

El cumplimiento terapéutico en las dislipemias medido mediante monitores electrónicos. ¿Es eficaz un calendario recordatorio para evitar los olvidos?

Emilio Márquez Contreras^a, José Joaquín Casado Martínez^a, Juan Motero Carrasco^b, José Luis Martín de Pablos^a, Rosa Chaves González^a, Carmen Losada Ruiz^a y José Carlos Pastoriza Vilas^c

Objetivo. Analizar la eficacia de la intervención mediante un calendario recordatorio de la toma de medicación en el cumplimiento terapéutico de las dislipemias.

Diseño. Ensayo clínico controlado, aleatorizado.

Emplazamiento. Doce consultas de 5 centros de atención primaria.

Participantes. Se seleccionó a 220 pacientes con hipercolesterolemia diagnosticados según criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP).

Intervención. Se formaron 2 grupos: *a*) grupo control (GC), con 110 pacientes, que recibieron la intervención habitual, y *b*) grupo intervención (GI), con 110 pacientes que recibieron además un calendario recordatorio de la toma de medicación.

Mediciones principales. Se estudió el cumplimiento mediante monitores electrónicos de control de medicación (MEMS) y se determinó el colesterol, los triglicéridos, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el de las de baja densidad (cLDL) al inicio, al tercero y al sexto mes. Se compararon los porcentajes de cumplidores (80-110%), el porcentaje medio de cumplimiento y el grado de control. Se calculó la reducción del riesgo absoluto (RRA) y el relativo (RRR) y el número de individuos que se necesita tratar para evitar un incumplimiento (NNT).

Resultados. Finalizaron 188 sujetos (el 85,45% de la muestra); el GI lo componían 96 individuos, y el GC, 92. Hubo un 26,55% (intervalo de confianza [IC], $\pm 6,3\%$) de incumplidores, el 10,5% (IC, $\pm 6,1\%$) en el GI y el 42,6% (IC, $\pm 10,1\%$) en el GC ($p < 0,001$). La media del porcentaje de cumplimiento fue del 88,1% (IC, $\pm 4,6\%$), el 92% (IC, $\pm 5,4\%$) en el GI y el 84% (IC, $\pm 7,4\%$) en el GC ($p < 0,05$). Se observaron descensos significativos en el GI para el colesterol total y el cLDL. El porcentaje de pacientes con colesterol controlado fue del 66,7% (IC, $\pm 9,4\%$) en el GI y el 41,2% (IC, $\pm 10\%$) en el GC ($p < 0,01$), y el cLDL en el 41,2% del GI y el 35,8% en el GC ($p = NS$). La RRA fue del 32,1%, la RRR del 75,35% y el NNT de 3,1 pacientes.

Conclusiones. La intervención con un calendario recordatorio es una medida eficaz para mejorar el porcentaje de cumplidores en el tratamiento de las dislipemias.

Palabras clave: Cumplimiento terapéutico. Dislipemias. Intervención.

THERAPY COMPLIANCE IN CASES OF HYPERLIPAEMIA, AS MEASURED THROUGH ELECTRONIC MONITORS. IS A REMINDER CALENDAR TO AVOID FORGETFULNESS EFFECTIVE?

Objective. To analyse the efficacy of the intervention with a calendar reminder of the medication taking in the treatment of the hyperlipidemia.

Design. Controlled, randomised clinical trial.

Setting. Twelve clinics at 5 primary care centres, Spain.

Participants. Two hundred and twenty people diagnosed with hypercholesterolaemia according to Spanish Consensus criteria were chosen.

Intervention. Two groups were formed. The control group (CG) of 110 patients, who received the doctor's normal treatment; and the Intervention group (IG) of 110 patients, who received in addition a calendar reminder of medication taking.

Main measurements. Measured of compliance was performed by moniotrs electronic (MEMS) and cholesterol, triglycerides, HDL-C, and LDL-C determined at the start, and at the third and sixth months. Percentages of patients complying (80%-110%), the mean compliance percentage and the degree of control were compared. The reduction of absolute and relative risk (RAR and RRR) and the mean number of people that required an intervention in order to avoid non-compliance (NI) were calculated.

Results. One hundred and eighty eight people (85.45%) completed the survey, 96 in the IG and 92 in the CG; 26.55% were non compliers with the therapy (CI, $\pm 6.3\%$) (IG, 10.5%, CI, $\pm 4.6\%$; CG, 42.6%, CI, $\pm 10.1\%$ [$P < .0001$]). Mean compliance ran at 88,1% (IC, $\pm 4.6\%$) overall, at 92% (CI, $\pm 5.4\%$) in the IG and at 84% (CI, $\pm 7.4\%$) in the IG ($P < .05$). The RAR was 32.1%, the RRR 75.35%, and the NI was 3.1 patients. The patients with cholesterol controlled ran at 66.7% (CI, $\pm 9.4\%$) in the IG and 41.2% in the CG ($P < .001$).

Conclusions. The calendar reminder intervention is an efficacious way of improving the percentage of patients complying with lipaemia treatment.

Key words: Therapeutics compliance. Hyperlipidaemia. Intervention.

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud la Orden. Distrito Huelva-Costa. Huelva. España.

^bMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Especialidades Virgen de la Cinta. Distrito Huelva-Costa. Huelva. España.

^cMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Adoratrices. Distrito Huelva-Costa. Huelva. España.

