategias para disminuir el incumplimiento terapéutico en el hipertenso no controlado. Estudio EFEDIS. *Hipertensión*. 2007;24:115.
 102. Svetkey LP, Pollak KI, Yancy WS Jr, Dolor RJ, Batch BC, Samsa G et al. Hypertension improvement project: randomized trial of quality improvement for physicians and lifestyle modification for patients. *Hypertension* 2009;54:1226-1233.