Este estudio ha recibido una beca a proyectos de investigación 2006 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Ha sido presentado como comunicación en la XII Reunión Nacional de la Asociación de la Sociedad Española de HTA y la Liga Española para la lucha contra la HTA, celebrado en Sevilla en marzo de 2007.

Correspondencia: Dr. E. Márquez Contreras. Puerto, 7, 6.º dcha. 21003 Huelva. España. Correo electrónico: emarquezc@papps.org

Manuscrito recibido el 8-1-2007. Manuscrito aceptado para su publicación el 25-6-2007.

Introducción

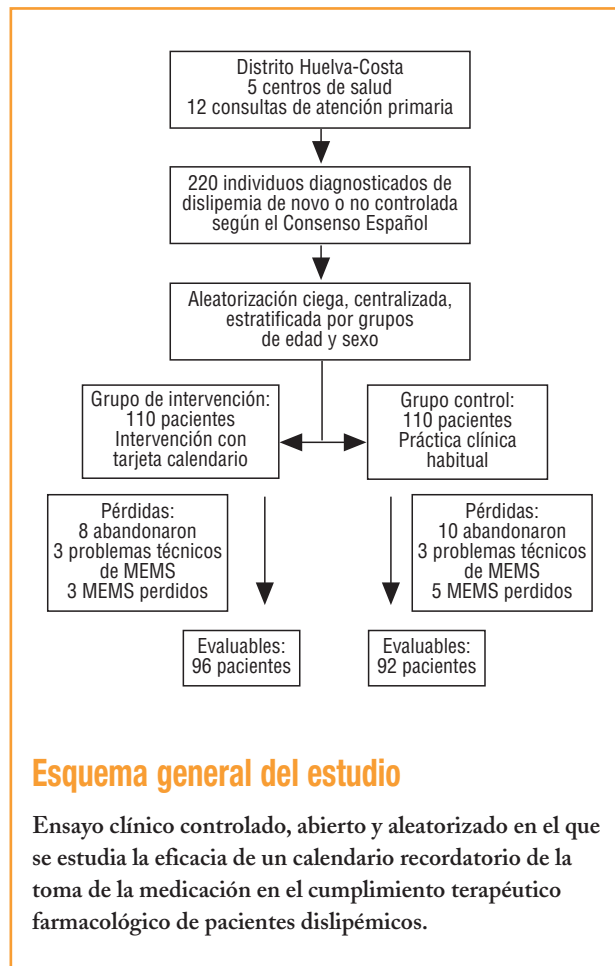
La falta de control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y entre ellos las dislipemias, alcanza una magnitud muy relevante en España¹. Entre las diferentes causas de la falta de control entre los pacientes dislipémicos que tienen indicación de tratamiento farmacológico hipolipemiante destacan dos, por una parte la inercia clínica profesional o fallos del médico en la iniciación o mantenimiento del tratamiento cuando están indicados² y, por otra, el incumplimiento del tratamiento farmacológico por parte del paciente³. En la práctica las causas más frecuentes por las que el paciente no toma la medicación o abandona el tratamiento son los olvidos y que el médico le retire la medicación hipolipemiante, al estar controladas las cifras de lípidos.

La observancia, o cumplimiento, puede definirse como 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. El paciente sigue estas normas y consejos tras una decisión completamente razonada, con lo que se abandona las connotaciones de sumisión que esto implicaba para él³. La magnitud del incumplimiento del tratamiento farmacológico hipolipemiante es un tema escasamente estudiado en España, que oscila entre el 22,9% y el 46,7%⁴⁻¹¹, similar a otros países¹²⁻¹⁶; esto nos indica que, de cada 10 individuos, entre 3 y 5 dejan de tomar al menos 6 comprimidos en un tratamiento de 30 días. Por otra parte, al valorar los estudios que investigan específicamente estrategias de intervención para mejorar el cumplimiento, la escasez que ofrece la literatura médica en España es igualmente relevante^{4,8,10,11}, e incluso las intervenciones evaluadas en general tenían escaso impacto en el cumplimiento¹⁷. Por ello es prioritario conocer diferentes aspectos del cumplimiento del tratamiento hipolipemiante en nuestra población. El objetivo principal del estudio fue comprobar la eficacia de la intervención mediante un calendario recordatorio de la toma de medicación en el cumplimiento terapéutico de las dislipemias medido con monitores electrónicos MEMS (*monitors events medication systems*).

Métodos

Ensayo controlado, aleatorizado, abierto en el que se incluyó a individuos diagnosticados de dislipemias, seleccionados por 12 investigadores, médicos de familia, de 5 centros de salud del Distrito Huelva-Costa.

Se calculó el tamaño muestral necesario¹⁸ para estudios que obtienen como resultados principales proporciones y necesitan de un análisis mediante contraste bilateral. Se consideró de valor clínico observar diferencias del 25% de cumplimiento entre ambos grupos¹¹, una prevalencia de cumplimiento estimada de



un 65% en el grupo de control y del 90% en el grupo de intervención.

El período de reclutamiento fue de 6 meses (enero a junio de 2006), con una duración de 6 meses para cada paciente. El total de sujetos incluidos fue 220, todos ellos diagnosticados de dislipemia según los criterios del Consenso Español para el control de las hipercolesterolemias¹⁹.

La asignación fue aleatoria y estratificada por edad y sexo a uno u otro grupo. La aleatorización fue ciega y se realizó por tablas de números aleatorios. Se evaluó si al inicio del estudio los grupos eran comparables o no.

Se establecieron dos grupos:

1. Grupo de control (GC): 110 pacientes, que recibieron la intervención que habitualmente su médico de familia aplica en el manejo del paciente dislipémico.
2. Grupo de intervención (GI): 110 pacientes que recibieron de forma añadida una intervención controlada, la tarjeta calendario, que recibieron en su domicilio antes de los 10 días. La tarjeta calendario consta de dos caras. En la portada aparece un calendario con un hueco para cada día del mes, donde el paciente anotaba una cruz en el hueco del día tras tomar la medicación hipolipemiante. En la contraportada se le recuerda la fecha de las próximas visitas, se dan diferentes recomendaciones sobre el tratamiento y hay un espacio para anotar las cifras lipídicas obtenidas, presiones arteriales y cifras objetivos de control. Se les indi-

có que deberían traer las tarjetas con las anotaciones en cada visita.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes ambulatorios de ambos sexos, de edades entre 18 y 80 años.
2. Pacientes que, para el tratamiento farmacológico de su hipercolesterolemia, tenían indicación de hipolipemiantes en monodosis.
3. Pacientes que otorgaron su consentimiento a participar en este estudio.
4. Pacientes que precisaron tratamiento farmacológico hipolipemiente, en función de los FRCV que presentaron, según la pauta recomendada por el Consenso Español¹⁹, similar a las guías del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP) para el control de la colesterolemia²⁰. Todos los pacientes habían seguido previamente tratamiento dietético durante al menos 3 meses. Por consiguiente, se incluyó a pacientes con menos de 2 FRCV que presentaron cifras de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 190 mg/dl, pacientes con 2 o más FRCV con cifras de cLDL > 160 mg/dl y pacientes con enfermedad coronaria o equivalentes coronarios con cifras de cLDL > 130 mg/dl. Se consideraron FRCV para tomar la decisión del inicio del tratamiento farmacológico los recomendados por el Consenso.

Los criterios de exclusión fueron: *a)* pacientes que al inicio del estudio precisaban para el control de sus cifras lipídicas de dos o más fármacos hipolipemiantes; *b)* hipercolesterolemia secundaria; *c)* mujeres embarazadas o lactantes; *d)* pacientes cuya situación patológica pudiera interferir con el desarrollo del estudio; *e)* pacientes participantes en otros estudios de investigación, y *f)* pacientes que tuvieran un conviviente que tomara el mismo hipolipemiente.

Los criterios de retirada del estudio fueron: *a)* efecto terapéutico inadecuado que requería aumentar en más del 20% el número de visitas programadas; *b)* el paciente decide no continuar en el estudio; *c)* el investigador consideró que la salud del paciente se ve afectada por efectos adversos o enfermedades concomitantes que han aparecido tras su inclusión en el estudio, y *c)* tras la inclusión, el paciente no colabora o incumple el seguimiento.

Seguimiento y plan de trabajo

Se efectuaron 3 visitas, la visita de inclusión y 2 visitas programadas en el centro de salud en las semanas 12 y 24.

En la visita de inclusión se realizó en la consulta a demanda, confirmando los criterios de inclusión y exclusión. Se informó al paciente oralmente y por escrito y se le solicitó el consentimiento informado. Se realizó la historia clínica que incluyó: anamnesis, exploración física y valoración de parámetros bioquímicos, que incluía colesterol total, cLDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos.

Se prescribió la primera 3 recetas del hipolipemiente en monodosis y tras la cena. El paciente adquirió la medicación hipolipemiente en la farmacia y la aportó posteriormente al investigador. Se extrajeron los *blisters* de su caja y se recortó cada comprimido de su envase original para introducirlo en el MEMS. Se introdujeron 28 comprimidos en la visita inicial, y el paciente debía ir rellenando el MEMS cada 28 días en el momento de la toma de un comprimido, tal y como se lo adiestró. Se entregó el MEMS al paciente y se le explicó que cada día abriera el tapón del contenedor, tomara la medicación y, a continuación, lo cerrara. Se introdujo el prospecto del hipolipemiente en el contenedor y en su exterior se escribió el nombre del fármaco introducido.

Se concertó nueva cita en el centro de salud a las 12 semanas. Se le dio el impreso de solicitud de analítica, que debería realizarse 7 días antes de la siguiente cita. Posteriormente este paciente pasaba al protocolo de aleatorización.

En la segunda visita se interrogó sobre el uso del MEMS y la posible aparición de efectos secundarios. Se informó sobre los resultados de la analítica realizada. En el caso de no conseguir los objetivos terapéuticos recomendados por el Consenso, se aumentó la dosis del hipolipemiente recomendado en monodosis, según la práctica habitual del médico. Se prescribió 3 recetas del fármaco indicado. Se concertó nueva cita en el centro de salud a las 12 semanas. Se le dio el impreso de solicitud de analítica, que debía realizarse 7 días antes de la última visita.

La visita final tuvo lugar a las 24 semanas con contenidos similares a la visita de las 12 semanas, y se recogió el MEMS.

Mediciones principales

Se utilizó como método de certeza para valorar el cumplimiento el recuento mediante los MEMS (Aardex, Suiza), asumiendo que cada vez que el paciente abría el contenedor tomaba la medicación. Se calculó el tanto por ciento medio de cumplimiento (PC) según la fórmula:

$$PC = \frac{N.º \text{ total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{N.º \text{ total de comprimidos que debería haber consumido}} \times 100$$

De forma similar se calculó el tanto por ciento medio de días en los que el paciente tomó un comprimido (PCD). Para las determinaciones bioquímicas se obtuvieron muestras de sangre siguiendo técnicas de laboratorio.

Análisis estadístico

La comparabilidad de los grupos se valoró al inicio del estudio en función de edad, sexo, tiempo de diagnóstico, número de enfermedades, número de comprimidos consumidos, dislipemia de nuevo diagnóstico, cifras lipídicas iniciales, tiempo de evolución de la dislipemia, hipolipemiantes tomados antes de iniciar el estudio, variables que podrían influir en el cumplimiento. Se calculó mediante los MEMS el porcentaje medio de dosis tomadas (PC), el porcentaje medio de días en los que se tomaba correctamente una dosis diaria (PCD), el porcentaje de cumplidores general (se consideró cumplidor al individuo cuyo PC estaba entre el 80 y el 110%), el porcentaje de cumplidores (PCD, 80-110%), de días que tomaban la medicación en el horario correcto (21-22 horas), y la cobertura terapéutica o tiempo durante el cual el paciente está cubierto terapéuticamente con efecto hipolipemiente suponiendo un efecto del hipolipemiente de 24 horas. Se calculó las medias de los diferentes parámetros lipídicos y sus descensos medios. Se calculó el grado de control de las dislipemias, según el grado de consecución de los objetivos terapéuticos recomendados por el Consenso¹⁹ (cLDL < 160 mg/dl en pacientes con menos de 2 FRCV; cLDL < 130 mg/dl en pacientes con 2 o más FRCV, y cLDL < 100 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria o equivalentes coronarios). Se calculó la reducción del riesgo absoluto (RRA = diferencia entre el porcentaje de incumplidores en el GI y en el GC), la reducción del riesgo relativo (RRR = RRA dividido por el porcentaje de incumplidores en el GC) y el número de pacientes que se necesita tratar para evitar un incumplimiento (NNT = 1/RRA).

Todas las variables se calcularon y compararon de forma general y por grupos de intervención. Se utilizó la base de datos Paradox 3.5 y el paquete estadístico SPSS 11.5 para Windows. Se reali-

zaron controles de validación. Se utilizó los tests de la χ^2 , la t de Student y Mc Nemar para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas para datos apareados y no apareados. Se realizó un análisis de la variancia para la comparación entre los 3 grupos de cumplimiento. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se calcularon los intervalos de confianza del 95%.

El estudio fue aprobado por el comité de Investigación del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes por escrito y se siguió las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica para este tipo de estudio.

Resultados

Se analizó a 188 sujetos (el 85,45% de la muestra); se excluyó a 32 pacientes por no tener ninguna medición del recuento de comprimidos, cuyas causas fueron en 18 casos porque abandonaron el estudio de forma voluntaria sin utilizar los MEMS, 6 MEMS presentaron problemas técnicos de lectura y 8 pacientes perdieron los MEMS.

En la muestra había 76 (40,43%) varones y 112 (59,57%) mujeres, con una media de edad general de $60,62 \pm 11$ años. El GI lo componían 96 individuos (36 varones; 37,5%) (media de edad, $60,3 \pm 11$ años), y el GC, 92 (40 varones; 43,4%) (media de edad, $60,9 \pm 11$ años). Ambos grupos no diferían en edad, sexo, dislipemia de nuevo diagnóstico, número de enfermedades, número de comprimidos consumidos o cifras lipídicas iniciales, tiempo de evolución de la dislipemia ni otras variables. En la tabla 1 se presentan las características basales de todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio.

Fueron incumplidores al final del seguimiento el 26,55% (intervalo de confianza [IC], $\pm 6,3\%$) de la muestra; el 10,5% $\pm 11\%$ (IC, $\pm 6,1\%$) en el GI y el 42,6% $\pm 12\%$ (IC, $\pm 10,1\%$) en el GC, con diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0,001$) (tabla 2). El resto de las variables

TABLA 1
Características de los pacientes incluidos en el estudio

| | Grupo de intervención (n = 110) | Grupo de control (n = 110) | p |
|---|------------------------------------|-------------------------------|----|
| Edad (años) | 60,4 \pm 11 | 60,8 \pm 11 | NS |
| Varones | 37,4% | 42,7% | NS |
| Enfermedades presentadas | 2,48 \pm 1,3 | 2,58 \pm 1,3 | NS |
| Comprimidos consumidos | 3,3 \pm 2,3 | 2,58 \pm 2,1 | NS |
| Índice de Quetelet inicial | 29,6 \pm 5 | 28,3 \pm 3 | NS |
| Finalizan todas las visitas | 73,6% | 73,6% | NS |
| Dislipemia de novo | 47,3% | 45,4% | NS |
| Tiempo de evolución de la dislipemia | 3,7 \pm 2,3 | 3,5 \pm 2,4 | NS |
| En tratamiento previo al inicio del estudio con hipolipemiantes | 35,4% | 34,5 | NS |
| Efectos adversos | 3,3% | 3,6% | NS |
| Aumento de dosis hipolipemiantes | 3,6% | 7,3% | NS |

NS: sin significación estadística.
Resultados expresados en medias \pm desviación estándar o porcentajes.

TABLA 2
Diferentes variables de cumplimiento obtenidas mediante el análisis de los monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS). Resultados por grupos de aleatorización

| | Grupo de intervención (n = 96) | Grupo de control (n = 92) | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------|---------|
| Dosis prescritas (n) | 167,7 \pm 35 | 173,2 \pm 27 | NS |
| Intervalo más corto entre tomas de medicación (h) | 5,8 \pm 6 | 5,3 \pm 5 | NS |
| Intervalo más largo entre tomas de medicación (h) | 156,3 \pm 188 | 183,1 \pm 268 | NS |
| Porcentaje de dosis tomadas | 92% ($\pm 5,42\%$) | 84% ($\pm 7,49\%$) | < 0,05 |
| Porcentaje de días correctos en el cual tomó una dosis | 86% ($\pm 6,94\%$) | 81,3% ($\pm 7,96\%$) | < 0,05 |
| Porcentaje de horario correcto | 81,5% (7,76%) | 76,5% ($\pm 8,66\%$) | < 0,05 |
| Porcentaje de cobertura terapéutica hipolipemiente | 91,7% ($\pm 5,51\%$) | 86,2% ($\pm 7,04\%$) | < 0,05 |
| Porcentaje de incumplidores por MEMS | 10,5% ($\pm 6,1\%$) | 42,6% ($\pm 10,1\%$) | < 0,001 |

NS: sin significación estadística.
Resultados expresados en medias \pm desviación estándar y medias del porcentaje (\pm intervalo de confianza).

TABLA 3
Concentraciones medias de los diferentes parámetros lipídicos (mg/dl) y sus descensos medios entre el inicio y el final, por grupos de intervención

| | Grupo de intervención | Grupo de control | p |
|---|-----------------------|------------------|----|
| Colesterol total | | | |
| Al inicio | 265,84 \pm 44 | 262,43 \pm 38 | NS |
| Al tercer mes | 197,18 \pm 31 | 214,49 \pm 36 | NS |
| Al final | 194,12 \pm 34 | 213,52 \pm 37 | NS |
| Triglicéridos | | | |
| Al inicio | 139,6 \pm 62 | 148,6 \pm 63 | NS |
| Al tercer mes | 117,29 \pm 46 | 104,51 \pm 41 | NS |
| Al final | 120,65 \pm 69 | 103,99 \pm 47 | NS |
| Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad | | | |
| Al inicio | 54,75 \pm 11 | 57,15 \pm 14 | NS |
| Al tercer mes | 54,78 \pm 11 | 58,35 \pm 14 | NS |
| Al final | 56,51 \pm 12 | 58,75 \pm 14 | NS |
| Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad | | | |
| Al inicio | 184,71 \pm 41 | 183,98 \pm 41 | NS |
| Al tercer mes | 116,18 \pm 29 | 138,67 \pm 35 | NS |
| Al final | 116,07 \pm 32 | 137,88 \pm 33 | NS |

NS: sin significación estadística.
Resultados expresados en medias \pm desviación estándar.

de cumplimiento medidas mediante los MEMS se observan en las tablas 2 y 3.

La media del porcentaje de cumplimiento al final del seguimiento fue del 88,1% (IC, $\pm 4,6\%$) de forma general, el 92% (IC, $\pm 5,4\%$) en el GI y el 84% (IC, $\pm 7,4\%$) en el GC ($p < 0,05$) (tabla 2).

En la tabla 3 se observan las cifras de los diferentes parámetros lipídicos obtenidas al inicio, al tercer mes y al final del estudio. No hay diferencias en los diferentes parámetros lipídicos al inicio y al final del estudio entre ambos grupos. Los descensos en las cifras de colesterol total, triglicéridos y cLDL fueron significativos en ambos grupos,

TABLA 4 Reducciones medias de los diferentes parámetros lipídicos entre el inicio y el final, por grupos de intervención

| | Grupo de intervención (n = 96) | | Grupo de control (n = 92) | | p* |
|---------------------|--------------------------------|--------|---------------------------|--------|--------|
| | Descenso medio (mg/dl) | p | Descenso medio (mg/dl) | p | |
| CT, inicial-final | 71,72 ± 39 | < 0,01 | 48,92 ± 47 | < 0,01 | < 0,01 |
| TG, inicial-final | 18,95 ± 44 | < 0,05 | 44,61 ± 47 | < 0,05 | < 0,05 |
| cHDL, inicial-final | -1,7 ± 7 | NS | -1,6 ± 11 | NS | NS |
| cLDL, inicial-final | 68,64 ± 41 | < 0,01 | 46,1 ± 55 | < 0,05 | < 0,05 |

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; NS: sin significación estadística; TG: triglicéridos totales.

*Diferencias estadísticas en los descensos entre ambos grupos (intergrupos). Resultados expresados en medias ± desviación estándar.

y hubo diferencias significativas con mayores descensos del colesterol total y el cLDL en el GI y de los triglicéridos en el grupo control (tabla 4).

El porcentaje de pacientes controlados en todos los parámetros lipídicos, siguiendo los objetivos terapéuticos del Consenso Español, fue del 19,2% en el GI (IC, ±7,8%) y el 13,2% en el GC (IC, ±6,9%) (p = NS). El colesterol total controlado fue del 66,7% (IC, ±9,4%) en el GI y el 41,2% (IC, ±10%) en el GC (p < 0,01). El cLDL controlado según el riesgo cardiovascular fue el 41,2% de los individuos del GI y el 35,8% en el GC (p = NS). Los triglicéridos estaban controlados en el 93,8% y el 96,1%, respectivamente, y el cHDL en el 78,4% y el 88,2% (p = NS).

La RRA fue del 32,1%, la RRR del 75,35% y el NNT de 3,1 pacientes.

Discusión

Este estudio es el primero en España que utiliza como método de medida del cumplimiento terapéutico con hipolipemiantes los MEMS. Los MEMS nos permiten estudiar el porcentaje total de tomas que realiza el paciente durante el seguimiento, el porcentaje de dosis que ha tomado, el porcentaje de días correctos en los que ha tomado la medicación, el porcentaje de tomas que ha realizado en el horario prescrito, los diferentes patrones de cumplimiento, la cobertura terapéutica o el horario de la toma.

El incumplimiento observado en nuestro estudio fue del 26,55% de la muestra, con diferencias entre ambos grupos de intervención, y queda demostrada la eficacia de la intervención mediante el calendario recordatorio de la toma de medicación hipolipemiente en la mejora del cumplimiento en las dislipemias, que puede ser una herramienta idónea para ayudar a nuestros pacientes a evitar los olvidos de la toma de medicación. El incumplimiento observado en el grupo de control fue importante, en este grupo el 42,6% de los dislipémicos dejan de tomar al menos 6 comprimidos durante cada uno de los meses de duración del estudio. En otros ensayos clínicos realizados en España, en

los que se mide el cumplimiento mediante recuento de comprimidos, Jover et al⁸, en Alcoy, han observado un porcentaje de incumplimiento del 25,6%, y Márquez et al^{4,10,11}, en la provincia de Huelva, del 22,9%, el 28,7% y el 22,9%, y fuera de España, el 49,2% en el Lipid Research Clinics¹² y el 19% en el Helsinki Heart Study¹³. En estudios longitudinales el incumplimiento fue mayor, Piñeiro et al^{5,6} observaron un 46,7%, y García Navarro et al⁹, un 45%. Fuera de España, Avorn et al²¹ observaron el 48% de incumplimiento, y Cheng et al²², mediante MEMS, observaron un porcentaje de dosis tomadas de estatinas a los 6 meses del 95%.

En la actualidad hay una línea de investigación mundial del estudio del cumplimiento y de la persistencia del tratamiento mediante los datos del registro de prescripciones adquiridas en la farmacia del sistema de salud local. En este sentido Perreault et al¹⁴ observaron una persistencia del tratamiento inicial con estatinas del 67% a los 6 meses que descendió al 39% a los 3 años, y Caspard et al¹⁵, el 80 y el 61%, respectivamente, e incluso Perreault et al¹⁴ observaron diferencias entre distintas estatinas, y otros autores, entre estatinas y otros hipolipemiantes²³, aunque otros difieren²⁴. Blackburn et al¹⁶ observaron que, tras un primer evento cardiovascular, al año el 60,3% de los pacientes continuaban con el tratamiento hipolipemiente, a los dos años, el 53,7%, y a los 5 años, el 48,8%, y Kopjar et al²⁵ informaron el 71% a los 18 meses en prevención secundaria y un porcentaje de días correctos del 78% mediante MEMS.

En España se ha estudiado diferentes estrategias que han demostrado su eficacia en la mejora del cumplimiento hipolipemiente y parcialmente en el descenso de los parámetros lipídicos. Jover et al⁸ analizaron una técnica educativa de carácter mixto, informativa oral más refuerzo escrito en el curso de una entrevista clínica motivacional en dos sesiones de aproximadamente media hora cada una, con un seguimiento de 9 meses. Márquez et al^{4,10,11} estudiaron otras intervenciones diferentes, como la educación sanitaria mediante una sesión grupal inicial con recordatorio postal al mes y a los 3 meses, con un seguimiento de 4 meses⁴; el uso de una tarjeta sanitaria donde se anotaba los resultados de los diferentes parámetros lipídicos obtenidos en cada visita, las cifras objetivos de control en cada paciente y la automedición del cumplimiento por parte del paciente, con un seguimiento de 6 meses¹⁰, y una intervención telefónica a los 15 días, 2 y 4 meses con el objetivo de recordar las citas y estimular el cumplimiento. Otros estudios fuera de España, con pequeñas muestras, como el realizado por Faulkner et al²⁶, confirman la eficacia del se-

Lo conocido sobre el tema

- La magnitud del incumplimiento del tratamiento farmacológico de las dislipemias en España es relevante, entre el 22,9% y el 46,7%.
- Las estrategias que han demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico de las dislipemias en España han sido las técnicas educativas mixtas, oral y escrita en el entorno de una entrevista clínica, el uso de una tarjeta de control del dislipémico, una sesión grupal de educación sanitaria con refuerzo postal y la intervención telefónica.
- Fuera de España han demostrado su eficacia el uso de hipolipemiantes en monodosis, el seguimiento pormenorizado telefónico de las citas y diferentes intervenciones del farmacéutico.

Qué aporta este estudio

- El uso de los monitores electrónicos de control de la medicación como técnica innovadora de medición del cumplimiento terapéutico.
- El 42,6% de los pacientes del grupo de control (similar a la práctica clínica) son incumplidores; dejan de tomar más de 6 comprimidos en cada uno de los 6 meses del estudio.
- La intervención mediante una tarjeta calendario recordatoria de la toma de la medicación es una medida eficaz para mejorar el cumplimiento y el grado de control de las dislipemias, además de barata. El NNT de esta intervención es de 3,1 pacientes para evitar un incumplimiento.
- La relevancia observada de inercia clínica profesional. Hay un alto porcentaje de dislipémicos cumplidores con mal control de su dislipemia y que si no fuese por la inercia clínica, podrían haberse beneficiado en mayor medida.

guimiento telefónico pormenorizado; Brown et al²⁷ demuestran que una dosis de hipolipemiantes mejora el cumplimiento respecto a dos dosis; Vrijens et al²⁸ y Lee et al²⁹ mejoraron el cumplimiento del tratamiento mediante un programa de cuidados farmacéuticos, y Burke et al³⁰ mejoraron el cumplimiento dietético en pacientes con dislipemias que manifestaban incumplir con la dieta. En diferentes estudios prospectivos, se observó diferentes barreras relacionadas con el incumplimiento. Así, el precio de los hipolipemiantes se relaciona con el incumplimiento

to³¹, el cambio de la estatina inicialmente prescrita³², la falta de seguimiento en los primeros 3 meses tras iniciar el tratamiento hipolipemiente o la falta de una analítica lipídica³³ o el uso de marcas no preferidas de hipolipemiantes respecto a marcas preferidas o genéricos³⁴.

La relevancia clínica observada en nuestro estudio ha sido importante al obtenerse una RRA del 32,1%. Asimismo, se considera relevante obtener una RRR mayor que el 50% y un NNT menor de 10 aporta un gran beneficio. Nosotros observamos una RRR del 75,35% y el NNT fue 3,1 pacientes. Por consiguiente, el esfuerzo necesario para evitar un incumplimiento con la intervención estudiada es pequeño; es decir, si se trata con dicha intervención a 3,1 pacientes, se evitaría un incumplimiento.

La relevancia clínica de los ensayos clínicos españoles ofrece también resultados importantes, de forma similar al observado en nuestro estudio. Jover et al⁸ obtienen un NNT de 4 y Márquez et al^{4,10,11}, de 4,03, 3,4 y 3,43.

Al analizar los efectos de la intervención en los diferentes parámetros lipídicos y el grado de control de las dislipemias, se observa que hay un descenso significativo de colesterol total, triglicéridos y cLDL en ambos grupos, y el descenso del colesterol y el cLDL es mayor en el grupo de intervención. Asimismo, el grado de control del colesterol total fue superior de forma significativa en el grupo de intervención. Al valorar el grado de control se observa que en el grupo de intervención el porcentaje de cumplidores fue del 89,5%; sin embargo, el porcentaje de control del cLDL fue del 41,2% y los investigadores incrementaron la dosis de hipolipemiantes a los 3 meses tras valorar la analítica en el 1,9% y el 10% en el grupo de intervención y de control, respectivamente. Hoy en día, ante fármacos hipolipemiantes tan eficaces es inexplicable esta falta de control y menos en un estudio de investigación, aunque sea en la práctica clínica y con decisiones que toma el investigador. Evidentemente otros factores, además del incumplimiento, intervienen en esta falta de control. Un problema que abarca al tratamiento de las enfermedades crónicas es la inercia clínica profesional, aspecto que sucede en este estudio. Posiblemente la inercia afecte de forma más importante a los pacientes del grupo de intervención, que son más cumplidores y que podrían haber obtenido mejores resultados si sus médicos hubieran incrementado las dosis de los hipolipemiantes prescritos en una mayor proporción.

En el estudio de Jover et al⁸ no se observó diferencias entre los grupos de intervención y control de ningún parámetro lipídico, mientras que Márquez et al⁴, en un estudio, sólo observaron diferencias en las concentraciones de los triglicéridos plasmáticos y, en otro¹¹, observaron diferencias en los descensos de CT y cLDL en el GI y en el grado de control general y control de cLDL. Fuera de España, Benner et al³⁵ observaron la relación entre incumplimiento y menor descenso de cLDL.

Al analizar la validez y los sesgos del estudio, no se ha observado diferencias entre ambos grupos en variables que

podrían influir en el cumplimiento y se han cumplido los criterios para valorar su validez y que recomienda Haynes et al. El diagnóstico de la dislipemia ha sido correcto y se han seguido las recomendaciones de tratamiento del Consenso Español¹⁶. El método de medida en el estudio, los MEMS, es recomendado por la escuela canadiense de la Universidad de McMaster por sus buenos indicadores de validez. La metodología ha sido correcta, ya que la recomendación es un ensayo clínico aleatorizado, en el que se compruebe la comparabilidad inicial de ambos grupos y se valore los resultados sobre el cumplimiento y sobre la enfermedad (parámetros lipídicos), con un seguimiento de más del 80% de los individuos durante 6 meses y con un cálculo final de la magnitud de la relevancia clínica mediante la RRR, la RRA y los NNT. Tan sólo las posibles limitaciones conocidas del uso de los MEMS, menores que con otros métodos de medida, y el conocido efecto de poder ser en sí mismo una estrategia para favorecer el cumplimiento podrían influir levemente en los resultados. Entre sus limitaciones se observa infrecuentes problemas técnicos de los registros que impiden su evaluación posterior, su coste (que limita en la práctica su uso en el campo de la investigación), la falta de garantía de la asociación entre la apertura del MEMS y la toma de la medicación, la posibilidad de manipulación del MEMS y la posibilidad de tener un efecto Hawthorne en los pacientes, la mayoría de ellos evitables con la adecuada información sobre su uso a los pacientes.

Como utilidad práctica de los resultados, hay que considerar que esta intervención podría ser aplicable en la práctica habitual, ya que mejora el cumplimiento terapéutico hipolipemiente y el coste de las tarjetas es de 0,05 euros cada una y esta intervención podría centrarse en pacientes no cumplidores y no controlados.

Como línea futura de investigación se recomienda realizar estudios que analicen las causas del incumplimiento del tratamiento hipolipemiente y la investigación en busca de diferentes estrategias de intervención a largo plazo, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico, estudiando la persistencia en el tratamiento en prevención primaria y secundaria.

Agradecimientos

Agradecemos a los siguientes profesionales que han participado como investigadores de campo en el estudio ECALCUM: Miguel García León, Juan Luis Hinojosa Gallardo, José Bueno Vázquez, Centro de Salud Casa del Mar; Manuel Contreras Rodríguez, Centro de Salud Lepe; Rafael Segovia Brome, C.S. Molino de la Vega, y Javier Ferraro García, Centro de Salud la Orden.

Bibliografía

- Rodríguez Roca G, Llisterrí JL, Barrios V, Alonso Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Grado de control de las dislipemias en los pacientes dislipémicos españoles atendidos en atención pri-

maria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscleros*. 2006; 18:226-38.

- García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pinto X, Noguea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3:1-12.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Márquez Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento. *FMC*. 2001;8:558-73.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, López de Andrés M, Corés Prieto E, López Zamorano JM, Moreno García JP, et al. Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria. *Aten Primaria*. 1998;22:79-84.
- Piñero F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulínica y dislipemias. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:565-7.
- Piñero F, Gil V, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria*. 1998;21:425-30.
- Mora C, Gil VF, Tortajada JL, Cerdá V, Merino J. Las fases de cambio conductual como método indirecto en la valoración del incumplimiento terapéutico en las dislipemias. *Med Clin (Barc)*. 2001;116 Supl 2:131-6.
- Jover JL, Gil VF, Tortajada JL, Mora C, Giner C, Merino J. Efecto de la entrevista motivacional sobre la cumplimentación de la terapéutica farmacológica en pacientes con dislipemia. *Med Clin (Barc)*. 2001;116 Supl 2:137-40.
- García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemias. *Med Clin (Barc)*. 2001;116 Supl 2:141-6.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ. Eficacia de una tarjeta sanitaria en el cumplimiento terapéutico de las dislipemias. 7.ª Reunión Nacional de la Asociación de la Sociedad Española de hipertensión y Liga Española para la Lucha contra la HTA. Torremolinos, 2001. Libro Abstracts. Hipertensión; 2001.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Corchado Albalat Y, Chaves González R, Grandio A, Losada Velasco C, et al. Eficacia de la llamada telefónica en el cumplimiento terapéutico de las dislipemias. *Aten Primaria*. 2004;33:443-50.
- Lipid Research Clinics. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results II. The relationships of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. The effect of poor compliance and treatment side effects on sample size requirements in randomized clinical trials. *J Biopharm Statist*. 1994;4:223-32.
- Maenpää H, Heinonen OP, Manninen V. Medication compliance and serum lipid changes in the Helsinki Heart Study. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:409-15.
- Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:667-74.
- Casparid H, Chan AK, Walker AM. Compliance with a statin treatment in a usual-care setting: retrospective database analysis over 3 years after treatment initiation in health maintenance organization enrollees with dyslipidemia. *Clin Ther*. 2005;27:1639-46.
- Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1035-43.
- Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interven-

- tions to improve drug adherence in patents with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy*. 2003;23:80-7.
18. 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.
 19. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la Colesterolemia en España, 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscleros*. 2000;12:125-52.
 20. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
 21. Avorn J, Monette J, Lanour A, Horda PHD, Bohn L, Monane M, et al. Persistencia en el uso de medicaciones hipolipemiantes. *JAMA (ed esp)*. 1998;7:390-6.
 22. Cheng CW, Woo KS, Chan JC, Tomlinson B, You JH. Association between adherence to statin therapy and lipid control in Hong Kong Chinese patients at high risk of coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:528-35.
 23. Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride JE. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: evidence from Regie de l'Assurance Maladie du Quebec data. *Am Heart J*. 2006;152:164-9.
 24. Valdez CA, Ulrich H. Similar medication compliance and control of dyslipidemia with simvastatin or atorvastatin in a staff-model HMO medical clinic. *J Manag Care Pharm*. 2005;11:499-504.
 25. Kopjar B, Sales AE, Pineros SL, Sun H, Li YF, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in veterans administration male population. *Am J Cardiol*. 2003;92:1106-8.
 26. Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2000;20:410-6.
 27. Brown BG, Bardsley J, Puolin D. Moderate dose, three drug therapy with niacin, lovastatin and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1997;80:111-5.
 28. Vrijens B, Belmans A, Matthys K, De Klerk E, Lesaffre E. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2006;15:115-21.
 29. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:2614-6.
 30. Burke LE, Dunbar-Jacob J, Orchard TJ, Sereikaa SM. Improving adherence to a cholesterol-lowering diet: a behavioral intervention study. *Patient Educ Couns*. 2005;57:134-42.
 31. Gibson TB, Mark TL, Axelsen K, Baser O, Rublee DA, McGuigan KA. Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures. *Am J Manag Care*. 2006;12 Suppl 12:11-9.
 32. Thiebaud P, Patel BV, Nichol MB, Berenbeim DM. The effect of switching on compliance and persistence: the case of statin treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11:670-4.
 33. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med*. 2006;166:332-7.
 34. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3:13-23.
 35. Benner JS, Pollack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1468-75.